

2013

# MODRÁ KNIHA

## ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

**17. vydání**



Platnost od 1. 8. 2013

**NEPLATNÉ**

**NEPLATNÉ**

# **MODRÁ KNIHA**

## **ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI**

**17. vydání**

**Česká  
onkologická  
společnost ČLS JEP**

**2013**

NEPLATNÉ

**Modrá kniha České onkologické společnosti**

**Vydal:** Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, [www.mou.cz](http://www.mou.cz)

**Sazba a tisk:** KAPCZ, s.r.o., Cupáková 6, 621 00 Brno, [www.kapcz.cz](http://www.kapcz.cz)

© Masarykův onkologický ústav, 2013

**ISBN 978-80-86793-26-9**

## VEDOUCÍ AUTORSKÉHO TÝMU

**prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.**

*Masarykův onkologický ústav, Klinika komplexní onkologické péče, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno*

## SPOLUAUTOŘI

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D.

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA

prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.

MUDr. David Belada, Ph.D.

doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

doc. MUDr. Marián Hajdúch, CSc.

MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

MUDr. Jana Kleinová

RNDr. Daniel Klimeš

MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.

MUDr. Michaela Matoušková

MUDr. Zdeněk Mechl

doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D.

MUDr. Markéta Palácová

MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.

prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.

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

prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc, dr. h. c.

MUDr. Mária Zvaríková

## PRACOVNÍ SKUPINA PRO RENÁLNÍ KARCINOM

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.

MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.

MUDr. Kateřina Kubáčková

MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.

MUDr. Alexandr Poprach

doc. MUDr. Igor Puzanov, Ph.D.

MUDr. Hana Šiffnerová

MUDr. Jiří Tomášek

MUDr. Milada Zemanová

## PRACOVNÍ SKUPINA NUTRIČNÍ PÉČE V ONKOLOGII

MUDr. Petr Beneš

MUDr. Petra Holečková

Lenka Krčmová

MUDr. Viktor Maňásek

MUDr. Denisa Musilová

MUDr. Gabriela Pazdrová

MUDr. Monika Sállová

MUDr. Milana Šachlová, CSc. et Ph.D.

doc. MUDr. Miroslav Tomáška, CSc.

## **PRACOVNÍ SKUPINA PRO KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM**

prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.  
prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.  
MUDr. Igor Kiss, Ph.D.  
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.  
MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA

prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc.  
MUDr. Jiří Tomášek  
prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA  
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.  
prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

## **PRACOVNÍ SKUPINA PRO GIT KROMĚ CRC**

MUDr. Beatric Bencsíková  
MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.  
MUDr. Petr Karásek

MUDr. Radka Obermannová  
MUDr. Jiří Tomášek

## **PRACOVNÍ SKUPINA PRO PALIATIVNÍ PÉČI**

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

MUDr. Marek Sochor

Vážení přátelé, kolegyně a kolegové,

představujeme vám již sedmnácté vydání Modré knihy, doporučených farmakoterapeutických postupů v klinické onkologii. Jak je obvyklé, kniha je rozšířená a inovovaná.

Financování onkologické léčby je stále složitější, peněz je méně a přitom přicházejí nové léky a léčebné postupy. Peníze na biologickou léčbu stále nejdou za pacientem, ale formou celkového balíčku na zdravotnická zařízení. Pacienti mají svobodnou volbu lékaře, vybírají si pracoviště, kde chtějí být léčeni, a tato situace není plátcí péče dostatečně zohledňována. Nedošlo k reformě zdravotních pojišťoven, stále platíme zdravotní daň jen s minimální možností komerčního připojištění. I nadále odmítáme v onkologické péči nadstandardy jako eticky nepřijatelné.

Přes všechny uvedené problémy, které se za poslední rok spíše zhoršily, se domnívám, že můžeme našim onkologicky nemocným hodně pomoci a ve většině případů postupovat podle svého nejlepšího svědomí a na náležité odborné úrovni.

Přeji vám hodně zdraví a také radost z vaší obtížné práce ve prospěch onkologicky nemocných.

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

NEPLATNÉ

Vážené kolegyně a kolegové,

současné vydání „Modré knihy“ má opět řadu novinek v léčebné oblasti Klinické onkologie. V podstatě pro každé vydání platí následující:

1. Modrá kniha není jen souhrn standardů v klinické onkologii dle EBM. Zajišťuje především aktuální informace o standardních léčebných postupech, ale v návaznosti na úhradová pravidla v ČR.
2. Nové léčebné modalitty jsou uváděny jen v případě, že léčivý přípravek je minimálně registrován v EU. Neregistrované přípravky v EU, i když mají EBM, nejsou uváděny.
3. Aktuální stav úhrady je na webových stránkách:  
[http:// www.vzp.cz/poskytovatele/ciselniky/hromadne-vyrabene-lecive-pripravky-a-potraviny-pro-zvlastni-lekarske-ucely#aktualni](http://www.vzp.cz/poskytovatele/ciselniky/hromadne-vyrabene-lecive-pripravky-a-potraviny-pro-zvlastni-lekarske-ucely#aktualni)  
nebo na stránkách SUKL: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>
4. Léčivý přípravek i se stanovenou úhradou nemusí být součástí tzv. „Úhradového dodatku s VZP“ ke Zvláštní smlouvě o poskytování a úhradě léčivých přípravků ve specializovaných centrech, proto je třeba si na jednotlivém pracovišti ověřit znění tohoto „Úhradového dodatku“. Pokud neexistuje, pak je možné se pokusit o mimořádnou úhradu nebo o úhradu z paušálu zdravotnického zařízení. V případě nové indikace u nasmlouvaných léků nebo nového léčivého přípravku se symbolem S je nutné doplnění do Přílohy č. 1 ke Zvláštní smlouvě.
5. Úhrada léčivého přípravku u malých pojišťoven může podléhat zvláštní dohodě se zdravotnickým zařízením. Je nutno si ověřit, zda ve vašem zdravotnickém zařízení existuje taková dohoda nebo je nutno žádat o mimořádnou úhradu nebo je možné hradit daný lék z paušálu zdravotnického zařízení.
6. Nově, od tohoto vydání, jsme začali hodnotit tzv. „Level of Evidence“ – stupně doporučení léčebných postupů. Jde o klasifikaci NCCN, jejíž popis najdete nyní u první hodnocené kapitoly, týkající se renálního karcinomu. V dalších vydáních budeme v hodnocení pokračovat u dalších diagnóz.

Děkuji celému tvůrčímu kolektivu Modré knihy za intenzivní nasazení. Vážím si toho a těším se na další spolupráci.

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

## Obsah

|                                                                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PRSU (C50).....                                                                                                       | 11  |
| 2. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BRONCHU A PLÍCE (C34) .....                                                                                           | 38  |
| 3. ZHOUBNÝ NOVOTVAR JÍCNU A GASTROEZOFAGEÁLNÍ JUNKCE (C15, C16.0) .....                                                                   | 51  |
| 4. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŽALUDKU (C16).....                                                                                                    | 55  |
| 5. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOLOREKTA (C18-20).....                                                                                               | 62  |
| 6. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŘITI A ŘITNÍHO KANÁLU (C21).....                                                                                      | 79  |
| 7. PRIMÁRNÍ NÁDORY JATER .....                                                                                                            | 80  |
| 8. ZHOUBNÝ NOVOTVAR SLINIVKY BŘIŠNÍ (C25) .....                                                                                           | 86  |
| 9. ZHOUBNÝ NOVOTVAR OVARIÍ A TUBY (C56-57) .....                                                                                          | 89  |
| 10. ZHOUBNÝ NOVOTVAR HRDLA DĚLOŽNÍHO (C53) .....                                                                                          | 96  |
| 11. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VULVY (C51).....                                                                                                     | 98  |
| 12. ZHOUBNÝ NOVOTVAR POCHVY (C52).....                                                                                                    | 98  |
| 13. ZHOUBNÝ NOVOTVAR TĚLA DĚLOŽNÍHO (C54).....                                                                                            | 99  |
| 14. GESTAČNÍ TROFOBLASTICKÁ NEMOC (C58) .....                                                                                             | 103 |
| 15. ZHOUBNÝ MELANOM KŮŽE (C43) .....                                                                                                      | 104 |
| 16. ZHOUBNÝ NOVOTVAR LEDVINY (C64) .....                                                                                                  | 108 |
| 17. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOČOVÉHO MĚCHÝŘE (C67) .....                                                                                         | 118 |
| 18. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VARLETE (C62) .....                                                                                                  | 122 |
| 19. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PROSTATY (C61) .....                                                                                                 | 128 |
| 20. ZHOUBNÉ NOVOTVARY HLAVY A KRKU (C00-14, C30-32).....                                                                                  | 132 |
| 21. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOSTI (C40-41).....                                                                                                  | 138 |
| 22. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MĚKKÝCH TKÁNÍ (C48-49).....                                                                                          | 140 |
| 23. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOZKU (C71).....                                                                                                     | 149 |
| 24. ZHOUBNÉ NOVOTVARY LYMFATICKÝCH TKÁNÍ (C81-85).....                                                                                    | 154 |
| 25. NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY.....                                                                                                           | 168 |
| 26. ZÁSADY PREVENCE A LÉČBY NEVOLNOSTI A ZVRACENÍ PO PROTINÁDOROVÉ LÉČBĚ.....                                                             | 172 |
| 27. FARMAKOTERAPIE KOSTNÍ NÁDOROVÉ NEMOCI.....                                                                                            | 179 |
| 28. INDIKACE NUTRIČNÍ PODPORY ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH .....                                                                                 | 187 |
| 29. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU HEMATOLOGICKÝCH TOXICIT .....                                                                                    | 193 |
| 30. FARMAKOTERAPIE NÁDOROVÉ BOLESTI .....                                                                                                 | 202 |
| 31. PALIATIVNÍ PÉČE .....                                                                                                                 | 209 |
| 32. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU KOŽNÍCH ZMĚN V DŮSLEDKU TERAPIE INHIBITORY EGFR .....                                                            | 225 |
| 33. PREVENCE A LÉČBA HLUBOKÉ ŽILNÍ TROMBÓZY PACIENTŮ S MALIGNÍM ONEMOCNĚNÍM.....                                                          | 227 |
| 34. PREDIKTIVNÍ VYŠETŘENÍ SOLIDNÍCH NÁDORŮ.....                                                                                           | 230 |
| 35. RADIOLOGICKÉ ONKO-INTERVENČNÍ METODY.....                                                                                             | 233 |
| 36. VAKCINACE U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ SE SOLIDNÍMI NÁDORY A PROFYLAXE INFEKČÍ<br>U NEMOCNÝCH PO SPLENEKTOMII.....                            | 237 |
| 37. SCREENINGOVÝ PROGRAM V ČR .....                                                                                                       | 239 |
| 38. DIGITÁLNÍ KNIHOVNA CHEMOTERAPEUTICKÝCH REŽIMŮ – VERZE II .....                                                                        | 242 |
| 39. ČÍSELNÉ PODKLADY PRO PLÁNOVÁNÍ NÁKLADŮ LÉČEBNÉ PÉČE V ONKOLOGII<br>– ANALÝZY DOSTUPNÝCH POPULAČNÍCH DAT A PREDIKCE PRO ROK 2012 ..... | 245 |
| 40. ZÁVĚRY Z PORADNÍCH DISKUZÍ ODBORNÍKŮ .....                                                                                            | 289 |

**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)

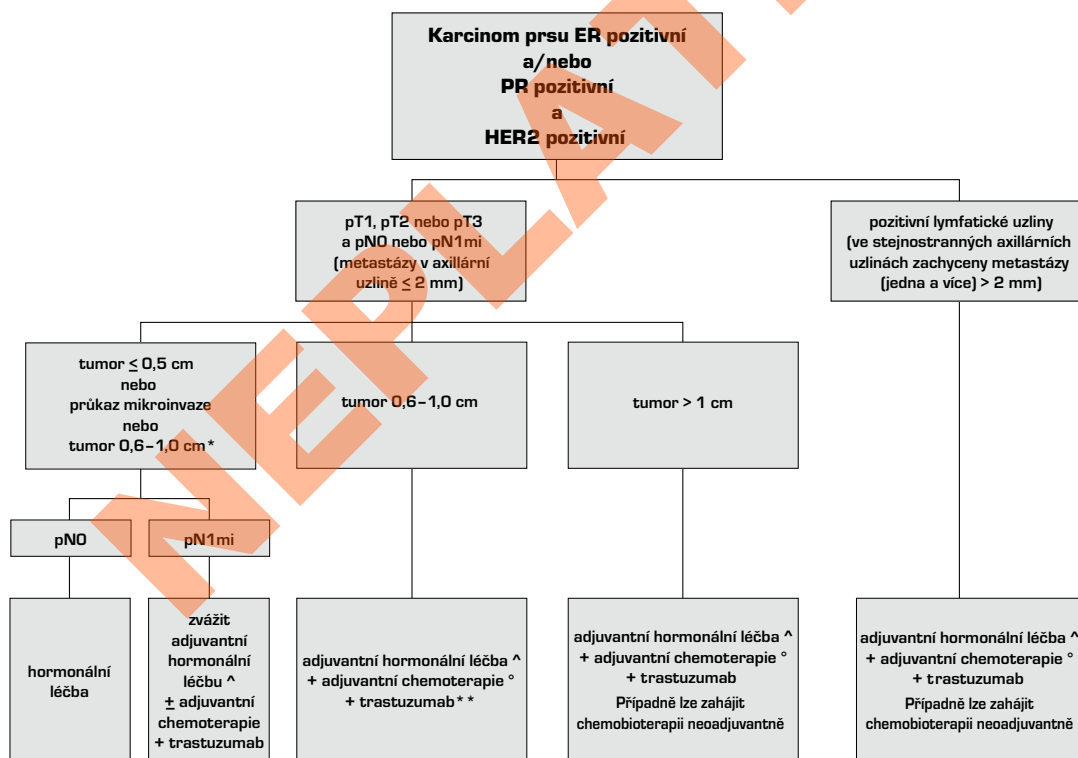
#### Léčebné možnosti LCIS

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 HER2 RECEPTORU A POZITIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO A/NEBO PROGESTERONOVÉHO RECEPTORU



#### POZNÁMKY:

^ Principy adjuvantní hormonální léčby přináší samostatné schéma.

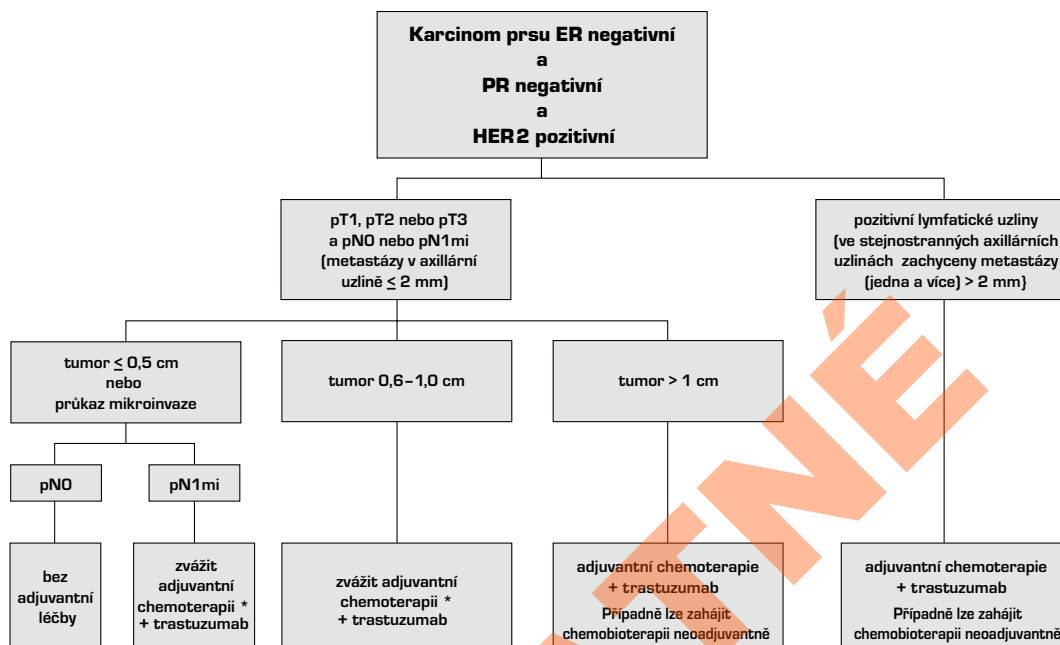
° Adjuvantní léčba je sekvenční, kdy chemoterapie je následována hormonoterapií. Zařazení adjuvantní chemoterapie do léčebné strategie by mělo být individuálně zvažováno, a to zejména u žen s příznivými prognostickými faktory a u žen věku ≤ 60 let.

Adjuvantní hormonální léčba může být podávána souběžně s radioterapií.

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

\*\* viz kapitola 1.2.1.3

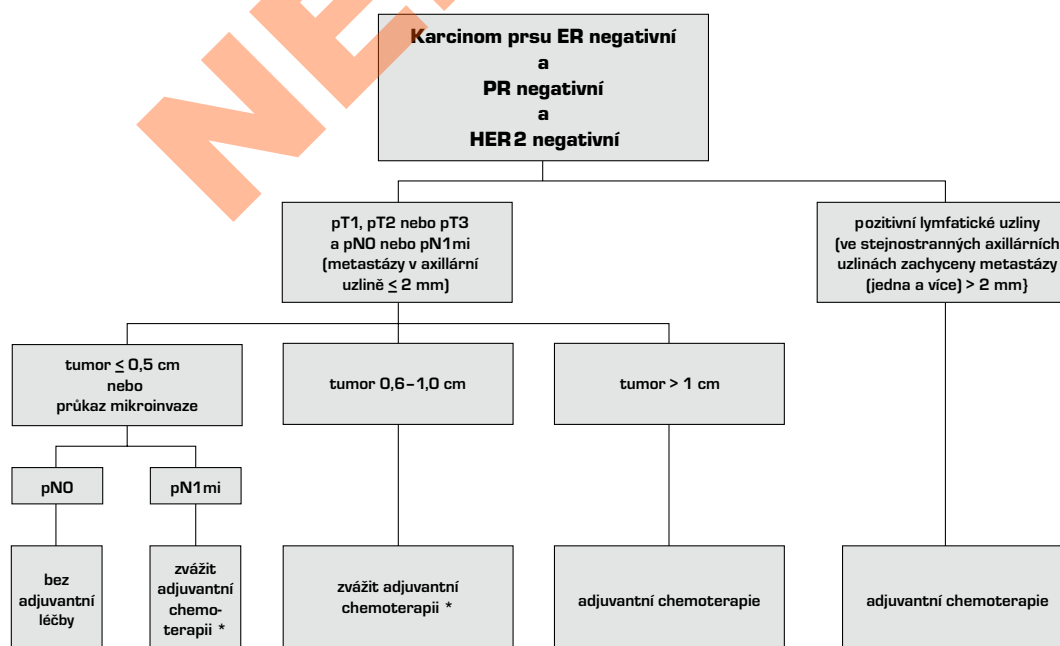
### ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU POZITIVNÍ EXPRESÍ HER2 RECEPTORU A NEGATIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO A PROGESTERONOVÉHO RECEPTORU



## POZNÁMKY:

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

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



## POZNÁMKY:

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

### 1.2.1.1 Adjuvantní hormonální léčba

#### Premenopauzální pacientky dle současných ASCO guidelines JCO říjen 2011:

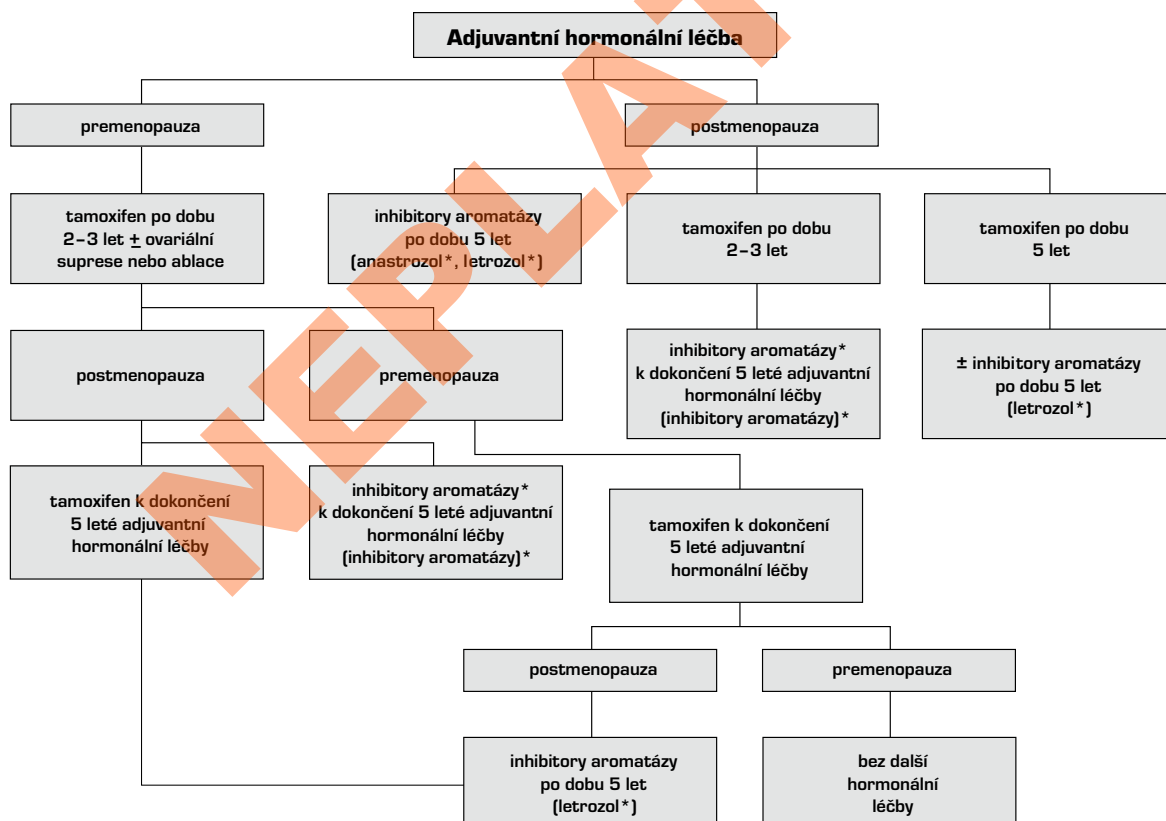
- ovariální ablace by neměla být rutinně přidávána k adjuvantní systémové CHT nebo k tamoxifenu, nebo ke kombinaci adjuvantní CHT + tamoxifenu (ASCO guidelines na HYPERLINK „<http://www.asco.org>“ [www.asco.org](http://www.asco.org), popř. J Clin Oncol – 29; 3939–3942, 2011),
- ovariální ablace samostatná není doporučována standardně jako alternativa k jiné formě adjuvantní systémové terapie. Její samostatné podání je akceptováno pouze ve specifických situacích, kdy je pacientka kandidátkou systémové terapie, ale z určitých důvodů není tato terapie možná (intolerance jiné formy systémové terapie nebo je tato varianta jediná, kterou pacientka akceptuje) (ASCO guidelines 2011 na [www.asco.org](http://www.asco.org)),
- LH-RH analoga by měla být podávána nejméně 2 roky, optimální doba podávání není známa (ESMO guidelines – [www.esmo.org](http://www.esmo.org)).

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

#### Postmenopauzální pacientky:

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

### ADJUVANTNÍ HORMONÁLNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU



#### POZNÁMKY:

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

Pozitivita ER a PR při více nebo rovnou 1% [ASCO guidelines].

Je-li kontraindikován tamoxifen, použije se k dokončení 5 leté adjuvantní hormonální léčby inhibitor aromatázy, a naopak, je-li kontraindikace k inhibitorům aromatázy, použije se k dokončení 5 leté adjuvantní hormonální léčby tamoxifen.

Definice postmenopauzy:

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

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

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

| Prognostický faktor | Nízké riziko                      | Střední riziko                            |                                     | Vysoké riziko                           |            |
|---------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|------------|
| <b>N</b>            | N0 a všechna následující kritéria | N0 a aspoň jedno z následujících kritérií | N1-3 a všechna následující kritéria | N1-3 a některé z následujících kritérií | $N \geq 4$ |
| <b>pT</b>           | $pT \leq 2\text{cm}$              | $pT > 2\text{cm}$                         | –                                   | –                                       | –          |
| <b>Grade</b>        | G1                                | G2-3                                      | –                                   | –                                       | –          |
| <b>ER1,PgR2</b>     | ER+ a/nebo PgR+                   | ER- a PR-                                 | ER+ a/nebo PR+                      | ER- a PR-                               | –          |
| <b>HER2</b>         | HER2 -                            | HER2+                                     | HER2 -                              | HER2+                                   | –          |
| <b>Věk</b>          | $\geq 35$ let                     | $< 35$ let                                | –                                   | –                                       | –          |

1) ER – estrogenový receptor, 2) PR – progesteronový receptor, 3) HER2 – onkogen

### 1.2.1.2 Adjuvantní chemoterapie

Nejčastější kombinace cytostatik jsou uvedeny v tab. č. 3. **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 à 21 dní, lépe paklitaxel weekly 12x) nebo v kombinaci AC-D (ADM, CFA 4x, následně docetaxel 4x vše à 21 dní) nebo TAC (docetaxel, doxorubicin, cyklofosfamid 6x) nebo 4x TC (docetaxel, cyklofosfamid) nebo v režimu – 3x FEC 100 a 3x docetaxel.

U nádorů s vysokou proliferací lze zvážit **dávkově denzní chemoterapii** s profylaktickým podáním filgrastimu (4x AC à 14 dní, 4x paklitaxel à 14 dní). **U pacientek se středním rizikem relapsu, bez postižení axilárních uzlin a negativitou HER2 u kterých není indikace adjuvantní chemoterapie jednoznačná** může být přínosné došetření biologické charakteristiky nádoru pomocí Oncotyp DX (ASCO guidelines, ESMO guidelines, doporučení NICE).

### 1.2.1.3 Adjuvantní biologická léčba

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

Retrospektivní analýzy **ukazují**, že i nemocné s HER2-pozitivními nádory  $\leq 1$  cm mají významně horší prognózu než nemocné se stejně velkými HER2-negativními nádory. Adjuvantní podání trastuzumabu je proto vhodné zvážit i u nemocných s nádory  $> 5$  mm a to individuálně s přihlédnutím k dalším rizikovým faktorům onemocnění a k možným rizikům vyplývajícím z léčby.

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

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

CHT – chemoterapie

**Tyto podtypy lze pro klinické účely aproximovat pomocí zastupujících parametrů****Luminální A:** ER a/nebo PR pozitivní, HER2 negativní, nízké Ki67\*, grade musí být <3**Luminální B:** HER2 negativní > ER a/nebo PR pozitivní, HER2 negativní, vysoké Ki67, grade musí být >1**Luminální B:** HER2 pozitivní > ER a/nebo PR pozitivní, HER2 pozitivní**HER2 (neluminální):** ER i PR negativní, HER2 pozitivní**Triple negativní:** ER i PR negativní, HER2 negativní

\* práh Ki67 musí být určen vyšetřující laboratoří

Tab. 3: Adjuvantní terapeutické režimy pro stadia I-III B

|                        | dávka (mg/m <sup>2</sup> )                         | způsob podání | den      | opakování cyklu  |
|------------------------|----------------------------------------------------|---------------|----------|------------------|
| <b>trastuzumab</b>     | 8 mg/kg<br>nasyčovací dávka<br>následovaná 6 mg/kg |               | à 21 dní | po dobu 52 týdnů |
| <b>CMF (Bonadonna)</b> |                                                    |               |          |                  |
| cyklofosfamid          | 100                                                | p.o.          | 1.–14.   |                  |
| metotrexát             | 40                                                 | i.v.          | 1., 8.   |                  |
| fluorouracil           | 600                                                | i.v.          | 1., 8.   | à 4 týdny        |
| <b>CMF</b>             |                                                    |               |          |                  |
| cyklofosfamid          | 600                                                | i.v.          | 1.       |                  |
| metotrexát             | 40                                                 | i.v.          | 1.       |                  |
| fluorouracil           | 600                                                | i.v.          | 1.       | à 3 týdny        |
| <b>CMF</b>             |                                                    |               |          |                  |
| cyklofosfamid          | 600                                                | i.v.          | 1., 8.   |                  |
| metotrexát             | 40                                                 | i.v.          | 1., 8.   |                  |
| fluorouracil           | 600                                                | i.v.          | 1., 8.   | à 4 týdny        |
| <b>AC (Fisher)</b>     |                                                    |               |          |                  |
| doxorubicin            | 60                                                 | i.v.          | 1.       |                  |
| cyklofosfamid          | 600                                                | i.v.          | 1.       | à 3 týdny        |

|                             | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání          | den     | opakování cyklu                   |
|-----------------------------|----------------------------|------------------------|---------|-----------------------------------|
| <b>FAC (Buzdar)</b>         |                            |                        |         |                                   |
| fluorouracil                | 500                        | i.v.                   | 1. (8.) |                                   |
| doxorubicin                 | 50                         | i.v.                   | 1.      |                                   |
| cyklofosfamid               | 500                        | i.v.                   | 1.      | à 3 (4) týdny                     |
| <b>FEC</b>                  |                            |                        |         |                                   |
| fluorouracil                | 500                        | i.v.                   | 1. (8.) |                                   |
| epirubicin                  | 50–75                      | i.v.                   | 1.      |                                   |
| cyklofosfamid               | 500                        | i.v.                   | 1.      | à 3 (4) týdny                     |
| <b>FEC (100)</b>            |                            |                        |         |                                   |
| fluorouracil                | 500                        | i.v.                   | 1.      |                                   |
| epirubicin                  | 100                        | i.v.                   | 1.      |                                   |
| cyklofosfamid               | 500                        | i.v.                   | 1.      | à 3 týdny                         |
| <b>CEF (kanadský)</b>       |                            |                        |         |                                   |
| cyklofosfamid               | 75                         | p.o.                   | 1.–14.  |                                   |
| epirubicin                  | 60                         | i.v.                   | 1., 8.  |                                   |
| fluorouracil                | 500                        | i.v.                   | 1., 8.  | à 4 týdny                         |
| <b>CAF (americký)</b>       |                            |                        |         |                                   |
| cyklofosfamid               | 100                        | p.o.                   | 1.–14.  |                                   |
| doxorubicin                 | 30                         | i.v.                   | 1., 8.  |                                   |
| fluorouracil                | 500                        | i.v.                   | 1., 8.  | à 4 týdny                         |
| <b>TC - TXT/CFA</b>         |                            |                        |         |                                   |
| docetaxel                   | 75                         | i.v.                   | 1.      |                                   |
| CFA                         | 600                        | i.v.                   | 1.      | à 3 týdny, celkem 4x              |
| <b>AC/Taxol (Henderson)</b> |                            |                        |         |                                   |
| 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   |
| <b>AC/paklitaxel weekly</b> |                            |                        |         |                                   |
| ADM                         | 60                         | i.v.                   | 1.      |                                   |
| CFA                         | 600                        | i.v.                   | 1.      | à 3 týdny, podat 4 série následně |
| paklitaxel weekly           | 80                         | i.v.                   |         | týdně 12x                         |
| <b>TAC (Nabholtz 2002)</b>  |                            |                        |         |                                   |
| docetaxel                   | 75                         | i.v.                   | 1.      |                                   |
| doxorubicin                 | 50                         | i.v.                   | 1.      |                                   |
| cyklofosfamid               | 500                        | i.v.                   | 1.      | à 3 týdny, celkem 6x              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání   | den | opakování cyklu               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------|-----|-------------------------------|
| <b>AC/Taxotere (Minckwitz)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                 |     |                               |
| 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          |
| <b>FEC/Taxotere (PACS 001)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                 |     |                               |
| 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                 |
| <b>AC/P + H</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                 |     |                               |
| 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                     |
| <i><b>Trastuzumab</b> týdně po dobu podávání paklitaxelu, nasycovací dávka 4 mg/kg v 90 minutové infuzi dále udržovací dávka 2 mg/kg v 30 minutové infuzi při dobré toleranci, potom trastuzumab 6 mg/kg v 30 minutové infuzi v intervalu 3 týdny celkem po dobu 40 týdnů (trastuzumab celkem po dobu 52 týdnů)</i>                            |                            |                 |     |                               |
| <b>AC/T+H</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                 |     |                               |
| doxorubicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 60                         | i.v.            | 1.  |                               |
| cyklofosfamid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 600                        | i.v.            | 1.  | à 3 týdny podat 4 série poté  |
| paklitaxel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 175                        | i.v. inf. 3 hod | 1.  | celkem 4x                     |
| <i><b>Trastuzumab</b> týdně po dobu podávání paklitaxelu, nasycovací dávka 4 mg/kg v 90 minutové infuzi dále udržovací dávka 2 mg/kg v 30 minutové infuzi při dobré toleranci, potom trastuzumab 6 mg/kg v 30 minutové infuzi v intervalu 3 týdny celkem po dobu 40 týdnů (trastuzumab celkem po dobu 52 týdnů)</i>                            |                            |                 |     |                               |
| <b>AC/TXT+H</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                 |     |                               |
| doxorubicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 60                         | i.v.            | 1.  |                               |
| cyklofosfamid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 600                        | i.v.            | 1.  | à 3 týdny podat 4 série poté  |
| docetaxel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 100                        | i.v. inf. 1 hod | 1.  | celkem 4x à 3 týdny           |
| <i><b>Trastuzumab</b> týdně po dobu podávání docetaxelu, nasycovací dávka 4 mg/kg v 90 minutové infuzi dále udržovací dávka 2 mg/kg v 30 minutové infuzi při dobré toleranci po dobu podávání docetaxelu, potom trastuzumab 6 mg/kg v 30 minutové infuzi v intervalu 3 týdny celkem po dobu 40 týdnů (trastuzumab celkem po dobu 52 týdnů)</i> |                            |                 |     |                               |

|                          | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den    | opakování cyklu                   |
|--------------------------|----------------------------|---------------|--------|-----------------------------------|
| <b>AC/Taxol (Citron)</b> |                            |               |        |                                   |
| doxorubicin              | 60                         | i.v.          | 1.     | à 2 týdny<br>podat celkem 4 série |
| cyklofosfamid            | 600                        | i.v.          | 1.     |                                   |
| paklitaxel               | 175                        | i.v.          | 1.     | à 2 týdny<br>podat celkem 4 série |
| filgrastim               | 5 micro/kg                 |               | 3.–10. |                                   |

#### 1.2.1.4 Neoadjuvantní léčba

##### Nádor prsu klinického stadia II–III

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

Neoadjuvantní hormonální léčbu lze zvažovat u postmenopauzálních pacientek, u kterých není indikována neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie, a u kterých lze očekávat odpověď na hormonální léčbu (nádory s pozitivními ER a PR, s nízkým gradem, s nízkými Ki67, lobulární invazivní karcinom). Doporučená doba podávání je 6 měsíců, preferovány jsou inhibitory aromatáz.

Chemoterapie by měla být založena na bázi antracyklinů a taxanů. U pacientek s triple negativním karcinomem prsu, hlavně u pacientek s mutací BRCA1, lze zvážit režim založený na bázi platiny. Doporučuje se podat nejméně 6 cyklů chemoterapie v rozmezí 4 až 6 měsíců. Chemoterapie by měla být ukončena před operací. Optimální doba zhodnocení léčebné odpovědi je za 6–9 týdnů od zahájení léčby. Cytostatické režimy s trastuzumabem a antracykliny, současně nebo separovaně, je třeba pečlivě zvážit z hlediska rizika kardiotoxicity. Neoadjuvantní režimy jsou součástí tab. č. 3 a dále v tab. č. 4.

Tab. 4: Neoadjuvantní terapeutické režimy

|                                    | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den | opakování cyklu               |
|------------------------------------|----------------------------|---------------|-----|-------------------------------|
| <b>AC/docetaxel (NSABP B - 27)</b> |                            |               |     |                               |
| doxorubicin                        | 60                         | i.v.          | 1.  | à 3 týdny,<br>podat 4 série   |
| cyklofosfamid                      | 600                        | i.v.          | 1.  |                               |
| docetaxel                          | 100                        | inf. 1 hod.   | 1.  | à 3 týdny,<br>podat celkem 4x |
| <b>AT</b>                          |                            |               |     |                               |
| doxorubicin                        | 50                         | i.v.          | 1.  | à 3 týdny                     |
| paklitaxel                         | 175                        | inf. 3 hod.   | 1.  |                               |

##### TAC

podává se 6x, dávka standardní jako v adjuvanci

|                                     | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den | opakování cyklu               |
|-------------------------------------|----------------------------|---------------|-----|-------------------------------|
| <b>režimy s trastuzumabem:</b>      |                            |               |     |                               |
| <b>paklitaxel/FEC75/trastuzumab</b> |                            |               |     |                               |
| paklitaxel                          | 225                        | inf. 3 hod.   | 1.  | à 3 týdny,<br>podat celkem 4x |
| 5-fluorouracil                      | 500                        | i.v.          | 1.  |                               |
| epirubicin                          | 75                         | i.v.          | 1.  |                               |
| cyklofosfamid                       | 500                        | i.v.          | 1.  | à 3 týdny,<br>podat celkem 4x |

*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. |                             |
| paklitaxel  | 150 | i.v.inf. 3 hod. | 1. | à 3 týdny,<br>podat 3 série |
| paklitaxel  | 225 | inf. 3 hod.     | 1. | à 3 týdny,<br>podat 4x      |

#### CMF

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

*Současně s chemoterapií trastuzumab ve 3týdenním podání – nasycovací dávka 8 mg/kg v 90 minutové infuzi, dále udržovací dávka 6 mg/kg v 60 minutové infuzi, při dobré toleranci dále 30 minutová infuze*

#### AC/TH

|               |     |                 |    |                             |
|---------------|-----|-----------------|----|-----------------------------|
| doxorubicin   | 60  | i.v.            | 1. |                             |
| cyklofosfamid | 600 | i.v.            | 1. | à 3 týdny,<br>podat 4 série |
| paklitaxel    | 80  | i.v.inf. 1 hod. | 1. | týdně,<br>12 týdnů          |

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

#### DDP

|            |    |      |    |                      |
|------------|----|------|----|----------------------|
| cisplatina | 75 | i.v. | 1. | à 3 týdny<br>6 cyklů |
|------------|----|------|----|----------------------|

### 1.2.2 Stadium IV – metastatické onemocnění

Možnosti systémové paliativní léčby:

#### 1.2.2.1 Léky ovlivňující metabolismus kosti (BMA – bone modifying agents)

– bisfosfonáty (klodronát, ibandronát, zoledronát, pamidronát).

– monoklonální protilátky (denosumab).

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 – Farmakoterapie kostní nádorové nemoci.

Pro léčbu kostních metastáz je nově registrována i monoklonální protilátka denosumab. Indikace, způsob podání a dávka viz kapitola 27 – Farmakoterapie kostní nádorové nemoci.

**O úhradě přípravku XGEVA (denosumab) v této indikaci ze zdravotního pojištění bylo rozhodnuto k 1. 2. 2013.**

### 1.2.2.2 Hormonoterapie při expresi steroidních receptorů

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

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

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

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

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

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

Podle klinické studie FIRST a CONFIRM měly pacientky léčené vyšší dávkou lepší léčebné výsledky (delší dobu do progresu onemocnění a větší klinický benefit).<sup>38, 39</sup>

### 1.2.2.3 Biologická léčba – určena pouze k podávání v KOC

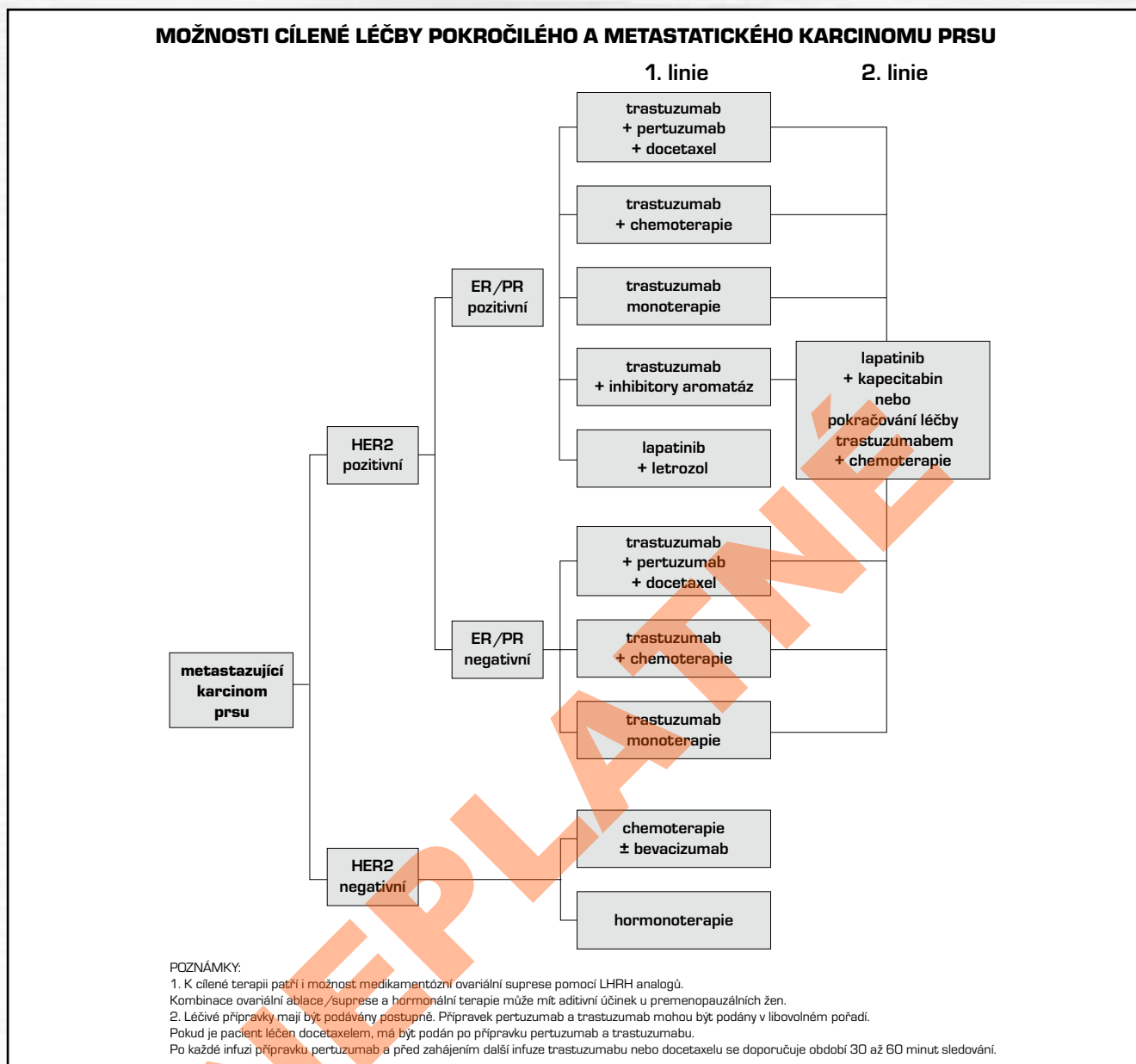
**Trastuzumab:** pouze u pacientek s overexpresí nebo amplifikací HER2 (viz kapitola 1.3.1. Stanovení HER2 pozitivita). Vhodná je kombinace s taxany, inhibitory aromatázy nebo monoterapie. V klinických studiích III. fáze je prokázán i efekt trastuzumabu s pertuzumabem (v ČR však není stanovena úhrada), vinorelbinem nebo kapecitabinem. Pokud dojde během léčby trastuzumabem k progresi nádoru, je možné změnit chemoterapii a v léčbě s trastuzumabem pokračovat nebo léčit pacientky kombinací lapatinib plus kapecitabin nebo u senzitivních nádorů pokračovat pouze v chemoterapii. Výčet kombinačních režimů udává tabulka č. 5.

**Pertuzumab:** pouze v první linii léčby v kombinaci s docetaxelem a trastuzumabem u pacientek s overexpresí nebo amplifikací HER2. Dosud není stanovena úhrada.

**Lapatinib:** lze kromě kombinace s kapecitabinem po selhání léčby trastuzumabem použít i v kombinaci s inhibitory aromatázy v první linii léčby metastatického karcinomu prsu u postmenopauzálních pacientek s pozitivními hormonálními receptory, u kterých neuvažujeme o chemoterapii.

**Bevacizumab:** v první linii léčby lze zvážit i kombinaci bevacizumabu s paklitaxelem, hlavně u pacientek s HER2 negativitou.

**Everolimus:** u hormonálně pozitivních, HER2 negativních postmenopauzálních pacientek s recidivou nebo progresí po předchozí léčbě nesteroidními inhibitory aromatázy je možno indikovat everolimus v kombinaci s exemestanem. Účinnost této kombinace byla prokázána u všech podskupin pacientek (věk, senzitivita na předchozí hormonální léčbu, počet orgánů s metastázami, kostní nebo viscerální metastázy). Kombinace není vhodná u pacientek se symptomatickými viscerálními metastázami (v ČR zatím není stanovena úhrada).



#### 1.2.2.4 Chemo(bio)terapie

##### Indikovaná paliativní chemoterapie:

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

Lze rovnocenně použít následující látky v intravenózní i perorální formě, v různých kombinacích, které jsou uvedeny v tab. č. 5 – doxorubicin, epirubicin, cyklofosfamid, 5-fluorouracil, paklitaxel vázaný na albumin u pacientek s kontraindikací k antracyklinům, docetaxel, vinorelbin, kapecitabin, gemcitabin, liposomální doxorubicin, trastuzumab, bevacizumab a paklitaxel vázaný na albumin (Abraxan v ČR stanovena úhrada od 1. 1. 2013). U pacientek s kumulativní dávkou doxorubicinu  $\geq 240\text{mg/m}^2$  nebo epirubicinu  $\geq 360\text{mg/m}^2$ , které podstoupily ozáření na oblast hrudníku, nebo mají prokázané kardiální onemocnění s ejekční frakcí levé komory  $\leq 50\%$ , 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. 5 – doxorubicin, epirubicin, cyklofosfamid, 5-fluorouracil, paklitaxel vázaný na albumin, docetaxel, vinorelbin, kapecitabin, gemcitabin, trastuzumab, lapatinib. U pacientek předlčených nejméně 2

liniemi chemoterapie s obsahem antracyklinu a taxanu lze eribulin v monoterapii (v ČR zatím není stanovena úhrada). V dalších liniích léčby se používají zpravidla kombinace odlišné od předchozích linií. Účinek léčby se hodnotí po 3–4 cyklech chemoterapie. Nutno vždy zvážit, zda onemocnění bylo doposud chemosenzitivní (tzn. prokazatelná efektivita po 3–4 cyklech) či ne.

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

|                                                                                                                       | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání        | den    | opakování cyklu |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|--------|-----------------|
| <b>trastuzumab/NVLB</b>                                                                                               |                            |                      |        |                 |
| vinorelbin                                                                                                            | 25                         | i.v. krátká infuze   | 1., 8  |                 |
| trastuzumab                                                                                                           | první dávka<br>4 mg/kg     | i.v. infuze 90 minut |        |                 |
|                                                                                                                       | další dávky<br>2 mg/kg     | i.v. infuze 30 minut | 1.     | à 1 týden       |
| <b>nebo</b>                                                                                                           |                            |                      |        |                 |
| trastuzumab                                                                                                           | 8 mg/kg                    | i.v. infuze 90 minut | 1.     |                 |
|                                                                                                                       | další dávky<br>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> |                            |                      |        |                 |
| vinorelbin                                                                                                            | 60                         | p.o.                 | 1., 8. | à 3 týdny       |
| trastuzumab                                                                                                           | 8 mg/kg                    | i.v. infuze 90 minut | 1.     |                 |
|                                                                                                                       | další dávky 6 mg/kg        | i.v. infuze 30 minut |        | à 3 týdny       |
| <b>trastuzumab/paklitaxel</b>                                                                                         |                            |                      |        |                 |
| paklitaxel                                                                                                            | 80–90                      | i.v. infuze 60 minut | 1.     |                 |
| trastuzumab                                                                                                           | první dávka<br>4 mg/kg     | i.v. infuze 90 minut |        |                 |
|                                                                                                                       | další dávky<br>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> |                            |                      |        |                 |
| <b>trastuzumab/docetaxel</b>                                                                                          |                            |                      |        |                 |
| docetaxel                                                                                                             | 100                        | i.v. infuze          | 1.     |                 |
| trastuzumab                                                                                                           | 8 mg/kg                    | i.v. infuze 90 minut |        |                 |
|                                                                                                                       | další dávky<br>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> |                            |                      |        |                 |

|                                                                                                                       | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání            | den        | opakování cyklu |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|------------|-----------------|
| <b>pertuzumab/trastuzumab/docetaxel</b>                                                                               |                            |                          |            |                 |
| trastuzumab                                                                                                           | první dávka                |                          |            |                 |
|                                                                                                                       | 8 mg/kg                    | i.v. infuze 90 minut     | 1.         |                 |
|                                                                                                                       | další dávky                | i.v. infuze 30 minut     |            |                 |
|                                                                                                                       | 6 mg/kg                    |                          |            |                 |
| pertuzumab                                                                                                            | první dávka                |                          |            |                 |
|                                                                                                                       | 840 mg                     | i.v. infuze 60 minut     | 1.         |                 |
|                                                                                                                       | další dávky                | i.v. infuze 30 minut     |            |                 |
|                                                                                                                       | 420 mg                     |                          |            |                 |
| *docetaxel                                                                                                            | první dávky                |                          |            |                 |
|                                                                                                                       | 75                         | i.v. infuze 60 minut     | 1.         | à 3 týdny       |
| <i>*Při dobré toleranci podat docetaxel v dalším cyklu v dávce 100 mg/m<sup>2</sup></i>                               |                            |                          |            |                 |
| <b>trastuzumab/inhibitor aromatázy</b>                                                                                |                            |                          |            |                 |
| trastuzumab                                                                                                           | první dávka                |                          |            |                 |
|                                                                                                                       | 4 mg/kg                    | i.v. infuze 90 minut     |            |                 |
|                                                                                                                       | další dávky                | i.v. infuze 30 minut     | 1.         | à týden         |
|                                                                                                                       | 2 mg/kg                    |                          |            |                 |
| <b>nebo</b>                                                                                                           |                            |                          |            |                 |
| trastuzumab                                                                                                           | 8 mg/kg                    | i.v. infuze 90 minut     |            |                 |
|                                                                                                                       | další dávky                | i.v. infuze 30 minut     | 1.         | à 3 týdny       |
|                                                                                                                       | 6 mg/kg                    |                          |            |                 |
| inhibitor aromatázy podle příslušné SPC                                                                               |                            |                          |            |                 |
| <i>Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut</i> |                            |                          |            |                 |
| <b>trastuzumab/kapecitabin</b>                                                                                        |                            |                          |            |                 |
| trastuzumab                                                                                                           | první dávka                | i.v. infuze 90 minut     | 1.         |                 |
|                                                                                                                       | 8 mg/kg                    |                          |            |                 |
|                                                                                                                       | další dávky                | i.v. infuze 30 minut     |            |                 |
|                                                                                                                       | 6 mg/kg                    |                          |            |                 |
| kapecitabin                                                                                                           | 2500                       | p.o. ve 2denních dávkách | 1.–14.     | à 3 týdny       |
| <b>bevacizumab/paklitaxel</b>                                                                                         |                            |                          |            |                 |
| 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>   |                            |                          |            |                 |
| <b>*lapatinib/kapecitabin</b>                                                                                         |                            |                          |            |                 |
| lapatinib                                                                                                             | 1250 mg/den                | p.o. 5 tbl.              |            | denně           |
| kapecitabin                                                                                                           | 2000                       | na den, ve 2 dávkách     | 1.–14.     | à 3 týdny       |
| <b>*lapatinib/letrozol</b>                                                                                            |                            |                          |            |                 |
| lapatinib                                                                                                             | 1500 mg/den                | p.o. 6 tbl.              |            | denně           |
| letrozol                                                                                                              | 2,5 mg/den                 | p.o. tbl.                |            | denně           |

|                                                                                                                                      | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání          | den         | opakování cyklu                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|-------------|---------------------------------------------------------|
| <b>paklitaxel à 3 týdny</b>                                                                                                          |                            |                        |             |                                                         |
| 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>            |                            |                        |             |                                                         |
| <b>paklitaxel à 1 týden</b>                                                                                                          |                            |                        |             |                                                         |
| paklitaxel                                                                                                                           | 80–90                      | i.v. hodinová infuze   | 1.          | à 1 týden,<br>celkem 6–8x, následuje<br>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> |                            |                        |             |                                                         |
| <b>docetaxel à 3 týdny</b>                                                                                                           |                            |                        |             |                                                         |
| 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>                            |                            |                        |             |                                                         |
| <b>docetaxel à 1 týden</b>                                                                                                           |                            |                        |             |                                                         |
| docetaxel                                                                                                                            | 35–40                      | i.v. 30 min. infuze    | 1.          | à 1 týden,<br>celkem 6–8 podání,<br>potom 2 týdny pauza |
| <i>Premedikace: dexametazon 8 mg p.o. večer a ráno před aplikací CHT a večer po aplikaci CHT</i>                                     |                            |                        |             |                                                         |
| <b>gemcitabin</b>                                                                                                                    |                            |                        |             |                                                         |
| gemcitabin                                                                                                                           | 800–1200                   | i.v.                   | 1., 8., 15. | à 4 týdny                                               |
| <b>AT (docetaxel)</b>                                                                                                                |                            |                        |             |                                                         |
| doxorubicin                                                                                                                          | 50                         | i.v.                   | 1.          | à 3 týdny                                               |
| docetaxel                                                                                                                            | 75                         | i.v. hodinová infuze   | 1.          |                                                         |
| <i>Jako první podat doxorubicin, premedikace: setrony, kortikoidy jako u docetaxelu</i>                                              |                            |                        |             |                                                         |
| <b>AT (paklitaxel)</b>                                                                                                               |                            |                        |             |                                                         |
| doxorubicin                                                                                                                          | 50                         | i.v.                   | 1.          | à 3 týdny                                               |
| paklitaxel                                                                                                                           | 125–200                    | i.v. 3 hodinová infuze | 1.          |                                                         |
| <i>Premedikace: dexametazon 20 mg i.v., ranitidin 50 mg i.v., prothazin 50 mg i. m., 30 minut před podáním paklitaxelu, setrony</i>  |                            |                        |             |                                                         |
| <b>NVLB/docetaxel</b>                                                                                                                |                            |                        |             |                                                         |
| vinorelbin                                                                                                                           | 20                         | i.v. krátká infuze     | 1., 15.     | à 3 týdny                                               |
| docetaxel                                                                                                                            | 60                         | i.v. hodinová infuze   | 1.          |                                                         |
| <i>Premedikace: jako u docetaxelu, event. den 15 vinorelbine 60 mg/m<sup>2</sup> p.o.</i>                                            |                            |                        |             |                                                         |
| <b>NVLB/epirubicin</b>                                                                                                               |                            |                        |             |                                                         |
| vinorelbin                                                                                                                           | 25                         | i.v. krátká infuze     | 1., 8.      | à 3 týdny                                               |
| epirubicin                                                                                                                           | 90                         | i.v.                   | 1.          |                                                         |
| <i>Event. vinorelbin 60 mg/m<sup>2</sup> p.o.</i>                                                                                    |                            |                        |             |                                                         |

|                                                                               | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání             | den         | opakování cyklu |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------|-----------------|
| <b>NVLB – monoterapie</b>                                                     |                            |                           |             |                 |
| vinorelbin                                                                    | 25                         | i.v. krátká infuze        | 1.          | à 1 týden       |
| <b>nebo</b>                                                                   |                            |                           |             |                 |
| vinorelbin                                                                    | 30                         | i.v. krátká infuze        | 1., 8.      | à 3 týdny       |
| <b>nebo</b>                                                                   |                            |                           |             |                 |
| vinorelbin                                                                    | 60                         | p.o.                      |             | à týdně         |
| 3 podání, pak v případě normálního krevního obrazu 80 mg/m <sup>2</sup> týdně |                            |                           |             |                 |
| <b>NVLB/ADM</b>                                                               |                            |                           |             |                 |
| vinorelbin                                                                    | 25                         | i.v. krátká infuze        | 1., 8.      | à 3 týdny       |
| doxorubicin                                                                   | 50                         | i.v.                      | 1.          |                 |
| <b>GT/paklitaxel</b>                                                          |                            |                           |             |                 |
| gemcitabin                                                                    | 1250                       | i.v. infuze               | 1., 8.      | à 3 týdny       |
| paklitaxel                                                                    | 175                        | i.v. infuze 3 hod.        | 1.          |                 |
| <b>kapecitabin monoterapie</b>                                                |                            |                           |             |                 |
| kapecitabin                                                                   | 2000–2500                  | p.o. ve 2 denních dávkách | 1.–14.      | à 3 týdny       |
| <b>XENA</b>                                                                   |                            |                           |             |                 |
| kapecitabin                                                                   | 2000                       | p.o. ve 2 denních dávkách | 1.–14.      | à 3 týdny       |
| vinorelbin                                                                    | 60                         | p.o.                      | 1., 8.      |                 |
| <b>XENA</b>                                                                   |                            |                           |             |                 |
| kapecitabin                                                                   | 2000                       | p.o. ve 2 denních dávkách | 1.–14.      | à 3 týdny       |
| vinorelbin                                                                    | 60                         | p.o.                      | týdně       |                 |
| <b>kapecitabin/docetaxel</b>                                                  |                            |                           |             |                 |
| kapecitabin                                                                   | 2000–2500                  | p.o. ve 2 denních dávkách | 1.–14.      | à 3 týdny       |
| docetaxel                                                                     | 60–75                      | i.v. infuze               | 1.          |                 |
| <b>GD</b>                                                                     |                            |                           |             |                 |
| gemcitabin                                                                    | 800                        | i.v. infuze               | 1., 8., 15. | à 4 týdny       |
| docetaxel                                                                     | 35                         | i.v. infuze               | týdně       |                 |
| <b>GD</b>                                                                     |                            |                           |             |                 |
| gemcitabin                                                                    | 1000                       | i.v. infuze               | 1., 8.      | à 3 týdny       |
| docetaxel                                                                     | 75                         | i.v. infuze               | 1.          |                 |
| <b>EC - Epi/CFA</b>                                                           |                            |                           |             |                 |
| epirubicin                                                                    | 75                         | i.v.                      | 1.          | à 3 týdny       |
| cyklofosfamid                                                                 | 600                        | i.v.                      | 1.          |                 |

|                                                           | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání                  | den        | opakování cyklu                                                  |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>gemcitabin/vinorelbine</b>                             |                            |                                |            |                                                                  |
| gemcitabin                                                | 1000                       | i.v. infuze                    | 1., 8.     |                                                                  |
| vinorelbin                                                | 25                         | i.v. infuze                    | 1., 8.     | à 3 týdny                                                        |
| <b>nepeglylovaný liposomální doxorubicin (Myocet)</b>     |                            |                                |            |                                                                  |
|                                                           | 60–75                      | i.v. infuze                    | 1.         | à 3 týdny                                                        |
| <b>NPLD/CFA</b>                                           |                            |                                |            |                                                                  |
| nepeglylovaný liposomální doxorubicin                     |                            |                                |            |                                                                  |
|                                                           | 60–75                      | i.v. infuze                    | 1.         |                                                                  |
| cyklofosfamid                                             | 600                        | i.v. infuze                    | 1.         | à 3 týdny                                                        |
| <b>CBDCA/gemcitabin</b>                                   |                            |                                |            |                                                                  |
| CBDCA AUC 2                                               |                            |                                | 1., 8.     |                                                                  |
| gemcitabin                                                | 1000                       | i.v.                           | 1., 8.     | à 3 týdny                                                        |
| <b>cDDP/gemcitabin</b>                                    |                            |                                |            |                                                                  |
| cisplatina                                                | 30                         | i.v.                           | 1., 8.     | à 3 týdny                                                        |
| gemcitabin                                                | 750                        | i.v.                           | 1., 8.     | à 3 týdny                                                        |
| <b>cDDP/gemcitabin</b>                                    |                            |                                |            |                                                                  |
| cisplatina                                                | 25                         | i.v.                           | 1., 8., 15 | à 4 týdny                                                        |
| gemcitabin                                                | 1000                       | i.v.                           | 1., 8., 15 | à 4 týdny                                                        |
| <b>cDDP/vinorelbin</b>                                    |                            |                                |            |                                                                  |
| cisplatina                                                | 75                         | i.v.                           | 1.         | à 3 týdny                                                        |
| vinorelbin                                                | 25                         | i.v.                           | 1., 8.     | à 3 týdny                                                        |
| <b>Metronomicky CFA + MTX (pro indolentní onemocnění)</b> |                            |                                |            |                                                                  |
| cyklofosfamid 50mg tbl.                                   |                            |                                |            | denně                                                            |
| metotrexát 2,5mg tbl.                                     |                            |                                |            | 2× denně 2 dny v týdnu<br>(pondělí, úterý nebo pondělí, čtvrtek) |
| eribulin                                                  | 1,23                       | i.v. krátká infuze (2–5 minut) | 1., 8.     | à 3 týdny                                                        |
| paklitaxel vázaný na albumin (Abraxan)                    | 260                        | i.v.                           | 1.         | à 3 týdny                                                        |
| everolimus                                                | 10                         | p.o.                           |            | denně                                                            |
| +                                                         |                            |                                |            |                                                                  |
| exemestan                                                 | 25                         | p.o.                           |            | denně                                                            |

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

**\*Dočasná úhrada přípravku Tyverbllapatinib v této indikaci prodloužena do 31. 8. 2014**

Pro indikaci v druhé linii v kombinaci s kabecitabinem:

**Úhrada přípravku Tyverbllapatinib v této indikaci hrazena na základě rozhodnutí SÚKL (pojišťovnami je proplácen dle rozhodnutí SÚKL, protože nově i při odvolání platí rozhodnutí vydané SÚKLe – předběžná vykonatelnost).**

### 1.3 Vybrané informace k biologické léčbě

#### 1.3.1 Trastuzumab v léčbě karcinomu prsu

##### Stanovení HER2 positivity

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

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

##### Časný karcinom prsu

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

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

Retrospektivní analýzy ukazují, že i nemocné s HER2-pozitivními nádory  $\leq 1$  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 0,5–1 cm, a to individuálně s přihlédnutím k dalším rizikovým faktorům onemocnění a k možným rizikům vyplývajícím z léčby.

##### Metastatický karcinom prsu

Trastuzumab je indikován u nemocných s HER2 pozitivním nádorem v kombinaci s pertuzumabem + docetaxelem, taxany nebo v monoterapii. Monoterapie je indikována po podání antracyklinu a taxanu nebo v situaci, kdy jsou tyto látky kontraindikovány. U nemocných se současnou pozitivitou ER a/nebo PR je trastuzumab indikován v kombinaci s inhibítorem aromatázy. Trastuzumab + pertuzumab by měly být do léčby zařazeny 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  $\pm$  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 (EFLK), trastuzumab je možno podat v případě hodnoty EFLK  $\geq 50$  %, při hodnotě 40–50 % je nutno zvážit poměr přínosu a rizik. Doporučuje se opakovat vyšetření EFLK každé 3–4 měsíce, a to ještě i půl roku po ukončení léčby.

##### Dávkování

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

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

#### 1.3.2 Pertuzumab v léčbě karcinomu prsu

##### Indikace

Přípravek Perjeta je indikován k použití v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem u dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím nebo lokálně rekurentním neresekovatelným karcinomem prsu, kteří dosud nebyli léčení anti-HER2 léky nebo chemoterapií pro metastazující onemocnění.

**Stanovení HER2-pozitivity a sledování srdečních funkcí**

Viz 1.3.1 Trastuzumab v léčbě karcinomu prsu. Ve studiích hodnotících kombinaci trastuzumabu a pertuzumabu nebyla incidence kardiálních příhod vyšší než při léčbě samotným trastuzumabem.

**Mechanismus účinku**

Pertuzumab se váže na jinou část HER2, neblokuje tedy aktivitu samotného HER2. Brání dimerizaci s ostatními receptory skupiny HER a blokuje tak na ligandu závislou heterodimerizaci (nejdůležitější je blokáda heterodimerizace HER2-HER3) a následnou signalizaci. Pro indikaci je podstatná pozitivita HER2, stav ostatních receptorů či jiných biomarkerů není pro indikaci rozhodující.

**Dávkování**

Jednotná dávka bez ohledu na tělesnou hmotnost či povrch: úvodní dávka 840 mg, další dávky 420 mg à 3 týdny. Přípravek Perjeta a trastuzumab mohou být podány v libovolném pořadí. Pokud je pacient léčen docetaxelem, má být podán po přípravku Perjeta a trastuzumabu. Po každé infuzi přípravku Perjeta a před zahájením další infuze trastuzumabu nebo docetaxelu se doporučuje období 30 až 60 minut sledování.

Léčba kombinací trastuzumab + pertuzumab pokračuje do progresu (nebo nepříjemné toxicity), a to i při dřívějším ukončení léčby docetaxelem.

**O úhradě přípravku Perjeta (pertuzumab) ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.**

**1.3.3 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 inhibitory 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 inhibitory aromatázy.

**Upozornění**

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

**Vedlejší účinky**

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

**Dávkování**

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

**1.3.4 Bevacizumab v léčbě karcinomu prsu**

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

**Upozornění**

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

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

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

**Dávkování**

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

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

**1.3.5 Everolimus v léčbě pokročilého karcinomu prsu****Indikace**

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

**Nežádoucí účinky**

Nejčastějšími nežádoucími účinky při léčbě everolimem jsou: stomatitida, vyrážka, únava, průjem, infekce, metabolické poruchy (hyperglykemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie), neinfekční pneumonitida.

**Dávkování**

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

**O úhradě ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.**

Literatura:

1. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005, 365, 60-62.
2. International Breast Cancer Study Group (IBCSG), on behalf of the Breast International Group (BIG). Letrozol vs. Tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. BIG 1-98: A prospective randomised double-blind phase III study. The Primary Therapy of Early Breast cancer 9th International Conference in St.Gallen, Switzerland, 26 January 2005. Also available as: Thurliman BJ, Keshaviah A, Mouridsen H et al BIG 1-98: Randomised double-blind phase III study to evaluate letrozol (L) vs. Tamoxifen (T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer (Abstract) *J Clin Oncol* (Annual Meeting Proceedings) 2005, 23, 511.
3. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D et al. Anastrozol appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2003, 82, 6-7.
4. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al A randomised trial of exemestan after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004, 350, 1081-1092.
5. Jakesz R, Kaufmann M, Ginant M et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozol after 2 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 Anticypcline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results.
13. O'Shaughnessy J, *Oncology*, 2002 Oct<sup>o</sup>16(10 Suppl 12):17-22: Capecitabine and Docetaxel in Advanced Breast Cancer: Analyses of a Phase III Comparative Trial.
14. Slamon D.J. et al. *N Eng J Med* 2001; Vol 344, No 11 (March 15), 783 - 792. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antipody against HER2 for Metastatic Breast Cancer that Overexpresses HER2.
15. Burstein H. J. et al. *J Clin Oncol* 2: Vol 21, No 15 (August 1), 2003: pp 2889 - 2895. Trastuzumab and Vinorelbine as First-Line Therapy for HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer: Multicenter Phase II Trial With Clinical Outcomes, Analysis of Serum Tumor Markers as Predictive Factors, and Cardiac Surveillance Algorithm.
16. Vogel C L, Cobleigh M A, Tripathy D, et al. *J Clin Oncol*: Vol 20: 719 - 26. Efficacy and Safety of Trastuzumab as a single agent in First - Line Treatment of HER2 overexpressing Metastatic Breast Cancer.
17. Piccard - Gebhart M J et al. *N Eng J Med* 2005; 353: 1659-71. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2 - Positive Breast Cancer
18. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 353 (16): 1673-1684, 2005.
19. E2100: Miller KD, et al. *BCRT 2005*;94:Abstract 3.
20. Goldhirsch A., Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer:highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* 22: 1736-1747, 2011.
21. Von Minckwitz G et al. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 1025 - ASCO 2008).
22. Gianni L et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumour and safety analysis. *J Clin Oncol*, 25: 2007 (June 20 suppl. - ASCO 2007).
23. Baselga J et al. Efficacy of neoadjuvant trastuzumab in patients with inflammatory breast cancer: data from the NOAH (NeoAdjuvant Herceptin) Phase III trial. *Eur J Cancer Supplements*, Vol 5 No 4, Page 193 (ECCO 2007, Abstract: 2030).
24. Jones et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(suppl 1):S5. Abstract 12.
25. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD et al. Recommendation from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol*. 2007;18(12):1927-1934.
26. De-Maio E et al.: Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. *BMC Cancer*, 20 Mar 2007 vol 7, no. 1, p. 50.
27. Jones SE, Savin MA, Holmes FA et al. Phase III Study Comparing Doxorubicin plus Cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as Adjuvant Therapy for operable breast Cancer *J Clin Oncol* 24; 2006, 5381-5387.
28. Langley RE, CarmichelJ, Jones AI, et al.:Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy of metastatic breast cancer: United Kingdom Cancer research Institute. *J Clin Oncol*. 23: 8322-8330, 2005.
29. Von Minckwitz G, Zielinski C, et al. Capecitabine vs. capecitabine plus trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBD 26/BIG 3-05). *J Clin Oncol*. 26 (May 20 suppl): Abstract 1025, 2008.
30. Seidman AD: Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. *Oncology* 15 (Suppl 3): 11-14, 2001.

31. Bear HD, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 21: 4165-4174,2003.
32. Dieras V et al. Randomized paralel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J.Clin Oncol* 22: 4958-4965,2004.
33. Von Minckwitz G et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: The GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* 16: 56-63,2005.
34. Buzdar et al. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3676-3685.
35. Kelly G. Response and cardiac toxicity of trastuzumab given in conjunction with weekly paclitaxel after doxorubicin plus 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 250mg vs fulvestrant 500mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. Program and abstracts of the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 9-13, 2009; San Antonio, Texas. Abstract 25.
39. Mauriac L, Piplej JE, Quaresma Albano J et al. Fulvestrant (Faslodex) versus anastrozol for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases combined resultes from two multicentric trials. *Eur J Cancer* 2003;39:1228-1233.
40. Johnson S, Piplej J, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *JCO: J Clin Oncol* 2009; 28:1-11.
41. Robertson J, Llombart-Cussac A, Rolski J. et al. Activity of fulvestrant 500 versus anastrozol 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: resultes from the FIRST study. *J Clin Oncol* 2009;27:4530-4535.
42. Henderson IC, Berry DA et al: Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients with Node-Positive Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 21:976-983,2003.
43. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE et al.: Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011 Jan 20; 364 (3): 205-14.
44. Orlando L,Cardillo A,Rocca A et al. Prolonged clinical benefit with metronomic chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 2006,Sep;17(8): 961-7.
45. Jennifer J. Griggs, Mark R. Somerfield, Holly Anderson, N. Lynn Henry, Clifford A. Hudis, James L.: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on Adjuvant Ovarian Ablation in the Treatment of Premenopausal Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer. *J Clin Oncol* , 29; 3939-3942,2011.
46. www.esmo.org.
47. Cuzick J et al: Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 369;1711-23,2007.
48. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003 Apr 15;21(8):1431-9.
49. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplan in triple- negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7): 1145-53.
50. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporon S, et al. Significantly Longer Progression-Free Survival With nab-Paclitaxel Compared With Docetaxel As First-LineTherapy for Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 27:3611-3619.
51. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al., Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011 Mar 12;377(9769):914-23.
52. Heinemann V, Stemmler HJ, Wohlrab A et al: High efficacy of gemcitabine and cisplatin in patients with predominantly anthracycline - and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57: 640-646.
53. Burch PA, Mailliard JA, Hillman DW et al. Phase II study of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic breast cancer: a North Central Cancer Treatment Group Trial. *Am J Clin* 2005; 28: 195-200.
54. Vassilomanolakis M, Koumakis G, Barbounis V et al. Vinorellbine and cisplatin in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines. *Ann Oncol* 2000; 11: 1155-1160.
55. Pertuzumab, trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastic breast cancer (CLEOPATRA) study:overall survival resultes from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Swain SM, Kim SB, Cortes J, et al. *Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):461-71. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X. Epub 2013 Apr 18.

## Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu prsu

| REŽIM                                                  | Název studie | interval fáze (týdny) | n   | ORR (%) | p      | PFS, *TTP (měsíce) | p       | OS (měsíce) | p              | poznámka                                                                                                   | citace |
|--------------------------------------------------------|--------------|-----------------------|-----|---------|--------|--------------------|---------|-------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Doxorubicin 50 + docetaxel 75                          |              | 3                     | 107 | 39,6    |        | 8,7                |         | 21,4        |                | QoL bez rozdílu,                                                                                           |        |
| Doxorubicin 50 + paklitaxel 175                        |              | 3                     | 103 | 41,8    | 0,774  | 8,0                | 0,977   | 27,3        | 0,081          | febrilní neutropenie 48,6 % vs 21,4 %                                                                      | 1      |
| Doxorubicin 50 + docetaxel 75                          |              | 3                     | 109 | 58      | 0,003  | 8,0                | 0,004   | 22,6        | 0,019          | febrilní neutropenie 33 vs 9 %, neutropenie G3/4 89 % vs 84 %                                              | 2      |
| FAC 500/50/500                                         |              | 3                     | 107 | 37      |        | 6,6                |         | 16,2        |                |                                                                                                            |        |
| Docetaxel 100                                          |              | 3                     | 225 | 32      |        | 5,7                | <0,0001 | 15,4        | 0,03           | QoL bez rozdílu, u docetaxelu vyšší hematologická toxicita                                                 | 3      |
| Paklitaxel 175                                         |              | 3                     | 224 | 25      | 0,1    | 3,6                |         | 12,7        |                |                                                                                                            |        |
| Doxorubicin 50 + docetaxel 75                          |              | 3                     | 214 | 65      |        | 37,3 týdne         | 0,014   | 22,5        | 0,26           | febrilní neutropenie 33 vs 10 %                                                                            | 4      |
| AC 60/600                                              |              | 3                     | 215 | 50      | 0,04   | 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 superiority režimu docetaxel + gemcitabin | 5      |
| Docetaxel 75 + 2500 D1-14                              |              | 3                     | 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                     | 59  | 20,3    |        | 5,5                |         | 18,6        |                |                                                                                                            |        |
| Gemcitabin 1250 D1, 8 + paklitaxel 175                 |              | 3                     | 266 | 41,4    |        | 6,14*              | 0,000   | 18,6        | 0,049          | Neutropenie G3/4 47,9 % vs 11,5 %, febrilní neutropenie 5,0 % vs 1,2 %                                     | 7      |
| Paklitaxel 175                                         |              | 3                     | 263 | 26,2    |        | 3,98*              |         | 15,8        |                |                                                                                                            |        |
| Paklitaxel 175                                         | CALGB9840    | 3                     | 753 | 29      | 0,000  | 5*                 | <0,0001 | 12          | 0,009          | G3 neuropatie 12 % ve 24 % p=0,0003                                                                        | 8      |
| Paklitaxel 80                                          |              | 1                     |     | 42      |        | 9*                 |         | 24          |                |                                                                                                            |        |
| Paklitaxel 90 D1, 8, 15 + bevacizumab 10 mg/kg D1, 15  |              | 4                     | 368 | 36,9    | <0,001 |                    | <0,001  | 26,7        |                | hypertenze 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    |        | 11,8               | 0,16    | 25,2        |                |                                                                                                            |        |
| Epirubicin 75 + paklitaxel 200                         | AB01         | 3                     | 353 | 65      | 0,015  | 7,0                |         | 13          | 0,8            | G3/4 mukozitida 6 % vs 2 %, G3/4 neurotoxicita 5 % vs 1 %                                                  | 10     |
| Epirubicin 75 + cyklofosfamid 600                      |              | 3                     | 352 | 55      |        | 7,1                | 0,41    | 14          |                |                                                                                                            |        |
| Gemcitabin 1000 D1, 4 + epirubicin 90 + paklitaxel 175 |              | 3                     | 124 | 62,3    |        | 9,1*               |         | 29,5        |                | 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    | 0,093  | 9,0*               | 0,557   | 24,9        | předběžná data |                                                                                                            |        |
| Docetaxel 75 + vinorelbin 25                           |              | 3                     | 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<br>(týdny) | fáze<br>n | ORR<br>(%) | p    | PFS, *TTP<br>(měsíce) | p     | OS<br>(měsíce) | p     | poznámka                                                                                                                                                   | citace |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|-----------|------------|------|-----------------------|-------|----------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Docetaxel 60 + vinorelbin 20 i.v.D1 + 60 p.o.D15                    |                    | 3                   | II        | 49         | 49   | 5,5                   |       | 33,2           |       |                                                                                                                                                            | 13     |
| Docetaxel 75 + vinorelbin 25                                        |                    | 3                   | II        | 41         | 51   | 6,2*                  |       | 14             |       | 50 % ≥ 2. linie                                                                                                                                            | 14     |
| Vinorelbin 60 p.o.D1, 8 + kapecitabin 2000 D1-14                    |                    | 3                   | II        | 115        | 56,5 | 10,5                  |       | 17,5           |       | 49,6 % 1. linie, 50,4 % 2. linie                                                                                                                           | 15     |
| Vinorelbin 25 týdně + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně                 |                    |                     | II        | 52         | 58   | 7*                    |       | 26             |       | max 18 týdnů, 42 % 1. linie, 58 % 2. linie                                                                                                                 | 16     |
| Vinorelbin 25 D1, 8 + kapecitabin 2000 D1-14                        |                    | 3                   | II        | 31         | 49   | 7,6*                  |       | 27,2           |       | max. 6 cyklů, 77 % ≥2. linie                                                                                                                               | 17     |
| Vinorelbin 30 D1, 8 + trastuzumab (8) 6 mg/kg                       |                    | 3                   | II        | 50         | 50   | 9,6                   |       | 22,7           |       | 1 předchozí chemoterapie (vč. [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 vinorelinem častěji zácpa (27 %) a neuropatie (18 %), v rameni FAC 11 % kardiálních příhod (G1/2)                                               | 24     |
| Vinorelbin 25 D1, 8 + doxorubicin 50                                |                    | 3                   |           | 85         | 75   | 7,5                   | 0,21  | 17,8           |       |                                                                                                                                                            | 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           |       |                                                                                                                                                            | 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                                                       |                    |                     | 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                   |           | 325        | 21   | HR 0,86               |       | 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       |            | 18   | 0,8                   | 0,2   | 18             |       |                                                                                                                                                            | 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*                  |       | 20,4           |       |                                                                                                                                                            | 33     |

## Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu prsu – pokračování

| REŽIM                                                                  | Název studie | interval<br>fáze<br>(týdny) | n          | ORR<br>(%) | p      | PFS, *TTP<br>(měsíce) | p       | OS<br>(měsíce) | p       | poznámka                                                                                                                                                                                                                                                                           | citace |
|------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------|------------|------------|--------|-----------------------|---------|----------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Kapacitabin 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)                                                                                                                                                     | 28     |
| Kapacitabin 2500 D1-14                                                 |              | 3                           | 201        | 23,7       | 0,017  | 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 | 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.)                                                                                                                                                                            | 31     |
| Docetaxel 100                                                          |              | 3                           | 94         | 34         | 0,000  | 6,1                   | 0,000   | 22,7           | 0,033   | a 41/94 trastuzumab v další linii nedostalo (OS 16,6 měs.)                                                                                                                                                                                                                         |        |
| Anastrozol 1 mg/den + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně                    | TAnDEM       |                             | 103        | 20,3       |        | 4,8                   | 0,002   | 28,5           |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 32     |
| Anastrozol 1 mg/den                                                    |              |                             | 104        | 6,8        | 0,018  | 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     |
| Eribulin<br>Léčba zvolena lékařem                                      | Embrace      | 3                           | 508<br>254 | 12<br>5    | 0,002  | 3,7<br>2,2            | 0,137   | 13,1<br>10,6   | 0,041   | Neutropenie G4<br>24% vs 7% periferní neuropatie<br>8% vs 0 %                                                                                                                                                                                                                      | 34     |
| Pertuzumab (840) 420 mg + trastuzumab (8) 6 mg/kg + docetaxel 75 (100) |              |                             | 402        | 80,2       |        | 18,5                  |         | nedosažen      | HR 0,66 | V rameni s pertuzumabem nebyla vyšší incidence                                                                                                                                                                                                                                     |        |
| Placebo + trastuzumab (8) 6 mg/kg + docetaxel 75 (100)                 | CLEOPATRA    | 3                           |            |            | 0,0011 |                       | <0,0001 |                |         | či závažnost kardiálních příhod, byla častější incidence febrilní neutropenie (13 vs 7 %), avšak jen po dobu léčby docetaxelem.                                                                                                                                                    | 35     |

## 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 HER2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 1;26(10):1642-9.
9. Miller K et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 Dec 27;357(26):2666-76.
10. Langley RE et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 20;23(33):8322-30.
11. Zielinski C et al. Gemcitabine, epirubicin, and paclitaxel versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: a Central European Cooperative Oncology Group International, multicenter, prospective, randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2005 Mar 1.
12. Vici P et al. A phase II trial of docetaxel and vinorelbine in patients with advanced breast cancer previously treated with anthracyclines. *Oncology.* 2008;75(3-4):175-81.
13. Campone M et al. Phase II study of vinorelbine (alternating intravenous and oral) in combination with docetaxel as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 Apr;63(5):937-43.
14. Savio G et al. Treatment of metastatic breast cancer with vinorelbine and docetaxel. *Am J Clin Oncol.* 2006 Jun;29(3):276-80.
15. Finek J et al. A phase II trial of oral vinorelbine and capecitabine in anthracycline pretreated patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Res.* 2009 Feb;29(2):667-70.
16. Bayo-Calero JL et al. A phase II study of weekly vinorelbine and trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2008 Jun;8(3):264-8.
17. Estévez LG et al. A phase II study of capecitabine and vinorelbine in patients with metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes. *Clin Breast Cancer.* 2008 Apr;8(2):149-54.
18. De Maio E et al. Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. *BMC Cancer.* 2007 Mar 20;7:50.
19. Martín M et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol.* 2007 Mar;8(3):219-25.
20. Chan A et al. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER2-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.
34. Wardley AM, 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.* 2010 Feb 20;28(6):976-83.
35. Swain SM, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):461-71.

NEPLATNÉ

## Vybrané studie hormonoterapie karcinomu prsu

| Studie<br>Autor                                                                                                                                                                           | N    | Design                                                                                                                                                             | Schéma                                                                                                                          | DFS                                                                                                                        | OS                                                                                                          | Systémové DFS<br>(přežití bez<br>výskytu<br>vzdálených<br>metastáz)                                                               |                                  |                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Up front adjuvance (BIG 1-98)<br><br>Primary core analysis<br>25,8 měsíců<br>Thurlimann B, NEJM 2005                                                                                      | 8010 | Studie f. III,<br>multicentr.<br>random., dvojitě<br>slepá                                                                                                         | Letrozol 2,5 mg<br>denně vs<br>tamoxifen 20 mg<br>denně po dobu<br>5 let                                                        | 5letý DFS:<br>84% (letro) vs<br>81,4% (tam)<br><br>Letro ↓ riziko<br>vzniku recidivy<br>o 19%<br>HR = 0,81<br>p = 0,003    | Letro má trend ↓<br>riziko úmrtí<br>o 14%<br>HR = 0,86;<br>p = 0,16                                         | Letro ↓ riziko<br>vzniku vzdál.<br>metastáz<br>o 27%<br>HR = 0,73;<br>p = 0,001                                                   |                                  |                                      |
| Prodloužená adjuvance<br>MA.17<br><br>5,3 roku<br>Goss PE, JCO 2008                                                                                                                       | 5187 | Studie f. III,<br>random., dvojitě<br>slepá, placebem<br>kontrolovaná                                                                                              | 5let<br>tamoxifen →<br>letrozol vs<br>placebo<br>↓<br>analýza<br>plac. - letro<br>(n = 1579) vs<br>placebo-placebo<br>(n = 804) | 5letý DFS<br>97,4% (letro) oproti<br>93,4% (tam)<br><br>Letro ↓ riziko<br>vzniku recidivy o<br>63%<br>HR 0,37;<br>p<0,0001 | 5leté OS<br>98,3% (letro) vs<br>93,8% (tam)<br><br>Letro ↓ riziko<br>úmrtí<br>o 70%<br>HR 0,3;<br>p <0,0001 | 5letý sDFS<br>98,2% (letro) vs<br>96,2% (tam)<br><br>Letro ↓ riziko<br>vzniku vzdál.<br>metastáz<br>o 61%<br>HR 0,39;<br>p <0,004 |                                  |                                      |
| Studie<br>Autor                                                                                                                                                                           | N    | Design                                                                                                                                                             | Schéma                                                                                                                          | Čas do<br>progrese<br>onemocnění<br>(TTP)                                                                                  | Čas do selhání<br>léčby<br>(TTF)                                                                            | Četnost<br>odpovědi<br>(ORR)                                                                                                      | Klinický přínos<br>(CB)          | Sek. cíl:<br>Celkové přežití<br>(OS) |
| První linie lokálně pokročilého nebo<br>metastatického HR+ karcinomu prsu<br>(32 měsíců)<br>Mouridsen H, JCO 2003                                                                         | 939  | Multicentrická,<br>randomizovaná,<br>dvojitě slepá<br>studie fáze III<br>v první linii<br>léčby lokálně<br>pokročilého<br>nebo<br>metastatického<br>karcinomu prsu | Letrozol 2,5mg<br>denně vs<br>tamoxifen 20mg<br>denně                                                                           | 9,4 měsíce vs<br>6 měsíců;<br>p < 0,0001                                                                                   | 9 měsíců<br>vs<br>5,7 měsíců<br>p < 0,0001                                                                  | 32%<br>vs<br>21%<br>p = 0,0002                                                                                                    | 50%<br>vs<br>38%<br>p = 0,0004   | 34 měsíců vs<br>30 měsíců,<br>p = NS |
| BOLERO-2<br><br>Exemestan +/- everolimus<br>u HR+/HER2-postmenopauzálních pacientek<br>s lokálně pokročilým nebo metastatickým<br>karcinomem prsu refrakterním na<br>předchozí léčbu NSA) | 724  | Multicentrická,<br>randomizovaná,<br>dvojitě slepá,<br>placebem<br>kontrolovaná<br>studie fáze III                                                                 | Everolimus<br>10 mg<br>+ exemestan<br>25 mg<br>vs<br>Exemestan<br>25 mg + placebo                                               | 11 měsíců<br>vs<br>4,1 měsíce                                                                                              | Nehodnoceno                                                                                                 | 12,6%<br>vs<br>1,7%<br>p<0,0001                                                                                                   | 51,3%<br>vs<br>26,4%<br>p<0,0001 | Dosud nezralá<br>data                |

## 2. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BRONCHU A PLÍCE (C34)

### 2.1 Nemalobuněčný karcinom

#### 1. linie:

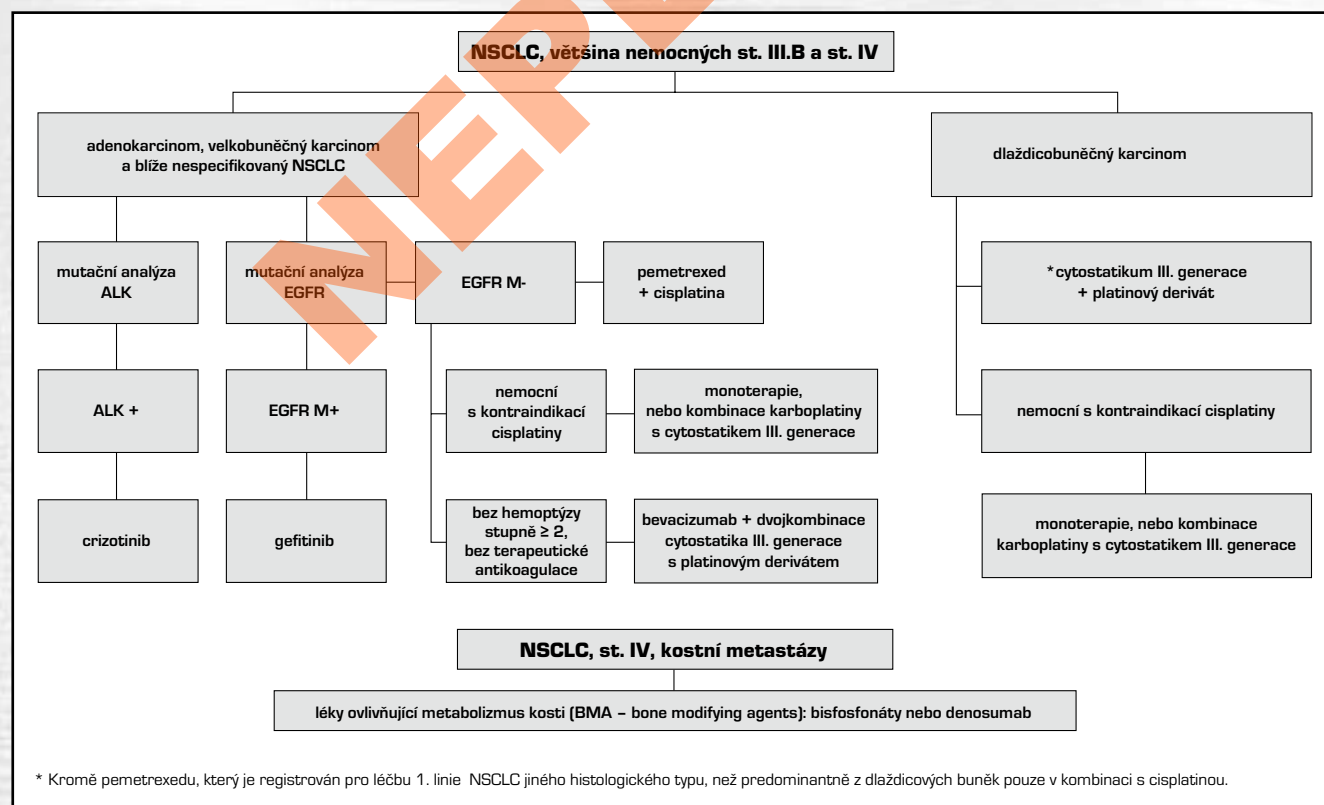
**2.1.1** Nádory klinického stadia IIA a IIB – pokud jsou kontraindikace chirurgické léčby. U těchto nemocných se chemoterapie kombinuje s radioterapií konkomitantně nebo sekvenčně. Výjimečně možno zvažovat neoadjuvantní chemoterapii.

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

- nádory klinického stadia IIIA – neoadjuvantní chemoterapie,
- nádory klinického stadia IIIA, které nejsou vhodné k radikální resekci – neoadjuvantní chemoterapie (před radioterapií), nebo konkomitantní radiochemoterapie,
- nádory klinického stadia IIIB - v kombinaci s radioterapií. Výjimečně u indikované skupiny nemocných zvažovat i podávání chemoterapie event. chemoradioterapie s neoadjuvantním záměrem,
- u nemocných nevhodných k radikální radioterapii lze podávat chemoterapii samostatně – s paliativním záměrem,
- v případě indikace sekvenční radiochemoterapie se doporučují před ozářením 2 cykly chemoterapie s bezprostřední časovou návazností radioterapie, konkomitantní chemoradioterapie by měla být podávána v režii radioterapeutického centra.

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

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



**O úhradě erlotinibu v 1. linii léčby pacientů s aktivační mutací EGFR nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.**

**2. linie:**

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

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

**O úhradě nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.**

**3. linie:**

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

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

**Použitá cytostatika**

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

|                                                                                                                   | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den    | opakování cyklu      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|--------|----------------------|
| <b>NSCLC – neoadjuvantní</b>                                                                                      |                            |               |        |                      |
| <b>karboplatina/paklitaxel</b>                                                                                    |                            |               |        |                      |
| paklitaxel                                                                                                        | 200                        | i.v.          | 1.     |                      |
| karboplatina                                                                                                      | AUC 6                      | i.v.          | 1.     | à 3 týdny            |
| <b>NSCL – adjuvantní</b>                                                                                          |                            |               |        |                      |
| <b>karboplatina/vinorelbin</b>                                                                                    |                            |               |        |                      |
| vinorelbin                                                                                                        | 60                         | p.o.          | 1., 8. |                      |
| karboplatina                                                                                                      | AUC 5                      | i.v.          | 1.     | à 3 týdny            |
| <i>Eskalace dávky vinorelbinu na 80 mg/m<sup>2</sup> od 2. cyklu</i>                                              |                            |               |        |                      |
| <b>cisplatina/vinorelbin – p.o.</b>                                                                               |                            |               |        |                      |
| vinorelbin                                                                                                        | 80                         | p.o.          | 1., 8. |                      |
| cisplatina                                                                                                        | 80                         | i.v.          | 1.     | à 3 týdny            |
| <b>karboplatina/paklitaxel</b>                                                                                    |                            |               |        |                      |
| paklitaxel                                                                                                        | 175                        | i.v.          | 1.     |                      |
| karboplatina                                                                                                      | AUC 5                      | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>3 cykly |
| <b>karboplatina/paklitaxel</b>                                                                                    |                            |               |        |                      |
| paklitaxel                                                                                                        | 200                        | i.v.          | 1.     |                      |
| karboplatina                                                                                                      | AUC 6                      | i.v.          | 1.     | à 3 týdny            |
| <i>Počet cyklů v neoadjuvanci 2-4, v adjuvanci 4-6, po 2. cyklu je nutné přeshetření k posouzení efektu léčby</i> |                            |               |        |                      |

|                                                     | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den    | opakování cyklu          |
|-----------------------------------------------------|----------------------------|---------------|--------|--------------------------|
| <b>NSCLC – paliativní: 1. linie</b>                 |                            |               |        |                          |
| <b>cisplatina/vinorelbin</b>                        |                            |               |        |                          |
| vinorelbin                                          | 25                         | i.v.          | 1., 8. |                          |
| cisplatina                                          | 80                         | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>karboplatina/vinorelbin</b>                      |                            |               |        |                          |
| vinorelbin                                          | 60                         | p.o.          | 1., 8. |                          |
| karboplatina                                        | AUC 5                      | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>1. cyklus   |
|                                                     | +                          |               |        |                          |
| vinorelbin                                          | 80                         | p.o.          | 1., 8. |                          |
| karboplatina                                        | AUC 5                      | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>cisplatina/vinorelbin – p.o.</b>                 |                            |               |        |                          |
| vinorelbin                                          | 80                         | p.o.          | 1., 8. |                          |
| cisplatina                                          | 80                         | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>docetaxel/cisplatina</b>                         |                            |               |        |                          |
| docetaxel                                           | 75                         | i.v.          | 1.     |                          |
| cisplatina                                          | 80                         | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>cisplatina/gemcitabin</b>                        |                            |               |        |                          |
| gemcitabin                                          | 1200                       | i.v.          | 1., 8. |                          |
| cisplatina                                          | 80                         | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>cisplatina/IFS/mitomycin</b>                     |                            |               |        |                          |
| mitomycin                                           | 8                          | i.v.          | 1.     |                          |
| cisplatina                                          | 50                         | i.v.          | 1.     |                          |
| ifosfamid                                           | 3000                       | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>cisplatina/pemetrexed</b>                        |                            |               |        |                          |
| pemetrexed                                          | 500                        | i.v.          | 1.     |                          |
| cisplatina                                          | 80                         | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <i>Dávkování cisplatiny: 75–80 mg/m<sup>2</sup></i> |                            |               |        |                          |
| <b>pemetrexed v udržovací léčbě</b>                 |                            |               |        |                          |
| pemetrexed                                          | 500                        | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>do progresu |

|                                                                                                 | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání        | den         | opakování cyklu          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|-------------|--------------------------|
| <b>karboplatina/paklitaxel/bevacizumab</b>                                                      |                            |                      |             |                          |
| bevacizumab                                                                                     | 7,5 mg/kg                  | i.v. inf. (90 minut) | 1.          |                          |
| paklitaxel                                                                                      | 200                        | i.v.                 | 1.          |                          |
| karboplatina                                                                                    | AUC 6                      | i.v.                 | 1.          | à 3 týdny<br>6 cyklů     |
| +                                                                                               |                            |                      |             |                          |
| bevacizumab                                                                                     | 7,5 mg/kg                  | i.v. inf. (90 minut) | 1.          | à 3 týdny<br>do progresu |
| <i>Délku infuze je možné při dobré snášenlivosti zkrátit na 60 minut a následně na 30 minut</i> |                            |                      |             |                          |
| <b>docetaxel/karboplatina</b>                                                                   |                            |                      |             |                          |
| docetaxel                                                                                       | 75                         | i.v.                 | 1.          |                          |
| karboplatina                                                                                    | AUC 6                      | i.v.                 | 1.          | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>gemcitabin/karboplatina</b>                                                                  |                            |                      |             |                          |
| gemcitabin                                                                                      | 1200                       | i.v.                 | 1., 8.      |                          |
| karboplatina                                                                                    | AUC 5                      | i.v.                 | 1.          | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>vinorelbin/karboplatina</b>                                                                  |                            |                      |             |                          |
| vinorelbin                                                                                      | 25                         | i.v.                 | 1., 8.      |                          |
| karboplatina                                                                                    | AUC 6                      | i.v.                 | 1.          | à 4 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>karboplatina/paklitaxel</b>                                                                  |                            |                      |             |                          |
| paklitaxel                                                                                      | 90                         | i.v.                 | 1., 8., 15. |                          |
| karboplatina                                                                                    | 6                          | i.v.                 | 1.          | à 4 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <i>Dávkování karboplatiny: 5–6 AUC</i>                                                          |                            |                      |             |                          |
| <b>gefitinib</b>                                                                                |                            |                      |             |                          |
| gefitinib                                                                                       | 250 mg                     | p.o.                 | 1.          | denně do progresu        |
| <b>NSCLC – paliativní: 2. linie</b>                                                             |                            |                      |             |                          |
| <b>docetaxel</b>                                                                                |                            |                      |             |                          |
| docetaxel                                                                                       | 75                         | i.v.                 | 1.          | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>pemetrexed</b>                                                                               |                            |                      |             |                          |
| pemetrexed                                                                                      | 500                        | i.v.                 | 1.          | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>erlotinib</b>                                                                                |                            |                      |             |                          |
| erlotinib                                                                                       | 150 mg                     | p.o.                 | 1.          | denně do progresu        |

|                                                                                                          | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den        | opakování cyklu        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|------------|------------------------|
| NSCLC – paliativní: 3. linie                                                                             |                            |               |            |                        |
| erlotinib                                                                                                |                            |               |            |                        |
| erlotinib                                                                                                | 150 mg                     | p.o.          | 1.         | denně do progresu      |
| SCLC – 1. linie                                                                                          |                            |               |            |                        |
| cisplatina/etoposid                                                                                      |                            |               |            |                        |
| cisplatina                                                                                               | 80                         | i.v.          | 1.         | à 3 týdny<br>4 cykly   |
| etoposid                                                                                                 | 100                        | i.v.          | 1., 2., 3. |                        |
| IFS/karboplatina/etoposid                                                                                |                            |               |            |                        |
| karboplatina                                                                                             | 300                        | i.v.          | 1.         | à 4 týdny<br>4–6 cyklů |
| ifosfamid                                                                                                | 5000                       | i.v.          | 1.         |                        |
| etoposid                                                                                                 | 120                        | i.v.          | 1., 2., 3. |                        |
| Pro vybrané pacienty, není standardní v 1. linii, nutná uroprotektce, nutná profylaktická aplikace G-CSF |                            |               |            |                        |
| EC                                                                                                       |                            |               |            |                        |
| karboplatina                                                                                             | AUC 6                      | i.v.          | 1.         | à 3 týdny              |
| etoposid                                                                                                 | 100                        | i.v.          | 1., 2., 3. |                        |
| CAV                                                                                                      |                            |               |            |                        |
| doxorubicin                                                                                              | 40                         | i.v.          | 1.         | à 3 týdny              |
| cyklofosfamid                                                                                            | 1000                       | i.v.          | 1.         |                        |
| vinkristin                                                                                               | 1,4                        | i.v.          | 1.         |                        |
| Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg                                                                  |                            |               |            |                        |
| SCLC – 2. linie                                                                                          |                            |               |            |                        |
| topotekan                                                                                                |                            |               |            |                        |
| topotekan                                                                                                | 2,3                        | p.o.          | 1.–5.      | à 3 týdny              |
| SCLC – 2.–3. linie                                                                                       |                            |               |            |                        |
| CAV                                                                                                      |                            |               |            |                        |
| doxorubicin                                                                                              | 50                         | i.v.          | 1.         | à 3 týdny              |
| cyklofosfamid                                                                                            | 500                        | i.v.          | 1.         |                        |
| vinkristin                                                                                               | 1.4                        | i.v.          | 1.         |                        |
| Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg                                                                  |                            |               |            |                        |
| doxorubicin/docetaxel                                                                                    |                            |               |            |                        |
| doxorubicin                                                                                              | 50                         | i.v.          | 1.         | à 3 týdny              |
| docetaxel                                                                                                | 75                         | i.v.          | 1.         |                        |
| Nestandardní režim spíše pro resistantní a refrakterní formu                                             |                            |               |            |                        |

|                                         | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den   | opakování cyklu        |
|-----------------------------------------|----------------------------|---------------|-------|------------------------|
| Thymický karcinom: 2. linie             |                            |               |       |                        |
| PAC                                     |                            |               |       |                        |
| doxorubicin                             | 50                         | i.v.          | 1.    | à 3 týdny<br>2–4 cykly |
| cyklofosfamid                           | 500                        | i.v.          | 1.    |                        |
| cisplatina                              | 50                         | i.v.          | 1.    |                        |
| CAPP                                    |                            |               |       |                        |
| doxorubicin                             | 50                         | i.v.          | 1.–3. | à 3 týdny<br>2–4 cykly |
| cyklofosfamid                           | 500                        | i.v.          | 1     |                        |
| cisplatina                              | 50                         | i.v.          | 1.–3. |                        |
| prednison                               | 0,6 mg/kg                  | p.o.          | 1.–5. |                        |
| CAV                                     |                            |               |       |                        |
| doxorubicin                             | 50                         | i.v.          | 1.    | à 3 týdny<br>2–4 cykly |
| cyklofosfamid                           | 800                        | i.v.          | 1.    |                        |
| vinkristin                              | 1,4                        | i.v.          | 1.    |                        |
| Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg |                            |               |       |                        |
| ADOC                                    |                            |               |       |                        |
| doxorubicin                             | 40                         | i.v.          | 1.    | à 3 týdny<br>2–4 cykly |
| cyklofosfamid                           | 700                        | i.v.          | 4.    |                        |
| cisplatina                              | 50                         | i.v.          | 1.    |                        |
| vinkristin                              | 0,6 mg/kg                  | i.v.          | 3.    |                        |
| CHOP                                    |                            |               |       |                        |
| doxorubicin                             | 50                         | i.v.          | 1.    | à 3 týdny<br>2–4 cykly |
| cyklofosfamid                           | 500                        | i.v.          | 1.    |                        |
| vinkristin                              | 1,4                        | i.v.          | 1.    |                        |
| prednison                               | 0,6 mg/kg                  | p.o.          | 1.    |                        |
| PACE                                    |                            |               |       |                        |
| doxorubicin                             | 45                         | i.v.          | 1.    | à 3 týdny<br>2–4 cykly |
| cyklofosfamid                           | 800                        | i.v.          | 1.    |                        |
| cisplatina                              | 80                         | i.v.          | 1.    |                        |
| etoposid                                | 80                         | i.v.          | 1.–3. |                        |

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

### 2.1.8 Postavení biologické léčby

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

Bevacizumab v 1. linii u NSCLC prokazaného adenokarcinomu a velkobuněčného karcinomu 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.

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

Erlotinib je indikován ve 2. a 3. linii nemocných s NSCLC.

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

### 2.1.9 Udržovací léčba

Pemetrexed je hrazen v monoterapii v rámci udržovací fáze léčby lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu plic histologického typu adenokarcinomu nebo velkobuněčného karcinomu do progresu onemocnění u pacientů o výkonnostním stavu ECOG 0-1, kteří po 4 cyklech léčby 1. linie kombinací pemetrexedu a cisplatiny dosáhli objektivní odpovědi nebo stabilizace onemocnění. Léčba je hrazena do progresu onemocnění.

### 2.1.10 Vybrané informace k biologické léčbě

#### 2.1.10.1 Bevacizumab v léčbě NSCLC

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

#### Kontraindikace

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

#### Upozornění

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

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

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

#### Dávkování

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

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

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

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

#### 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, k udržovací léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic se stabilizací nemoci po 4 cyklech standardní chemoterapie první linie s platinou a v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivujícími mutacemi EGFR. Erlotinib se podává vždy až do 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 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).

#### 2.1.10.3 Gefitinib v léčbě NSCLC

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

#### Kontraindikace

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

#### Upozornění

Induktory CYP3A4 mohou urychlit metabolismus gefitinibu a snížit koncentrace gefitinibu v plazmě a tak snížit účinnost léčby gefitinibem. U pacientů s genotypem pomalých metabolizátorů pro substráty CYP2D6 může vést léčba účinnými inhibitory CYP3A4 ke zvýšení plazmatických koncentrací gefitinibu. Při zahájení léčby inhibitory CYP3A4 by měli být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na nežádoucí účinky gefitinibu. Pokud dojde u pacientů ke zhoršení respiračních symptomů jako je dyspnoe, kašel a horečka, podávání pří-

pravku IRESSA je třeba přerušit a pacient by měl být rychle vyšetřen. Doporučuje se pravidelně kontrolovat jaterní funkce. Léčivé přípravky vyvolávající výrazné a trvalé zvýšení hodnoty žaludečního pH, jako jsou inhibitory protonové pumpy a H<sub>2</sub> antagonisté, mohou snížit biologickou dostupnost a koncentraci gefitinibu v plazmě, a tak snížit účinnost. Gefitinib by neměl být podáván během těhotenství, pokud to není nezbytné.

### Dávkování

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

#### 2.1.10.4 Vybrané informace k léčbě pemetrexedem

##### Pemetrexed v léčbě NSCLC

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

##### Kontraindikace

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

##### Zvláštní upozornění

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

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

##### Dávkování a způsob podání

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

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

## 2.2 Malobuněčný karcinom

### 2.2.1 Limitované i extenzivní onemocnění

Ve stadiu limited disease prodlužuje přežití přidání radioterapie, nejlépe co nejdříve po zahájení chemoterapie. U nemocných neprogredujících na I. linii terapie je indikováno preventivní ozáření neurokrania – ve stadiu limitovaném i extenzivním. II. linie je indikována v případě, že I. linií bylo dosaženo objektivní léčebné odpovědi.

### Použitá cytostatika a délka léčby

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

Příklady standardních chemoterapeutických kombinací

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

### 2.2.3 Volba léčby v II. linii:

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

**2.2.4** Příklady chemoterapií použitelné až po selhání standardních kombinací

- topotekan v monoterapii

## 2.3 Maligní mezoteliom pleury

Standardní kombinace pro 1. linii je cisplatina + pemetrexed.

## 2.4 Doporučení

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

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

- bisfosfonáty,
- monoklonální protilátka denosumab (XGEVA).

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

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

## Kontraindikace

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

## Upozornění

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

## Dávkování

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

**O úhradě denosumabu (XGEVA) z veřejného zdravotního pojištění bylo rozhodnuto k 1. 2. 2013.**

### 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 chemo-naïve 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.: Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J. Med* 2005, 352: 2589-2597.
18. Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, et al. The Prognostic and Predictive Role of Histology in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3:1468-1481.
19. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957.
20. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227-1234.
21. Scagliotti GV, Parikh P, Pavel J, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-3551.
22. Sculier J Pand Moro-Sibilot D. First-and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer, *Eur Respir J* 2009; 33:915-930.

23. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Sep 17;378(9796):1079-88. Epub 2011 Aug 8.
24. Paz-Ares L., de Marinis F. et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:247-255.
25. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011 Sep 16; 12 (11): 1004-12.
26. Giorgio Vittorio Scagliotti, MD, Vera Hirsh, MD, Salvatore Siena, MD, Overall Survival Improvement in Patients with Lung Cancer and Bone Metastases Treated with Denosumab Versus Zoledronic Acid, *J Thorac Oncol*. 2012;7: 1823–1829.

NEPLATNÉ

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

Klasifikace se používá pro karcinomy a zahrnuje adenokarcinomy gastroezofageální junkce. Nádor, jehož centrum je od gastroezofageální junkce vzdáleno do 5 cm a dále se šíří do jícnu, se klasifikuje a rozděluje do stadií s použitím schématu pro jícen. Nádory do 5 cm od gastroezofageální junkce bez šíření do jícnu, se klasifikují za použití schématu pro žaludek (TNM-7).

U všech pacientů s karcinomem jícnu je nutné věnovat zvýšenou pozornost podpůrné léčbě, zejména zajištění nutriční podpory. Posouzení strategie léčby nutné v prostředí multidisciplinární komise. Kurativní strategie je určena pro pacienty v dobrém celkovém stavu a bez prokazatelné generalizace.

#### Spinocelulární karcinom

Lokalizovaný spinocelulární karcinom Tis-T2 N0-1 M0:

- Tis-T1a endoskopická resekce,
- T1b-2 N0-1 resekce nádoru a disekce lymfatických uzlin,
- pooperační chemoradioterapie v případě pozitivního resekcčního okraje,
- alternativou při makroskopickém onemocnění po resekcii (R2 resekce) je paliativní chemoterapie,
- karcinom cervikální části jícnu: je možná samotná chemoradioterapie s kurativním záměrem.

Lokálně pokročilý spinocelulární karcinom T3-4 N0-1 M0:

- preoperační chemoradioterapie následovaná resekcí nádoru s disekcí lymfatických uzlin.

#### Adenokarcinom

- preoperační chemoradioterapie, následovaná resekcí nádoru jícnu s disekcí lymfatických uzlin, je preferovaným postupem v léčbě,
- nebo perioperační chemoterapie ECF (a modifikace ECF: ECX,EOF,EOX) 3 cykly před a 3 cykly po operaci.

#### Paliativní léčba (neresekeabilní lokálně pokročilý nádor, inoperabilní pacient, metastatické onemocnění)

- chemoradioterapie bez operace,
- chemoterapie 1. linie pro pokročilý a metastatický karcinom jícnu. Výběr chemoterapeutického režimu závisí na celkovém stavu pacienta, komorbiditách, profilu nežádoucích účinků léčby. Preferovaná je kombinace na bázi fluorouracilu a platinového derivátu. Infuzní fluorouracil a kape-citabin jsou volně zaměnitelné, stejně jako cisplatina a oxaliplatina. U adenokarcinomů gastroezofageální junkce s expresí HER2 prodlužuje přežití kombinace trastuzumabu a chemoterapie cisplatina/5-fluorouracil,
- chemoterapie dalších linií závisí na celkovém stavu pacienta, předcházející chemoterapii; není stanovena standardní léčba 2. linie. Cytostatika s prokázanou aktivitou jsou taxány, irinotekan,
- možnosti radiologických onko-intervenčních metod jsou rozebrány v samostatné kapitole č. 35.

## Příklady léčebných schémat

## Konkomitantní chemoradioterapie

|            | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání      | den   | opakování cyklu |
|------------|----------------------------|--------------------|-------|-----------------|
| cisplatina | 75                         | i.v. inf.          | 1.    |                 |
| *5-FU      | 750–1000                   | 24 hod. kont. inf. | 1.–4. | à 4 týdny       |

\* týden 1., 5., 8., 11.

|              |     |               |       |                        |
|--------------|-----|---------------|-------|------------------------|
| cisplatina   | 30  | i.v. inf.     | 1.    |                        |
| *kapecitabin | 800 | p.o. 2x denně | 1.–5. | weekly po dobu 5 týdnů |

Viz (8) Lee et al

|                  |    |           |    |                        |
|------------------|----|-----------|----|------------------------|
| *paklitaxel      | 50 | i.v. inf. | 1. |                        |
| karboplatina AUC | 2  | i.v. inf. | 1. | weekly po dobu 5 týdnů |

Viz (7) Gaast et al

|              |     |                         |              |  |
|--------------|-----|-------------------------|--------------|--|
| oxaliplatina | 85  | i.v. inf.               | 1., 15., 29. |  |
| 5-FU         | 180 | i.v. 24 hod. kont. inf. | 1.–33.       |  |

Viz (9) Khushalani et al.

## paliativní léčba 1. linie

|            |          |                    |       |           |
|------------|----------|--------------------|-------|-----------|
| cisplatina | 75–100   | i.v. inf.          | 1.    | à 4 týdny |
| 5-FU       | 750–1000 | 24 hod. kont. inf. | 1.–4. | à 4 týdny |

## FOLFOX

|                |      |           |         |           |
|----------------|------|-----------|---------|-----------|
| *oxaliplatina  | 85   | i.v. inf. | 1.      |           |
| leukovorin     | 200  | i.v. inf. | 1.      |           |
| 5-fluorouracil | 2600 | i.v. inf. | 46 hod. | à 2 týdny |

Viz (11) Conroy et al

**\* O uhradě přípravků ze zdravotního pojištění nebylo v této indikaci k 1. 8. 2013 rozhodnuto**  
**Uvedena cytostatika jsou většinou podávána z paušálu pracoviště v souladu s registrací.**

*Poznámka: léčebná schémata pooperační CHT/IRT, ECF a modifikace, paliativní CHT II linie – viz kapitola č. 4 (C16).*

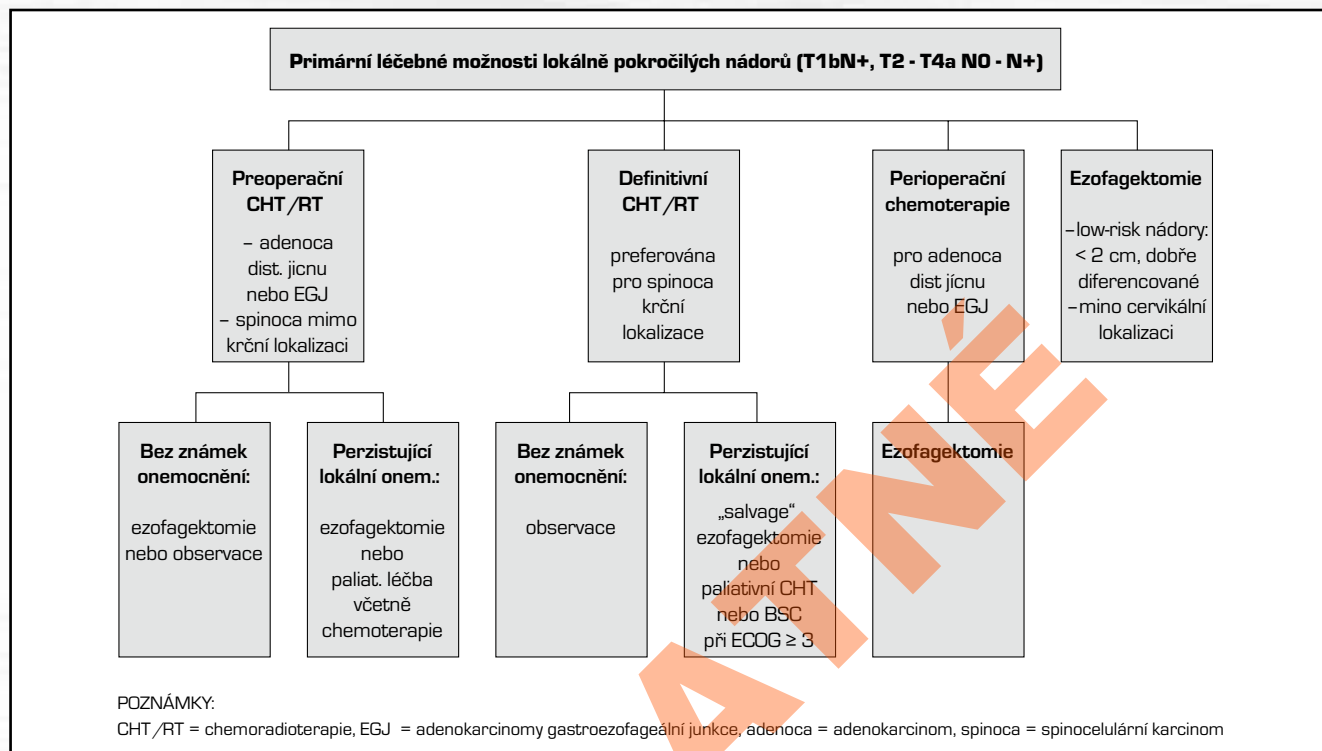
## Literatura:

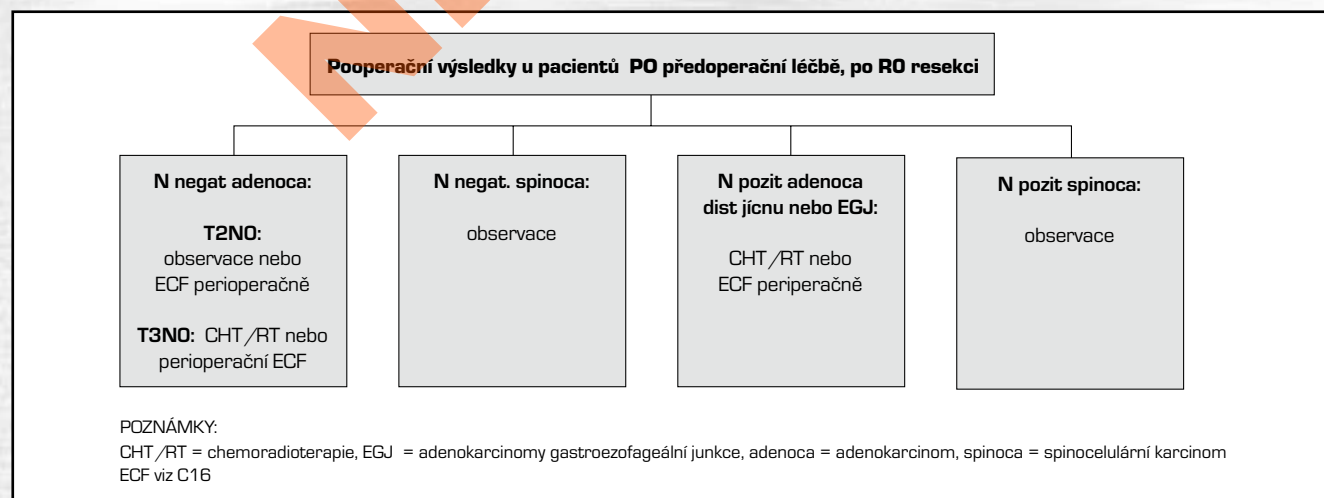
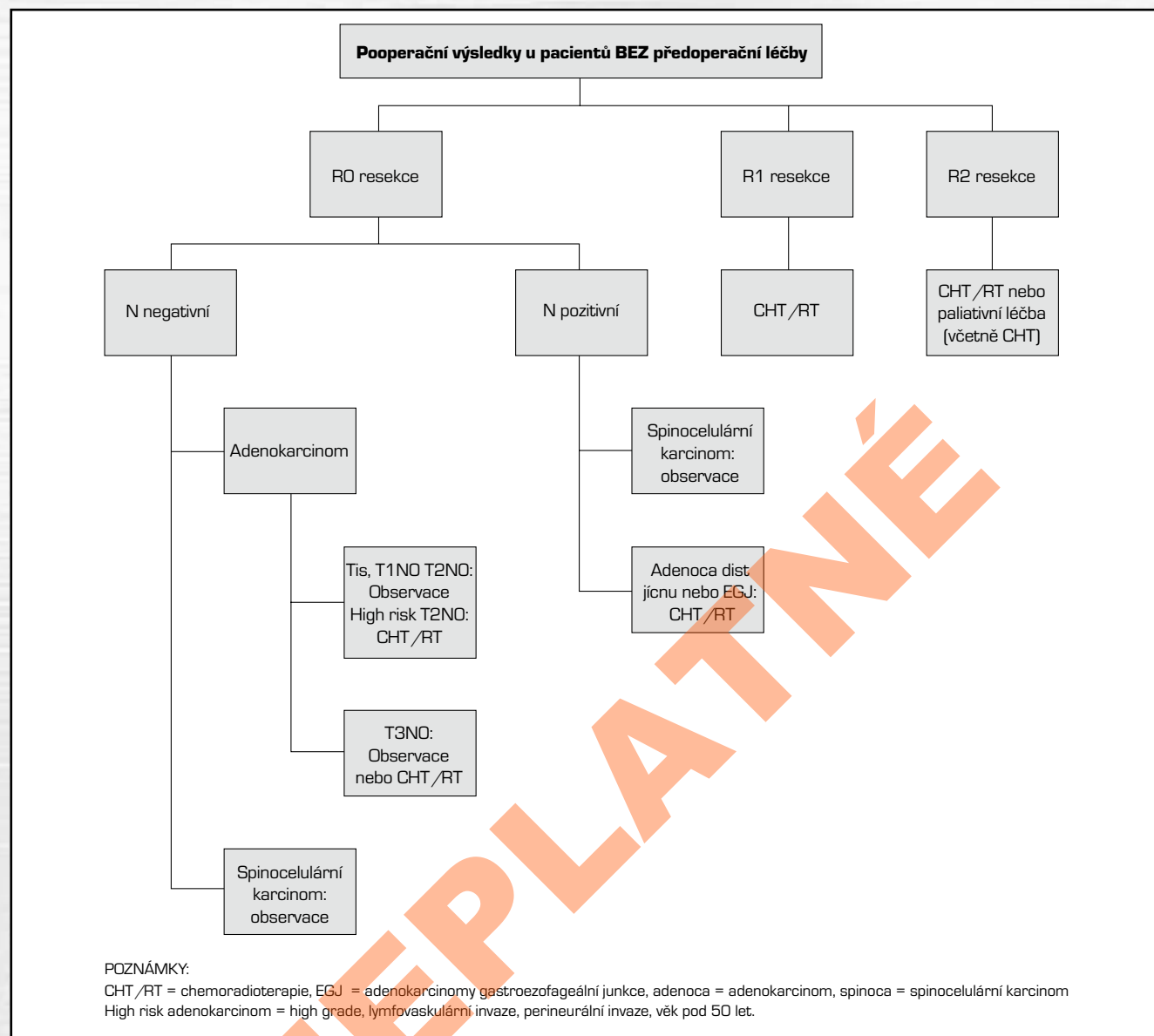
1. NCCN Guidelines – v 2. 2011.
2. Cunningham D, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for resectable gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20.
3. Shah et al. Treatment of Metastatic esophageal And Gastric Cancer. *Seminars in Onc.*2004;31(4):574-587.
4. ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v 46-49, 2010.
5. Stahl et al Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Onc* 2005;23:2310-2317.
6. Bedenne L, et al. Randomised phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102). *Proc Am Soc Clin Oncol*;21:130a(Abstr 519).
7. Gaast AV, van Hagen P, Hulshof M, et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: results from a multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol*(Meeting Abstracts) 2010;28:4004.
8. Lee SS, Kim S, Park SI, et al. Capecitabine and cisplatin chemotherapy (XP) alone or sequentially combined chemoradiotherapy containing XP regimen in patients with free different settings of stage IV esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37:829-835.
9. Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion 5-FU and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:2844-2850.
10. AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition(2010).
11. Conroy T, Galais MP, Raoul JL et al, Phase III randomized trial of definitive chemoradiotherapy (CRT) with FOLFOX or cisplatin and fluorouracil in esophageal cancer (EC): Final results of the PRODIGE 5/ACCORD 17 trial, *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA4003).

12. Gebski V, Burmeister B, Smithers B. M., Foo K., Zalberg J., Simes J.: Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. (2007) Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 8(3), 226-234.

13. TNM klasifikace zhoubných novotvarů 7.vydání, 2009.

14. Okines AF, Cunningham D. Multimodality treatment for localized gastro-oesophageal cancer. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 7: vii286-93.





## 4. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŽALUDKU (C16)

### Tis, T1a, T1b N0, M0

– primární léčba je chirurgická, následně sledování.

### T2-4 nebo N+ M0, potenciálně resekabilní karcinom 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 fluorouracilu/ cisplatina prokazují výsledky tří randomizovaných studií fáze III (studie MAGIC, EORTC 40954, ACCORD). Standardem nyní je režim ECF perioperačně (3cykly před a 3 cykly po operaci) nebo ECX,
- nádory T2N0 high risk skupina: po radikální operaci adjuvantně chemoradioterapie s využitím fluorouracilu a leukovorinu nebo ECF v případě perioperační chemoterapie. Bez přítomnosti rizikových faktorů dále sledování,
- T3,T4 nebo N+: po radikální operaci chemoradioterapie s využitím fluorouracilu a leukovorinu (Studie Intergroup INT0116 update po 10 letech, ASCO 2009 prokázala zlepšení OS (HR=1,32) a DFS (HR=1,51)), nebo ECF v případě perioperační chemoterapie,
- adjuvantní chemoradioterapie – studie f. III ARTIST – subanalýza pacientů s N+, ale po D2 lymfadenektomii!!!, prokázala, že adjuvantní CHT/RT (kapecitabin + cisplatina plus RT), signifikantně prodlužuje 3leté DFS ve srovnání s CHT,
- po radikální resekci, včetně D2 lymfadenektomie, adjuvantní chemoterapie oxaliplatina + kapecitabin (XELOX) 8 cyklů,<sup>(17)</sup>
- předoperační chemoradioterapie je preferovaným postupem v léčbě spinocelulárního karcinomu i adenokarcinomu distálního jícnu, adenokarcinomu EGJ a nádorů kardie,
- infuzní fluorouracil a capecitabin\* jsou v použití rovnocenné stejně jako cisplatina s karboplatinou. S ohledem na toxicitu bolusového fluorouracilu se doporučuje v konkomitanci s radioterpií jeho náhrada infuzním fluorouracilem či kapecitabinem.\*

### 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. Preferovaná je dvojkombinace na bázi fluorouracilu a platinového derivátu. Cisplatina i oxaliplatina stejně jako infuzní fluorouracil a capecitabin jsou volně zaměnitelné. Z dalších cytostatik je možno použít epirubicin, docetaxel, etoposid, irinotekan. Preferuje se účast v klinické studii.

### Chemoterapie 1. linie

Základním chemoterapeutickým režimem je kombinace založená na fluorouracilu a cisplatině, trojkombinace je rezervována pro pacienty v dobrém fyzickém stavu. **Kapecitabin** – efektivita a dobrá tolerance byla prokázána ve studiích fáze III (REAL-2 a ML17032). Recentní metaanalýza prokázala superioritu v přežívání ve srovnání s kontinuálním fluorouracilem. Ve studii REAL2 byla prokázána také srovnatelná účinnost režimů ECF, ECX, EOX, EOF. Kombinace s oxaliplatinou EOX vs ECF prokázala prodloužení OS (11,2 vs 9,9měs, HR 0,80, 95% CI 0,66-0,97, p=0,02), substituce oxaliplatinou vedla ke snížení počtu trombembolických příhod. Kombinace FLO vs FLP neprokázala prodloužení OS, ale signifikantně nižší toxicitu a ve skupině pacientů nad 65 let vyšší RR, PFS a prodloužení OS.

### Cílená biologická léčba 1. linie

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

Trastuzumab by měl být podáván pouze pacientům jejichž nádory mají zvýšenou expresi HER2. Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou HER2+ s výsledkem IHC3+

a/nebo IHC2+ potvrzenou pozitivním výsledkem SISH nebo FISH. Trastuzumab byl u této podskupiny pacientů zaregistrován na základě výsledků klinické studie ToGA. Trastuzumab je indikován v nasycovací dávce 8 mg/kg a pokračující 6 mg/kg v případě třítydenního podání, a v dávce 6 mg/kg a pokračující 4 mg/kg v případě 2 týdně aplikace. V případě průkazu amplifikace a nepředléčenosti trastuzumabem v 1. linii je možné ho použít v linii druhé\*.

### Chemoterapie 2. linie

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

### Paliativní biologická léčba ascitu

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

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

### Adjuvantní chemoradioterapie

|                                                                | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den   | opakování cyklu |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|-------|-----------------|
| <b>chemoradioterapie I., IV., V. cyklus chemoterapie</b>       |                            |               |       |                 |
| leukovorin                                                     | 20                         | i.v. bolus    | 1.–5. |                 |
| fluorouracil                                                   | 425                        | i.v. bolus    | 1.–5. | à 4 týdny       |
| <b>chemoterapie ke konkomitanci s radioterapií II. cyklus</b>  |                            |               |       |                 |
| leukovorin                                                     | 20                         | i.v. bolus    | 1.–4. |                 |
| fluorouracil                                                   | 400                        | i.v. bolus    | 1.–4. | à 4 týdny       |
| <b>chemoterapie ke konkomitanci s radioterapií III. cyklus</b> |                            |               |       |                 |
| leukovorin                                                     | 20                         | i.v. bolus    | 1.–3. |                 |
| fluorouracil                                                   | 400                        | i.v. bolus    | 1.–3. |                 |

*Poznámka: první cyklus před zahájením ozařování, cykly 2–3 v jeho průběhu, cykly 4–5 po jeho skončení.*

### Modifikace INT – 0116

|             |          |            |                        |                            |
|-------------|----------|------------|------------------------|----------------------------|
| kapecitabin | 750–1000 | p.o.       | 1.–14.                 | 1 cyklus před a 2 po CHTRT |
| kapecitabin | 1650     | p.o. denně | v průběhu radioterapie |                            |

### FU/FA de Gramont

|              |     |                               |       |                        |
|--------------|-----|-------------------------------|-------|------------------------|
| leukovorin   | 200 | i.v. inf.                     | 1.    |                        |
| fluorouracil | 400 | i.v. bolus                    | 1.    |                        |
| fluorouracil | 600 | kont. i.v. inf. 22 hod.       | 1.–2. | à 2 týdny              |
| fluorouracil | 200 | i.v. kont. 1.–5. (7) 24 hodin | denně | v průběhu radioterapie |

|              | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání                                  | den       | opakování cyklu                          |
|--------------|----------------------------|------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------|
| cisplatina   | 60                         | i.v. inf.                                      | 1.        | à 3 týdny                                |
| *kapecitabin | 2000                       | p.o. 2 cykly před<br>a 2 cykly po radioterapii | 1.–14.    | à 3 týdny                                |
| *kapecitabin | 1650                       | p.o. denně v průběhu radioterapie              |           |                                          |
| fluorouracil | 200                        | i.v. kont.                                     | 1.–5. (7) | 24 hodin denně<br>v průběhu radioterapie |

**perioperační chemoterapie**

ECF – režim – viz níže

3 cykly před a 3 cykly po operaci

**paliativní chemo(bio)terapie**

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

**ECF**

|              |     |                          |        |           |
|--------------|-----|--------------------------|--------|-----------|
| epirubicin   | 50  | 15 min i.v. inf.         | 1.     |           |
| cisplatina   | 60  | i.v. inf.                | 1.     |           |
| fluorouracil | 200 | 24 hodin kont. i.v. inf. | 1.–21. | à 3 týdny |

**ECX**

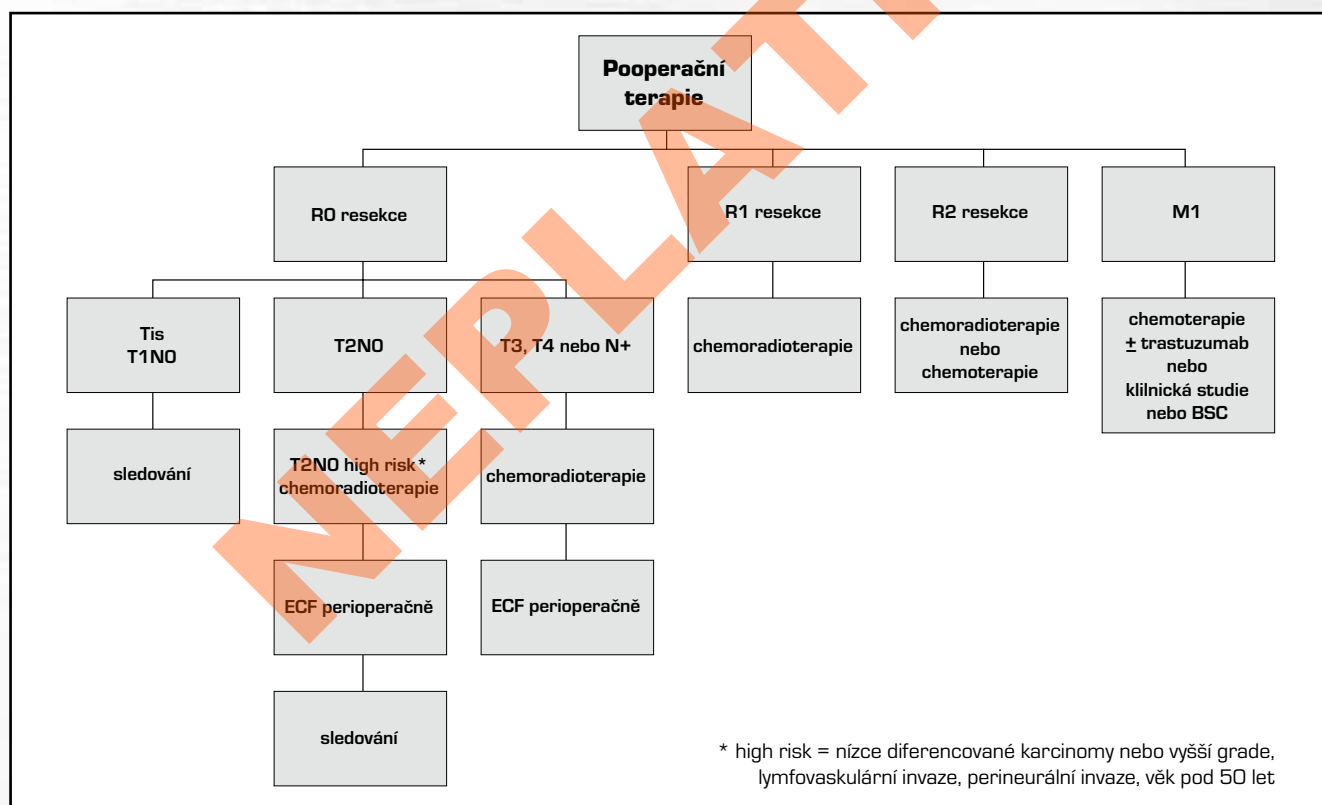
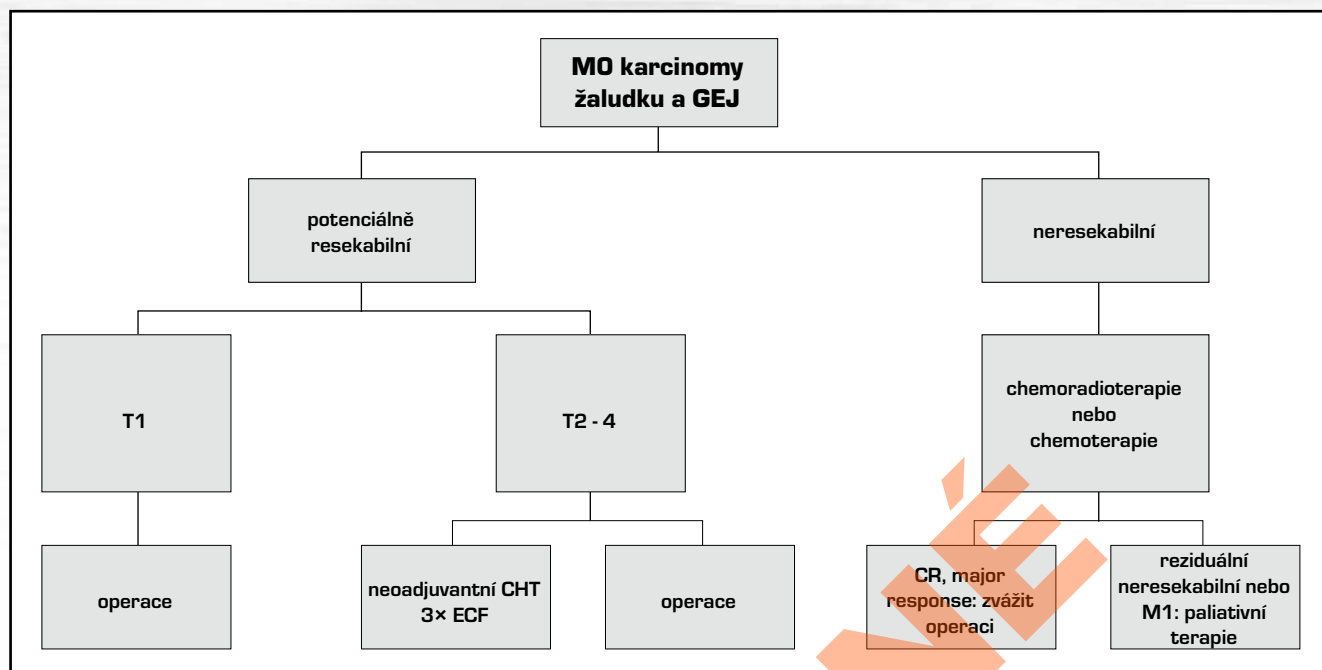
|              |     |               |        |           |
|--------------|-----|---------------|--------|-----------|
| *kapecitabin | 625 | p.o. 2× denně | 1.–21. |           |
| cisplatina   | 60  | i.v. inf.     | 1.     |           |
| epirubicin   | 50  | i.v. bolus    | 1.     | à 3 týdny |

|                | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání           | den       | opakování cyklu |
|----------------|----------------------------|-------------------------|-----------|-----------------|
| <b>DCF</b>     |                            |                         |           |                 |
| *docetaxel     | 60                         | i.v. inf.               | 1.        |                 |
| cisplatina     | 60                         | i.v. inf.               | 1.        |                 |
| fluorouracil   | 750                        | kont. i.v. inf.         | 1.–4.     | à 3 týdny       |
| <b>FLO</b>     |                            |                         |           |                 |
| *oxaliplatina  | 85                         | i.v. inf.               | 1.        |                 |
| leukovorin     | 200                        | i.v. inf.               | 1.        |                 |
| fluorouracil   | 2600                       | kont. i.v. inf. 24 hod. | 1.        | à 2 týdny       |
| <b>EOX</b>     |                            |                         |           |                 |
| epirubicin     | 50                         | i.v.                    | 1.        |                 |
| *oxaliplatina  | 130                        | i.v. inf.               | 1.        |                 |
| *kapecitabin   | 625                        | p.o. 2x denně           | 1.–21.    | à 3 týdny       |
| *paklitaxel    | 80                         | i.v. hodinová infuze 1. | 1., 8, 15 | à 4 týdny       |
| *irinotekan    | 150                        | i.v. inf.               |           | à 2 týdny       |
| *docetaxel     | 75                         | i.v. inf.               | 1.        | à 3 týdny       |
| <b>FOLFIRI</b> |                            |                         |           |                 |
| irinotekan     | 180                        | i.v. inf.               | 1.        |                 |
| leukovorin     | 200                        | i.v. inf.               | 1.        |                 |
| fluorouracil   | 400                        | i.v. bolus              | 1.        |                 |
| fluorouracil   | 600                        | kont. i.v. inf. 22 hod. | 1.–2.     | à 2 týdny       |

**\*O úhradě přípravků ze zdravotního pojištění nebylo v této indikaci k 1. 8. 2013 rozhodnuto. Uvedená cytostatika jsou většinou podávána z paušálu pracoviště v souladu s registrací.**

**\*\*Úhrada trastuzumabu spadá do celkového paušálu zdravotnického zařízení. Na některých pracovištích hrazen na podkladě úhradového dodatku pro centrovou léčbu.**

**\*\*\*O úhradě přípravku removab ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.**



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

### Terapie maligního ascitu

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

### Indikace

- léčba maligního ascitu u pacientů s EpCAM pozitivními karcinomy, kde není k dispozici standardní terapie nebo již není dále použitelná (pacienti KI  $\geq$  60),
- léčba pacientů se symptomatickým maligním ascitem, kde je nutnost opakované paracentézy,
- léčba maligního ascitu rezistentního k chemoterapii.

### Kontraindikace

Hypersenzitivita na katumaxomab nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku.

### Nežádoucí účinky

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

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

### Dávkování

1. dávka 10  $\mu$ g v den 0.
2. dávka 20  $\mu$ g v den 3.
3. dávka 50  $\mu$ g v den 7.
4. dávka 150  $\mu$ g v den 10.

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

**O úhradě ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.**

Literatura:

1. NCCN Guidelines-v.2.2012. Gastric Cancer.
2. ESMO Clinical Recommendations, Annals of Oncology 2010.
3. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J: et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345(10):725-730.
4. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20.
5. Boige V, Pignon JP, Saint-Aubert et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-FU to surgery alone in adenocarcinoma of the stomach and Loir esofagus: FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol* 2007;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 oesophago-gastric cancer. *Annals of 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 gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the EORTC-gastrointestinal cancer group. *Eur J Cancer*. 2008 Jan; 44(2):182-94.
8. Ajani J. Review of capecitabine as oral treatment of gastric, gastroesophageal cancers. *Cancer*. 2006;107:221-231.
9. Van Cutsem. JCO Meeting Abstracts. 2009; 27: LBA4509
10. Kang, ASCO 2006. *Ann Oncol*. 2009; 20: 666-673.
11. Cunningham. *NEJM* 2008; 358: 36-46. Cunningham, *JCO* 1997; *Br J Cancer* 1999.
12. Al-Batran, *JCO* 2008; 26: 1435-1442.
13. Van Cutsem, *JCO* 2006; 24: 4991-4997.
14. Thuss-Patience. ASCO 2009, JCO Meeting Abstracts. 2009; 27: 4540.
15. Stahl M, Walz MK, Stuschke M et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27:851-856.
16. Lee J, Lim do H, Kim S, et al Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 20; 30(3): 268-73. Epub 2011 Dec 19.
17. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase III trial, *The Lancet* 2012; 379: 315-321.
18. Shinya Ueda, Shuichi Hironaka, Hirofumi Yasui, et al Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial, *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 4002).
19. Van Hagen P, Hulshof PC, van Lanscht JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084.
20. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1 With Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: The FLAGS Trial).
21. Ford H, Andrea Marshall A, Jonathan Wadley J, et al. Cougar-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma. *Abstrakt ASCO GI* 2013, citace *J Clin Oncol* 30: 2012 (suppl 34; abstr LBA4).

## 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 nebo XELOX\*
- Pokud je zvažována adjuvantní chemoterapie FUFA ve II. klinickém stadiu, je vhodné molekulární vyšetření mikrosatelitové instability (MSI), resp. MMR (mismatch repair) v nádorové tkáni. Pacienti II. klinického stadia s defektem MMR (dMMR, tedy MSI-high) nemají prospěch z adjuvantní chemoterapie na bázi 5-FU.
- rektum: chemoterapie s bolusovým nebo kontinuálním podáním 5-FU/LV nebo kapecitabin\* + radioterapie
  - neoadjuvantní\*\* chemoterapie + radioterapie:
    - rektum: 5-FU nebo kapecitabin\*

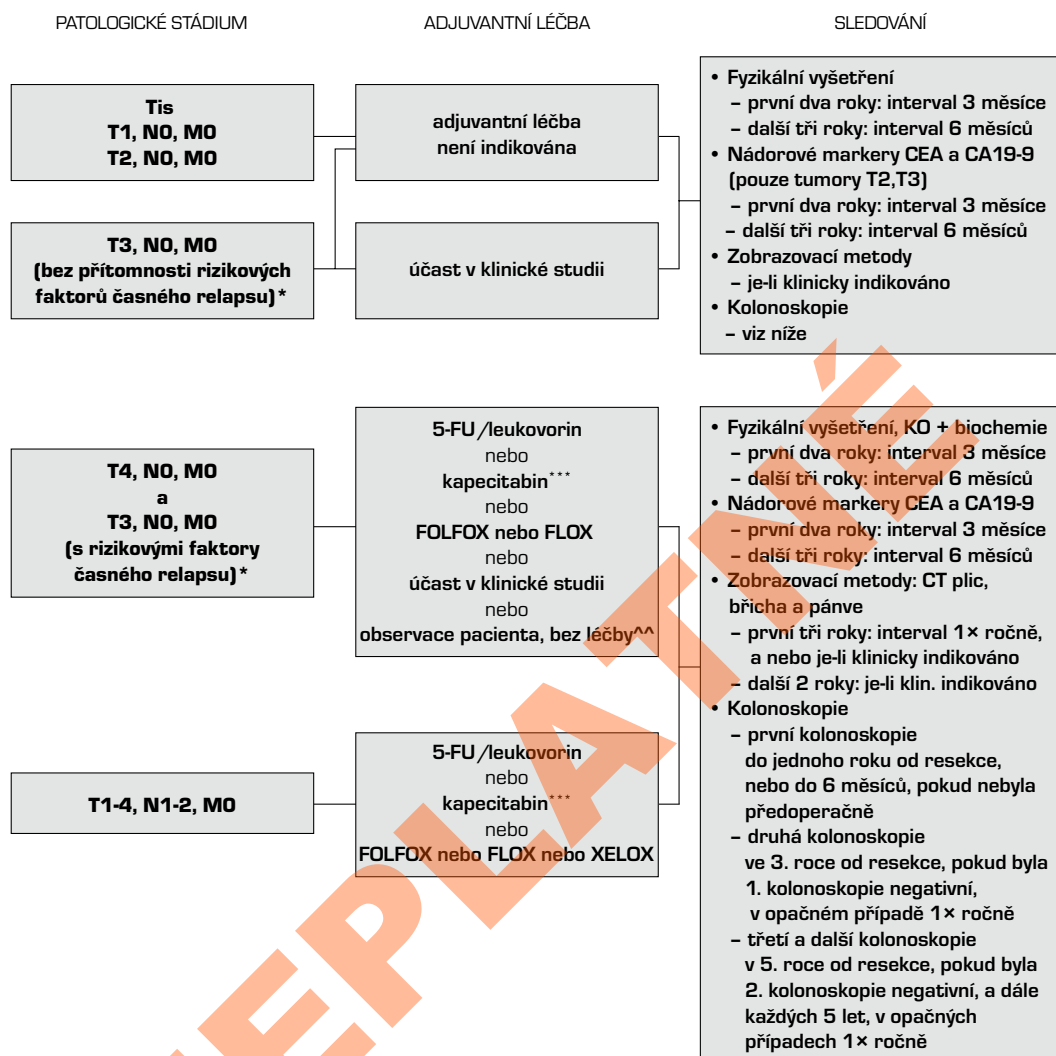
### 5.4 Stadium III (jakékoliv T, N1, N2, M0, Dukes´C)

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

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

\* **SÚKL – Indikační omezení úhrady: Kapecitabin je indikován u nemocných s nemožností žilního přístupu pro aplikaci léčivých přípravků v indikaci: 1) metastazující kolorektální karcinom v monoterapii nebo v kombinacích s irinotekanem, oxaliplatinou, bevacizumabem. 2) kolorektální karcinom stadia III. (Dukes C) bez N2 postižení uzlin (tři nebo méně uzlin lymfatické uzliny) v adjuvantní léčbě v monoterapii 3) karcinom rekta Dukes B,C v kombinaci s radioterapií předoperačně.**

## ADJUVANTNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA (mimo rektum)



### Vysvětlivky:

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

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

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

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

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

### 5.5.1 Systémová paliativní chemoterapie:

Pro kvalifikované rozhodnutí o typu cílené léčby pokročilého metastatického kolorektálního karcinomu je třeba znát mutační stav onkogenů rodiny RAS (KRAS, NRAS). Onkogeny RAS představují zásadní prediktivní marker pro použití cílené anti-EGFR léčby metastatického kolorektálního karcinomu. Účinnost terapeutických protilátek, tj. cetuximabu a panitumumabu je vázána na průkaz nemutovaného stavu (wild type) onkogenu KRAS, v případě panitumumabu je prokázán obdobný význam NRAS. Na základě statistického sledování progreduje většina pacientů s primárně diagnostikovaným CRC stadia III v průběhu choroby do stadia IV. Na základě konsenzu mezi Společností českých patologů a České onkologické společnosti, by

bylo optimální provádět analýzu stavu RAS v nádorové tkáni resekátu u všech pacientů, kde histopatologické vyšetření prokáže stadium III či vyšší tak, aby v případě zvažování nasazení biologické léčby byl tento zásadní údaj již k dispozici a mohlo se dle něj řídit klinické rozhodnutí.

U všech ostatních pacientů (tj. tam, kde patolog nemá k dispozici údaj o klinickém stádiu onemocnění) bude vyšetření mutace RAS prováděno tak jako doposud, tj. na základě vyžádání onkologem.

Kromě povinně prováděného vyšetření stavu RAS je rovněž doporučeno stanovení případných mutací genu BRAF, což může být pomocným vodítkem při rozhodování o typu zvolené léčby.

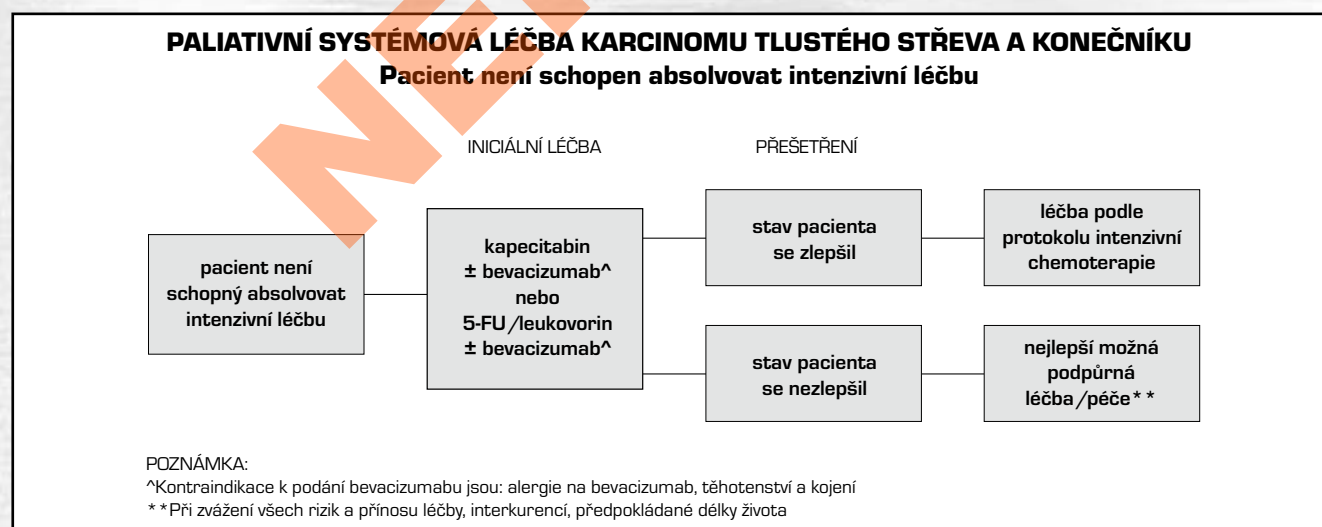
#### • 1. linie

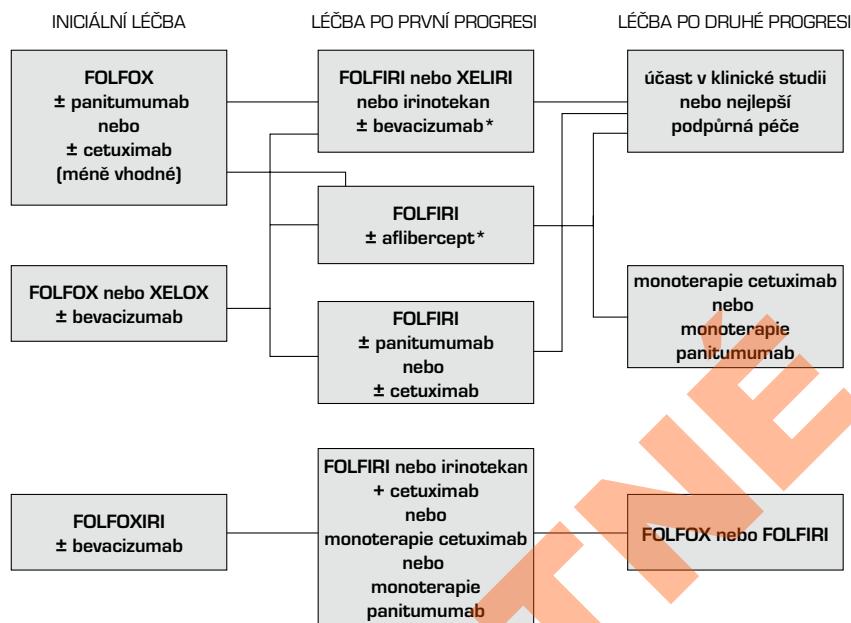
- monoterapie nebo kombinovaná léčba (viz schémata). Volba monoterapie nebo kombinované léčby závisí na komorbiditách, prognostických a prediktivních faktorech. Léčba podaná v 1. linii se hodnotí po 2–3 měsících léčby. Pokud je onemocnění po 3 cyklech léčby v kompletní remisi (CR), parciální remisi (PR)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

Níže uvedená schémata jsou jen orientační, vycházející ze současných trendů léčby ve světě. Kombinované režimy FOLFIRI/XELIRI, FOLFOX/XELOX mají vyšší podíl odpovědí, delší čas do progresu a přežití než 5-FU/LV. Další prodloužení v přežití bez progresu a celkovém přežití přináší cílená léčba v kombinaci s chemoterapií. Účinnost kapecitabinu v monoterapii po selhání kombinovaných režimů s 5-FU nebyla ověřena randomizovanými studiemi.



**PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU****Pacient je schopený absolvovat intenzivní léčbu****1. linie na bázi oxaliplatinu**

## POZNÁMKA:

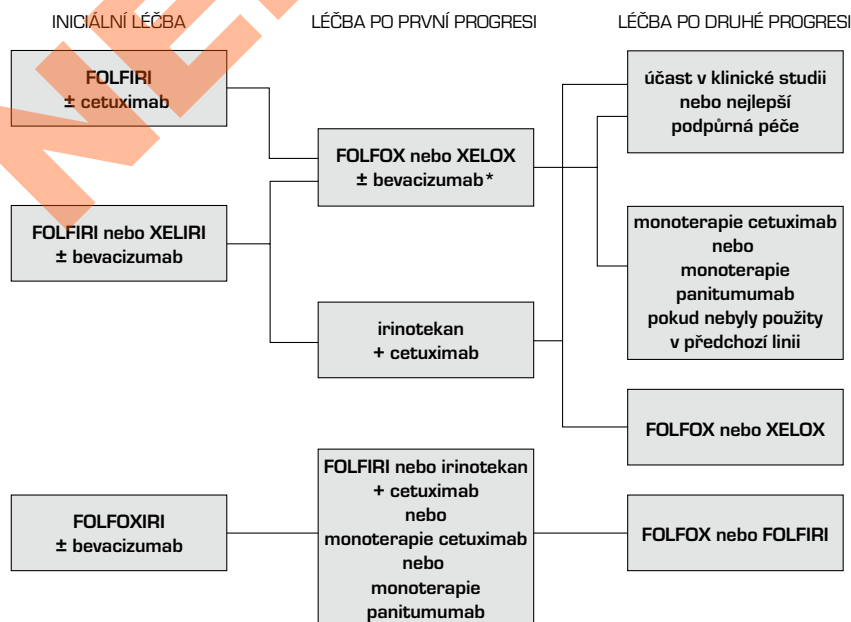
\*O úhradě léčby bevacizumabem po první progresi při použití bevacizumabu v první linii léčby nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.

O úhradě afliberceptu nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.

Použití panitumumabu je podmíněno vyloučením mutací RAS, u cetuximabu KRAS.

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

Další linie po FOLFOXIRI volit individuálně, především pokud bylo dosaženo léčebné odpovědi a dlouhého PFS při 1. linii léčby.

**PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU****Pacient je schopený absolvovat intenzivní léčbu****1.. linie na bázi irinotekanu**

## POZNÁMKA:

\*O úhradě léčby bevacizumabem po první progresi při použití bevacizumabu v první linii léčby nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.

Použití panitumumabu je podmíněno vyloučením mutací RAS, u cetuximabu KRAS.

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

Další linie po FOLFOXIRI volit individuálně, především pokud bylo dosaženo léčebné odpovědi a dlouhého PFS při 1. linii léčby.

### 5.5.2 Cílená biologická léčba

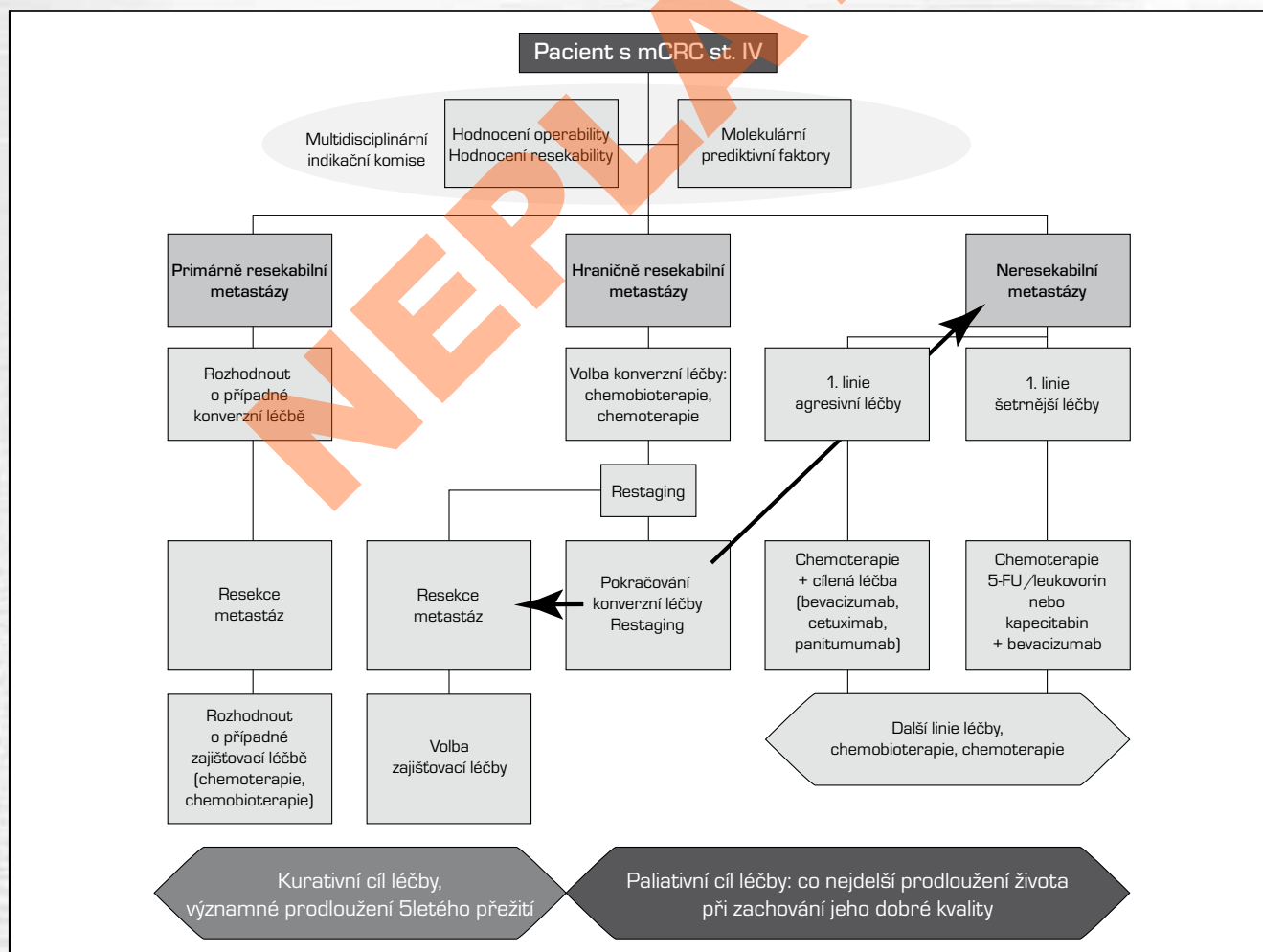
Je možné použít režimy s bevacizumabem, cetuximabem nebo panitumumabem. Optimálním režimem pro kombinaci s cetuximabem je FOLFIRI nebo irinotekan v monoterapii, kombinace FOLFOX je méně vhodná, nevhodná je kombinace s kapecitabinem. Panitumumab je možné kombinovat v 1. linii s FOLFOX a v 2. linii s FOLFIRI.

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

**\*O úhradě léčby bevacizumabem po první progresi při použití bevacizumabu v první linii léčby nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.**

### 5.5.3 Léčba metastáz kolorektálního karcinomu

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



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

V případě resekability synchronního kolorektálního karcinomu, platí následující schémata, která jsou v podstatě ekvivalentní výsledky, pokud jsou dobře indikována a provedena:

- resekce prima, pak resekce metastáz,
- inverzní schéma- tzv. liver first, resekce jater, pak resekce primárního nádoru (pokud je primární nádor rektum, tak je nutno zvážit předchozí RT či RCHT na oblast pánve),
- simultánní resekce primárního tumoru a metastáz- to se však nedoporučuje u předpokládaných velkých jaterních resekcí.

**U oligosymptomatického či asymptomatického primárního nádoru a zároveň neresekabilních metastáz** bude preferována systémová léčba před chirurgickou. V tomto případě vřazení chirurgické resekce primárního nádoru nepřináší pacientovi žádný prospěch.

#### 5.5.3.1 Resekabilní jaterní metastázy

Důležitou podmínkou je absence extrahepatálního postižení (či přítomnost takového extrahepatálního postižení, které lze též kurativně odstranit – například metastáza plíce či nadledviny). Zásadní prognostický faktor je počet metastáz. Ve studii CELIM byl medián DFS ve skupině pacientů s 1-4 metastázami 16,8 měsíce, u 5-10 metastáz byl DFS 8,2 měsíce a v případech s více než 10 metastázami byl DFS jen 2 měsíce. Dalším signifikantním prognostickým faktorem je dosažená léčebná odpověď. Pacienti s metastatickým postižením pouze v oblasti jater mají lepší prognózu než pacienti s postižením dalších orgánů.

U pacientů **primárně resekabilních** je případná cytostatická léčba vhodná až po léčbě resekční. Výjimku představují pacienti s více než třemi jaterními metastázami, kdy je vhodná neoadjuvantní chemobioterapie či chemoterapie. I ta by však měla být limitována maximálně třemi měsíci, protože prolongovaná cytotoxická léčba vede ke zvýšení morbidit resekce a může vyústit i ve vymizení metastáz na zobrazovacích metodách (tzv. missing metastases) s velkým rizikem vitálního rezidua těchto ložisek.

- Režimy CHT na bázi oxaliplatiny nebo irinotekanu ± bevacizumab nebo cetuximab nebo panitumumab.

#### 5.5.3.2

Ve skupině **hraničně resekabilních onemocnění** je vhodné zahájit léčbu ve většině případů chemobioterapií/chemoterapií, která by však měla být limitována maximálně na 3–4 měsíce.

- chemoterapie na bázi oxaliplatiny nebo irinotekanu ± bevacizumab nebo cetuximab nebo panitumumab\*
- regionální intraarteriální CHT s 5-FU

**5.5.3.3**

U pacientů zařazených do skupiny **nikdy neresekabilních** metastáz je základní léčebnou modalitou systémová chemobioterapie nebo chemoterapie s restagingem každé 3 měsíce léčby. Restaging má za cíl stanovit progresi, která by si vynutila změnu onkologické léčby, či případnou regresi se změnou v resekabilní stav.

- režimy na bázi oxaliplatinu nebo irinotekanu nebo jen 5-FU
- režimy na bázi oxaliplatinu nebo irinotekanu ± bevacizumab nebo cetuximab nebo panitumumab regionální CHT s 5-FU do a. hepatica

Celkové trvání neoadjuvantní a následně adjuvantní chemoterapie je doporučováno maximálně do 6 měsíců. V „adjuvanci“ po resekci jaterních metastáz se používá chemoterapie na bázi oxaliplatinu nebo irinotekanu ± biologická léčba (v případě regrese metastáz při neoadjuvantní léčbě).

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

*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. 35.

**5.5.4 Léčba plicních metastáz**

U resekabilních plicních metastáz je preferovaná:

- primární metastasektomie solitární metastázy s následnou pooperační chemoterapií (viz 5.5.3.1.).
- v případě vícečetných metastáz je preferovaná perioperační systémová léčba (3 měsíce předoperační a 3 měsíce pooperační).

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

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

|               | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání         | den podání              | opakování cyklu    |
|---------------|----------------------------|-----------------------|-------------------------|--------------------|
| kapecitabin   | 825                        | 2x denně p.o.         | 1.–38.                  | konkomitantně s RT |
| kapecitabin   | 1250                       | 2x denně p.o.         | 1.–14.                  | à 3 týdny          |
| irinotekan    | 350                        | i.v. inf. 90 minut    | 1.                      | à 3 týdny          |
| irinotekan    | 125                        | i.v. inf. 60 minut    | 1., 8., 15 a 22.        | à 6 týdnů          |
| 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 <sup>2</sup> )          | způsob podání                                      | den podání | opakování cyklu          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------|------------|--------------------------|
| <b>bevacizumab (v kombinaci s chemoterapií)</b>                                                                                                                                   |                                     |                                                    |            |                          |
| bevacizumab                                                                                                                                                                       | 5 mg/kg                             | i.v. inf. 90 min,<br>2. dávka 60 min, dále 30 min  |            | à 2 týdny<br>do progresu |
| bevacizumab                                                                                                                                                                       | 7,5 mg/kg                           | i.v. inf. 90 min,<br>2. dávka 60 min, dále 30 min  |            | à 3 týdny<br>do progresu |
| *bevacizumab                                                                                                                                                                      | 10 mg/kg                            | i.v. inf. 90 min.<br>2. dávka 60 min, dále 30 min. |            | à 2 týdny<br>do progresu |
| <i>*při použití bevacizumabu ve 2. linii je doporučena dávka 10mg/kg k režimu FOLFOX 4.</i>                                                                                       |                                     |                                                    |            |                          |
| <b>cetuximab (v kombinaci s FOLFIRI nebo irinotekanem nebo FOLFOX nebo monoterapií, podle zvoleného režimu chemoterapie lze volit dávkování cetuximab à týden nebo à 2 týdny)</b> |                                     |                                                    |            |                          |
| cetuximab                                                                                                                                                                         | úvodní dávka 400<br>následující 250 | i.v. inf. 120 min,<br>dále 60 min                  |            | à 1 týden<br>do progresu |
| cetuximab                                                                                                                                                                         | 500                                 | i.v. inf. na 120 min.                              |            | à 2 týdny                |
| <b>panitumumab (v kombinaci s FOLFOX nebo FOLFIRI nebo v monoterapii)</b>                                                                                                         |                                     |                                                    |            |                          |
| panitumumab                                                                                                                                                                       | 6 mg/kg                             | i.v. inf 60 min, při dávkách<br>nad 1000 mg 90 min | 1.         | à 2 týdny                |
| <b>Aflibercept (jen v kombinaci s FOLFIRI)</b>                                                                                                                                    |                                     |                                                    |            |                          |
|                                                                                                                                                                                   | 4 mg /kg                            | i.v. inf. 1 hod.                                   | 1.         | à 2 týdny                |
| <b>FU/FA (Mayo)</b>                                                                                                                                                               |                                     |                                                    |            |                          |
| 5-fluorouracil (5-FU)                                                                                                                                                             | 425                                 | i.v. bolus                                         | 1.–5.      | à 4 týdny                |
| leukovorin (FA)                                                                                                                                                                   | 20                                  | i.v. bolus                                         | 1.–5.      |                          |
| <b>FU/FA (DeGramont)</b>                                                                                                                                                          |                                     |                                                    |            |                          |
| leukovorin                                                                                                                                                                        | 200                                 | i.v. inf. 120 min.                                 | 1., 2.     | à 2 týdny                |
| 5-fluorouracil                                                                                                                                                                    | 400                                 | i.v. bolus                                         | 1., 2.     |                          |
| 5-fluorouracil                                                                                                                                                                    | 600                                 | i.v. inf. 22 hod.                                  | 1., 2.     |                          |
| <b>Machover</b>                                                                                                                                                                   |                                     |                                                    |            |                          |
| leukovorin                                                                                                                                                                        | 200                                 | i.v. inf.                                          | 1–5.       | à 4 týdny                |
| 5-fluorouracil                                                                                                                                                                    | 400                                 | i.v. inf. 15 min.                                  |            |                          |
| <b>FOLFOX 4</b>                                                                                                                                                                   |                                     |                                                    |            |                          |
| oxaliplatina                                                                                                                                                                      | 85                                  | i.v. inf. 120 min.                                 | 1.         |                          |
| leukovorin                                                                                                                                                                        | 200                                 | i.v. inf. 120 min.                                 | 1., 2.     |                          |
| 5-fluorouracil                                                                                                                                                                    | 400                                 | i.v. bolus                                         | 1., 2.     |                          |
| 5-fluorouracil                                                                                                                                                                    | 600                                 | i.v. inf. 22 hod.                                  | 1., 2.     | à 2 týdny                |

|                                                   | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání      | den podání     | opakování cyklu    |
|---------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|----------------|--------------------|
| <b>FOLFOX 6</b>                                   |                            |                    |                |                    |
| oxaliplatina                                      | 100                        | i.v. inf. 120 min. | 1.             |                    |
| *leukovorin                                       | 200 nebo 400               | i.v. inf. 120 min. | 1.             |                    |
| 5-fluorouracil                                    | 400                        | i.v. bolus         | 1.             |                    |
| 5-fluorouracil                                    | 2,4 g/m <sup>2</sup>       | i.v.inf. 46 hod.   | 1.             | à 2 týdny          |
| *400 mg leukovorin (racemát) nebo 200 mg L-forma. |                            |                    |                |                    |
| <b>Modified FOLFOX 6</b>                          |                            |                    |                |                    |
| oxaliplatina                                      | 85                         | 2 hod.             | 1.             |                    |
| leukovorin                                        | 400                        | 2 hod.             | 1.             |                    |
| 5 fluorouracil                                    | 400                        | i.v. bolus         | 1.             |                    |
| 5 fluorouracil                                    | 2400                       | i.v.inf. 46 hod.   | 1.             | à 2 týdny          |
| <b>FOLFOX 7</b>                                   |                            |                    |                |                    |
| oxaliplatina                                      | 130                        | 2 hod.             | 1.             |                    |
| leukovorin                                        | 400                        | 2 hod.             | 1.             |                    |
| 5 fluorouracil                                    | 2400                       | i.v.inf. 46 hod.   | 1.             | à 2 týdny          |
| <b>FOLFIRI</b>                                    |                            |                    |                |                    |
| irinotekan                                        | 180                        | i.v. inf. 90 min.  | 1.             |                    |
| leukovorin                                        | 200                        | i.v. inf. 120 min. | 1.             |                    |
| 5-fluorouracil                                    | 400                        | i.v. bolus         | 1.             |                    |
| 5-fluorouracil                                    | 600                        | i.v. inf. 22 hod.  | 1.–2.          | à 2 týdny          |
| <b>AIO</b>                                        |                            |                    |                |                    |
| leukovorin                                        | 500                        | i.v. inf. 120 min. | týdně, 6x      |                    |
| 5-fluorouracil                                    | 2600                       | i.v. inf. 24 hod.  | týdně, 6x      | à 8 týdnů          |
| <b>XELOX</b>                                      |                            |                    |                |                    |
| kapecitabin                                       | 1000                       | 2x denně p.o.      | 1.–14.         |                    |
| oxaliplatina                                      | 130                        | i.v. inf.          | 1.             | à 3 týdny          |
| <b>XELIRI</b>                                     |                            |                    |                |                    |
| kapecitabin                                       | 1000                       | 2x denně p.o.      | 1.–14.         |                    |
| irinotekan                                        | 250                        | i.v. inf. 60 min.  | 1.             | à 3 týdny          |
| <b>mXELIRI</b>                                    |                            |                    |                |                    |
| kapecitabin                                       | 800                        | 2x denně p.o.      | 1.–14.         |                    |
| irinotekan                                        | 200                        | i.v. inf. 60 min.  | 1.             | à 3 týdny          |
| <b>FLOX</b>                                       |                            |                    |                |                    |
| 5-fluorouracil                                    | 500                        | i.v.               | týdně 6x       |                    |
| leukovorin                                        | 500                        | i.v.               | týdně 6x       |                    |
| oxaliplatina                                      | 85                         | i.v.               | týden 1, 3, 5, | à 8 týdnů, 3 cykly |
| Ke zvážení u st. III a high risk skupiny st. II   |                            |                    |                |                    |

|                  | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání    | den podání | opakování cyklu |
|------------------|----------------------------|------------------|------------|-----------------|
| <b>FOLFOXIRI</b> |                            |                  |            |                 |
| oxaliplatina     | 85                         | i.v. infuze      | 1.         |                 |
| irinotekan       | 180                        | i.v. infuze      | 1.         |                 |
| leukovorin       | 400                        | i.v. infuze      | 1.         |                 |
| 5-FU             | 400                        | i.v. bolus       | 1.         |                 |
| 5-FU             | 2400                       | 46 h. kont. inf. |            | à 2 týdny       |

## 5.6 Vybrané informace k biologické léčbě

### 5.6.1 Bevacizumab v léčbě kolorektálního karcinomu

#### Indikace podle SPC

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

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

**\*O úhradě léčby bevacizumabem v druhé linii po použití bevacizumabu v předchozí linii léčby nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.**

#### SÚKL: Indikační omezení úhrady

Bevacizumab je indikován k léčbě pacientů s PS (ECOG) 0-1 s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Pacienti léčení bevacizumabem nesmí být dle platného SPC kontraindikováni a zároveň splňují doporučení zmíněná v části „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“ SPC Avastin. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progresu či při netoleranci léčby. V případě odpovědi na léčbu a následném operačním výkonu (resekce), lze v léčbě bevacizumabem pokračovat.

#### 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.

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. Intaktní primární nádor není kontraindikací k léčbě bevacizumabem.

**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.

**5.6.2 Cetuximab v léčbě kolorektálního karcinomu****Indikace podle SPC**

Erbix je indikován k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR; Epidermal Growth Factor Receptor) a vykazujícím gen KRAS divokého typu

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

**SÚKL: Indikační omezení úhrady**

Cetuximab je indikován k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu, exprimujícího receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícího gen KRAS divokého typu 1) v léčbě první linie v kombinaci s režimy FOLFIRI a FOLFOX4 2) v léčbě druhé linie a) v kombinaci s irinotekanem po selhání cytotoxické léčby zahrnující irinotekan nebo oxaliplatinu, b) v monoterapii, pokud jej nelze vzhledem ke stavu pacienta kombinovat s irinotekanem 3) v léčbě třetí a dalších linií v monoterapii, pokud nebyl cetuximab použit v předcházející léčbě. Vyšetření exprese EGFR a mutací genu KRAS musí být provedeno v referenční laboratoři.

*Poznámka: Podle stanoviska VZP z 25. června 2013 nebude vyšetření exprese EGFR u kolorektálního karcinomu požadováno.*

**Kontraindikace**

Cetuximab je kontraindikovaný u pacientů s přecitlivělostí na preparát.

**Vedlejší účinky**

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

Riziko závažné reakce spojené s infuzí anafylaktoidního charakteru. Nejvyšší riziko během první aplikace, může se objevit i po několika hodinách a při dalších aplikacích.

**Dávkování**

Většinou se cetuximab podává jednou týdně. První dávka cetuximabu je 400 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu. Všechny následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m<sup>2</sup>. 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.

Léčba cetuximabem je indikována do progresu onemocnění.

### 5.6.3 Panitumumab v léčbě kolorektálního karcinomu

#### Indikace podle SPC k 1. 8. 2013

Vectibix je určen k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s divokým typem (wild-type) onkogenu KRAS

- v první linii v kombinaci s FOLFOX,
- v druhé linii v kombinaci s FOLFIRI u pacientů, kteří dostali v první linii chemoterapii obsahující fluoropyrimidin (kromě irinotekanu,
- jako monoterapie po selhání léčby chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan.

Lze očekávat změnu SPC do konce roku 2013.

Podle výsledků finální analýzy studie fáze III PRIME bylo u pacientů s wild type KRAS, kteří byli léčeni panitumumabem + FOLFOX4 dosaženo statisticky signifikantního prodloužení přežití, nejdelší přežití měli pacienti s wild type RAS (KRAS + NRAS).

#### SÚKL: Indikační omezení úhrady

Panitumumab je indikován u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem vykazujícím expresi nemutovaného (wild-type) onkogenu KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog): v 1. linii v kombinaci s FOLFOX, v 2. linii v kombinaci s FOLFIRI u pacientů, kteří dostali v první linii chemoterapii obsahující fluoropyrimidin (kromě irinotekanu) a nebyli dosud léčeni anti-EGFR terapií, jako monoterapie po selhání léčby chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan. Vyšetření mutací genu KRAS musí být provedeno v referenční laboratoři.

#### 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.

#### Rodina onkogenů RAS

Rodina onkogenů RAS (KRAS, NRAS) kóduje proteiny, které hrají významnou roli v signální cestě spouštěné EGFR, významné pro vznik a progresi nádorových onemocnění. Regulační proteiny jsou kódované onkogeny RAS, které se v nádorech objevují ve dvou různých typech: jako „normální“ nemutované (divokého typu – wild type) RAS, nebo abnormální – mutované RAS. Zatímco v nádorech s divokým typem RAS je tento protein pouze přechodně aktivován při stimulaci EGFR, je v nádorech s mutovanou verzí RAS tento permanentně „zapnut“ bez ohledu na aktivaci receptoru. Onkogeny KRAS a NRAS jsou v buňkách přítomny společně a vzájemně se ovlivňují. Stav mutace RAS (mutovaný x nemutovaný) je prediktorem odpovědi na léky blokující EGFR signální dráhu. U nemocných s kolorektálním karcinomem má přibližně 50 % nádorů

nemutovaný RAS (wild-type) a 50 % má mutaci – buď genu KRAS (asi 45 %) nebo NRAS (asi 5 %). Průkaz wild type formy genu je podmínkou pro indikaci léčby kolorektálního karcinomu inhibitory EGFR (KRAS pro cetuximab a RAS pro panitumumab). Vyšetření mutace RAS zajišťují akreditované referenční laboratoře, jejichž seznam je k dispozici v každém Komplexním onkologickém centru a na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).

#### 5.6.4 Afibercept v léčbě kolorektálního karcinomu

##### Zaltrap (afibercept)

Afibercept, známý jako VEGF trap – „VEGF – past“, je rekombinantní fúzní protein sestávající z VEGF vazebné části tvořené extracelulárními doménami lidských receptorů VEGF 1 a 2 fúzované k Fc (fragment crystalizable) části humánního IgG1.

Afibercept je produkován rekombinantní DNA technologií v ovariích čínských křečků. Jedná se o dimerický lykoprotein s proteinovou molekulární hmotností 97 kilodaltonů.

Afibercept blokuje aktivaci VEGF receptorů a proliferaci endoteliálních buněk, a tím inhibuje růst nových cév, které zásobují nádor kyslíkem a živinami.

##### Indikace dle SPC

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

##### Kontraindikace

Hypersenzitivita k přípravku, použití v oftalmologické indikaci – intravitreální užití vzhledem k hyperosmotickým vlastnostem afiberceptu. Nesnášenlivost jakékoli látky cytostatické kombinace FOLFIRI.

##### Upozornění

Užití afiberceptu přináší vyšší riziko hemoragie, gastrointestinální perforace, hypertenze, arteriální a venózní tromboembolické příhody, zhoršení hojení ran (léčba afiberceptem by měla být dočasně přerušena na dobu alespoň 4 týdnů před elektivní operací a zahájena minimálně za 4 týdny po rozsáhlé operaci a dokud nedojde k úplnému zhojení operační rány).

##### Dávkování

Afibercept je podáván v dávce 4 mg/kg tělesné hmotnosti v jednorázové nitrožilní infuzi s následným podáním chemoterapie FOLFIRI – irinotekan 180 mg/m<sup>2</sup>, ve formě nitrožilní infuze po 90 minut, leukovorin 400 mg/m<sup>2</sup> v nitrožilní infuzi po dobu 2 hodin, následované podáním nitrožilního bolusu 5-fluorouracilu (5-FU) v dávce 400 mg/m<sup>2</sup>, následované kontinuálním podáním 5-FU 2400 mg/po 46 hodin.

Tato léčba je považována za jeden léčebný cyklus.

Léčba se opakuje každé dva týdny a probíhá do progrese onemocnění či výskytu neakceptovatelné toxicity léčby.

**O úhradě léčby afiberceptem Zaltrap™ z prostředků zdravotního pojištění nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.**

##### Literatura:

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

5. H. S. Hochster LW, L. Hart, R. K. Ramanathan, J. Hainsworth, G. Jirau-Lucca, A. Shpilsky, S. Griffing, R. Mass, D. Emanuel. Safety and efficacy of bevacizumab (Bev) when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine (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 N016966 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 combination with bevacizumab in chemonative metastatic colorectal cancer, pilot study: Proceeding book, poster-041, World Congress on Gastrointestinal Cancer Barcelona, Spain, 2006.
18. Gruenberger B et al; Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer; Journal of clinical oncology [0732-183X] yr:2008 vol:26 iss:11 pg:1830-5.
19. Giantonio BJ et al; Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol, Vol 25, No 12 (April 20), 2007: pp. 1539-1544.
20. VanCutsem E., Humblet H., Gelderblom J., et al. Cetuximab dose-escalation in patients with metastatic colorectal cancer with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): Pharmacokinetic and efficacy data of a randomized study. 2007 Gastrointestinal Cancer Symposium, Abstract 237.
21. Kuebler JP., Wieaud S. et al.: Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leukocorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol. 2007; 25: 2198-2204.
22. Nordlinger B, Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel; Ann Oncol 2009.
23. Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first line metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol. 2011; 29(Suppl):3510.
24. Hofheinz R, Koehne C-H, Mineur L et al. Panitumumab with FOLFIRI as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: resections and curative surgery in a phase II single-arm, multicenter study (20060314). J Clin Oncol 2010; 28(15S):#3545
25. Köhne CH, First-line panitumumab plus irinotecan/5-Fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Cancer Res Clin Oncol published online 30th September 2011
26. Sobrero AF, Peeters M, Price T, et al. Final results from study 181: randomized phase 3 study of FOLFIRI +/- panitumumab for the treatment of 2nd-line metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2012; 30(Suppl 4):387.
27. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med. 2003 Jul 17;349(3):247-57
28. Sargent DJ, Mazoni S, Kontes G et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 28:3219-3226.
29. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. J Clin Oncol. 2012 Oct 1;30(28):3499-3506. Epub 2012 Sep 4. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen.
30. Van Cutsem, et al. Ann Oncol. 2011;22 (suppl 5) Abstract O-0024 and presentation at: ESMO 13th WCGIC. June 22-25, 2011; Barcelona, Spain. Joulain, et al. ASCO 2012. abstract 3602.
31. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol 2012; 23(10):2479-2516.
32. Oliner KS, et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF Mutations in the Phase 3 PRIME Study of Panitumumab (pmab) + FOLFOX vs FOLFOX as 1st-Line Treatment (tx) for Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) J Clin Oncol. 2013;31(suppl; abstr 3511).
33. Schwartzberg L, Rivera F, Karthaus M, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase II study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 3631).
34. Patterson SD, Peeters M, Siena S, et al. Comprehensive analysis of KRAS and NRAS mutations as predictive biomarkers for single agent panitumumab (pmab) response in a randomized, phase 3 metastatic colorectal cancer (mCRC) study (20020408). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 3617).
35. Peeters M, Oliner K, Parker A, et al. Massively Parallel Tumor Multigene Sequencing to Evaluate Response to Panitumumab in a Randomized Phase 3 Study of Metastatic Colorectal Cancer. Clin Cancer Res 2013; 19:1902-12.

## Vybrané klinické studie u metastatického kolorektálního karcinomu

Léčba metastatického kolorektálního karcinomu – 1. linie

| režim                      | název studie | fáze | RR (%)  |           |          | PFS/TTP (měsíce) |           |          | OS (měsíce) |           |          | četnost kurativních resekcí<br>pouze játerní meta | četnost R0 resekcí<br>všichni |
|----------------------------|--------------|------|---------|-----------|----------|------------------|-----------|----------|-------------|-----------|----------|---------------------------------------------------|-------------------------------|
|                            |              |      | všichni | KRAS wild | KRAS mut | všichni          | KRAS wild | KRAS mut | všichni     | KRAS wild | KRAS mut |                                                   |                               |
| kapecitabin                |              | III  | 26      |           |          | 4,6              |           |          | 12,9        |           |          |                                                   |                               |
| XELOX                      | NO16966      | III  | 37      |           |          | 7,3              |           |          | 19,8        |           |          |                                                   |                               |
| XELIRI                     | CAIRO        | III  |         |           |          | 7,8              |           |          | 17,4        |           |          |                                                   |                               |
| XELOX/FOLFOX + bevacizumab | NO16966      | III  | 38      |           |          | 10,4             |           |          | 21,3        |           |          | 17,1                                              | 6,3                           |
| XELOX + bevacizumab        | BEAT         | IV   |         |           |          | 11               |           |          | 23          |           |          |                                                   |                               |
| FOLFOX + bevacizumab       | PACCE        | III  | 48      | 56        | 44       | 11,4             | 11,5      | 11       | 24,5        | 24,5      | 19,8     |                                                   |                               |
|                            | BEAT         | IV   |         |           |          | 11,2             |           |          | 25,9        |           |          |                                                   |                               |
| FOLFIRI + bevacizumab      | PACCE        | III  | 40      | 48        | 38       | 11,7             | 12,5      | 11,9     | 20,5        | 19,8      | 20,5     |                                                   |                               |
|                            | BEAT         | IV   |         |           |          | 11,6             |           |          | 23,7        |           |          |                                                   |                               |
| IFL+ bevacizumab           | AVF 2107     | III  | 44,8    | 60        | 43       | 10,6             | 13,5      | 9,3      | 20,3        | 27,7      | 19,9     |                                                   |                               |
| 5-FU/LV/kapecitabin + beva | BEAT         | IV   |         |           |          | 8,6              |           |          | 18          |           |          |                                                   |                               |

Léčba metastatického kolorektálního karcinomu – 2. linie

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

Adjuvantní léčba kolorektálního karcinomu

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

| režim             | název studie | fáze | PFS              |                   | OS       |          |
|-------------------|--------------|------|------------------|-------------------|----------|----------|
|                   |              |      | (měsíce)         | (měsíce)          | (měsíce) | (měsíce) |
| bevacizumab + CHT | ML18147      | III  | 5,7;<br>p<0,0001 | 11,2;<br>p=0,0062 |          |          |

Léčba bevacizumabem po předchozí prvoliniové léčbě kombinací bevacizumab + CHT

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.

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

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

\* wt KRAS = nemutovaná forma KRAS

Literatura:

1. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360:1408-1417, 2009. 2. Van Cutsem E, et al. *J Clin Oncol* 2011 Apr. 10.1200/JCO.2010.33.5091. 3. Bokemeyer C, et al. *J Clin Oncol* 2009;27:663-71. 4. Bokemeyer C, et al. *Ann Oncol*. 2011 Jan 12. doi:10.1093/annonc/ndq632. 5. Bokemeyer C, et al. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl. 15): Abstract No. 3506. 6. Folprecht G et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 38-47. 7. Garufi C, et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *Br J Cancer* 2010 Oct 19".

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

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

Literatura:

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

Klinická studie s panitumumabem v 1. linii metastatického kolorektálního karcinomu

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

Literatura:

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

Klinická studie s panitumumabem v 2. linii metastatického kolorektálního karcinomu

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

Literatura:

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

Vybrané klinické studie s vectibixem u předléčeného metastatického kolorektálního karcinomu

| režim            | název | fáze | všichni | KRAS wt | RR (%)  |         | všichni | PFS/TTP (týdny) |         | OS      |         | Poznámka |
|------------------|-------|------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------------|---------|---------|---------|----------|
|                  |       |      |         |         | KRAS wt | KRAS mt |         | KRAS wt         | KRAS mt | KRAS wt | KRAS mt |          |
| Panitumumab mono |       | III  | 10      | 17      | 0       | 8       | 12,3    | 7,4             | 6,2 měs | 8,1 měs | 4,9 měs |          |

NEPLATNÉ

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

#### 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. PRIMÁRNÍ NÁDORY JATER

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

### 7.1 Hepatocelulární karcinom (HCC)

#### Diagnostika a staging

**Sonografie:** Zobrazovací metoda první volby. Má vysokou senzitivitu i specifitu. Sonograficky je možné detekovat 85%–95% HCC velikosti mezi 3 a 5 cm. Je proto používána jak pro screening rizikových skupin i screening pooperační. Je i možnost kombinovat s podáním kontrastní látky intravenózně (sonovue).

**CT:** S podáním kontrastu intravenózně. Pro došetření charakteru ložisek, jejich počtu, vztahu k cévním strukturám, vyloučení extrahepatálního postižení. Torakoabdominální CT k vyloučení metastáz v plicích.

**CT AP:** CT s aplikací kontrastní látky do cévky zavedené do jaterní tepny. Syčení tumorů v arteriální fázi bývá výraznější.

**MRI:** Zjištění počtu ložisek, jejich velikosti, vztahu k cévním strukturám, diferenciální diagnostika ložisek.

**Pozitronová emisní tomografie (PET)** přispívá k diagnostice vzdálených lymfatických či hematogenních metastáz. Ještě přesnější informaci přináší kombinovaná metoda PET/CT.

**Alfa-fetoprotein (AFP):** Elevace je zjištěná u 60%–90% pacientů s HCC. Největší procento elevace AFP u HCC je u pacientů v jihovýchodní Asii. Normální hladina je 10–20 ng/ml, hladina nad 400 ng/ml je považována za signifikantní. Zvýšení do 250 ng/ml může být u prosté cirhozy.

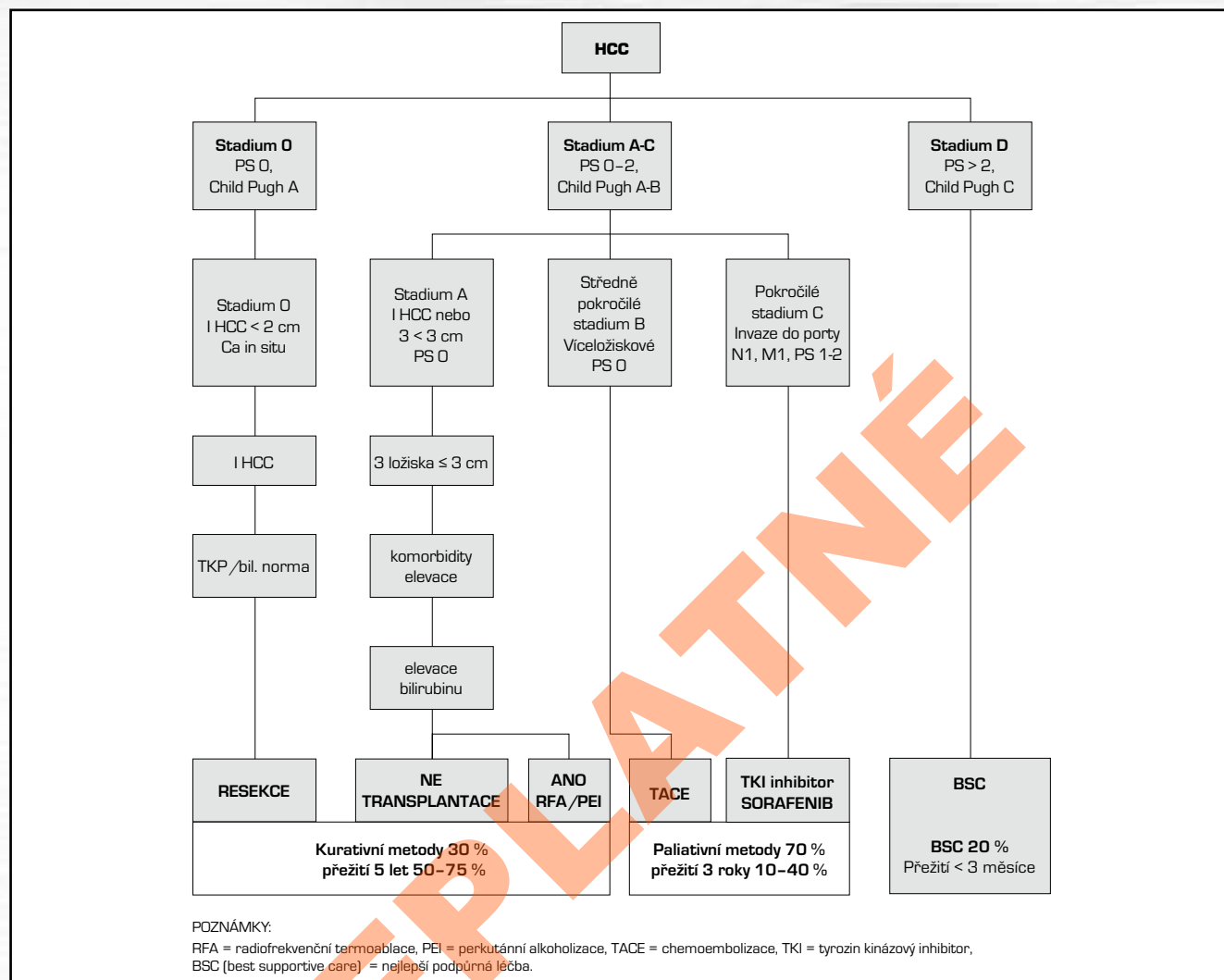
Při rozhodování o léčbě HCC nutno zvažovat hledisko onkologické – rozsah a lokalizace postižení nádorem a zároveň rozsah postižení jaterního parenchymu – Child Pugh skóre.

Pro potřebu léčby lze primární nádory jater rozdělit na chirurgicky léčitelné onemocnění (T1, T2, T3 a selektivně T4; N0; M0), primárně chirurgicky neléčitelné onemocnění (selektivně T2, T3 a T4; N0; M0) a pokročilé onemocnění (každé T, N1 nebo M1).

#### Prognostické faktory

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

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



Možnosti radiologických onko-intervenčních metod jsou rozebrány v samostatné kapitole č. 35.

## Léčba

### Chirurgická léčba

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

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

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

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

#### Indikace k transplantaci jater:

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

#### Indikace k resekci jater u HCC:

- pacient s HCC bez cirhózy (včetně fibrolamelární varianty),
- vybraní pacienti s HCC v cirhóze s dobrou jaterní funkcí, kteří nejsou kandidáty transplantace.

#### Kontraindikace jaterní resekce u HCC:

- multifokální postižení jater,
- infiltrace sousedních orgánů,
- infiltrace jaterního hilu,
- trombóza v. portae, v. cava inferior,
- vzdálené metastázy.

#### Možnosti zlepšení resekability tumorů jater

##### – Embolizace větve vena porte

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

##### – Kombinace resekce s radiofrekvenční ablací (RFA)

Je provedena anatomická resekce jaterní s odstraněním velkého ložiska (nebo ložisek) a ošetření zbývajících ložisek v reziduálním parenchymu.

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

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

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

### 7.1.2 Biologická léčba

|           | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den podání                 | opakování cyklu |
|-----------|----------------------------|---------------|----------------------------|-----------------|
| sorafenib | 400                        | p.o.          | 2x denně<br>(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 systémová 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 přerušování 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.

##### Dávkování

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

##### Aktuální indikační omezení úhrady SÚKL od 1. 2. 2013

Sorafenib je indikován v léčbě inoperabilního (při nevhodnosti nebo po selhání radiofrekvenční ablace, transarteriální chemoembolizace nebo perkutánní alkoholizace) nebo metastazujícího hepatocelulárního karcinomu třídy Child-Pugh A nebo B. Léčba sorafenibem je indikována do progresu onemocnění.

##### Doporučené sledování

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

#### 7.1.4 CHILD - PUGH skóre

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

Zhodnocení:

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

## 7.2 Zhoubný novotvar žlučových cest

### 7.2.1 Stadium I

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

### 7.2.2 Stadium II

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

### 7.2.3 Stadium III

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

### 7.2.4 Stadium IV

Indikovaná paliativní chemoterapie založená na 5-FU. Léčba další linie individualizované paliativní chemoterapie je založena na 5-FU a leukovorinu. V léčbě inoperabilních karcinomů se uplatňuje také kapecitabin\* a gemcitabin\*. Zvláště kombinace gemcitabinu s cisplatinou prokázala vyšší efektivitu jako monoterapie a pro pacienty ve velmi dobrém celkovém stavu je doporučována tato kombinace jako léčebný standard 1. linie léčby.

**Příklady léčebných schémat**

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

**Doporučené sledování**

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

**Literatura:**

- 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, No185 (June 20 Supplement), 2007: LBA 1.
- Llovet JM, et al. Stage of disease determined by the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification system. Hepatology 1999, 29, 62-67.
- Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Natl cancer Inst. 2008, 100, 698-711.
- Aguayo A., Patt Z. Y. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma. Seminars in Oncology 2001, 28: 5, 503 - 513
- Schwartz M. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 2004; 127: S268-
- Venook AP: Treatment of hepatocellular carcinoma: too many options? J Clin Onc 12(6):1323-1334, 1994.
- 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
- 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.
- 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.
- Llovet J., Ricci S., Mazzaferro V., et al: Sorafenib in advaced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008, 359, 378-390.
- Louafi S., Bojte V., et al.: Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patiens with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Results of a phase II study. Cancor, 2007, April 1, 1384-1390.
- Bouza C., Cuadro LT, Alcazar R., et al: Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. BMC Gastroenterology 2009, 9:31.
- Valle J., Wasan H., Palmer DH. et al:Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. N Engl J Med, 2010, April 8, 1273-81.

## 8. ZHOUBNÝ NOVOTVAR SLINIVKY BŘÍŠNÍ (C25)

Uvedená doporučení se týkají radioterapie a systémové terapie adenokarcinomu pankreatu. Jedinou potenciálně kurativní léčebnou metodou je chirurgické odstranění tumoru. Je nutné posouzení nálezů na zobrazovacích vyšetřeních a strategie léčby v prostředí **multidisciplinární komise**.

U všech pacientů s karcinomem pankreatu je nutné věnovat zvýšenou pozornost podpůrné léčbě, zejména zajištění drenáže žlučových cest, terapie bolesti a nutriční podpoře.

### 8.1 Resekabilní karcinom pankreatu

- Po radikální operaci je doporučena adjuvantní chemoterapie (1). První volbou je gemcitabin, alternativou je režim 5-fluorouracil (5-FU) + leukovorin.
- Podle recentní metaanalýzy adjuvantní chemoradioterapie nezlepšovala dobu do relapsu ani celkové přežití ve srovnání se samotným operačním zákrokem a její místo v adjuvantní léčbě není v současnosti jasné (3).

### 8.2 Lokálně pokročilý karcinom pankreatu (neresekovatelný)

- Doporučována je chemoterapie režimy shodnými, jaké jsou uváděny u metastatické nemoci (2A). Přidání paliativní chemoradioterapie není lepší než pokračování v chemoterapii samotné (1).
- Pro pacienty, u nichž potenciálně přichází do úvahy konverze k resekabilitě, lze použít chemoterapii režimy jako pro metastatické onemocnění, případně zvážit chemoterapii následovanou chemoradioterapií (46 Gy + 5-FU nebo gemcitabin) (2B).

### 8.3 Metastatický karcinom pankreatu

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

- FOLFOXIRI je terapie první volby u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-1) a bez limitujících komorbidit (1). V klinické studii režim FOLFOXIRI zdvojnásobil přežití pacientů oproti gemcitabinu v monoterapii.
- Gemcitabin v monoterapii se doporučuje u pacientů v horším celkovém stavu a/nebo s limitujícími komorbiditami (1), nebo pro léčbu druhé linie po ne-gemcitabinovém režimu.
- Gemcitabin + erlotinib \* signifikantně prodloužil přežití ve srovnání s gemcitabinem samotným (1), ale jen o 2 týdny. Význam této kombinace je tudíž sporný, navíc nemáme k dispozici prediktivní marker pro výběr pacientů.
- Gemcitabin + cisplatina je možností pro pacienty s pravděpodobným hereditárním karcinomem pankreatu (2B)
- 5-FU + leukovorin přichází v úvahu v první linii u pacientů v horším celkovém stavu a/nebo s limitujícími komorbiditami, pokud není možná léčba gemcitabinem, event. jako další linie po režimech bez 5-FU (2B).

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.**

**Příklady léčebných schémat**

|                                | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání    | den podání  | opakování cyklu       |
|--------------------------------|----------------------------|------------------|-------------|-----------------------|
| <b>adjuvantní chemoterapie</b> |                            |                  |             |                       |
| gemcitabin                     | 1000                       | i.v. 30 min.     | 1., 8., 15. | 1x za 4 týdny, 6x     |
| leukovorin                     | 25                         | i.v. bolus       | 1.–5.       | à 4 týdny, 6x         |
| 5-FU                           | 425                        | i.v. bolus       | 1.–5.       | à 4 týdny, 6x         |
| <b>paliativní chemoterapie</b> |                            |                  |             |                       |
| <b>FOLFOXIRI</b>               |                            |                  |             |                       |
| oxaliplatina                   | 85                         | i.v. infuze      | 1.          |                       |
| irinotekan                     | 180                        | i.v. infuze      | 1.          |                       |
| leukovorin                     | 400                        | i.v. infuze      | 1.          |                       |
| 5-FU                           | 400                        | i.v. bolus       | 1.          |                       |
| 5-FU                           | 2400                       | 46 h. kont. inf. |             | à 2 týdny             |
| gemcitabin                     | 1000                       | 30 min infuze    | 1., 8., 15. | à 4 týdny do progresu |
| gemcitabin                     | 1000                       | 30 min infuze    | 1., 8., 15. |                       |
| + erlotinib*                   | 100                        | per os           | denně 1x    | à 4 týdny do progresu |

**8.5 Vybrané informace k biologické léčbě****8.5.1 Erlotinib v léčbě karcinomu slinivky břišní**

Erlotinib je indikován k léčbě nemocných s metastazujícím nádorem pankreatu v kombinaci s gemcitabinem. 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.

Erlotinib se podává vždy až do progresu nebo do projevů nesnášenlivosti, pokud tyto nelze zvládnout redukcí dávky

**Kontraindikace**

Vážná precitlivělost na erlotinib nebo na kteroukoliv z pomocných látek. Kuřákům je třeba doporučit přerušit kouření, protože u kuřáků jsou plazmatické koncentrace erlotinibu nižší než u nekuřáků. Silné induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbituráty, přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou) mohou snižovat účinnost erlotinibu, zatímco silné inhibitory CYP3A4 (např. azolové antifungální látky [ketokonazol, itraconazol, vorikonazol], inhibitory proteáz, erytromycin nebo klaritromycin) mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Je třeba se vyvarovat současně léčby látkami tohoto typu.

**Dávkování**

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

**O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.**

Literatura:

1. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al.: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 297 (3): 267-77, 2007.
2. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al.: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350 (12): 1200-10, 2004.
3. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al.: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15 (6): 2403-13, 1997.
4. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al.: Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. [Abstract] *J Clin Oncol* 23 (Suppl 16): A-1, 1s, 2005.
5. Conroy T., Desseigne F., Ychou M., et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX versus gemcitabine as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma: final analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4010).

**Vybrané klinické studie metastazujícího karcinomu slinivky břišní**

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

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

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

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

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

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

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

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

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

U III. stadia lze použít IP chemoterapii v případě rezidua menšího než 1 cm (intraperitoneální chemoterapie není vhodná u pacientek s operačními výkony na střevě v rámci primární cytoredukční operace).

#### Doporučená schémata

|                        | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | den aplikace | opakování cyklu |
|------------------------|----------------------------|--------------|-----------------|
| paklitaxel             | 175                        | 1.           |                 |
| + CBDCA (karboplatina) | AUC 5–6                    | 1.           | à 3 týdny       |
| paklitaxel weekly      | 80                         | 1.           | à 1 týden       |
| CBDCA                  | AUC 5–6                    | 1.           | à 3 týdny       |
| paklitaxel             | 175                        | 1.           |                 |
| cisplatina             | 75                         | 1.           | à 3 týdny       |

|                                                       | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | den aplikace | opakování cyklu           |
|-------------------------------------------------------|----------------------------|--------------|---------------------------|
| docetaxel                                             | 60–75                      | 1.           | à 3 týdny                 |
| karboplatina                                          | AUC 5–6                    | 1.           | à 3 týdny                 |
| paklitaxel                                            | 175                        | 1.           |                           |
| CBDCA                                                 | AUC 5–6                    | 1.           |                           |
| *bevacizumab                                          | 15 mg/kg                   | 1.           | à 3 týdny                 |
| Chemoterapie 6–8 cyklů + bevacizumab celkem 15 měsíců |                            |              |                           |
| paklitaxel                                            | 135                        | 1.           | ve 24 hod.<br>i.v. infuze |
| cisplatina                                            | 75–100                     | 2. i. p.     |                           |
| paklitaxel                                            | 60                         | 8. i. p.     | à 3 týdny                 |
| Chemoterapie 6 cyklů                                  |                            |              |                           |
| <b>Standardní dávkování PAC a alternativní režimy</b> |                            |              |                           |
| <b>PAC</b>                                            |                            |              |                           |
| cisplatina                                            | 50–75–100                  | 1.           |                           |
| doxorubicin                                           | 35–50                      | 1.           |                           |
| CFA (cyklofosfamid)                                   | 500–800                    | 1.           | à 24–28 dnů               |
| <b>PEC</b>                                            |                            |              |                           |
| cisplatina                                            | 75–100                     | 1.           |                           |
| epirubicin                                            | 50–60                      | 1.           |                           |
| CFA                                                   | 500–800                    | 1.           | à 24–28 dnů               |
| <b>PC</b>                                             |                            |              |                           |
| cisplatina                                            | 75–100                     | 1.           |                           |
| CFA                                                   | 500–800                    | 1.           | à 21–24 dnů               |
| <b>CBDCA+C</b>                                        |                            |              |                           |
| CBDCA                                                 | AUC 5–6                    | 1.           |                           |
| CFA                                                   | 500–800                    | 1.           | à 21–24 dnů               |
| <b>P</b>                                              |                            |              |                           |
| cisplatina                                            | 75–100                     | 1.           | à 3 týdny                 |
| <b>CBDCA</b>                                          |                            |              |                           |
| karboplatina                                          | AUC 6,0–7,5                | 1.           | à 3 týdny                 |

**\*O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.**

### 9.1.2 Chemoterapie jako součást sekundární léčby

#### 9.1.2.1 Relaps do 6 měsíců (od ukončení primární léčby)

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

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

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

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

**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 léč-  
by. 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 <sup>2</sup> ) | den aplikace | opakování cyklu |
|-------------------|----------------------------|--------------|-----------------|
| paklitaxel        | 175                        | 1.           |                 |
| CBDCA             | AUC 5–6                    | 1.           | à 3 týdny       |
| paklitaxel weekly | 80                         | 1.           | à 1 týden       |
| CBDCA             | AUC 5-6                    | 1.           | à 3 týdny       |
| paklitaxel        | 175                        | 1.           |                 |
| cisplatina        | 75                         | 1.           | à 3 týdny       |
| <b>GEM+DDP</b>    |                            |              |                 |
| gemcitabin        | 500–1000                   | 1., 8., 15.  |                 |
| cisplatina        | 75                         | 1.           | à 4 týdny       |
| <b>DOCE+DDP</b>   |                            |              |                 |
| docetaxel         | 50–100                     | 1.           |                 |
| cisplatina        | 75                         | 1.           | à 3 týdny       |
| <b>DDP+C</b>      |                            |              |                 |
| cisplatina        | 75–100                     | 1.           |                 |
| CFA               | 500–800                    | 1.           | à 3 týdny       |
| <b>CBDCA+C</b>    |                            |              |                 |
| CBDCA             | 5–6 AUC                    | 1.           |                 |
| CFA               | 500–800 mg/m <sup>2</sup>  | 1.           | à 3 týdny       |

**Pegylovaný lipozomální doxorubicin (PLD)**

|                    |     |    |           |
|--------------------|-----|----|-----------|
| Caelyx             | 30  | 1. |           |
| *Yondelis (po PLD) | 1,1 | 1. | à 3 týdny |

*Tento režim je nejvhodnější pro pacientky, které zrelabovaly mezi 6.–12. měsícem po primární terapii.*

|                                             | dávka (mg/m <sup>2</sup> )   | den aplikace | opakování cyklu |
|---------------------------------------------|------------------------------|--------------|-----------------|
| Caelyx                                      | 30                           | 1.           | à 4 týdny       |
| CBDCA AUC                                   | 5–6                          | 1.           | à 4 týdny       |
| gemcitabin                                  | 1000                         | 1., 8.       |                 |
| CBDCA                                       | AUC 4                        | 1.           |                 |
| bevacizumab                                 | 15 mg/kg                     | 1.           | à 3 týdny       |
| <b>režimy pro monoterapii</b>               |                              |              |                 |
| topotekan                                   | 1,5                          | 1.–5.        | à 3 týdny       |
| etoposid p.o.                               | 25–50 mg/m <sup>2</sup> /den | 1.–14.       | à 3 týdny       |
| gemcitabin                                  | 750–1000                     | 1., 8., 15.  | à 3 týdny       |
| CBDCA                                       | 5–6 AUC                      | 1.           | à 3 týdny       |
| cisplatina                                  | 75                           | 1.           | à 3 týdny       |
| peglyovaný lipozomální doxorubicin (Caelyx) | 50                           | 1.           | à 4 týdny       |
| docetaxel                                   | 75–100                       | 1.           | à 3 týdny       |
| paklitaxel weekly                           | 80                           | 1.           | à 1 týden       |

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

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 8. 2013 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 <sup>2</sup> ) | den aplikace                    | opakování cyklu |
|----------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|-----------------|
| <b>BEP (cisplatina, etoposid, bleomycin)</b> |                            |                                 |                 |
| DDP                                          | 20                         | 1.–5.                           |                 |
| etoposid                                     | 100                        | 1.–5.                           |                 |
| bleomycin                                    | 30 mg                      | 2., 9., 16. nebo<br>1., 8., 15. | à 3 týdny       |
| <b>EP (etoposid, cisplatina)</b>             |                            |                                 |                 |
| DDP                                          | 20                         | 1.–5.                           |                 |
| etoposid                                     | 100                        | 1.–5.                           | à 3 týdny       |

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

### 9.2.1.2 Nádory ze zárodečných pruhů a stromatu gonád

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

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

Alternativní režimy

- BIP (cisplatina, ifosfamid, bleomycin), 3–6 cyklů
- PAC (cisplatina, doxorubicin, cyklofosfamid), 3–6 cyklů
- paklitaxel/platinový derivát, paklitaxel/IFO, paklitaxel/gemcitabin

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

## 9.3 Vybrané informace k biologické léčbě

### 9.3.1 Yondelis® (trabektedin)

#### Indikace

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

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

#### Kontraindikace

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

#### Nežádoucí účinky

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

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

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

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

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

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

#### Dávkování

Pro léčbu sarkomu měkkých tkání je doporučená dávka 1,5 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> bezprostředně po PLD 30 mg/m<sup>2</sup>. Pro minimalizaci rizika reakcí na infuzi PLD se úvodní dávka podává rychlostí nejvýše 1 mg/min. Pokud nebude pozorována žádná reakce na infuzi, následné infuze PLD mohou být podávány po dobu 1 hodiny. Důrazně se doporučuje podávání centrálním žilním katetrem.

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

**O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.**

### 9.3.2 Avastin (bevacizumab)

#### Indikace

##### Primární léčba

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

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

Na rozdíl od všech ostatních indikací, kde je Avastin vždy podáván až do progrese nebo nepříjemné toxicity, je u nádoru vaječníku léčba ukončena po 15 měsících

##### První relaps

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

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

#### Upozornění

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

#### Dávkování

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

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

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

#### Literatura:

1. Burger RA et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-83.
2. Peren TJ et al. Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484-96.
3. Aghajanian C, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 10;30(17):2039-45. (OCEANS)

## 9.4. Terapie maligního ascitu

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

### Indikace

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

### Kontraindikace

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

### Nežádoucí účinky

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

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

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

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

### Dávkování

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

Removab je určen pouze k intraperitoneální aplikaci.

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

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

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

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.**

## 10. ZHOUBNÝ NOVOTVAR HRDLA DĚLOŽNÍHO (C53)

### 10.1. Chemoterapie jako součást primární léčby karcinomů

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

#### 10.1.1 Konkomitantní k potenciaci kurativní radioterapie

|                  | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | den aplikace | opakování cyklu |
|------------------|----------------------------|--------------|-----------------|
| DDP (cisplatina) | 40                         | 1.           | 1× týdně        |

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

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

|                      | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | den aplikace | opakování cyklu |
|----------------------|----------------------------|--------------|-----------------|
| DDP (cisplatina)     | 50                         | 1.           | à 3 týdny       |
| paklitaxel           | 135                        | 1.           | à 3 týdny       |
| DDP (cisplatina)     | 50                         | 1.           |                 |
| topotekan            | 0,75                       | 1.–3.        | à 3–4 týdny     |
| DDP (cisplatina)     | 30                         | 1.–8.        |                 |
| gemcitabin*          | 800                        | 1.–8.        | à 3 týdny       |
| CBDCA (karboplatina) | AUC5                       | 1.           | à 3 týdny       |
| paklitaxel           | 135                        | 1.           | à 3 týdny       |
| DDP (cisplatina)     | 50–75                      | 1.           | à 3 týdny       |

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

Ve 2. linii léčby lze použít docetaxel, ifosfamid, epirubicin, topotecan, gemcitabin, 5-FU. Mitomycin C, irinotecan.

Paklitaxel, docetaxel a gemcitabin nejsou dle SPC určeny 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 <sup>2</sup> ) | den aplikace | opakování cyklu |
|---------------|----------------------------|--------------|-----------------|
| <b>Sarkom</b> |                            |              |                 |
| doxorubicin   | 50                         | 1.           |                 |
| ifosfamid     | 5 g/m <sup>2</sup>         | 24. hod.     | à 3–4 týdny     |
| mesna         |                            | kontinuálně  |                 |
| doxorubicin   | 60–70                      | 1.           | à 3 týdny       |

Režimy ve 2. linii léčby docetaxel\* +gemcitabin\*, epirubicin, docetaxel\*.

Ifosfamid se používá v různých dávkových a časových schématech.

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

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.

NEPLATNÉ

## 11. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VULVY (C51)

### 11.1 Chemoterapie jako součást recidivy onemocnění

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

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

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

## 12. ZHOUBNÝ NOVOTVAR POCHVY (C52)

### 12.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

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

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

## 13. ZHOUBNÝ NOVOTVAR TĚLA DĚLOŽNÍHO (C54)

**Za nejdůležitější prognostické faktory v čase diagnózy jsou považovány:**

- histologický subtyp,
- grade tumoru,
- hloubka invaze do myometria,
- lymfangioinvaze (LVIS),
- velikost tumoru (>2cm),
- postižení dolního segmentu < dělohy.

### Rozdělení onemocnění dle rizika

#### Nízké riziko:

- stádium IA (G1 a G2), endometroidní karcinom.

#### Střední riziko:

- stádium IA G3,
- stádium IB G1 a G2, endometroidní karcinom.

#### Vysoké riziko:

- stádium IB G3, endometroidní karcinom,
- všechny stádia s jinou histologií.

### Adjuvantní terapie (po kompletním chirurgickém stagingu)

#### Stádium I

##### IA G1–G2

- observace

##### IA G3

- observace nebo vaginální brachyradioterapie,
- v případě negativních prognostických faktorů může být zvážena pánevní RT a /nebo adjuvantní chemoterapie.

##### IB G1–G2

- observace nebo vaginální brachyradioterapie,
- v případě negativních prognostických faktorů může být zvážena pánevní RT a /nebo adjuvantní chemoterapie.

##### IB G3

- radioterapie pánve + brachyradioterapie,
- v případě negativních prognostických faktorů může být zvážena kombinace radioterapie a chemoterapie.

#### Stádium II

- radioterapie pánve + vaginální brachyradioterapie,
- v případě grade 1–2 tumoru, myometriální invazi < 50%, negativní LVSI a kompletního chirurgického stagingu – brachyradioterapie samotná,
- v případě negativních prognostických faktorů chemoterapie ± RT.

**Stádium III–IV**

- chemoterapie,
- při pozitivních lymfatických LU sekvenční radioterapie pánve ± BRT,
- v případě metastatického onemocnění: paliativní chemoterapie ± radioterapie s paliativním záměrem.

**Pooperační chemoterapie v rámci komplexní léčby**

| cytostatikum | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | den aplikace | opakování cyklu           |
|--------------|----------------------------|--------------|---------------------------|
| cisplatina   | 50                         | 1.           | à 24–28 dnů,<br>3–6 cyklů |
| doxorubicin  | 60                         | 1.           |                           |
| cisplatina   | 50                         | 1.           | à 3 týdny                 |
| doxorubicin  | 45                         | 1.           | à 3 týdny                 |
| *paklitaxel  | 160                        | 1.           | à 3 týdny                 |
| karboplatina | 5–6 AUC                    | 1.           | à 21–24 dnů,<br>3–6 cyklů |
| *paklitaxel  | 175                        | 1.           |                           |

**Monoterapie:** CBDCA, DDP, doxorubicin, paklitaxel.

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

\*O úhradu kombinace s paklitaxelem je nutné individuálně žádat.

**13.1 Chemoterapie jako součást sekundární léčby**

Chemoterapie u recidiv prodlužuje přežití.

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

**Kombinovaná chemoterapie**

| cytostatikum | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | den aplikace | opakování cyklu            |
|--------------|----------------------------|--------------|----------------------------|
| <b>PAC</b>   |                            |              |                            |
| cisplatina   | 50                         | 1.           | à 24–28 dnů<br>6–10 cyklů* |
| doxorubicin  | 50                         | 1.           |                            |
| CFA          | 500                        | 1.           |                            |
| cisplatina   | 50                         | 1.           | à 4 týdny                  |
| doxorubicin  | 60                         | 1.           | à 4 týdny                  |
| karboplatina | 5–6 AUC                    | 1.           | à 3 týdny                  |
| paklitaxel   | 175                        | 1.           | à 3 týdny                  |

| cytostatikum | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | den aplikace | opakování cyklu |
|--------------|----------------------------|--------------|-----------------|
| paklitaxel   | 135                        | 1.           | à 3 týdny       |
| doxorubicin  | 60                         | 1.           | à 3 týdny       |
| cisplatina   | 50                         | 1.           | à 3 týdny       |

**Monoterapie:** CBDCA, cisplatina, doxorubicin, paklitaxel.

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

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

\*Do kumulativní dávky antracyklinů.

### 13.1.1 Hormonoterapie jako součást léčby

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

### 13.2 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.

#### 13.2.1 Karcinosarkom (maligní smíšený Müllerianý tumor, vycházející z tkáně ovarií, těla děložního nebo hrdla děložního)

| cytostatikum      | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | den aplikace      | opakování cyklu |
|-------------------|----------------------------|-------------------|-----------------|
| IFO v monoterapii | 3 g/m <sup>2</sup>         | 1.–3.             | à 3 týdny       |
| Mesna             | 800                        | 6 hod. a 12 hod.  | po IFO          |
| DDP (cisplatina)  | 75                         | 1.                |                 |
| ifosfamid         | 3–5 g/m <sup>2</sup>       | 1.                | 3–4 týdny       |
| Mesna             | 800                        | 6 hod. a 12. hod. | po IFO          |
| ifosfamid         | 3–5 g/m <sup>2</sup>       | 1.                | à 3 týdny       |
| Mesna             | 800                        | 6 hod. a 12 hod.  | po IFO          |
| paklitaxel        | 135                        | 1.                | à 3 týdny       |

*Ifosfamid se používá v různých dávkových schématech.*

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

#### 13.2.2 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 <sup>2</sup> ) | den aplikace | opakování cyklu |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------|-----------------|
| doxorubicin                                                                | 60–75                      | 1.           | à 3 týdny       |
| doxorubicin                                                                | 50                         | 1.           |                 |
| ifosfamid                                                                  | 5 g/m <sup>2</sup>         | 24 hod.      | à 3.–4. týdny   |
| Mesna                                                                      | kontinuálně                |              |                 |
| Režimy ve 2. linii léčby: docetaxel* + gemcitabin*, epirubicin, docetaxel* |                            |              |                 |

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

## 14. GESTAČNÍ TROFOBLASTICKÁ NEMOC (C58)

### 14.1 Chemoterapie jako součást léčby

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

#### 14.1.1 Režimy nízkého rizika:

monoterapie – aktinomycin, metotrexát

#### 14.1.2 Režimy vysokého rizika:

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

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

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

NEPLATNÉ

## 15. ZHOUBNÝ MELANOM KŮŽE (C43)

### 15.1 Adjuvantní léčba

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

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

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

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

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

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

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

\* Indikační omezení pro zvýšenou úhradu Multiferonu dle SÚKL: léčba vysoce rizikových pacientů se stádiem IIB-III kožního melanomu po dvou počátečních cyklech dakarbazinem, u kterých není použití vysoko-dávkovaného rekombinantního interferonu vhodné.

### 15.2 Neoadjuvantní léčba

Neoadjuvantní chemo či imunoterapie u melanomu není indikována.

### 15.3 Paliativní léčba

Standardem léčby metastatického maligního melanomu se stává cílená léčba (vemurafenib u nemocných s mutací BRAF V600 a ipilimumab). Na rozdíl od cytotoxické chemoterapie bylo v randomizovaných klinických studiích prokázáno prodloužení přežití při podání inhibitorů BRAF nebo ipilimumabu, a to v první i dalších liniích léčby.

Vemurafenib je registrován pro 1. a další linii systémové léčby.

Vemurafenib je dle SÚKL od 1. 7. 2013 hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění za těchto podmínek: Vemurafenib je indikován v monoterapii k léčbě pacientů starších 18 let s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s pozitivní mutací V600 genu BRAF, potvrzenou validním testem, kteří nebyli v minulosti léčeni paliativní chemo(imuno)terapií. Terapie je hrazena pouze za předpokladu kumulativního splnění následujících podmínek: a) pacient má výkonnostní stav 0-1 dle ECOG; b) pacientova předpokládaná

doba života v době zahájení terapie je alespoň 3 měsíce; c) pacient nevykazuje přítomnost symptomatických mozkových metastáz; d) pacient má normální krevní, jaterní a ledvinové funkce. Terapie je hrazena do progresu onemocnění.

Ipilimumab má registraci pro 2. a další linii léčby.

Ipilimumab je dle SÚKL od 1. 8. 2013 hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění za těchto podmínek: Ipilimumab je v monoterapii indikován k léčbě pokročilého melanomu (neresekovatelného – stádia III nebo metastatického – stádia IV) u pacientů, kteří dostávali jedno nebo více léčiv ze skupiny chemoterapeutik či cytokinů předchozí volby (dakarbazin, interleukin – 2, fotemustin, karboplatina nebo temozolomid) za kumulativního splnění následujících podmínek: a) pacient má výkonnostní stav 0-1 dle ECOG; b) pacientova předpokládaná doba života je delší než 4 měsíce; c) pacient nevykazuje přítomnost aktivních mozkových metastáz, primárního okulárního melanomu nebo primárního melanomu CNS; d) pacient není dlouhodobě léčen kortikosteroidy nebo dalšími imunosupresivy; e) pacient má normální krevní, jaterní a ledvinové funkce; f) pacient nemá diagnostikované autoimunitní onemocnění. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazeno podání maximálně čtyř samostatných dávek ipilimumabu 3 mg/kg hmotnosti pacienta, opakovaný (reindukční) režim není ze zdravotního pojištění hrazen.

U pacientů, kteří nesplní indikační omezení pro vemurafenib nebo ipilimumab (viz. výše) je nadále indikována paliativní chemoterapie. Na rozdíl od předchozích preparátů jsou všechny režimy cytotoxické chemoterapie účinné jen omezeně a nebyl zde prokázán benefit v prodloužení celkového přežití.

#### Příklady léčebných paliativních schémat

|                                             | dávka mg/m <sup>2</sup> | den aplikace | opakování cyklu                                                             |
|---------------------------------------------|-------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>*ipilimumab</b>                          |                         |              |                                                                             |
| ipilimumab                                  | 3 mg/kg i.v. inf.       | 1.           | à 3 týdny, 4x                                                               |
| <b>vemurafenib</b>                          |                         |              |                                                                             |
| vemurafenib                                 | 960 mg p.o.             | 2x denně     | denně do progresu                                                           |
| <b>Vysokodávkovaný dakarbazin (HD DTIC)</b> |                         |              |                                                                             |
| DTIC                                        | 1200–1500               | 1.           | à 4 týdny                                                                   |
| nebo                                        |                         |              |                                                                             |
| DTIC                                        | 1000                    | 1.           | à 3 týdny                                                                   |
| <b>CVD</b>                                  |                         |              |                                                                             |
| DDP                                         | 20                      | 1.–4.        |                                                                             |
| VBL                                         | 1,5                     | 1.–4.        |                                                                             |
| DTIC                                        | 800                     | 1.           | à 3 týdny                                                                   |
| <b>kombinace BOLD</b>                       |                         |              |                                                                             |
| BLM                                         | 15 mg/den               | 1., 4.       |                                                                             |
| VCR                                         | 1,5 mg/den              | 1., 5.       |                                                                             |
| CCNU                                        | 80                      | 1.           |                                                                             |
| DTIC                                        | 200                     | 1.–5.        | à 4 týdny                                                                   |
| <b>fotemustin</b>                           |                         |              |                                                                             |
| fotemustin                                  | 100                     | 1., 8., 15.  | 4–5 týdnů interval<br>bez terapie s následnou<br>udržovací fází den 1., 22. |

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.**

**15.3.1 Vybrané informace k ipilimumabu****Indikace**

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

**Kontraindikace**

Přecitlivělost na složky přípravku.

**Lékové interakce**

Nebyly provedeny žádné studie.

**Vedlejší účinky**

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

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

**Dávkování**

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

**15.3.2 Vybrané informace k vemurafenibu****Indikace**

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

**Kontraindikace**

Přecitlivělost na složky přípravku.

**Lékové interakce**

Vliv vemurafenibu na jiné léčivé přípravky: vemurafenib může zvýšit plazmatickou expozici léčivých přípravků predominantně metabolizovaných CYP1A2 a snížit plazmatickou expozici léků metabolizovaných predominantně CYP3A4, včetně perorální antikoncepce. Před zahájením společného podávání s vemurafenibem má být na základě terapeutického rozpětí zvážena úprava dávky léčivých přípravků, které jsou predominantně metabolizovány CYP1A2 nebo CYP3A4. Pokud je vemurafenib používán souběžně s warfarinem, je třeba zvýšit opatrnost a zvážit doplňující pravidelné sledování INR.

Vliv jiných léčivých přípravků na vemurafenib: farmakokinetika vemurafenibu může být ovlivněna léčivy, které inhibují nebo ovlivňují P-gp (např. verapamil, klaritromycin, cyklosporin, ritonavir, chinidin, dronedarone, amiodaron, itakonazol, ranolazin). Současné podání silných induktorů P-gp, glukuronidace, CYP3A4 (např. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenytoin nebo třezalka tečkovaná [hypericin]) má být pokud možno vyloučeno. Pro zachování účinnosti vemurafenibu má být zvážena alternativní léčba s nižším indukčním potenciálem.

**Vedlejší účinky**

Nejčastější nežádoucí účinky (> 30%) hlášené v souvislosti s vemurafenibem zahrnují artralгии, únavu, vyrážku, fotosenzitivní reakci, nauzeu, alopecii a pruritus. Velmi často (20%) byl hlášen kožní spinocelulární karcinom.

**Dávkování**

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

Literatura:

1. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14:7-17.
2. Eggermont AM, Suciu S, Testori A, et al. Ulceration of primary melanoma and responsiveness to adjuvant interferon therapy: Analysis of the adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991 in 2,644 patients. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl 15):9007.
3. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34.
4. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25(34):5426-5434.
5. Atkins MB, Hsu J, Lee S, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the eastern cooperative oncology group. *J Clin Oncol* 2008 Dec 10; 26(35):5746-5754.
6. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
7. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517-26.
8. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *New England Journal of Medicine* 2011;364:2507-16.
9. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366:707-714.
10. Souhrn údajů o přípravku (SPC) Yervoy a Zelboraf.

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

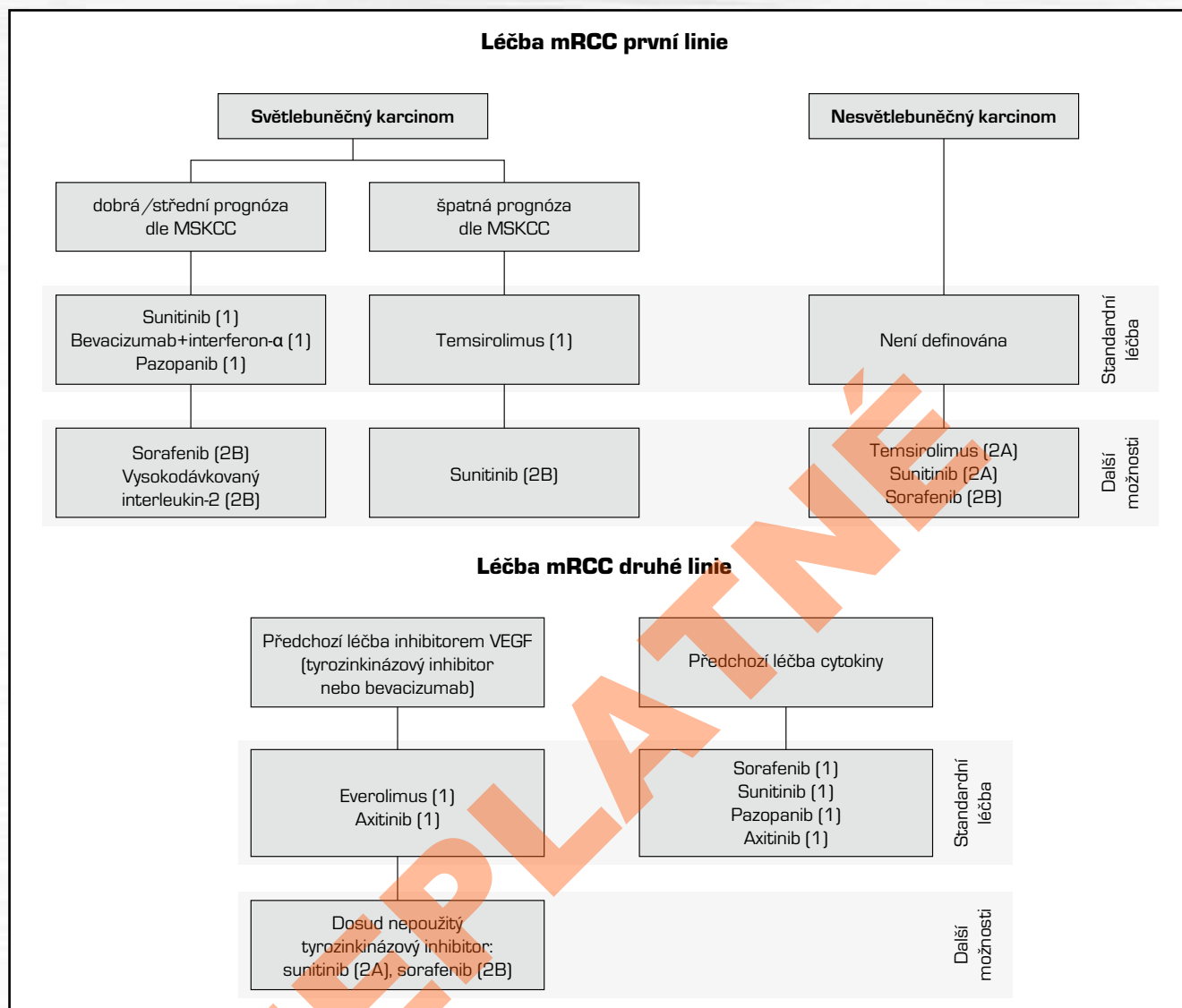
#### 16.2.2 Systémová léčba metastazujícího karcinomu ledviny

Modifikovaná MSKCC kritéria

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

Špatná prognóza: přítomnost 3 a více kritérií

## Léčebný algoritmus u pokročilého karcinomu ledviny



Poznámka:

Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanované SÚKL.

<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

### Komentář k léčebným schémátům

- Uvedená doporučení jsou založená na nejnovějších medicínských poznatcích a nemusí se vždy shodovat s pravidly úhrady léku od plátce péče.
- U nemocných s mRCC by mělo být vždy preferenčně zvažováno zařazení do klinické studie.
- U mRCC se doporučuje zvážit kompletní resekci primárního nádoru a všech metastáz, případně alespoň paliativní nefrektomie (2A). Operaci lze provést před zahájením systémové cílené terapie nebo po indukční cílené léčbě (2A).
- Doporučuje se zahajovat terapii plnou dávkou cíleného léku s redukcí dávky při limitující toxicitě (2A), alternativou je zahájení redukovanou dávkou s její následnou eskalací podle tolerance léčby (2B).
- U nemocných, kteří dosáhnou během terapie tyrozinkinázovým inhibitory stabilizaci onemocnění nebo regrese nádoru (hodnoceno podle restagingu po 3 měsících léčby), lze doporučit ve druhé linii nasazení jiného tyrozinkinázového inhibitoru (2B).

- Při další progresi (t.j. po dvou TKI, z nichž alespoň jeden je sunitinib nebo sorafenib) je doporučena terapie everolimem (1). Prospektivní data prokazují, že everolimus je po předchozím TKI účinný bez ohledu na počet předchozích linií (včetně linií s léčbou cytokiny a/nebo bevacizumabem).
- U nemocných s prokázanou progresí po 3 měsících léčby tyrozinkinázovým inhibitem lze doporučit ve druhé linii nasadit everolimus (1).
- U nemocných s progresí po tyrozinkinázovém inhibitoru a everolimu je možno zvážit další linii léčby některým dosud nepoužitým TKI (2B). U pacientů bez odpovědi na předchozí léčbu TKI je nutné nasazení TKI po TKI a everolimu hodnotit individuálně.

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

#### ČOS: Stupně evidence a doporučení

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

### 16.2.3 Cílená léčba

#### 16.2.3.1 Bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa

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

#### 16.2.3.2 Aplikace inhibitorů tyrozinkináz: sunitinib, sorafenib či pazopanib

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

Sunitinib je podáván v dávce 50 mg/den, den 1–28 v 6 týdenním cyklu, sorafenib v dávce 400 mg, 2× denně, kontinuálně, pazopanib v dávce 800 mg/den kontinuálně. Léčba do progresu nebo toxicity.

#### 16.2.3.3 Temsirolimus v monoterapii

Inhibitor savčího receptoru pro rapamycin (mTOR) je indikován v 1. linii léčby pokročilého či metastatického renálního karcinomu u pacientů se špatnou prognózou či nesvětelným 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 tyrozinkináz. Podává se 10 mg p.o. 1× denně do progresu onemocnění.

**Režimy s cílenou léčbou**

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

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

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

**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.

**Aktuální indikace stanovená dle SUKL k 1. 2. 2013**

Bevacizumab je indikován v kombinaci s interferonem alfa-2a v 1. linii léčby pacientů s pokročilým a/nebo metastatickým karcinomem ledvin. Léčba se ukončuje při zjištění progresu či při netoleranci léčby. Pacienti léčení bevacizumabem nesmí být dle platného SPC kontraindikováni a zároveň splňují doporučení zmíněná v části „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“ SPC Avastin. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progresu či při netoleranci léčby. V případě odpovědi na léčbu a následném operačním výkonu (resekce), lze v léčbě bevacizumabem pokračovat.

**16.3.2 Sunitinib v léčbě karcinomu ledviny****Indikace dle SPC**

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

**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.

**Aktuální indikace stanovená dle SUKL k 1. 2. 2013**

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

### 16.3.3 Sorafenib v léčbě karcinomu ledviny

#### Indikace dle SPC

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

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

#### Aktuální indikace stanovená dle SUKL k 1. 2. 2013

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

### 16.3.4 Temsirolimus v léčbě karcinomu ledviny

#### Indikace dle SPC

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

- méně než jeden rok mezi započatím 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.

**Aktuální indikace stanovená dle SUKL k 1. 2. 2013**

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

**16.3.5 Everolimus v léčbě karcinomu ledviny****Indikace dle SPC**

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

**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, doporučená dávka je 5 mg denně.

**Aktuální indikace stanovená dle SUKL k 1. 2. 2013**

Everolimus je hrazen maximálně ve 3. linii terapie (včetně terapie cytokiny) u pacientů s metastatickým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi podle RECIST kritérií během VEGF-cílené terapie sunitinibem nebo sorafenibem nebo po ní.

### 16.3.6 Pazopanib v léčbě karcinomu ledviny

#### Indikace dle SPC

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

#### Kontraindikace

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

#### Interakce

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

#### Vedlejší účinky

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

#### Dávkování

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

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

## Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu ledvin 1. linie

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

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

## Výbrané klinické studie u metastatického karcinomu ledvin 2. linie

| preparát             | studie/fáze            | n pacientů | linie mRCC                | design                             | RR + SD zk.l.<br>(%)   | RR + SD plac.<br>(%) | PFS<br>(měs)       | OS<br>(měs)           |
|----------------------|------------------------|------------|---------------------------|------------------------------------|------------------------|----------------------|--------------------|-----------------------|
| <b>Sunitinib</b>     | Motzer: 2 studie/f. II | 168        | 2. linie po cytokinech    | poolovaná analýza 2 studií         | pool. anal.<br>45 + 32 | -                    | pool. anal.<br>8,4 | pool. anal.<br>20 měs |
| <b>Sunitinib</b>     | 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              |
| <b>Sorafenib</b>     | 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)   |
| <b>Everolimus</b>    | 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)      |
| <b>Pazopanib 800</b> | III.                   | 435        | 1. l + 2. l po cytokinech | pazo vs plac                       | 30 + 38                | plac 3 + 41          | 9,2 vs 4,2 měs     | 22,9 vs 20,5          |

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

## Literatura:

- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylak C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N, Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. AVOREN Trial investigators. *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.
- Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2137-43.
- Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, George DJ, Rini BI. Activity of SUT1248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 1;24(1):16-24.
- Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Merchan JR, Wilding G, Ginsberg MS, Bacik J, Kim ST, Baum CM, Michaelson MD. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2516-24.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylak C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):115-24.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylak C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3584-90.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawski E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ, Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *Global ARCC Trial*. *N Engl J Med*. 2007 May 31;356(22):2271-81.
- Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salzman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarba JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061-8.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM, Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *TARGET Study Group*. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):125-34.
- Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, Negrier S, Laferriere N, Scheuring UJ, Cella D, Shah S, Bukowski RM. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1280-9.
- Epib 2009 Jan 26. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2009 May 1; 27(13):2305.
- Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, Dutcher JP, Knox JJ, Miller WH Jr, Hainsworth JD, Henderson CA, George JR, Hajdenberg J, Kindwall-Keller TL, Ernstoff MS, Drabkin HA, Curti BD, Chu L, Ryan CW, Hotte SJ, Xia C, Cupit L, Bukowski RM; ARCCS Study Investigators. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer*. 2010 Mar 1;116(5):1272-80.
- Beck J, Bajetta E, Escudier B, Negrier S, Keilholz U, Szczylik C, et al. A large open-label, non-comparative, phase III study of the multi-targeted kinase inhibitor Sorafenib in European patients with advanced renal cell carcinoma. *European Journal of Cancer Suppl* 2007; 5:300 (abstract 4506).
- Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *RECORD-1 Study Group*. *Lancet*. 2008 Aug 9;372(9637):449-56.
- Robert Motzer, studie COMPARZ, ESMO 2012.

## 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 nízkým rizikem (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 vysokým rizikem (mnohočetné nebo recidivující T1G2, Ta-1G3) intravezikální imunoterapie BCG vakcínou\*. V případě selhání léčby BCG vakcínou je indikována cystektomie.

#### Používaná cytostatika:

mitomycin-C, epirubicin

Schéma: 4 instilace v týdenních intervalech, další v 4 týdenních intervalech do celkové doby 12 měsíců.

#### Používaná imunoterapie:

BCG vakcína\*

Schéma: indukční fáze: 6 instilací v týdenních intervalech

udržovací fáze: 3 instilace v týdenních intervalech vždy ve 3, 6, 12 měsíců,

fakultativně dále 3 instilace v týdenních intervalech vždy à 6 měsíců  
do celkové doby 3 let

\* V současné době není BCG vakcína dostupná v ČR.

## 17.2 Stadium 0is (TisNOM0)

Intravezikální instilace BCG vakcínou.

Schéma: indukční fáze: 6 instilací v týdenních intervalech

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

## 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 je zvažována po cystektomii u lokálně pokročilých nádorů (pT3, pT4) a při průkazu lymfovaskulární invaze.

### Používaná cytostatika:

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

### Použité režimy:

MVAC, event. HD MVAC, gemcitabin/DDP.

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

### Záchovné režimy:

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

Příklad režimu chemoradioterapie: DDP 100mg/m<sup>2</sup> à 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 je zvažovanou možností léčby, zvláště nebyla-li podána neoadjuvantní léčba. V případě reziduálního nádoru po cystektomii je zvažována radioterapie nebo paliativní chemoterapie dle celkového stavu pacienta.

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

### 17.4.2 Generalizované nádory TxNxM1

Paliativní systémová chemoterapie dle celkového stavu pacienta.

Prognóza je horší u nemocných ve špatném celkovém stavu (Karnofsky PS <80 %) a s viscerálními metastázami (plíce, játra, kosti).

Bylo prokázáno, že kombinovaná léčba na bázi cisplatiny (MVAC a gemcitabin/DDP) prodlužuje celkové přežití.

#### Používaná chemoterapie:

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

#### Použité režimy:

MVAC a režimy založené na gemcitabinu a platině by měly být zvažovány pro první linii. 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 <sup>2</sup> ) | den aplikace | opakování cyklu                                |
|--------------------------------|----------------------------|--------------|------------------------------------------------|
| <b>M-VAC</b>                   |                            |              |                                                |
| metotrexát                     | 30                         | 1., 15., 22. |                                                |
| vinblastin                     | 3                          | 1., 15., 22. |                                                |
| doxorubicin                    | 30                         | 2.           |                                                |
| cisplatina                     | 70                         | 2.           | à 4–5 týdnů                                    |
| <b>gemcitabin/cisplatina</b>   |                            |              |                                                |
| gemcitabin                     | 1000                       | 1., 8., 15.  |                                                |
| DDP                            | 70                         | 2.           | à 4 týdny                                      |
| <b>gemcitabin/cisplatina</b>   |                            |              |                                                |
| gemcitabin                     | 1200                       | 1., 8., 15.  |                                                |
| DDP                            | 75                         | 1.           | à 4 týdny                                      |
| <b>gemcitabin/karboplatina</b> |                            |              |                                                |
| gemcitabin                     | 1000                       | 1., 8.       |                                                |
| CBDCA                          | AUC 5–6                    |              | za 4 hod. po aplikaci gemcitabinu<br>à 3 týdny |

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

#### Režimy 2. linie – paliativní chemoterapie dle individuálního přístupu

|                                | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | den aplikace            | opakování cyklu |
|--------------------------------|----------------------------|-------------------------|-----------------|
| <b>gemcitabin monoterapie</b>  |                            |                         |                 |
| gemcitabin                     | 1000–1200                  | 1., 8., 15.             | à 4 týdny       |
| <b>**vinflunin monoterapie</b> |                            |                         |                 |
|                                | 280–320                    | 20 min. infuze          | à 3 týdny       |
| <b>*paklitaxel/CBDCA</b>       |                            |                         |                 |
| paklitaxel                     | 175                        | 1. ve 3 hodinové infuzi |                 |
| CBDCA                          | AUC 5–6                    | 1.                      | à 3–4 týdny     |

přešetření po 3 cyklech, pokud PD, pak ukončit

|                        | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | den aplikace            | opakování cyklu |
|------------------------|----------------------------|-------------------------|-----------------|
| <b>*paklitaxel/DDP</b> |                            |                         |                 |
| paklitaxel             | 135                        | 1. ve 3 hodinové infuzi |                 |
| DDP                    | 70                         | 1.                      | à 3 týdny       |
| <b>CISCA</b>           |                            |                         |                 |
| cisplatina             | 60                         | 2.                      |                 |
| CFA                    | 400                        | 1.                      |                 |
| doxorubicin            | 40                         | 1.                      | à 3 týdny       |
| <b>MCV</b>             |                            |                         |                 |
| cisplatina             | 100                        | 2.                      |                 |
| vinblastin             | 3                          | 1., 8.                  |                 |
| metotrexát             | 30                         | 1., 8.                  | à 3 týdny       |

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.**

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

#### Literatura:

1. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, von der Maase H. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 20;27(27):4454-61. Epub 2009 Aug 17.
2. NCCN Guidelines v.2.2012, Bladder Cancer.
3. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63:682-686;discussion 686-687.
4. Lorusso V, Manzione L, De Vita F, et al. Gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: a phase II multicenter trial. *J Urol* 2000;164:53-56.
5. Roberts JT, von der Maase H, Sengelov L, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 5:v118-122.

## 18. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VARLETE (C62)

### Prognostické schéma podle IGCCCG

#### Seminomy

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

#### Neseminomy

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

### 18.1 Seminomy

#### 18.1.1 Stadium IA, IB

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

- Orchiektomie a následné přísné sledování – doporučeno pro nádory pT1 a pT2.
- Orchiektomie a adjuvantní chemoterapie (CHT) – 1×–2× CBDCA dle AUC 7.
- Orchiektomie a adjuvantní radioterapie (RT) paraaortálních ± ipsilaterálních iliackých uzlin.

#### 18.1.2 Stadium IS

U seminomů stadia IS je možná pouze radioterapie paraaortálních ± ipsilaterálních iliackých uzlin, ne CBDCA nebo sledování!

#### 18.1.3 Stadium IIA

- Orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ipsilaterálních iliackých uzlin.
- Orchiektomie a kurativní chemoterapie při KI radioterapie – 3×BEP nebo 4×EP.

#### 18.1.4 Stadium IIB

- Orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ipsilaterálních iliackých uzlin.
- Orchiektomie a kurativní chemoterapie – 3×BEP nebo 4×EP.

#### 18.1.5 Stadium IIC a III – primární léčba

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

**Stadium IIC a III – řešení rezidua po primární léčbě**

- a) není reziduum a normální nádorové markery (TM) – sledování
- b) přítomno reziduum 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
    - reziduum > 3 cm na CT – RPLND nebo metastazektomie nebo salvage chemoterapie nebo kurativní RT (cave až 25 % pacientů má v reziduu viabilní nádorové bb. seminomu nebo složku nerozpoznaného neseminomu)
    - reziduum ≤ 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) – 4xVeIP nebo 4xTIP
  - při nedosažení CR – high-dose chemoterapie (HD CHT) a/nebo resekce při solitárním postižení nebo paliativní chemoterapie nebo paliativní radioterapie nebo best supportive care (BSC)
    - nepříznivá prognóza (vysoké TM, velká nádorová masa, nedosažení CR po 1. linii CHT, extratestikulární primum, pozdní relaps) – HD CHT nebo konvenční CHT (4xVeIP nebo 4xTIP) a/nebo resekce solitárního postižení
  - 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- 2xBEP, CHT má v Evropě přednost před primární nerve-sparing RPLND (kromě teratomů varlete),
- b) primární nerve-sparing RPLND (retroperitoneální lymfadenektomie)
  - pNO – sledování, pN1 – CHT (2xEP nebo 2xBEP), sledování jen v případě teratomu,
- c) sledování – při KI adjuvantní CHT, operace nebo při odmítnutí pacientem, spíše jen pro pacienty IA stadia.

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

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

**18.2.2 Stadium IS**

- Kurativní CHT – 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 rezidua na CT – sledovat, při reziduu 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 reziduálními 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 2xVIP 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 reziduum <3cm (PET je zde doporučováno, ale není obligatorní) a reziduum > 3 cm, které je PET-negativní.

**18.2.5 Indikace záchranné chemoterapie**

- nárůst markerů po předchozí normalizaci,
- stabilní elevace markerů a neresekabilní nádorové reziduum,
- progrese/relaps dle CT,
- nález viabilního tumoru při RPLND nebo metastazektomií,
- CAVE: optimální léčba pacientů s inoperabilním reziduálním nádorem při normalizaci markerů není 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 ve specializovaném centru (Masařův 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 <sup>2</sup> ) | způsob podání | den                       | opakování cyklu |
|-----------------------|----------------------------|---------------|---------------------------|-----------------|
| <b>BEP (1. linie)</b> |                            |               |                           |                 |
| 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       |
| <b>EP (1. linie)</b>  |                            |               |                           |                 |
| etoposid              | 100                        | i.v.          | 1.–5.                     |                 |
| cisplatina            | 20                         | i.v.          | 1.–5.                     | à 3 týdny       |

| režim                                               | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den   | opakování cyklu |
|-----------------------------------------------------|----------------------------|---------------|-------|-----------------|
| <b>VIP (1. linie) při kontraindikaci bleomycinu</b> |                            |               |       |                 |
| 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, neutrofily < 500 nebo trombocyty < 100 v den předpokládaného zahájení cyklu. Cytopenie není kontraindikací podání bleomycinu den 8. a 15. (event. den 9. a 16.).

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

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

| režimy                       | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den    | opakování cyklu                  |
|------------------------------|----------------------------|---------------|--------|----------------------------------|
| <b>Paklitaxel/gemcitabin</b> |                            |               |        |                                  |
| paklitaxel                   | 175                        | i.v.          | 1.     |                                  |
| gemcitabin                   | 1000                       | i.v.          | 1., 8. | à 3 týdny                        |
| <b>GEMOX</b>                 |                            |               |        |                                  |
| gemcitabin                   | 1000–1250                  | i.v.          | 1., 8. |                                  |
| oxaliplatin                  | 130                        | i.v.          | 1.     | à 3 týdny                        |
| <b>etoposid</b>              |                            |               |        |                                  |
| etoposid                     | 50 tot. dávka              | p.o.          | 1.–14. | à 3 týdny<br>(vysoce paliativní) |

Literatura:

1. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997;337:242-253.
2. Jones RH, Vasey PA. Part I: Testicular cancer management of early disease. *The Lancet Oncology* 2003a;4(12):730-737.
3. Gospodarowicz M, Sturgeon JFG, Jewitt MAS. Early stage and advanced seminoma: Role of radiation therapy, surgery, and chemotherapy. *Semin Oncol* 1998;25:160-173.
4. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, et al. Management of residual mass in advanced seminoma: Results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1998;14:454-460.
5. Hoskin P, Dilly S, Easton D et al. Prognostic factors in stage I non-seminomatous germ-cell testicular tumors managed by orchiectomy and surveillance: Implications for adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1031-1036.
6. Sheinfeld J, Herr H. Role of surgery in management of germ-cell tumors. *Semin Oncol* 1998;25:203-209.
7. Foster R, Bihl R. Current status of retroperitoneal lymph node dissection and testicular cancer: When to operate. *Cancer control* 2002;9(4):277-83.
8. 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.
9. 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.
10. Jones RH, Vasey PA. Part I: Testicular cancer management of early disease. *The Lancet Oncology* 2003b;4(12): 738-47.
11. Toner GC, Motzer RJ. Poor prognosis germ-cell tumors: Current status and future directions. *Semin Oncol* 1998;25:194-202.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Kollmannsberger Ch., Nichols C., Bokemyer C., Recent advances in management of patients with platinum-refractory testicular germ cell tumors, *Cancer* 2006;106:1217-26 .
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Testicular Cancer v. 1. 2013.
22. European Association of Urology (EAU), Guidelines on Testicular Cancer 2012.

## 19. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PROSTATY (C61)

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

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

Léčba dle preference informovaného pacienta

##### 1. Radikální prostatektomie (RP)

- operační přístupy – otevřená, laparoskopická, robotická RP jsou z hlediska onkologické bezpečnosti srovnatelné,
- nemocní s předpokládanou dlouhou dobou dalšího života (nad 10 let),
- rozšířená pánevní lymfadenektomie (obligatorně při PSA > 10 µg/l, GS 7 nebo cT2b,c),
- v indikovaných případech nervy šetřící operační postupy.

##### 2. Radioterapie s kurativním záměrem viz standard SROBF ([www.srobf.cz](http://www.srobf.cz))

- teleradioterapie – 3D konformní radioterapie nebo IMRT (intensity modulated RT),
- radioterapie s neoadjuvantní, konkomitantní či adjuvantní hormonální supresí (u nemocných s nízkým rizikem není nutná, u pacientů se středním rizikem – krátkodobé režimy),
- brachyterapie (intersticiální – trvalá nebo dočasná),
- kombinovaná zevní radioterapie a brachyterapie,
- protonová terapie – v současné době nejsou k dispozici data na podkladě EBM, která použití této technologie zdůvodňuje. V současné době není hrazena z v.z.p.

##### 3. Active surveillance (aktivní dozor) a watchful waiting (pečlivé sledování)

- k aktivnímu sledování a odložené lokální léčbě je vhodný pacient s nádorem cT1-2a, s nízkou hodnotou PSA ( $\leq 10$  µg/l) a nízkým GS (GS=6),
- 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) nebo dle přání pacienta,
- významným faktorem při rozhodování o pečlivém sledování je celkový stav pacienta a prognóza onemocnění.

#### 19.1.2 Léčba vysoce rizikového karcinomu prostaty (cT3 a/nebo GS 8-10 a/nebo PSA > 20 µg/l)

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

##### 1. watchfull waiting pouze u vybraných případů,

##### 2. radioterapie s neoadjuvantní, konkomitantní či adjuvantní hormonální supresí, hormonální léčba prolon- govaná na 18 měsíců (event. 3 roky),

##### 3. RP s rozšířenou pánevní lymfadenektomií (vhodná zvláště u pacienta s nádorem cT3a s delší life-expectan- ce, pacient musí být informován o vysoké pravděpodobnosti následné multimodální léčby v závislosti na patologickém nálezů a dalším průběhu onemocnění),

##### 4. androgenní deprivace pacientů s vyšší hodnotou PSA (primárně monoterapie – LHRH analogy/antagonis- té nebo orchiektomie)

- časná,
- odložená,
- androgenní suprese v režimu kontinuálním nebo intermitentním.

**19.2.1 Adjuvantní léčba po RP**

je zvažována u pacientů s rizikovými faktory (Gleason skóre > 7, pozitivní chirurgické okraje, pT3, pN1),  
Možnosti adjuvantní léčby:

- radioterapie při vzestupu PSA > 0,2, resp. 0,5 µg/l,
- androgenní deprivace (LHRH analoga/antagonisté ev. chirurgická kastrace, případně bicalutamid 150, v případě pN1 LHRH analoga/antagonista nebo orchiektomie).

**19.2.2 Obecná doporučení indikace androgendeprivační léčby (ADT) kombinované s radioterapií****• Neoadjuvantní ADT**

T2 Nx M0, GS 8–10

T3–4 Nx M0 GS 6–10

Optimální trvání neoadjuvantní aplikace 6–8 měsíců.

**• Adjuvantní ADT**

T1–2 Nx M0, GS > 6 a PSA > 10 µg/l

T3–4 Nx M0

Tx N+ M0

Neoadjuvantní a konkomitantní ADT je lepší než čistá adjuvantní ADT.

Optimální doba podávání ADT 18 měsíců, u vysokorizikových tumorů možno léčbu prodloužit.

**19.2.3 Selhání lokální léčby**

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

1. primární androgenní deprivace (monoterapie – LHRH analoga/antagonisté nebo orchiektomie)

- časná nebo odložená,
- kontinuální nebo intermitentní.

2. sekundární hormonální manipulace po selhání primární léčby

- nasazení antiandrogenu (k LHRH analogu nebo po orchiektomii),
- vysazení antiandrogenu (navození syndromu vysazení antiandrogenu),
- estrogeny – nejsou dostupné v ČR.

Po selhání II. linie hormonální léčby nutno zvážit existenci kastrálně refrakterní formy onemocnění.

**19.4 Léčba kastrálně rezistentního karcinomu prostaty (CRCP)**

Kastrálně refrakterní karcinom prostaty je definován přítomností kostních nebo jiných vzdálených metastáz a/nebo kontinuálním nárůstem PSA (tři následné vzestupy hodnot v intervalu minimálně 2 týdnů) při kastrálních hladinách testosteronu a minimálně 4 týdny po vysazení flutamidu či cyproteronacetátu nebo 6 týdnů po vysazení bicalutamidu, nebo progresí měřitelných lézí podle pravidel RECIST.

U všech nemocných zajištění kastrálních hladin LHRH analogy (LHRH antagonisty nelze v této indikaci podat) nebo chirurgickou kastrací.

Léčba I. linie:

**U asymptomatických či mírně symptomatických metastatických onemocnění**

- sledování,
- prevence SRE,
- abirateron je doporučen k léčbě metastazujícího CRCP u dospělých mužů, kteří jsou asymptomatické nebo mírně symptomatické po selhání androgenní deprivace léčby a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována (o úhradě z v.z.p. v této indikaci není rozhodnuto).

**U symptomatických metastatických onemocnění (mCRPC)**

standardní léčbou I. linie je chemoterapie docetaxel + prednison ve třítydenním režimu, u které bylo prokázáno prodloužení celkového přežití a paliativní efekt ve srovnání s chemoterapií mitoxantron + prednison

Léčba II. linie je pro pacienty ECOG 0-1, předlčení režimem obsahujícím docetaxel:

chemoterapie kabazitaxel + prednison

nebo

inhibitor androgenní biosyntézy abirateron acetát + prednison

U uvedených léčebných možností bylo prokázáno prodloužení celkového přežití a paliativní efekt po selhání chemoterapie docetaxel + prednison v I. linii.

V případě kabazitaxelu bylo provedeno porovnání s režimem mitoxantron + prednison, u abirateron acetátu s placebem.

Léčba II. linie je pro pacienty ECOG 1-2:

- chemoterapie mitoxantron + prednison, (mitoxantron není t. č. v ČR k dispozici),
- pro nemocné se selháním na docetaxelu v minimálně 6 měsíčním odstupu retreatment docetaxelem (nejdou však data na podkladě EBM),
- estramustin fosfát.

Pro další linie léčby není standardní postup definován.

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

## 19.5 Léčba kostního postižení

Součástí léčebné strategie u karcinomu prostaty je podání látek modifikujících metabolismus kosti

- bisfosfonáty (zoledronát, klodronát),
- denosumab.

U karcinomu prostaty byl prokázán vliv na přežití u klodronátu, na oddálení kostních komplikací u zoledronátu a denosumabu. Denosumab prodlužuje dobu bez kostních komplikací ve srovnání se zoledronátem.

K paliativnímu ošetření kostních metastáz je možné použít zevní záření postiženého místa.

Při algickém syndromu u kostního postižení je možno zvážít podání  $\beta$ -emitérů záření (radionuklidů  $^{153}\text{samarium}$  nebo  $^{89}\text{stroncium}$ ).

## Terapeutická schémata u lokálně pokročilého nebo generalizovaného karcinomu prostaty

|                         | dávka                                    | den aplikace | opakování cyklu |
|-------------------------|------------------------------------------|--------------|-----------------|
| <b>LHRH analoga*</b>    |                                          |              |                 |
| goserelin               | 10,8 mg                                  | implantát    | à 12 týdnů      |
| leuprorelin             | 22,5 mg                                  | i.m.         |                 |
| triptorelin             | 11,25 mg                                 | i.m.         |                 |
| <b>LHRH antagonisté</b> |                                          |              |                 |
| degarelix               | 240 mg iniciálně,<br>pak 80 mg udržovací | i.m.         | à 4 týdny       |
| docetaxel               | 75 mg/m <sup>2</sup>                     | 1.           | à 3 týdny       |
| prednison               | 5 mg                                     | p.o.         | 2× denně        |
| kabazitaxel             | 25 mg/m <sup>2</sup>                     | 1.           | à 3 týdny       |
| prednison               | 5 mg                                     | p.o.         | 2× denně        |
| abirateron              | 1000 mg                                  | p.o.         | denně           |
| prednison               | 5 mg                                     | p.o.         | 2× denně        |
| mitoxantron             | 12 mg/m <sup>2</sup>                     | 1.           | à 3 týdny       |
| prednison               | 5 mg                                     | p.o.         | 2× denně        |
| estramustin             | 10–14 mg/kg                              | p.o.         | 2–3 denně       |

\* preferovány jsou 3 měsíční formy

Literatura:

1. Tannock, I.F., de Witt, R., Berry, W.R. et al: Docetaxel plus prednisone or Mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med* 2004; 351, 1502–1512.
2. Heidenreich A, Bastion PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2012 [http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer\\_LR%20March%2013th%202012.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf).
3. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-301, a phase 3 study of abiraterone acetate plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) pretreated with docetaxel. *European Multidisciplinary Cancer Congress 2011, abstract 7000*.
4. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, et al. Interim analysis (IA) results of COU-AA-302, a randomized, phase III study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naïve patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Presented at ASCO Annual Meeting 2012, Chicago, Illinois. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl): abstr LBA4518.
5. Berthold DR, Pond GR, Roessner M, et al., TAX-327 investigators. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. *Clinical Cancer Research* 2008; 14: 2763–2767.
6. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–1154.
7. Kantoff PW, Gitano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411–422.
8. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813–822.
9. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of radium 223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA) ASCO 6/2012.
10. Cheetham PJ, Petrylak DP. Alpha Particles as Radiopharmaceuticals in the Treatment of Bone Metastases: Mechanism of Action of Radium-223 Chloride (Alpharadin) and Radiation protection. *Oncology (Williston Park)* 2012; 26: 330–337, 341.
11. Harrison M.R., Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ: Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Cancer Management and Research* 2013; 5: 1–14.
12. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al: Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *NEJM* 2013; 368: 38–48 DOI: 10.1056/NEJMoa1209096.
13. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *NEJM* 2012; Aug15 DOI 10.1056/NEJMoa1207506.

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

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

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

### Indikace konkomitantní chemoradioterapie

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

### Indikace indukční chemoterapie

- operabilní, místně pokročilé nádory hypofaryngu, v rámci zachovného protokolu, pouze pro vybrané pacienty mladšího věku, dobrého stavu, bez komorbidit, s klinicky rychle progredujícím primárním tumorem i uzlinovými metastázami,
- zachovný protokol karcinomu laryngu. Indukční chemoterapie s režimem PF následovaná radioterapií je efektivní strategií pro zachování laryngu. Kombinace TPF je účinnější než PF a je dnes považována za režim volby v této indikaci.

### Po indukci jsou možné 3 postupy:

- pouze radioterapie,
- radioterapie konkomitantně s weekly CBDCA (AUC 1,5),
- radioterapie s cetuximabem.

Přes zajímavé výsledky některých randomizovaných studií je postup považován za investigativní. Indukční chemoterapie je v NCCN hodnocena v kategorii 2B-3 pro T3-T4a, N0-1 karcinomu orofaryngu. Pro nádory hypofaryngu menší než T4a je kategorie 2A.

### Indikace paliativní chemoterapie

- recidivující/metastatické nádory

Standardní léčba pacientů s inkurabilním, recidivujícím nebo metastatickým onemocněním karcinomu hlavy a krku je daná především stavem pacienta. Je nutno zvážit cíl léčby a možnou toxicitu. V paliaci je indikována radioterapie a v případě vyčerpané radioterapie je indikována chemoterapie nebo kombinace s biologickou léčbou.

### Indikace cílené – biologické terapie

- kurativní s radioterapií pro operabilní i inoperabilní místně pokročilé nádory jako alternativa chemoradioterapie (v případě kontraindikace podání cisplatiny – komorbidita, přání pacienta), u pacientů s KI ≤ 80 % a starších 65 let nebyl prokázán přínos,

- paliativní pro recidivující a/nebo metastatické nádory\*,
- HPV virus – HPV infekce (zejména p16) je nyní považována za rizikový faktor ve vzniku orofaryngeálního karcinomu. Na základě dostupných dat je prokázáno, že pacienti s HPV pozitivitou mají lepší odpověď na léčbu, delší dobu do progresu a delší přežití. Stanovení nového terapeutického standardu v závislosti na HPV je nyní předmětem klinických studií. Navrhuje se záměna cisplatiny za cetuximab, ale s doporučením je třeba vyčkat výsledků randomizovaných studií, např. RTOG 1016 a 0920. Taktéž přínos vakcinace nebyl dosud zhodnocen.

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

### 20.1.1 Lokalizované karcinomy (časné stadium)

V časných stadiích, T1-2, N0-1, je hlavním léčebným přístupem jedna léčebná modalita, tj. chirurgická resekce nebo radioterapie. Volba modality závisí na řadě faktorů, jako je anatomická lokalizace, předpokládaný funkční a kosmetický výsledek, komorbidita a v neposlední řadě přání pacienta.

Pro karcinom orofaryngu je kombinace radioterapie + systémová léčba vhodná pouze pro T2, N1. Adjuvantní chemoradioterapie může být doporučena (NCCN kategorie 1) v případě extrakapsulárního šíření nebo pozitivních resekčních okrajů.

### 20.1.2 Lokálně pokročilé karcinomy.

#### 20.1.2.1 Operabilní

Pro lokálně pokročilé, resekabilní onemocnění T3-4a, N0-1 nebo jakékoliv T, N2-3 je více možností.

- standard: chirurgická resekce + adjuvantní radioterapie,
- chemoradioterapie s cisplatinou (kategorie 1), záchranná chirurgie v případě rezidua nebo recidivy,
- případy vysokého rizika: chirurgická resekce + adjuvantní chemoradioterapie,
- orgán zachovávající postup: indukce + chemoradioterapie,
- indukce chemoterapií následovaná radioterapií nebo chemoradioterapií, případně bioradioterapií však není považována za standard.

#### 20.1.2.2 Inoperabilní

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

### Možné režimy chemoterapie

|                                          |                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Konkomitantní chemoradioterapie (PS 0-1) | cisplatina 100 mg/m <sup>2</sup> inf, den 1, 22 a 43<br>nebo<br>cisplatina 30–50 mg/m <sup>2</sup> inf den 1, týdně                                                  |
| Cílená (bio) radioterapie                | cetuximab, úvodní dávka 400 mg/m <sup>2</sup> inf., týden před zahájením radioterapie, dále 250 mg/m <sup>2</sup> týdně po dobu radioterapie                         |
| Indukční chemoterapie                    | *docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. den 1<br>+ cisplatina 75 mg/m <sup>2</sup><br>+ fluorouracil 750 mg/m <sup>2</sup> kont. infuze, den 1–5,<br>à 3 týdny, 3 cykly |

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 8. 2013 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 po indukční CHT odpovídá iniciální velikosti tumoru!
4. Bioradioterapie je indikována nejen u pacientů, u kterých je kontraindikováno podání chemoterapie (cisplatina) z důvodu komorbidit. Aplikace je podložena jednou studií fáze III. U pacientů s KI ≤ 80 % a starších 65 let nebyl prokázán přínos.
5. Indukční chemoterapie v kombinaci TPF pouze u přísně vybraných případů nebo v rámci klinických studií.

**20.1.3 Recidivující a metastatické karcinomy**

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

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

**Paliativní chemoterapie**

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

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

**Možné režimy chemoterapie (bioterapie)****monoterapie (PS 1 nebo 2)**

| přípravek    | dávka mg/m <sup>2</sup> | způsob podání     | režim podání             | trvání léčby |
|--------------|-------------------------|-------------------|--------------------------|--------------|
| cisplatina   | 100                     | i.v. inf.         | à 3–4 týdny              | 4–6x         |
| karboplatina | AUC 6–7                 | i.v. inf          | à 3–4 týdny              | 4–6x         |
| *docetaxel   | 40                      | i.v. inf.         | týdně                    | 4–6x         |
| fluorouracil | 1000                    | kont. inf. 24 hod | den 1.–4.<br>à 3–4 týdny | 4–6          |
| metotrexát   | 40–60                   | i.v.              | týdně                    | 6x           |
| *cetuximab   | 400 a pak 250           | i.v. inf.         | týdně                    | 6x           |

**kombinovaná léčba (PS 0 nebo 1)**

| kombinace    | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání    | režim podání | trvání léčby  |
|--------------|----------------------------|------------------|--------------|---------------|
| fluorouracil | 1000                       | i.v. kont. inf.  | den 1.–4.    | à 4 týdny, 6x |
| cisplatina   | 100                        | i.v. inf.        | den 1.       |               |
| fluorouracil | 1000                       | i.v. kont. inf.  | den 1.–4.    | à 4 týdny, 6x |
| karboplatina | AUC 5–6                    | i.v. inf.        | den 1.       |               |
| cisplatina   | 75                         | i.v. inf.        | den 1.       | à 3–4 týdny   |
| *paklitaxel  | 175                        | inf. 3 hod.      | den 1.       | 4–6x          |
| karboplatina | AUC 5–6                    | i.v. inf.        | den 1.       | à 3–4 týdny   |
| *paklitaxel  | 175                        | i.v. inf. 3 hod. | den 1.       | 4–6x          |
| cisplatina   | 75                         | i.v. inf.        | den 1.       | à 3–4 týdny   |
| *docetaxel   | 75                         | i.v. inf. 1 hod. | den 1.       | 4–6x          |
| karboplatina | AUC 5–6                    | i.v. inf.        | den 1.       | à 3–4 týdny   |
| *docetaxel   | 75                         | i.v. inf. 1 hod. | den 1.       | 4–6x          |
| cisplatina   | 100                        | i.v. inf.        | den 1.       | à 3 týdny, 6x |
| fluorouracil | 1000                       | i.v. kont. inf.  | den 1.–4.    | à 3 týdny, 6x |
| *cetuximab   | 400 a pak 250              | i.v. inf.        | den 1.       | týdně, 6x     |

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 8. 2013 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**

– pacienti stádia T1 N0 M0 jsou indikováni pro léčbu radioterapií (počet remisí 80–90 %).

**20.2.2 Lokálně pokročilé nádory**

– pacienti stádia T1, N1-3 a T2-T4, jakékoliv N jsou léčeni konkomitantní chemoradioterapií s cisplatinou, následovanou adjuvantním podáním kombinací cisplatina/fluorouracil (počet remisí 54–78 %).

**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)

|                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Konkomitantní kurativní chemoradioterapie</b>                                                    | cisplatina 100 mg/m <sup>2</sup> den 1, 22, 43 po dobu radioterapie<br>– jednoznačně preferovaný režim<br>nebo<br>cisplatina 40 mg/m <sup>2</sup> i.v. týdně po dobu radioterapie<br>nebo<br>*paklitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. týdně po dobu radioterapie |
| <b>+ adjuvantní chemoterapie – 3 cykly</b>                                                          | cisplatina 80–100 mg/m <sup>2</sup> i.v. den 1+ fluorouracil 1000 mg/m <sup>2</sup> kont. inf. den 1–4, à 4 týdny + disekce krčních LU v případě inkompletní odpovědi                                                                                         |
| <b>Léčba metastatických nádoru nosohltanu</b>                                                       | doporučovaná cytostatika jsou *gemcitabin, *paklitaxel, *docetaxel, cisplatina nebo karboplatina. Event. kombinace: *docetaxel/cisplatina/fluorouracil, cisplatina/fluorouracil                                                                               |
| <b>*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.</b> |                                                                                                                                                                                                                                                               |

## 20.3 Vybrané informace k biologické léčbě

### 20.3.1 Cetuximab v léčbě karcinomu hlavy a krku

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

#### Kontraindikace

Cetuximab je kontraindikovaný u pacientů s přecitlivělostí na preparát.

#### Vedlejší účinky

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

#### Dávkování

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

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

#### Literatura:

1. Vermorken JB. A New Look at Induction Chemotherapy in Locally advanced Head and Neck Cancer. *The Oncologist* 2010; 15 (suppl 3): 1-2.
2. Xiaocheng W, Watson M, Wilson R, et al. Human Papillomavirus-Associated Cancer-United States 2004-2008 Morbidity & Mortality Weekly Report. 2012; 61 (15): 258-261.
3. Psyrri A, Boutati E. Human papillomavirus in head and neck cancers: biology, prognosis, hope of treatment and vaccines. *Anti-Cancer Drugs* 2011; 22 (7):586-590.
4. Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):184-186.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers, Version 1.2012.
6. Lefebvre J, Pointreau Y, Rolland F, et al. Sequential chemoradiotherapy for larynx preservation. Results of the randomized phase II TRFEMPLIN study. *J Clin Oncol* 2011; 29: Abst. 5501.
7. Laco Jan. Lidské papilomaviry a jejich úloha v etiopatogenezi dlaždicobuněčného karcinomu dutiny ústní a orofaryngu. *Galen* 2012.

8. Bonner JA, Harari PM, Giralt 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. *Lancet Oncol* 2010;11: 21-28.
9. Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 145-153.
10. 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.
11. Rotnáglová E, Tachezy R, Klozar J, et al. Human papilloma virus and its relationship with tonsillar cancer. *Europ. Conf. on Head and Neck Oncology*, Athens, March 2010, Abst 0P07.
12. Leemans CR, Boudewijn J, Braakhuis M. The Molecular Biology of Head and Neck Cancer *Nat Rev Cancer* 2011; 11(1):9-22.
13. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1695-1704.
14. Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian L, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. A Phase II randomized study. *Ann Oncol* 2010; 21: 1515-19.
15. Specenier R, Vermorken JB. Cetuximab in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011, 11, p. 511-524.
16. Klozar J. Komentář k článku: Optimalizace terapeutického poměru u nádorů hlavy a krku. *Lancet Oncol. CZ.* 2010, 9, 297-8.
17. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, et al. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer. *Eur J Cancer* 2007; 453: 1399-1409.
18. Nelson . FDA Approves Cetuximab for Metastatic Head and Neck Cancer *Medscape Medical News* Nov 2011.
19. Paccagnella A, Mastromauro C, D'Amanzo Paola, et al. Induction Chemotherapy Before Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer: The Future? *The Oncologist* 2010;15 (Suppl 3): 8-12.
20. Ma BBY, KAM MKM, Leung SF, et al. A phase II study of concurrent cetuximab-cisplatin and intensity-modulated radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2012; 23: 1287-1292.

NEPLATNÉ

## 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

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

2. linie – individuální přístup dle předléčení, PS (ifosfamid/etoposid, cyclofosfamid/etoposid, cyclofosfamid/topotecan\*\*, gemcitabin\*\*, sorafenib\*\*, ifosfamid/carboplatina/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 možná – adriamycin, cisplatina.

### 21.3 Chondrosarkom

- adjuvantní chemoterapii zvážit u dediferencovaného typu chondrosarkomu (adriamycin, cisplatina), v případě mesenchymálního typu chondrosarkomu chemoterapeutické režimy jako u Ewingova sarkomu, v ostatních případech není indikována,
- paliativní chemoterapie při klinickém stadiu IV. možná (adriamycin, cisplatina).

### 21.4. Nádory skupiny Ewingova sarkomu

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

2. linie – individuální přístup (topotecan/cyclofosfamid\*, irinotekan/temozolomid\*, ifosfamid/etoposid, docetaxel/gemcitabin\*, bisfosfonáty)

**\* O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění bylo rozhodnuto, nutno žádat RL (není dosud zahrnut do úhradových dodatků).**

**\*\* off label, nutno žádat RL**

### 21.5. Vybrané informace k preparátu mifamurtide\* (liposomální muramyl tripeptid):

Tomuto přípravku byl přiznán statut „orphan drug“, je indikován u dětí, mladistvých a mladých dospělých pro léčbu resekovatelného lokalizovaného vysoce maligního osteosarkomu po makroskopicky kompletní chirurgické resekci. Používá se v kombinaci s pooperační chemoterapií sestávající z kombinace léčiv.

Bezpečnost a účinnost byla hodnocena ve studiích u pacientů, jimž byla počáteční diagnóza stanovena mezi 2. a 30. rokem věku.

Doporučená dávka mifamurtidu pro všechny pacienty je 2 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu. Tato dávka by měla být podávána jako adjuvanční léčba následující po resekci: dvakrát týdně s pauzou nejméně 3 dny po dobu 12 týdnů a dále jedenkrát týdně po dalších 24 týdnů, takže celkové podané množství je 48 infuzí za 36 týdnů. Mifamurtide v kombinaci s chemoterapií v adjuvanci signifikantně zvyšuje hodnotu OS v porovnání s chemoterapií samotnou a zároveň snižuje riziko úmrtí o 29%<sup>8)</sup>.

#### Literatura:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bone Cancer, V. 1/2013, [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
2. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up, *Annals of Oncology*, 2012, Oct Vol 23/ Supplement 7I, vii 100-109.
3. Cancer management: A multidisciplinary Approach, 12th edition, edited by Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ, 2009, Chapter 21, 569-583.
4. [www.euramos.org](http://www.euramos.org).
5. Bielack SS et al.: MAP plus maintenance pegylated interferon  $\alpha$ -2b (MAP-IFN) versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good response to preoperative MAP: First results of the EURAMOS. [www.asco2013.org](http://www.asco2013.org), LBA 10504.
6. Ferrari S, Ruggieri P, Cefalo G et al. Neoadjuvant chemotherapy With Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin With or Without Ifosfamide in Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremity: An Italian Sarcoma Group Trial ISG/OS-1. *J Clin Oncol*. 2012, Jun 10, 30(17):2112-2118.
7. Meyers PA, Schwarz CL, Krailc MD et al. Osteosarcoma: A randomized, Prospective Trial of the Addition of Ifosfamide and/or Muramyl Tripeptide to Cisplatin, Doxorubicin, and High-Dose Methotrexate. *J Clin Oncol* 2005, 23:2004-2011.
8. Meyers PA, Schwarz CL, Krailc MD et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival – a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:633-638.
9. Chou, A. J., Kleinerman, E. S., Krailo, M. D. et al. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2009, 115, 5339–5348.
10. Navid F, Willert JR, McCarville MB et al. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer* 2008, 113:419-425.
11. Grignani G, Palmerini E, Dileo P et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol*. 2012, Feb, 23(2):508-516.
12. 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.
13. Gill J et al. New targets and approaches in osteosarcoma. *Pharmacology & Therapeutics* 2013 Jan;137(1):89-99.
14. Dantonello TM, Int-Veen C, Leuschner I et al. Mesenchymal chondrosarcoma of soft tissues and bone in children, adolescents, and young adults: experience of the CWS and COSS study groups. *Cancer* 2008, 112(11), 2424-2431.
15. EWING 2008 treatment manual, [ewing@uni-muenster.de](mailto:ewing@uni-muenster.de).
16. Engelhardt M, Zeiser R, Ihorst G, Finke J, Miller CL. High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in adult patients with high-risk or advanced Ewing and soft tissue sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007;133(1):1-11.
17. Pieper S et 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.
18. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, et al. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2006. 47:795-800.
19. Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma. The Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2009. 53:1029-1034.
20. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007. 48:132-139.

## 22. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MĚKKÝCH TKÁNÍ (C38, C47-49)

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, III (pouze končetinové sarkomy s předpokládanou chemosenzitivitou)

- neoadjuvantní chemoterapie není standardním léčebným postupem, pouze v indikovaných případech na základě rozhodnutí multioborového týmu se záměrem provedení končetinu šetřícího výkonu (adriamycin/ifosfamid, etoposid/ifosfamid/adriamycin + GMCSF),
- adjuvantní chemoterapie není standardním léčebným postupem pro high grade končetinové sarkomy větší než 5 cm možná.

### 22.3 Stadium IV

- paliativní chemoterapie u inoperabilního a/nebo metastatického onemocnění možná, preference monoterapie

#### Některé zvl. podjednotky:

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

#### Nejčastěji užívané kombinace cytostatik – 1. linie

|                                                    | dávka                         | den aplikace     | opakování cyklu |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|------------------|-----------------|
| <b>ADM</b>                                         |                               |                  |                 |
| adriamycin                                         | 70–75 mg/m <sup>2</sup> bolus | 1.               | à 3 týdny       |
| <b>IFO (při KI ADM)</b>                            |                               |                  |                 |
| ifosfamid                                          | 3 g/m <sup>2</sup> /den       | 1. až 3. + mesna | à 3 týdny       |
| <b>ADM/IFO (neoadjuvance, multioborová komise)</b> |                               |                  |                 |
| adriamycin                                         | 50–60 mg/m <sup>2</sup> bolus | 1.               |                 |
| ifosfamid                                          | 5 g/m <sup>2</sup> v infúzi   | 1. + mesna       | à 3–4 týdny     |

|                                                                                    | dávka                                 | den aplikace                        | opakování cyklu |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| <b>VP/ADM/IFO (neoadjuvance, PS 0, multioborová komise)</b>                        |                                       |                                     |                 |
| adriamycin                                                                         | 50 mg/m <sup>2</sup> /den             | 1.                                  |                 |
| ifosfamid                                                                          | 1,5 g/m <sup>2</sup> /den             | 1. + 4.                             |                 |
| etoposid                                                                           | 250 mg/m <sup>2</sup> /den            | 1. + 4. + mesna + GMCSF             |                 |
| GMCSF                                                                              |                                       |                                     | à 3–4 týdny     |
| trabektedin                                                                        | 1,5 mg/m <sup>2</sup>                 | v kont. 24 hod. infuzi cestou CVK   | à 3 týdny       |
| <i>Pouze při kontraindikaci podání ADM ± IFO („translocation-related sarcoma“)</i> |                                       |                                     |                 |
| <b>další linie: individuální přístup</b>                                           |                                       |                                     |                 |
| <b>IFO</b>                                                                         |                                       |                                     |                 |
| ifosfamid                                                                          | 3 g/m <sup>2</sup>                    | 1.–3. + mesna                       | à 3 týdny       |
| trabektedin                                                                        | 1,5 mg/m <sup>2</sup>                 | v kont. 24 hod. infuzi cestou CVK   | à 3 týdny       |
| <i>(„translocation-related sarcoma“)</i>                                           |                                       |                                     |                 |
| <b>gemcitabin/docetaxel</b>                                                        |                                       |                                     |                 |
| gemcitabin                                                                         | 900 mg/m <sup>2</sup>                 | 1. a 8.                             |                 |
| docetaxel                                                                          | 75 mg/m <sup>2</sup>                  | 8.                                  | à 3 týdny       |
| <i>(leiomyosarkom**)</i>                                                           |                                       |                                     |                 |
| gemcitabin                                                                         | 1000 mg/m <sup>2</sup>                | 1. a 8.                             | à 3 týdny       |
| <i>(leiomyosarkom**)</i>                                                           |                                       |                                     |                 |
| paklitaxel                                                                         | 80 mg/m <sup>2</sup> v 60 min. infuzi | 1., 8., 15.                         | à 4 týdny       |
| <i>(angiosarkom**)</i>                                                             |                                       |                                     |                 |
| dakarbazin                                                                         | 1200 mg/m <sup>2</sup>                | 1.                                  | à 3 týdny       |
| <i>(leiomyosarkom)</i>                                                             |                                       |                                     |                 |
| pazopanib*                                                                         | 800 mg/den                            | (PS 0, max. 1, vyjma liposarkomů**) |                 |

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

**\*O úhradě ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.**

**\*\* off label, nutno žádat RL**

#### 22.4. Vybrané informace k preparátu pazopanib:

Pazopanib je indikován k léčbě dospělých pacientů s vybranými subtypy pokročilého sarkomu měkkých tkání („NON LIPO“ soft tissue sarcoma), kteří podstoupili chemoterapii pro metastazující onemocnění nebo u nich došlo k progresi onemocnění během 12 měsíců po (neo)adjuvantní terapii při PS 0-1<sup>16)</sup>.

Literatura:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, STS, V. 3/2012, www.nccn.org.
2. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2012 Oct, 23 (Supplement 7), vii 92-99.
3. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A et al.: Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):1045-54.
4. Judson I, Verweij J, Gelderblom H et al. Results of a randomised phase III trial (EORTC 62012) of single agent doxorubicin versus doxorubicin plus ifosfamide as first line chemotherapy for patients with advanced, high grade soft tissue sarcoma: a survival study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Ann Oncol.* (2012, 23 (suppl 9): ix28.
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. Issels RD, Lindner LH, Verweij J. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol.* 2010 Jun;11(6):561-70.
7. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009;27:4188-4196.
8. Le Cesne AM, Sara Cresta, Robert G. Maki, et al. A retrospective analysis of antitumour activity in translocation-related sarcomas with trabectedin. *Eur J Cancer.* 2012 Nov, 18(16), 3036-3044.
9. Hendifar AE et al.: Results of the randomized phase III trial of trabectedin (T) versus doxorubicin-based chemotherapy (DCCT) as first-line therapy in patients with translocation-related sarcoma (TRS). [www.asco2013.org](http://www.asco2013.org).
10. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol* 2007;25:2755-2763.
11. Hensley ML. Update of gemcitabine and docetaxel combination therapy for primary and metastatic sarcomas. *Curr Opin Oncol.* 2010 Jul;22(4):356-361.
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. Bonvalot S, Desai A, Coppola S et al. The treatment of desmoid tumors: a stepwise clinical approach. *Annals of Oncology* 2012, 23 (Suppl 10), x158-x166.
15. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R et al.: Low dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer* 2001, 92(5):1259-1264.
16. van der Graaf, W. T., Blay, J. Y., Chawla, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. 2012, *Lancet* 379, 1879-1886.
17. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ. Imatinib Mesylate in Advanced Dermatofibrosarcoma Protuberans: Pooled Analysis of Two Phase II Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2010 Mar 1.
18. Wray CJ, Benjamin RS, Hunt KK, et al. Isolated limb perfusion for unresectable extremity sarcoma: Results of 2 single-institution phase 2 trials. *Cancer* 2011;117:3235-3241.
19. Deroose JP, Eggermont AM, van Geel AN et al. Long-term results of tumor necrosis factor alpha and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas, *J Clin Oncol* 2011, Oct 20, 29(30):4036-4044.

## 22.5 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 mesylát (Glivec) a sunitinib malát (Sutent).

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

### TNM KLASIFIKACE GIST

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

### PRAVIDLA KLASIFIKACE

Klasifikace se používá pro gastrointestinální stromální nádory. Onemocnění by mělo být histologicky ověřeno. Postup ke stanovení kategorií T, N a M:

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

**ANATOMICKÉ LOKALIZACE A SUBLOKALIZACE**

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

**REGIONÁLNÍ MÍZNÍ UZLINY**

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

**TNM KLINICKÁ KLASIFIKACE****T – Primární nádor**

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

**N – Regionální mízní uzliny**

- NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit<sup>1)</sup>  
 N0 regionální mízní uzliny bez metastáz  
 N1 metastázy v regionálních mízních uzlinách

Poznámka:

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

**M – Vzdálené metastázy**

- MX vzdálené metastázy nelze hodnotit  
 M0 bez vzdálených metastáz  
 M1 vzdálené metastázy

**pTNM PATOLOGICKÁ KLASIFIKACE**

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

**G – HISTOPATOLOGICKÝ GRADING**

Grading je u GIST závislý na mitotickém indexu.<sup>2)</sup>

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

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

Poznámka

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

## ROZDĚLENÍ DO STADIÍ

GIST žaludku<sup>3)</sup>

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

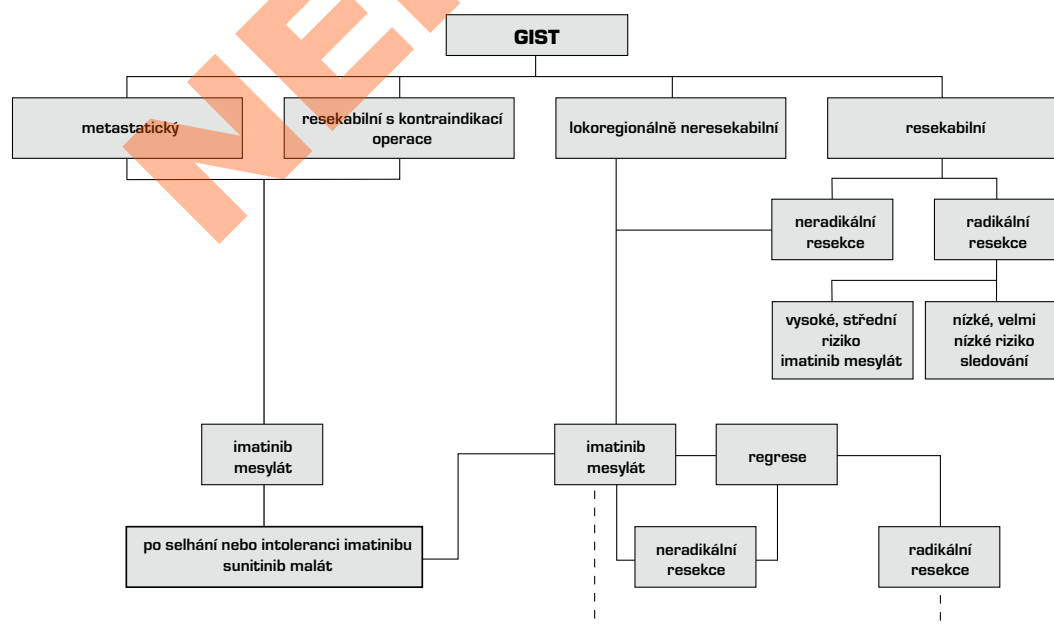
GIST tenkého střeva<sup>3)</sup>

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

## Poznámka:

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

## GASTROINTESTINÁLNÍ STROMÁLNÍ TUMOR



**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 komorbiditu 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. 143)

**II. Sunitinib malát 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       |

**Podmínky úhrady adjuvantní léčby GIST stanovené SÚKL ke dni 1. 2. 2013:**

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

**22.6 Vybrané informace k biologické léčbě****22.6.1****Kontraindikace imatinibu**

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

**Vedlejší účinky**

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

**Dávkování**

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

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

### Trvání léčby

Léčba pacientů s imatinibem probíhá do progresu onemocnění.

### Adjuvantní léčba GIST

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

Morfologické vyšetření nádorové tkáně se současným imunohistochemickým stanovením exprese receptoru CD117 je základem diagnostiky GIST, neboť téměř 95 % GIST tento receptor exprimuje. V případě diagnostických rozpaků je možné pomocí molekulárně-genetického vyšetření vyšetřit přítomnost mutací v genech pro tyrozinkinázové receptory KIT a PDGFRA, které jsou přítomny až u 90 % GIST. Nejčastěji jsou detekovány v exonech 11 (67 % mutací u GIST), 9 (10 % mutací u GIST), 13 nebo 17 v případě genu pro receptor KIT (cca 80 % všech mutací u GIST) a 18 (5 % mutací u GIST), 12, nebo 14 v případě genu pro receptor PDGFRA (cca 10 % všech mutací u GIST)<sup>1)</sup>. Zatímco 98 % mutací v exonu 9 KIT receptoru se vyskytuje v nádorech vycházejících z tenkého a tlustého střeva, většina mutací v genu receptoru PDGRA je u nádorů vycházejících ze žaludku. Nejčastěji detekované mutace v exonu 11 KIT receptoru nemají žádnou asociaci s místem vzniku GIST. Kromě diagnostického účelu může molekulárně genetické vyšetření mutačního stavu receptorů KIT a PDGFR pomoci i v rozvaze stran vedení cílené léčby. Pacienti s GIST nesoucím mutaci v exonu 9 KIT receptoru převažují mezi pacienty, kteří zprogredovali během prvních 6 měsíců léčby imatinibem (primární rezistence k imatinibu). V klinických studiích bylo dále prokázáno, že pacienti s GIST nesoucím mutaci v exonu 9 KIT receptoru dosahovali lepší léčebné odpovědi v případě, že byli léčeni vyšší denní dávkou imatinibu (800 vs 400 mg). Jedná se tedy o skupinu pacientů vhodných k iniciální eskalaci dávky na 800 mg /denně (podáváno 400 mg 2x denně), v případě dobré tolerance léčby<sup>2-4)</sup>. Naopak pacienti, u kterých dochází k progresi po více než 12 měsících léčby imatinibem mají často prokázanou novou (sekundární) mutaci v genu pro receptor KIT nebo PDGFRA. Primární a sekundární mutace přitom ovlivňují i následnou cílenou léčbu. Nejlepší léčebné odpovědi (PFS i OS) na sunitinib dosahovali pacienti s primární mutací genu pro KIT receptor v exonech 9, 13 a pacienti bez přítomnosti mutace v genech pro receptory KIT a PDGFRA<sup>5, 6)</sup>. Mutační stav genů pro KIT a PDGFR receptor lze v ČR vyšetřit například ve FN Motol (Ústav patologie a molekulární medicíny) nebo v MOÚ (Oddělení genetiky a epidemiologie nádorů).

| RIZIKO NA ZÁKLADĚ VELIKOSTI NÁDORU, POČTU MITÓZ<br>A LOKALIZACE NÁDORU |            |                        |                                 |                        |                      |
|------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------|---------------------------------|------------------------|----------------------|
| VELIKOST A POČET MITÓZ                                                 |            | LOKALIZACE NÁDORU      |                                 |                        |                      |
|                                                                        |            | ŽALUDEK<br>(1055 pac.) | JEJUNUM/<br>ILEUM<br>(629 pac.) | DUODENUM<br>(144 pac.) | REKTUM<br>(111 pac.) |
| <5 na<br>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<br>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

### 22.6.2 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 současně 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, Zalcborg J, et al. (2004): Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet*, 364: 1127-1134.
5. Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD, et al. (2004): NCCN Task Force Report : Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)---Expansion and Update of NCCN Clinical Practice Guidelines. *JNCCN*, 2: S1-S26.
6. Demetri GD, Desai J, Fletcher JA, et al. (2004): SU11248, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, can overcome imatinib (IM) resistance cause by diverse genomic mechanisms in patients (pts) with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 22 (14 Suppl): 3001.
7. Maki RG, Fletcher JA, Heinrich MC, et al. (2005): Results from a continuation trial of SU11248 in patients (pts) with imatinib (IM)-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 23 (16 Suppl): 9011.
8. Demetri G, van Oosterom A, Garrett C, et al. (2006): Improved survival and sustained clinical benefit with SU11248 (SU) in pts with GIST after failure of imatinib mesylate (IM) therapy in a phase III trial. 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract No: 8.
9. Casali PG, Garrett CR, Blackstein ME, et al. (2006): Updated results from a phase III trial of sunitinib in GIST patients (pts) for whom imatinib (IM) therapy has failed due to resistance or intolerance. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 24(18\_suppl):9513.
10. Ronald P. DeMatteo, Karla V. Ballman, Cristina R. Antonescu, et. al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stroma tumor: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 2009, 373: 1058-1060.
11. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA Activating Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Science* 299:708-710, 2003.
12. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J.Clin Oncol* 24:4764-4774, 2006.
13. Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, et al. Use of c-KIT/PDGFRα mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur.J Cancer* 40:689-695, 2004.
14. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le CA, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur.J.Cancer* 42:1093-1103, 2006.
15. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin.Cancer Res.* 11:4182-4190, 2005.
16. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 26(33):5352-9. 2008.

## 23. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOZKU (C71)

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

#### 23.1.2 Adjuvantní chemoterapie

- možno zvážit v případě neradikální resekce (stále má přednost adjuvantní radioterapie před chemoterapií),
- u oligodendrogliomu vyšetřovat delecí 1p/19q (marker příznivé prognózy a chemosenzitivity),
- \*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 nitrosourea v monoterapii,
- \*temozolomid v monoterapii, 150–200 mg/m<sup>2</sup> D1–5, cyklus 28 dní, 6 cyklů nebo do progresse onemocnění,
- ostatní režimy paliativní chemoterapie (viz níže).

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

U anaplastického oligodendrogliomu nebo oligoastrocytomu vyšetřovat delecí 1p/19q (marker příznivé prognózy a prediktor citlivosti k chemoterapii – PCV).

#### 23.2.1 Adjuvantní konkomitantní chemoradioterapie

- indikováno u glioblastoma multiforme,
- indikace u AA a AO není podložena klinickými studiemi fáze III,
- temozolomid 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> p.o. D 1.–5. (po pauze 28 dní od radioterapie), cyklus 28 dní, celkem 6 cyklů nebo do progresse onemocnění,
- režim PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin) – indikován 4x před nebo 6x po radioterapii u anaplastických oligodendrogliomů a oligoastrocytomů s přítomnou co-delecí 1p/19q. Dle randomizovaných klinických studií RTOG 9402 a EORTC 26951 byl u této skupiny pacientů potvrzen signifikantní vliv adjuvantní chemoterapie na prodloužení celkového přežití.

#### 23.2.3 Individualizovaná paliativní chemoterapie

##### 23.2.3.1 U pacientů s progresí po předchozí chirurgické a radiační terapii

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

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

- 2. linie chemoterapie – volba odlišného režimu od režimů podaných v adjuvanci nebo 1. linii paliativní chemoterapie:  
– temozolomid v monoterapii,  
– PCV,

- karmustin (BCNU) v monoterapii,
- lomustin (CCNU) v monoterapii,
- režim PEI (pro 3. a další linii),
- režim EP (pro 3. a další linii),
- fotemustin v monoterapii – indikovat u pacientů ve velmi dobrém stavu.

**\* Indikační omezení úhrady temozolomidu dle SÚKL:** Temozolomid je předepisován v terapii: 1. glioblastomu, anaplastického astrocytému při konkomitantní radiochemoterapii a bezprostředně navazující chemoterapii. 2. při samostatné chemoterapii v druhé linii léčby. Temozolomid není určen pro léčbu mozkových metastáz solidních tumorů.

#### Adjuvantní chemoterapeutické režimy

| režim                  | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den     | opakování cyklu                         |
|------------------------|----------------------------|---------------|---------|-----------------------------------------|
| <b>PCV (RTOG 9402)</b> |                            |               |         |                                         |
| prokarbazin            | 75                         | p.o.          | 8.–21.  | à 6 týdnů,<br>4 cykly před radioterapií |
| CCNU – lomustin        | 130                        | p.o.          | 1.      |                                         |
| vinkristin             | 1,4 (max. 2 mg)            | i.v.          | 8., 29. |                                         |

#### PCV (EORTC 26951)

|                 |                 |      |         |                                       |
|-----------------|-----------------|------|---------|---------------------------------------|
| prokarbazin     | 60              | p.o. | 8.–21.  | à 6 týdnů,<br>6 cyklů po radioterapii |
| CCNU – lomustin | 110             | p.o. | 1.      |                                       |
| vinkristin      | 1,4 (max. 2 mg) | i.v. | 8., 29. |                                       |

#### temozolomid s konkomitantní RT a následnou aplikací temozolomidu (glioblastoma multiforme)

|             |         |      |                                           |                                                   |
|-------------|---------|------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| temozolomid | 75      | p.o. | 1.–42. (po celou dobu RT, včetně víkendů) | à 4 týdny, 6 cyklů<br>nebo do progresu onemocnění |
|             |         |      | pauza 4 týdny, poté                       |                                                   |
| temozolomid | 150–200 | p.o. | 1.–5.                                     |                                                   |

#### temozolomid (po samostatné RT nebo operaci)

|             |         |      |       |                                                     |
|-------------|---------|------|-------|-----------------------------------------------------|
| temozolomid | 150–200 | p.o. | 1.–5. | à 4 týdny<br>6 cyklů nebo<br>do progresu onemocnění |
|-------------|---------|------|-------|-----------------------------------------------------|

#### Paliativní chemoterapeutické režimy

##### PCV

|                 |                 |      |         |                                                    |
|-----------------|-----------------|------|---------|----------------------------------------------------|
| prokarbazin     | 60              | p.o. | 8.–21.  | à 6–8 týdnů<br>4–6 cyklů dle efektu<br>a tolerance |
| CCNU – lomustin | 110             | p.o. | 1.      |                                                    |
| vinkristin      | 1,4 (max. 2 mg) | i.v. | 8., 29. |                                                    |

| režim                            | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den         | opakování cyklu                                    |
|----------------------------------|----------------------------|---------------|-------------|----------------------------------------------------|
| <b>CCNU v monoterapii</b>        |                            |               |             |                                                    |
| CCNU–lomustin                    | 110                        | p.o.          | 1.          | à 6–8 týdnů<br>4–6 cyklů dle efektu<br>a tolerance |
| <b>BCNU v monoterapii</b>        |                            |               |             |                                                    |
| BCNU – karmustin                 | 80                         | i.v.          | 1.–3.       | à 6–8 týdnů<br>4–6 cyklů dle efektu<br>a tolerance |
| <b>temozolomid v monoterapii</b> |                            |               |             |                                                    |
| temozolomid                      | 150–200                    | p.o.          | 1.–5.       | à 4 týdny<br>dle efektu<br>a tolerance             |
| <b>PEI</b>                       |                            |               |             |                                                    |
| ifosfamid                        | 750–1200                   | i.v.          | 1.–3.       | à 4 týdny<br>4–6 cyklů dle efektu<br>a tolerance   |
| karboplatina                     | 75                         | i.v.          | 1.–3.       |                                                    |
| etoposid                         | 75                         | i.v.          | 1.–3.       |                                                    |
| <b>EP</b>                        |                            |               |             |                                                    |
| karboplatina                     | 400                        | i.v.          | 1.          | à 4 týdny<br>4–6 cyklů dle efektu<br>a tolerance   |
| etoposid                         | 100                        | i.v.          | 1.–3.       |                                                    |
| <b>fotemustin v monoterapii</b>  |                            |               |             |                                                    |
| 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<br>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)

U skupiny **s běžným rizikem rekurence** (reziduální nádor <1,5 cm<sup>2</sup>, bez metastáz v páteřním kanálu na MR, cytologicky negativní mozkomíšní mok, absence vzdálené diseminace) je indikována pooperační radioterapie kraniospinální osy nebo konkomitantní chemoradioterapie s následnou chemoterapií.

U skupiny **s vysokým rizikem rekurence** (neresekeabilní nebo reziduální nádor >1,5 cm<sup>2</sup> nebo metastázy v páteřním kanálu na MR nebo cytologicky pozitivní mozkomíšní mok nebo vzdálená diseminace nebo velkobuněčný/anaplastický meduloblastom nebo supratentoriální PNET) je indikována pooperační radioterapie kraniospinální osy s následnou chemoterapií.

V případě recidivy zvažovat resekční výkon s následnou radioterapií a/nebo chemoterapií nebo high-dose chemoterapií s autologní transplantací PBSC.

| režim                              | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | 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.,<br>22., 29., 36. | konkomitantně s radioterapií |
|                                    |                            |               |                               |                              |
| pauza 6 týdnů, následně            |                            |               |                               |                              |
| cisplatina                         | 75                         | i.v.          | 1.                            | à 6 týdnů                    |
| CCNU – lomustin                    | 75                         | p.o.          | 1.                            |                              |
| vinkristin                         | 1,5 (max. 2 mg)            | i.v.          | 1., 8., 15.                   |                              |

### 23.5 Primární lymfomy CNS

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

#### 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, v.2 2013.
- Šlampa P., *konkomitanti 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.
- 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.
- 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.
- Diagnostika a léčba vybraných maligních nádorových onemocnění, kolektiv autorů MOÚ Brno, 2005.
- 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.
- Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. *Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma*. J Clin Oncol 2006;24:4202-4208.
- Cairncross G, Berkey B, Shaw E et al. *Phase III Trial of Chemotherapy Plus Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone for Pure and Mixed Anaplastic Oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402* J Clin Oncol. 2006 Jun 20;24(18):2707-2714.
- HYPERLINK „http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=van%20den%20Bent%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=16782911” van den Bent MJ, HYPERLINK „http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Carpentier%20AF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=16782911” Carpentier AF, HYPERLINK „http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Brandes%20AA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=16782911” Brandes AA et al. *Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial*. J Clin Oncol. 2006 Jun 20;24(18):2715-22.
- Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ et al. *Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy in Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Follow-Up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951*. HYPERLINK „http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071237” Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2012 Oct 15. [Epub ahead of print].
- Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. *NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide*. J Clin Oncol 2009;27:5874-5880.

18. Wick, W., Platten, M., Meisner, C., et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2012, vol. 13, no. 7, p. 707-15.
19. Malmström, A., Gronberg, B.H., Marosi, C., et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy for patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2012, vol. 13, no. 9, p. 916-26.

NEPLATNÉ

## 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.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 (viz tabulka). Vzhledem k tomu, že některé postupy a léčebné prostředky jsou dostupné jen v těchto centrech a současně probíhá řada klinických studií, z nichž mohou mít nemocní prospěch, je doporučeno každého nemocného konzultovat v některém z CIHP. Stručný přehled studií je rovněž uveden na [www.lymphoma.cz](http://www.lymphoma.cz).

U každého nemocného musí být diagnóza stanovena na základě histologického vyšetření reprezentativního vzorku tkáně na specializovaném patologickém pracovišti a je naléhavě doporučeno histologicky ověřit i relaps onemocnění tam, kde je to možné (včetně CD20 pozitivitu). Histologie by měla být pak vždy ověřena druhým čtením na některém z referenčních hematopatologických pracovišť. U každého pacienta je nutné určit klinické stádium a stanovit prognostické riziko (základními metodami jsou CT, trepanobiopsie, u vybraných jednotek PET).

### 24.1 Hodgkinův lymfom – C81

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

**RF – rizikové faktory pro iniciační, intermediární a pokročilá stadia** (dle DHSG – Německá studijní skupina pro Hodgkinův lymfom):

- a) masivní mediastinální tumor (MMT)  $\geq 1/3$  maximálního rozměru hrudníku
- b) extranodální postižení (E)
- c) sedimentace erytrocytů  $\geq 50/\text{hod.}$  (bez přítomnosti B symptomů),  
 $\geq 30/\text{hod.}$  (pokud přítomen některý z B – symptomů),
- d)  $\geq 3$  skupiny postižených uzlinových oblastí.

#### 24.1.1 Principy léčby 1. linie

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

2x ABVD + radioterapie IF 20–30 Gy

**Intermediární stadia – stádium IA, IB, IIA s přítomností i jediného rizikového faktoru, stádium IIB s rizikovým faktorem c) a/nebo d)**

Mladší pacienti (do 55–60 let\*): 2x BEACOPP eskalovaný + 2x ABVD + radioterapie IF 30 Gy

Starší pacienti (nad 55–60 let\*): 4x ABVD + radioterapie IF 30 Gy

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

Mladší pacienti (do 55–60 let\*): 6x BEACOPP eskalovaný

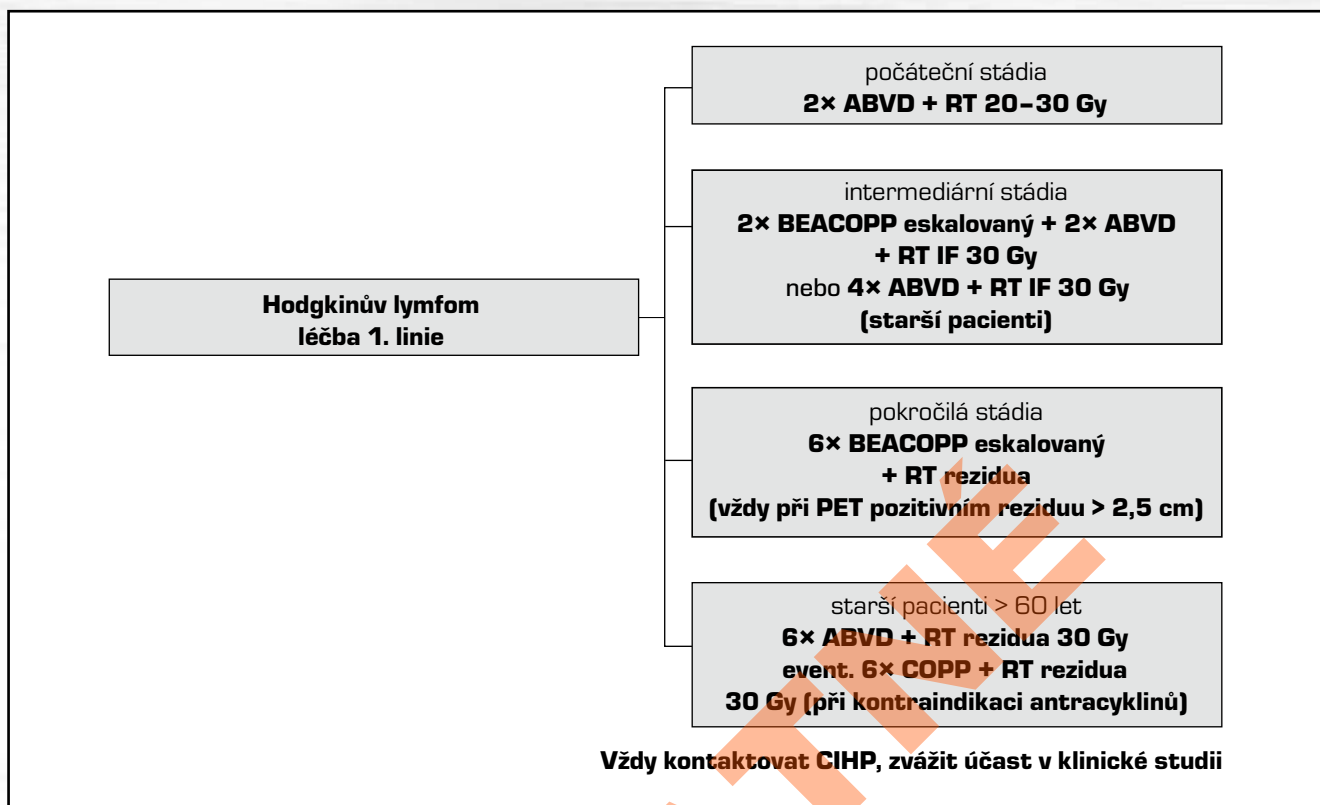
Radioterapie PET pozitivního rezidua  $> 2,5\text{cm}$ ;

(pečlivě zvážit RT v případě sporné reziduální PET viability)

Starší pacienti (nad 55–60 let\*) 6x ABVD + RT rezidua 30 Gy (dle PET)

event. 6–8x COPP (při kontraindikaci antracyklinů) + RT rezidua 30 Gy – (dle PET)

\* nutno posoudit dle biologického věku



#### 24.1.2 Principy léčby relapsů:

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

- Mladší pacienti (do 65 let): Záchránná chemoterapie (DHAP, ESAP) s vysokodávkovanou léčbou (autologní transplantací) – vždy kontaktovat CIHP, event. brentuximab vedotin\*.
- Starší pacienti (nad 65 let): Záchránná léčba chemoterapií (např. COPP, platinový režim – DHAP, GDP, GD, gemcitabine, kortikoidy), event. brentuximab vedotin\* nebo radioterapie.

\* Brentuximab vedotin – indikován u pacientů s relapsem Hodgkinova lymfomu po autologní transplantaci nebo po nejméně dvou liniích léčby, kde autologní transplantace nebo kombinovaná chemoterapie nepřestavuje léčebnou možnost (zatím pouze na individuální schválení dle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb.)

#### 24.2 Folikulární lymfomy – C82

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

##### 24.2.1 Základní diagnostické a prognostické principy

Nutné přesné histologické vyšetření – folikulární lymfom grade 3b je léčen již jako difúzní B-velkobuněčný lymfom. Určení klinických stádií dle Ann-Arbor systému.

**Určení rizika dle FLIPI (mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfomy)**

Rizikové faktory:

- věk > 60 let,
- stádium III–IV,
- LDH > normu,
- 5 a více postižených oblastí uzlin,
- Hb < 120 g/l.

**Počet rizikových faktorů**

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

**FLIPI 2 index:**

- věk > 60 let,
- B-2 mikroglobulin > normu,
- postižení kostní dřeně,
- masa lymfomu > 6 cm,
- Hb < 120 g/l.

**GELF kritéria pro zahájení léčby imunochemoterapií**

- B–příznaky (teploty neinfekčního původu nebo profuzní noční pocení nebo hubnutí),
- cytopenie z útlaku kostní dřeně,
- bulky masa lymfomu > 7cm,
- symptomatická splenomegalie,
- postižení 3 a více oblastí uzlin > 3cm,
- lymfomem indukované výpotky,
- poškození orgánu nebo systému při útlaku lymfomem.

**24.2.2 Léčebný přístup k nově diagnostikovanému onemocnění**

|                                                                                              |                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pokročilé onemocnění bez indikace k léčbě dle GELF kritérií                                  | přístup „watch and wait“ event<br>monoterapie rituximabem – 4 dávky po<br>týdnu                                                                            |
| Lokalizované onemocnění<br>– stadia I, II (nesplňující žádné z GELF kritérií)                | radioterapie IF 24–30 Gy + zvážit<br>4 cykly rituximabu po týdnu<br>(event.4x R-CHOP)<br>v indikovaných případech možno zvážit<br>„watch and wait“ přístup |
| Lokalizované či pokročilé onemocnění splňující<br>některé z GELF kritérií pro zahájení léčby | 8 cyklů rituximabu + chemoterapie<br>(CHOP, event.COP) + udržovací léčba<br>rituximabem po 2M po 2 roky*                                                   |

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

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

### 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. Zvážit zařazení pacienta do klinické studie – kontaktovat CIHP. Při výběru léčby je nutné zohlednit stav nemocného, věk a možné cíle.

#### Možné přístupy:

- zopakování úvodní léčby rituximab + chemoterapie,
- léčba 2. linie – rituximab + CHOP, FC, FCM, ICE, chlorambucil a další,
- bendamustine\*,
- ibritumomab tiuxetan <sup>90</sup>Y,
- monoterapie rituximabem,
- autologní či alogenní transplantace,
- radioterapie.

\* podléhá zatím individuálnímu schválení pojišťovnou přes paragraf 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).

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

### 24.3 Difúzní nehodgkinův lymfom – C83

Tato skupina zahrnuje biologicky odlišné jednotky, vyžadující specifický přístup:

- difúzní B-velkobuněčný lymfom (nejčastější typ lymfomu) – DLBCL,
- lymfom z plášťových buněk (MCL),
- lymfoblastický lymfom (LBL),
- Burkittův lymfom – BL,
- lymfom z malých lymfocytů (SLL),
- B-lymfomy z buněk marginální zóny typu MALT.

#### 24.3.1 Difúzní B-velkobuněčný lymfom DLBCL – C83.3, C83.4

Zahrnuje tyto **podjednotky dle WHO** klasifikace:

DLBCL, NOS (jinak **nespecifikovaný**):

- DLBCL subtypy podle anatomického místa (primární CNS lymfom, primární kožní DLBCL -leg type, intravaskulární velkobuněčný B lymfom)
- T/HRLBCL (T-buněčný/bohatý na histiocyty velkobuněčný B lymfom)
- EBV pozitivní DLBCL

DLBCL spojený s chronickým zánětem

Primární mediastinální velkobuněčný B lymfom

Intravaskulární velkobuněčný B lymfom

ALK pozitivní velkobuněčný B lymfom

Plasmoblastový B lymfom

Primární lymfom s výpotky

Velkobuněčný B lymfom rostoucí v HHV-8 multicentrické Castlemanově nemoci

B-buněčný lymfom neklasifikovaný s intermediárními znaky mezi DLBCL a Burkittovým lymfomem

B buněčný lymfom neklasifikovaný s intermediárními znaky mezi DLBCL a Hodgkinovým lymfomem

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

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

| <b>Riziko</b> | <b>IPI skóre</b> | <b>aalPI skóre</b> |
|---------------|------------------|--------------------|
| 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 dávek rituximabu + 6 cyklů chemoterapie s antracykliny CHOP 21 (nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin).

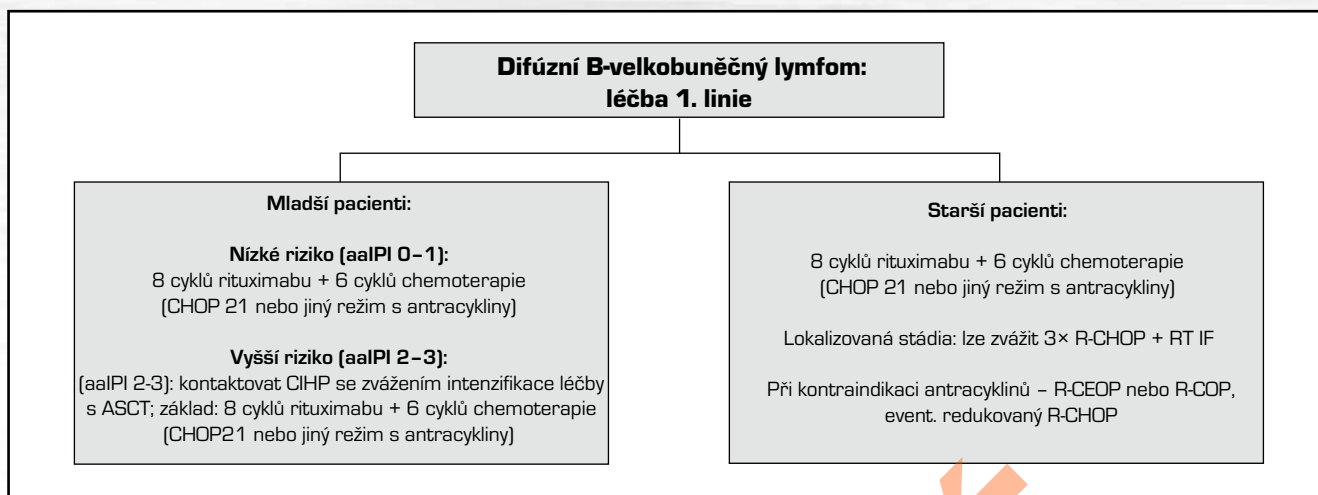
U mladších nemocných s vyšším rizikem (aalPI 2-3) je doporučeno zvážit intenzifikaci léčby a konsolidací vysokodávkovanou terapií.

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

- U pacientů s nízkým rizikem (aalPI 0-1) – 8 cyklů rituximabu + 6 cyklů chemoterapie CHOP 21 nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin.
- U pacientů s vyšším středním a vysokým rizikem (aalPI 2–3) **vždy kontaktovat CIHP** ohledně intenzifikace léčby s ASCT. Mimo studii je **standardem** 8 dávek rituximabu + 6 cyklů chemoterapie 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 s lokální reziduální PET pozitivitou je možná i jen samotná RT na oblast rezidua. Ozáření na iniciální bulk nutno zvážit v případě se spornou PET negativitou a omezenými možnostmi následné léčby event. relapsu.

#### Starší pacienti (nad 65 let)

- 8 cyklů rituximabu + 6 cyklů chemoterapie s antracykliny (R-CHOP21), při zhodnocení klinického stavu, věku; nad 80 let možné podat R-miniCHOP (redukovaná varianta R-CHOP),
- při kontraindikaci antracyklinů zvážit podání etoposidu (R-CEOP) nebo režim bez antracyklinů (R-COP),
- u pacientů staršího věku s lokalizovaným onemocněním (st.I, II) možno zvážit 3x R-CHOP + RT IF,
- doplňující radioterapii vždy zvážit v případě iniciálního bulky onemocnění nebo PET pozitivního nebo PET sporného rezidua.



Primární mediastinální B lymfom – léčba 1. linie: 6× dose adjusted EPOCH+Rituximab.

Primární CNS lymfom – DLBCL: základem léčby je vysokodávkovaný methotrexát; nutno vždy kontaktovat CIHP.

#### 24.3.1.2 Principy léčby relapsů

Nutno kontaktovat CIHP a zvážit zařazení pacienta do klinických studií.

Základem léčby 2. linie je rituximab + platinový režim: 3 cykly (DHAP, ESHAP, ICE a další) + autologní transplantace u chemosenzitivních, mladších pacientů (<60-65 let).

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

Pacienti mladší 60–65 let: pacienta nutno předat do péče CIHP  
 rituximab\* + chemoterapie na bázi vysokodávkovaného cytosin-arabinosidu a antracyklinů (například Nordický protokol nebo HyperCVAD) s následnou vysokodávkovanou terapií a autologní transplantací krvinek; zvážit udržovací léčbu rituximabem\* po 2–3M po dobu 2 let  
 péče o pacienta musí probíhat ve spolupráci s CIHP

Pacienti starší nad 60–65 let: rituximab\* + chemoterapie (6× R-CHOP, nebo 6× R-CHOP s alternací R-Ara/C + udržovací léčba rituximabem\* po 3M po dobu 2 let nebo do progresu lymfomu

#### 24.3.3 Lymfoblastový lymfom

Léčba jako u akutní lymfoblastové leukémie (ALL), pacienta nutno předat do péče CIHP. V případě CD20 positivity chemoterapie v kombinaci s rituximabem\*.

#### 24.3.4 Burkittův lymfom

Pacienta nutno předat do péče CIHP.

Základem léčby je rituximab\* + intenzivní chemoterapie (např. R-CODOX-M/R-IVAC nebo R- HyperCVAD).

\* Jedná se o evidence based postup vedoucí k lepším výsledkům léčby; přestože se tento postup stal standardní pro klinickou praxi, není zahrnut v SPC, proto nutno o schválení rituximabu žádat příslušnou zdravotní pojišťovnu

#### 24.3.5 Lymfom z malých lymfocytů (SLL)

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

Léčba se jinak shoduje s principy léčby pacientů s chronickou lymfocytární leukémií:

základem léčby je rituximab v kombinaci s fludarabinem (režim R-FC)

(Pozn.: dávkování rituximabu od 2. cyklu je 500 mg/m<sup>2</sup>); u starších pacientů lze zvážit podání redukovaného režimu FCR lite

Při nemožnosti podat fludarabin je možné použít rituximab s jinou chemoterapií (např. R-CHOP, R-COP, Rituximab+dexamethason, R-bendamustine\*, R-chlorambucil).

\* podléhá zatím individuálnímu schválení pojišťovnou přes paragraf 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).

#### 24.3.6 B-lymfomy z buněk marginální zóny typu MALT

- chirurgický zákrok provádět z diagnostické indikace (nikoliv kurativní).
- základem je chemoterapie, rituximab\*, event. radioterapie,
- u *Helicobacter pylori* pozitivního MALT lymfomu žaludku nutná ATB eradikace HP infekce, v časných případech je možné použít jen tuto ATB terapii.

\* Jedná se o evidence based postup vedoucí k lepším výsledkům léčby; přestože se tento postup stal standardní pro klinickou praxi, není zahrnut v SPC, proto nutno o schválení rituximabu žádat příslušnou zdravotní pojišťovnu.

#### 24.4 Lymfom ze zralých T/NK buněk C84

- Mycosis fungoides C84.0,
- Sézaryho syndrom C84.1,
- Lymfoepiteloidní lymfom C84.3,
- T-buněčný lymfom, periferní, jinde neklasifikovaný C84.4,
- Jiné lymfomy ze zralých T/NK-buněk C84.5,
- Anaplastický lymfom z velkých buněk, ALK-pozitivní C84.6,
- Anaplastický lymfom z velkých buněk, ALK-negativní C84.7,
- Kožní T-buněčný lymfom, NS C84.8,
- Lymfom ze zralých T/NK-buněk, NS C84.9.

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

##### 24.4.1 Principy léčby systémových periferních T-lymfomů

Vždy nutno zvážit zařazení pacienta do klinické studie – kontaktovat CIHP.

- chemoterapie s antracyklinem 6x (CHOP nebo CHOP-like režim), u mladších pacientů < 60 let zvážit přidání etoposidu a zkrácení intervalu na 14 dní (CHOEP 14),
- u mladších pacientů jako konsolidace léčby 1. linie vysokodávkovaná léčba s autologní transplantací krvetvorných buněk,
- při selhání léčby (nedosažení kompletní remise nebo relaps onemocnění) zvážit u mladších nemocných alogenní transplantaci,
- alemtuzumab,
- brentuximab vedotin\* – indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem.

\* Brenduximab vedotin – indikován u pacientů s relapsem anaplastického CD30 + lymfomu (zatím pouze na individuální schválení dle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb.)

**24.4.2 Primární kožní T lymfomy: Mycosis fungoides, Sézary syndrom****24.4.2.1 Principy léčby mycosis fungoides****Časná stádia MF (IA, IB, IIA) – 1. linie léčby**

- „watch and wait“,
- fototerapie PUVA,
- fototerapie NB UVB,
- topické kortikosteroidy III. a IV. třídy,
- radioterapie (povrchová nízkovoltážní RT, lokální ozáření elektrony).

**Časná stádia (IA, IB, IIA) – 2. linie léčby**

- interferon alfa ± PUVA,
- bexaroten ± PUVA,
- fototerapie rePUVA,
- fototerapie NB UVB,
- topické kortikosteroidy III. a IV. třídy,
- radioterapie (povrchová nízkovoltážní RT, lokální ozáření elektrony).

**Pokročilá stádia MF (IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB)**

Péče o nemocné s pokročilým stádiem MF patří do rukou zkušeného hematologa CIHP či dermatologa, je nutné ji centralizovat.

**– první linie léčby**

- PUVA + interferon alfa + radioterapie tumorů,
- celotělové ozáření elektrony + interferon alfa,
- povrchová nízkovoltážní radioterapie nebo celotělové ozáření elektrony,
- nízkodávkovaný methotrexát,
- interferon alfa + nízkodávkovaný methotrexát,
- extrakorporální fotochemoterapie ± interferon alfa nebo nízkodávkovaný methotrexát.

**– druhá linie léčby**

- bexaroten,
- nízkodávkovaný methotrexát,
- celotělové ozáření elektrony,
- chlorambucil ± kortikosteroidy,
- gemcitabin,
- alemtuzumab,
- cladribin,
- u mladších nemocných (do 60 let) je možné zvážit indikaci alogenní transplantace krvetvorných buněk s režimem s redukovanou intenzitou.

**24.4.2.2 Principy léčby Sézaryho syndromu**

Léčba by měla probíhat v CIHP.

**První linie léčby**

- extrakorporální fotochemoterapie (ECP),
- interferon alfa ± ECP nebo ± PUVA,
- nízkodávkovaný methotrexát,
- interferon alfa + nízkodávkovaný methotrexát ( $\leq 100$  mg/týden).

**Druhá linie léčby**

- bexaroten\* ± ECP nebo ± PUVA,
- bexaroten\* + interferon alfa,
- ECP + bexaroten\* nebo interferon alfa nebo nízkodávkovaný methotrexát (možné v kombinaci),
- interferon alfa + nízkodávkovaný methotrexát,
- alemtuzumab,
- chlorambucil ± kortikosteroidy,
- gemcitabin,
- cladribin,
- vysokodávkovaný methotrexát ( $> 100$  mg/týden),
- fludarabin ± cyklofosamid,
- u mladších nemocných (do 60 let) je vhodné po selhání dvou linií terapie (vždy však po kombinované terapii IFN-a + bexaroten + ECP) zvážit indikaci alogenní transplantace krvetvorných buněk s režimem s redukovanou intenzitou.

Terapeutické rozhodování by vzhledem k vzácnosti výskytu těchto lymfomů mělo být konzultováno se specializovanými dermatologickými centry: vybraná dermatologická centra, CIHP. Systémová protinádorová léčba včetně biologické léčby je poskytována CIHP. Preskripce bexarotenu je v současné době v ČR vázaná na vybraná dermatologická centra.

**\*O úhradě ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto.**

**24.5 Non-Hodgkinův lymfom, jiných a neurčených typů (C85), lymfom z T/NK buněk, jiné určené typy (C86)**

- Mimouzlinový NK/T-buněčný lymfom, nosní typ C86.0,
- T-buněčný lymfom jater a sleziny C86.1,
- T-buněčný lymfom s enteropatií (střevní) C86.2,
- Podkožní T-buněčný lymfom napodobující panikulitidu C86.3,
- Blastický NK-buněčný lymfom C86.4,
- Angioimunoblastický T-buněčný lymfom C86.5,
- Primární kožní T-buněčné proliferace, CD30-pozitivní C86.6.

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

## 24.6 Vybrané informace k cílené léčbě

### 24.6.1 Rituximab v léčbě maligního lymfomu

Rituximab je indikován pro léčbu folikulárního lymfomu v 1. linii v kombinaci s chemoterapií (CVP, CHOP), dále pro léčbu CD20 pozitivního difúzního B-velkobuněčného lymfomu v kombinaci s chemoterapií (6–8× R-CHOP) nebo v kombinaci s chemoterapií (ICE, ESHAP) v relapsu difúzního B-velkobuněčného lymfomu. Současně je indikován pro udržovací léčbu relabujícího/refrakterního folikulárního lymfomu, který odpovídal na úvodní léčbu minimálně PR (1× každé 3 měsíce po dobu 2 let) a v rámci udržovací léčby v 1. linii (po 2 měsících po dobu 2 let), dále pak k monoterapii folikulárního lymfomu v relapsu onemocnění. Dále je indikován v 1. linii léčby nemocných s lymfomem z buněk pláštěvé zóny, kde po režimu R-CHOP bylo dosaženo CR či PR, a to v rámci udržovací léčby po 2–3 měsících až do progresu lymfomu. Podání rituximabu v registrovaných indikacích (FL, DLBCL) je možné ve zdravotnických zařízeních se zvláštní smlouvou zahrnujících Centra intenzivní hematologické péče (CIHP) a Komplexní onkologická centra (KOC).

Rituximab dále prokázal v rámci klinických studií prospěch ve smyslu prodloužení doby do progresu či celkového přežití u dalších diagnóz: folikulární lymfom s malou nádorovou masou dle GELF kritérií, lymfom z plášťových buněk (MCL), lymfom z malých lymfocytů (SLL), Burkittův lymfom, MALT lymfomy, další CD20 pozitivní lymfomy 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 <sup>90</sup>Yttriem v léčbě maligního lymfomu

Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním <sup>90</sup>Yttriem je určen k léčbě folikulárního B-nehodgkinova lymfomu při selhání předchozí léčby s rituximabem (relaps, nedostatečná odpověď na léčbu 1.linie) dospělých pacientů.

Podání je v současnosti možné pouze v CIHP. Pro nemocné pojištěné u VZP pouze ve FN Olomouc (Hemato-onkologická klinika) a VFN Praha (1. interní klinika).

### 24.6.4 Brentuximab vedotin v léčbě maligního lymfomu

Brentuximab vedotin je indikován u pacientů s relabujícím nebo refrakterním CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) nebo po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT nebo kombinovaná chemoterapie nepředstavuje léčebnou možnost. Dále je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (sALCL). V současné době nemá schválenou úhradu a v indikovaných případech je nutné žádat o schválení ZP podle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).

#### Seznam Center intenzivní hematologické péče (CIHP):

1. I. interní klinika VFN, U nemocnice 2, Praha 2
2. Interní hematologická klinika FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
3. ÚHKT Praha, U nemocnice 1, Praha 2
4. Hematoonkologické oddělení, FN Plzeň, Alej Svobody 80, Plzeň
5. IV. interní hematologická klinika, FNHK, Sokolská 581, Hradec Králové
6. Interní hematoonkologická klinika, FN Brno-Bohunice, Jihlavská 20, Brno
7. 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; podání G-CSF se řídí EORTC doporučeními.

| režim                                                                                                | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|-------|
| <b>R-CVP (R-COP)</b> 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.    |

|                                                                                                  |                    |      |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------|-------|
| <b>R-CHOP 21</b> 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.    |

|                                                                                                  |                    |      |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------|-------|
| <b>R-CHOP 14</b> 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.

|                                                                                                   |     |      |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|-------|
| <b>R-CHOEP 14</b> 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. |

|                                      |                                   |      |       |
|--------------------------------------|-----------------------------------|------|-------|
| <b>FCR i.v.</b> , 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.    |

|                                                                                                 |     |      |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|-------|
| <b>FCR p.o.</b> 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.    |

|                                                                                              |     |      |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|-------|
| <b>R-FCM</b> 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.    |

| režim                                                                                        | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|-------|
| <b>R-FND</b> 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.    |
| dexametason                                                                                  | 20 mg fixní dávka          | i.v.          | 1.–5. |
| rituximab                                                                                    | 375                        | i.v.          | 1.    |

|                                                                                              |                 |             |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------|-------|
| <b>R-ICE</b> 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.    |
| karboplatina                                                                                 | AUC=5 (max 800) | i.v.        | 2.    |
| rituximab                                                                                    | 375             | i.v.        | 1.    |

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

G-CSF obligatorně

|               |         |                                                                       |                    |
|---------------|---------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------|
| filgrastim    | 5 µg/kg | od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 4×10 <sup>9</sup> /l |                    |
| nebo          |         |                                                                       |                    |
| pegfilgrastim | 6 mg    | 1 amp. s. c.                                                          | 4. den jednorázově |

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

G-CSF obligatorně

filgrastim 5 µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 4×10<sup>9</sup>/l

**nebo**

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

|                                                                                                |                    |      |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------|-------|
| <b>R-ESHAP</b> 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.    |
| methylnprednisolon                                                                             | 500 mg fixní dávka | i.v. | 1.–4. |
| rituximab                                                                                      | 375                | i.v. | 1.    |

G-CSF obligatorně

filgrastim 5 µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 4×10<sup>9</sup>/l

**nebo**

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

| režim                           | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den      |
|---------------------------------|----------------------------|---------------|----------|
| <b>ABVD, interval à 4 týdny</b> |                            |               |          |
| doxorubicin                     | 25                         | i.v.          | 1. a 15. |
| bleomycin                       | 10                         | i.v.          | 1. a 15. |
| vinblastin                      | 6                          | i.v.          | 1. a 15. |
| dakarbazin                      | 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.  |
| vinkristin    | 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.  |
| vinkristin    | 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  $2 \times 10^9/l$ pacienti nad 75 kg: filgrastim 48 MU s.c. od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad  $2 \times 10^9/l$ **nebo**pegfilgrastim 6 mg s. c. jednorázově 4. den cyklu. (další cyklus podat, až klesne počet leukocytů pod  $15 \times 10^9/l$ )Literatura:

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

9. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol.* 2005;23:5027-5033.
10. Michael Pfreundschuh, Lorenz Trümper, Anders Österborg, Ruth Pettengell, Marek Trnny, Kevin Imrie, David Ma, Devinder Gill, Jan Walewski, Pier-Luigi Zinzani, Rolf Stahel, Stein Kvaloy, Ofer Shpilberg, Ulrich Jaeger, Mads Hansen, Tuula Lehtinen, Armando López-Guillermo, Claudia Corrado, Adriana Scheliga, Noel Milpied, Myriam Mendila, Michelle Rashford, Evelyn Kuhnt, Markus Loeffler, for the MabThera International Trial (MInT) Group: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379-91.
11. Geisler CH, Elonen E, Kolstad A et al. Nordic Mantle Cell Lymphoma (MCL) Project: Prolonged Follow-Up of 86 Patients Treated with BEAM/BEAC + PBSCT Confirms That Addition of High-Dose Ara-C and Rituximab to CHOP Induction + In-Vivo Purging with Rituximab Increases Clinical and Molecular Response Rates, PCR-Neg. Grafts, Failure-Free, Relapse-Free and Overall Survival. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2004;104:8.
12. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol.* 2005;23:7013-7023.
13. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N et al. Combined Immunochemotherapy with Rituximab Improves Overall Survival in Patients with Follicular and Mantle Cell Lymphoma: Updated Meta-Analysis Results. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2006;108:2760.
14. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-Helicobacter pylori therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:1979-1983.
15. Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood.* 2003;102:2741-2745.
16. Thomas D. A., M.D. et al.: Chemoimmunotherapy with Hyper-CVAD plus Rituximab for the Treatment of Adult Burkitt and Burkitt-Type Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia, *Cancer* April 1, 2006, Volume 106, Number 7, 1569-1580.
17. Salles G et al: Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial, *Lancet* 2011 Jan 1;377(9759):42-51.
18. Ardeschna KM et al: An Intergroup Randomised Trial of Rituximab Versus a Watch and Wait Strategy In Patients with Stage II, III, IV, Asymptomatic, Non-Bulky Follicular Lymphoma (Grades 1, 2 and 3a). A Preliminary Analysis, *Blood* 2010 116: Abstract 6.
19. Pott C., Delftu-Laurue M et al.- R-CHOP vs. R-FC followed by maintenance with rituximab or IFN: first results of MRD assessment within the randomized trial for elderly patients with MCL – *Ann of Oncol* 2011, Volume 22, Suppl 4, abstract 233.
20. Pro B., Advant R. et al.: Brentuximab vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma: Results of Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 20;30(18):2190-6.
21. Younes A et al.: Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 20;30(18):2183-9.
22. Engert A. et al.: Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2012 May 12;379(9828):1791-9.

## 25. NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY

Neuroendokrinní nádory mohou vznikat v neuroendokrinních žlázách, jako je epifyza, příštitná tělíska, paraganglia a dřev 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](http://www.neuroendokrinni-nadory.cz), kde jsou i kontakty na specializovaná pracoviště.

### 25.1 Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory

Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory by měly být patologem zařazeny podle WHO klasifikace 2010.

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

**Menší než 2 cm:** dobře diferencovaný neuroendokrinní tumor („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 Neuroendokrinní tumory grade 1 a grade 2:

Radikální chirurgický výkon je metodou volby, adjuvantní léčba se nepodává. U generalizovaných metastazujících nádorů je snaha o maximální chirurgickou cytoredukcí, RFA, embolizaci nebo chemoembolizaci jaterních metastáz. V přísně selektovaných případech může být zvažována transplantace jater při vyloučení extrahepatálních metastáz a resekovaném primárním nádoru.

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

**Analoga somatostatinu:** oktreotid (Sandostatin LAR) nebo lanreotid (Somatuline Autogel) v intervalu obvykle 4 týdny (interval u Somatuline Autogel 120 mg může být 4–8 týdnů). Terapii oktreotidem je vhodné zahájit nedepotním oktreotidem s.c., který je vhodný i při karcinoidové krizi v kont. infúzi. Při terapii lanreotidem lze léčbu zahájit přímo depotní formou lanreotidu. Dávky analog upravovat podle efektu léčby.

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

Antiproliferativní efekt analog somatostatinu byl prokázán u Sandostatinu LAR 30 mg (prodloužení TTP, dosažení SD a PR ve studii PROMID). Účinnost byla dokumentována jak u hormonálně funkčních, tak u nefunkčních nádorů.

Na základě této studie lze indikovat Sandostatin LAR 30 mg jako protinádorovou léčbu u pacientů s dobře diferencovanými pokročilými neuroendokrinními nádory středního střeva (midgut) nebo neznámou lokalizací primárního nádoru, pokud je předpoklad, že origo je v oblasti midgut\*. Cílem probíhající klinické studie CLARINET je potvrzení antiproliferativního účinku také u lanreotidu.

Do studie CLARINET byli zařazeni pacienti s hormonálně nefunkčními gastro-entero-pankreatickými tumory. Podle prvních výsledků došlo při použití Somatulinu Autogel 120 mg k významnému prodloužení přežití bez progresu proti placebo. Podrobnější výsledky budou prezentovány na kongresu ESMO 2013.

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

V individuálních případech lze kombinovat podání analoga somatostatinu a interferonu alfa při rezistenci na některý z těchto léků.

### Systémová chemoterapie

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

U nádorů pankreatu dobrá odpověď, RR 20–30 % (v některých souborech i více), medián OS 2 roky. U nádorů tenkého střeva horší výsledky, medián OS 11 měsíců. Chemoterapii rezervovat pouze pro rychle progresující nádory. Asymptomatické nádory často dlouhodobě stabilní i bez terapie.

### Biologická léčba

Sunitinib\* může být indikován k léčbě dospělých pacientů s inoperabilním dobře diferencovaným NET pankreatu lokálně pokročilým nebo metastatickým, musí být dokumentována **progrese nemoci** (dynamika růstu).

Dávkování: sunitinib 37,5 mg/den p.o. kontinuálně do progrese

Raymondova studie fáze III prokázala efekt sunitinibu v dávce 37,5 mg kontinuálně versus placebo v prodloužení času do progrese 11,4 versus 5,5 měsíce [HR=0,418 (95% CI 0,263, 0,662) p=0,0001] u dobře diferencovaných progresujících pankreatických NET předlčených analogy somatostatinu a chemoterapií při akceptabilní toxicitě léčby.

Everolimus je indikován k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických NET u dospělých pacientů s **progresí onemocnění**.

(Progresí se rozumí radiologicky dokumentovaná dynamika růstu nádoru nezávisle na předchozí léčbě, tedy i u dosud neléčených pacientů)

Dávkování: everolimus (Afinitor) v dávce 10 mg/den p.o.

Ve studii fáze III (Yao et al.) byla **prokázána** účinnost everolimu v dávce 10 mg oproti placebo v prodloužení času do progrese onemocnění 11 versus 4,6 měsíce [HR=0,35 (95% CI 0,27;0,45), p < 0,0001] u dobře nebo středně diferencovaných NET předlčených i nepředlčených analogy somatostatinu a chemoterapií při dobré snášenlivosti léčby.

### Aktuální indikační omezení úhrady SÚKL do 1. 11. 2014

Everolimus je indikován k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících pankreatických neuroendokrinních tumorů s **progresí během** předchozích 12 měsíců v indikaci a) hormonálně nefunkčních dobře diferencovaných tumorů po selhání interferonu alfa; b) hormonálně nefunkčních středně diferencovaných tumorů. Pacienti musejí mít výkonnostní stav dle ECOG/WHO nejvýše 2; nesmí prodělat arteriální embolizaci v játrech v předchozích 6 měsících, kryoablaci nebo radiofrekvenční ablací hepatální metastázy v předchozích 2 měsících nebo být dlouhodobě léčeni kortikoidy či jinými imunosupresivy. Léčba je ukončena, pokud je radiologicky dokumentována další progrese cílových lézí podle RECIST kritérií.

### Poznámka k indikačním kritériím SÚKL

V běžné praxi by měla být dodržena definice progrese nemoci podle RECIST kritérií, kdy nerozhoduje jen růstová dynamika cílových lézí, ale také stav necílových lézí a přítomnost nových lézí.

Léčba everolimem v této indikaci je soustředěna do center: MOÚ Brno, VFN Praha, FN Hradec Králové, FN Olomouc.

Optimální sekvence léčebných modalit u pokročilého a metastazujícího G1a G2 neuroendokrinního nádoru pankreatu dosud nebyla stanovena na podkladě dat z klinických studií fáze III.

**Terapie radioizotopy**

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

**25.1.2.2 Špatně diferencované neuroendokrinní karcinomy:**

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

**25.2 Plicní neuroendokrinní nádory****25.2.1 Typický karcinoid a atypický karcinoid**

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

U karcinoidového syndromu bioterapie analogy somatostatinu a interferonem alfa.

U rychle progredujících nádorů (více u atypického karcinoidu) chemoterapie streptozotocin, 5-fluorouracil, dakarbazin, doxorubicin, kapecitabin, 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 <sup>2</sup> ) | způsob podání     | den podání | opakování cyklu |
|------------------------------|----------------------------|-------------------|------------|-----------------|
| dakarbazin                   | 800                        | inf.              | 1.         | à 3 týdny       |
| *kapecitabin                 | 2500                       | p.o. ve 2 dávkách | 1.–14.     | à 3 týdny       |
| <b>FED</b>                   |                            |                   |            |                 |
| 5FU                          | 500                        | i.v.              | 1.–3.      | à 3 týdny       |
| epirubicin                   | 0                          | inf.              | 1.–3.      |                 |
| dakarbazin                   | 200                        | inf.              | 1.–3.      |                 |
| <b>5FU + streptozotocin</b>  |                            |                   |            |                 |
| 5FU                          | 400                        | i.v. bolus        | 1.–5.      | à 6 týdnů       |
| *streptozotocin              | 500                        | i.v. inf.         | 1.–5.      |                 |
| <b>Etoposid + cisplatina</b> |                            |                   |            |                 |
| 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 Octreotide 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).
5. Oberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group: HYPERLINK „<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/20555086>” Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v223-7.
6. Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011 Feb 10; 364 (6): 501-13.
7. Yao JC, Manisha HS, Tetsuhide I. et al: Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2011 Feb 10; 364 (3). 514-523.

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 8. 2013 rozhodnuto, nutno žádat RL.**

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

NEPLATNÉ

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

Přes významné pokroky v prevenci a léčbě nevolnosti a zvracení po protinádorových léčích zažívá i dnes tyto potíže více než polovina pacientů při opakované terapii. Moderní antiemetika ze skupiny inhibitorů 5-HT<sub>3</sub> receptorů, pokud nejsou kombinována s dalšími léky, předchází vzniku těchto potíží pouze u poloviny nemocných. Jsou účinná v akutní fázi prvních 24 hodin po zahájení léčby, ale mají nižší účinnost v opožděné fázi.

Efektivní antiemetická profylaxe by dnes měla být podávána podle standardních postupů, které mají velmi silné vědecké doklady o účinnosti, založené na výsledcích velkých klinických studií. Přesto v reálné praxi dochází k tomu, že antiemetika podle platných standardů pouze asi polovina nemocných, i když je prokázáno, že u těchto nemocných je výskyt potíží signifikantně nižší. Navíc je třeba brát do úvahy skutečnost, že při srovnávání s výsledky klinických studií jsou podmínky v běžné klinické praxi zpravidla horší, zejména proto, že nemocní jsou více předlčení.

### Principy efektivní profylaxe a léčby nevolnosti a zvracení

- nevolnost a zvracení po protinádorové léčbě jsou nemocnými vnímány jako obávané stresující potíže,
- cílem je prevence nevolnosti a zvracení, nikoliv až léčba již vzniklých potíží,
- účinnost antiemetik je vyšší při preventivním než při léčebném podání,
- riziko nevolnosti a zvracení trvá ještě 2-4 dny po skončení emetogenní chemoterapie,
- opožděné zvracení je častější u nemocných, kteří prodělali zvracení akutní,
- prodělaná nevolnost či zvracení po chemoterapii mohou být zdrojem anticipačního zvracení,
- při opakovaných cyklech chemoterapie potíže spíše narůstají,
- nevolnost je častější než zvracení a je hůře ovlivnitelná,
- lékaři i zdravotní sestry mají tendenci podhodnocovat skutečný výskyt nevolnosti a zvracení,
- reálný výskyt a závažnost potíží nelze hodnotit podle dojmu, který vzniká první den chemoterapie,
- nemocný může v době po podání protinádorových léků zvracet i z jiných důvodů.

### Typy nevolnosti a zvracení

| Typ zvracení | Charakteristika                                                           |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Akutní       | do 24 hod. od zahájení protinádorové léčby                                |
| Opožděné     | za 24–120 hod. (den 2.–5., výjimečně až do sedmého dne od zahájení léčby) |
| Anticipační  | před zahájením opakovaného cyklu léčby                                    |
| Průlomové    | vzniká přes optimální antiemetickou profylaxi                             |
| Refrakterní  | přetrvává i po záchranné antiemetické léčbě                               |

Emetogenita protinádorové léčby závisí na emetogenním potenciálu jednotlivých léků a na individuálních rizikových faktorech konkrétního pacienta.

Rozdělení antiemetik podle stupně emetogenity se poněkud liší podle různých zdrojů, prodělává určitý vývoj v čase a nemusí proto být definitivní. Zde uvádíme dělení intravenózních protinádorových léků podle aktuální verze americké NCCN z roku 2012 (National Comprehensive Cancer Network). Perorální léky zde nejsou zařazeny, protože míra nejednotnosti v rozdělení i doporučeném antiemetickém postupu je zatím velká.

**Emetogenita jednotlivých intravenózních protinádorových léků (NCCN 2012)**

| Vysoká (>90 %)                     | Střední (90–30 %)                     | Nízká (30–10 %)                     | Minimální (<10 %)                |
|------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| cisplatina >50 mg/m <sup>2</sup>   | cisplatina < 50 mg/m <sup>2</sup>     | cytarabin 100–200 mg/m <sup>2</sup> | metotrexat <50 mg/m <sup>2</sup> |
| cyklofosfamid >1,5g/m <sup>2</sup> | karboplatina                          | metotrexat 50–250 mg/m <sup>2</sup> | vincristin, vinblastin           |
| ifosfamid >10 g/m <sup>2</sup>     | oxaliplatina                          | mitoxantron                         | vinorelbin                       |
| karmustin >250 mg/m <sup>2</sup>   | cyklofosfamid 0,5–1,5g/m <sup>2</sup> | doxorubicin liposomal               | bleomycin                        |
| doxorubicin >60 mg/m <sup>2</sup>  | ifosfamid < 10 g/m <sup>2</sup>       | etoposid                            | asparagináza                     |
| epirubicin >90 mg/m <sup>2</sup>   | karmustin < 250 mg/m <sup>2</sup>     | gemcitabin                          | decitabin                        |
| dakarbazin                         | doxorubicin < 60 mg/m <sup>2</sup>    | capecitabin                         | fludarabin                       |
| mechloretoamin                     | daunorubicin                          | fluorouracil                        | cladribin                        |
| streptozotocin                     | idarubicin                            | mitomycin                           | nelarabin                        |
|                                    | epirubicin < 90 mg/m <sup>2</sup>     | topotekan                           | rituximab                        |
|                                    | melphalan >50 mg/m <sup>2</sup>       | thiotepa                            | alemtuzumab                      |
|                                    | busulfan                              | paclitaxel                          | trastuzumab                      |
|                                    | metotrexat >250 mg/m <sup>2</sup>     | docetaxel                           | bevacizumab                      |
|                                    | cytarabin > 200 mg/m <sup>2</sup>     | pentostatin                         | cetuximab                        |
|                                    | irinotekan                            |                                     | thalidomid                       |
|                                    | bendamustin                           |                                     | lenalidomid                      |
|                                    | clofarabin                            |                                     | imatinib, dasatinib              |
|                                    | azacitidin                            |                                     | sunitinib, sorafenib             |
|                                    | dactinomycin                          |                                     | bortezomib                       |

**Doplňující komentář**

- emetogenita kombinované chemoterapie se řídí nejvíce emetogenním lékem, ale obvykle je vyšší, než u jednotlivých léků,
- vysokou emetogenitu má kombinace AC (antracyklin + cyklofosfamid),
- při opakovaných cyklech chemoterapie je nutné brát do úvahy toleranci předchozího cyklu,
- emetogenita chemoterapie závisí také na individuálních faktorech nemocného, které jsou v poslední době již zahrnovány do úvahy při rozhodování o antiemetické kombinaci léků.

**Individuální faktory nemocného, ovlivňující riziko zvracení po protinádorové léčbě**

| Zvýšení rizika                                     | Nižší riziko                                   |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| mladý pacient < 50 let                             | starší pacient                                 |
| žena                                               | muž                                            |
| dřívější zvracení (po lécích, při kinetóze)        | pravidelná konzumace alkoholu > 5 drinků/týden |
| zvracení po předchozích cyklech léčby              |                                                |
| anxiózní pacient                                   |                                                |
| pokročilé nádorové onemocnění, metastázy, kachexie |                                                |

**Přehled dávkování antimetik**

|               | Poločas eliminace | Jednotlivá dávka            |              | Interval podání |
|---------------|-------------------|-----------------------------|--------------|-----------------|
|               |                   | perorálně                   | intravenózně |                 |
|               | hod.              | mg                          | mg           | hod.            |
| ondansetron   | 3,5               | 8–16 (24)                   | 8–16 (32)    | 12–24           |
| granisetron   | 10                | 2                           | 1            | 24              |
| palonosetron  | 40                | 0,5                         | 0,25         | 120 (48)        |
| aprepitant    | 11                | 125 (den 1), 80 (den 2 a 3) |              | 3-denní režim   |
| fosaprepitant |                   |                             | 115          | 1-denní režim   |
| metoklopramid |                   | 10–20                       | 10–20        | 4–6             |
| dexametazon   |                   | 4–20                        | 4–20         | 12–24           |

**Doplňující komentář**

- ondansetron je i přes krátký poločas plazmatické eliminace podáván v jedné nebo ve dvou denních dávkách,
- biologická dostupnost setronů při perorálním podání je přibližně 60 %, přesto však je antiemetická účinnost ekvivalentní při stejných dávkách i.v. nebo p.o.; příčinou může být vazba na receptory v GIT,
- palonosetron je setronem II. generace s vysokou afinitou k 5-HT<sub>3</sub>-receptorům, kde vyvolává internalizaci těchto receptorů s účinkem přetrvávajícím až 5 dnů,
- palonosetron je standardně podáván v jedné dávce na celý cyklus chemoterapie, je však možné i opakované podání např. den 3 a den 5 při 5denním režimu s cisplatinou,
- aprepitant je podáván ve standardním 3denním režimu (1. den 125 mg, další 2 dny po 80 mg, obsaženo v jednom balení), je však možné i prodloužené podání v 5denním režimu s dávkami 80 mg den 4 a 5, nebo je zejména při ambulantním podání možná i jednorázová dávka všech tří tablet (285 mg),
- aprepitant signifikantně zvyšuje hladiny kortikosteroidů, proto při jejich vzájemné kombinaci je obvyklá dávka dexametazonu proti akutnímu zvracení redukována ze 20 mg na 12 mg (při samotné kombinaci kortikosteroidu se setronem by doporučenou dávkou dexametazonu bylo 20 mg),
- přestože je aprepitant středně silným inhibitorem CYP3A4, nebyl prokázán žádný klinicky významný vliv na metabolismus současně podávaných cytotoxických léků,
- dávka dexametazonu při profylaxi opožděného zvracení je 8 mg jednou denně nebo rozděleně do dvou dávek.

**Podmínky úhrady nových antiemetik z veřejného zdravotního pojištění v roce 2012**

Nová antiemetika aprepitant a palonosetron signifikantně zlepšují kontrolu zvracení po vysoce i středně emetogenní chemoterapii, ale jejich cena je podstatně vyšší (u každého z léků orientačně kolem 1700 Kč na jeden cyklus léčby) proti všem starším lékům, včetně setronů I.generace, což ovlivňuje podmínky úhrady zdravotními pojišťovami.

**Aprepitant** je při předpisu na recept hrazen zdravotní pojišťovnou jako součást léčebného režimu zahrnujícího kortikosteroid a inhibitor 5-HT<sub>3</sub> receptorů u pacientů s nauseou a zvracením v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií, založenou na bázi cisplatiny, v další linii po selhání léčby setrony.

**Palonosetron** je při předpisu na recept hrazen zdravotní pojišťovnou dvojí rozdílnou výší úhrady.

Částečnou úhradu má podání v prevenci nevolnosti a zvracení v důsledku silného uvolnění serotoninu, navenoženého cytotoxickou chemoterapií.

Zvýšenou úhradu má tatáž indikace v případě selhání předchozí léčby setrony I.generace (ondansetron, granisetron).

**Profylaxe zvracení po jednodenní vysoce emetogenní chemoterapii**

| Medikace                                                            | Profylaxe akutního zvracení (den 1)                                                                                                         | Profylaxe opožděného zvracení |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 5-HT <sub>3</sub> inhibitor<br>(setron)                             | ondansetron 16–24 mg p.o. nebo 8–16 mg i.v.<br>nebo granisetron 2 mg p.o. nebo 1 mg i.v.<br>nebo palonosetron 0,25 mg i.v. nebo 0,5 mg p.o. | 0                             |
| + kortikosteroid                                                    | dexametazon 12 mg p.o. nebo i.v.                                                                                                            | 8 mg p.o. nebo i.v. dny 2–4   |
| + NK <sub>1</sub> antagonist                                        | aprepitant 125 mg p.o.                                                                                                                      | 80 mg p.o. dny 2–3            |
| ± benzodiazepin                                                     | alprazolam 0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.                                                                                                       | 0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.    |
| ± inhibitor H <sub>2</sub> receptorů nebo inhibitor protonové pumpy |                                                                                                                                             |                               |

**Doplňující komentář**

- profylakticky je doporučeno antiemetika podat 30-60 minut před zahájením chemoterapie,
- u ondansetronu i granisetronu je možné podat celou denní dávku naráz nebo ji rozdělit do dvou dávek,
- palonosetron je dnes preferovaným setronem nejen u středně, ale i vysoce emetogenní chemoterapie; volba může být ovlivněna individuálními rizikovými faktory nemocného,
- kombinace antiemetik má signifikantně vyšší účinek než podání samotného setronu,
- trojkombinace setron + dexametazon + aprepitant zabraňuje akutnímu zvracení u 90 % léčených, zatímco samotný setron jen u 50 %, setron + dexametazon u 70 %,
- aprepitant signifikantně snižuje výskyt opožděného zvracení i nevolnosti,
- setrony v následujících dnech po skončení chemoterapie již nemají proti opožděnému zvracení vyšší účinek než dexametazon nebo metoklopramid,
- dexametazon se nepřidává, pokud protinádorová léčba obsahuje odpovídající dávku jiného kortikosteroidu,
- alprazolam je u starších a velmi oslabených pacientů doporučen v nižších dávkách.

**Profylaxe zvracení po jednodenní středně emetogenní chemoterapii**

| Medikace                                                            | Profylaxe akutního zvracení (den 1)                                                                                                      | Profylaxe opožděného zvracení |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 5-HT <sub>3</sub> antagonist                                        | palonosetron 0,25 mg i.v. nebo 0,5 mg p.o.<br>nebo ondansetron 16 mg p.o. nebo 8–12 mg i.v.<br>nebo granisetron 2 mg p.o. nebo 1 mg i.v. | 0                             |
| + kortikosteroid                                                    | dexametazon 8 mg p.o. nebo i.v.                                                                                                          | 8 mg p.o. nebo i.v. dny 2–3   |
| ± NK <sub>1</sub> antagonist                                        | aprepitant 125 mg p.o.                                                                                                                   | 80 mg p.o. dny 2–3            |
| ± benzodiazepin                                                     | alprazolam 0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.                                                                                                    | 0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.    |
| ± inhibitor H <sub>2</sub> receptorů nebo inhibitor protonové pumpy |                                                                                                                                          |                               |

**Doplňující komentář**

- palonosetron je ze skupiny inhibitorů 5-HT<sub>3</sub> receptorů upřednostněn pro vyšší účinnost proti opožděnému zvracení (v kombinaci s dexametazonem),
- u ondansetronu i granisetronu je možné podat celou denní dávku naráz nebo ji rozdělit do dvou dávek,
- při vícedenní emetogenní chemoterapii je prováděna profylaxe akutního zvracení každý den léčby,
- u kombinované chemoterapie je antiemetická kombinace volena podle nejvíce emetogenního léku,
- kombinace dvou středně emetogenních léků, označovaná jako AC (doxorubicin > 50 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid > 500 mg/m<sup>2</sup>), je dnes označována a léčena jako vysoce emetogenní chemoterapie,
- trojkombinace s aprepitantem je dnes nově indikována především u žen léčených AC kombinací.

**Profylaxe zvracení po chemoterapii s nízkou emetogenitou**

| Medikace                                                                   | Profylaxe akutního zvracení (den 1)                     | Profylaxe opožděného zvracení |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------|
| kortikosteroid                                                             | dexametazon 8 mg p.o. <i>nebo</i> i.v. 1× denně         | 0                             |
| <i>nebo</i>                                                                | ondansetron 8 mg p.o. <i>nebo</i> 8 mg i.v. 1× denně    | 0                             |
| 5-HT <sub>3</sub> inhibitor                                                | <i>nebo</i> granisetron 2 mg p.o. <i>nebo</i> 1 mg i.v. |                               |
| <i>nebo</i>                                                                |                                                         |                               |
| D2 inhibitor                                                               | metoklopramid 10-20 mg p.o. <i>nebo</i> i.v. 4× denně   | 0                             |
| ± benzodiazepin                                                            | alprazolam 0,25-0,5 mg p.o. 4× denně                    |                               |
| ± inhibitor H <sub>2</sub> receptorů <i>nebo</i> inhibitor protonové pumpy |                                                         |                               |

**Doplňující komentář**

- vědecké doklady pro antiemetickou profylaxi u chemoterapie s nízkou emetogenitou jsou omezené,
- nejspolehlivější metodou odhadu emetogenity této protinádorové léčby je sledování jednotlivých pacientů lékaři a zdravotními sestrami, s vyhodnocením záznamů nemocných o výskytu potíží,
- všichni nemocní s chemoterapií nízké emetogenity by měli mít profylaxi **akutní emeze** jednotlivým lékem,
- volba antiemetika závisí na nejvíce emetogenním cytostatiku a **rizikových faktorech** nemocného.

Při **chemoterapii s minimální emetogenitou** není u nemocných s **negativní** anamnézou doporučena rutinní profylaxe akutního ani opožděného zvracení.

**Nežádoucí účinky antiemetik**

- volba antiemetického režimu může být ovlivněna i **nežádoucími** účinky antiemetik,
- nežádoucí účinky setronových antiemetik, především **bolesti hlavy a zácpa**, jsou většinou mírné a s vyskytují se u 10 % léčených, včetně léčby palonosetronem,
- aprepitant neměl v klinických studiích **významné nežádoucí účinky**,
- z všeobecně známých nežádoucích účinků kortikosteroidů je při léčbě dexametazonem nutno zvažovat zejména jejich imunosupresivní působení a **riziko** zvýšení hladin glykémie,
- nemocným s **hyperglykemií po dexametazonu** (>10 mmol/l před jídlem, typicky v odpoledních a večerních hodinách) je třeba dát **přechodně diabetickou** dietu *nebo* i insulin, volit snížené dávky dexametazonu a při vícedenní kortikoterapii **zvažovat** podání perorálních antidiabetik,
- při kontraindikaci k **dexametazonu** je možno nahradit kortikosteroidy aprepitantem *nebo* metoklopramidem,
- u extrapyramidových **vedlejších** účinků metoklopramidu lze zvolit jiný inhibitor D2 receptorů, např. haloperidol.

**Antiemetická profylaxe při radioterapii (denní dávky)**

| Emetogenita                         | Ozařovaná oblast                                  | Jednotlivé dávky antiemetik                                                                | Frekvence podání                 |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Vysoká</b><br>(riziko > 90%)     | celotělové ozáření<br>total body irradiation, TBI | ondansetron 8 mg p.o.<br><i>nebo</i> granisetron 2 mg p.o.<br>vždy + dexametazon 4 mg p.o. | 2× denně<br>1× denně<br>2× denně |
| <b>Střední</b><br>(riziko 60–90%)   | horní oblast břicha                               | ondansetron 8 mg p.o./i.v.<br>± dexametazon 4 mg p.o.                                      | 1× denně<br>1× denně             |
| <b>Nízká</b><br>(riziko 30–60%)     | dolní hrudník, pánev,<br>kraniospinální oblast    | ondansetron 8 mg p.o.<br>( <i>nebo</i> léčba až při potížích)                              | 1× denně                         |
| <b>Minimální</b><br>(riziko < 30 %) | kranium, hlava a krk, prs,<br>končetiny           | léčba až při potížích<br>metoklopramid 10–20 mg p.o./i.v.                                  | 1–4× denně                       |

**Doplňující komentář**

- emetogenita je větší u vyšší jednotlivé dávky záření a při ozáření většího objemu tkáně,
- profylakticky se antiemetikum podává před každou dávkou záření,
- při kombinaci radioterapie s chemoterapií je profylaxe podávána podle více emetogenní složky, většinou podle chemoterapie.

**Zásady léčby anticipačního zvracení**

- při již rozvinutém anticipačním zvracení má většina antiemetik, včetně inhibitorů 5-HT<sub>3</sub> receptorů, minimální nebo žádný efekt,
- doporučen je alprazolam v počáteční dávce 0,5 mg 3–4× denně, první dávka večer před podáním chemoterapie; u starých a velmi oslabených pacientů je počáteční dávkou 0,25 mg 2–3× denně,
- úspěch přináší behaviorální terapie (hypnóza aj.) s cílem postupně snížit citlivost k chemoterapii,
- nejdůležitější zásadou je předcházení akutnímu i opožděnému zvracení plně účinnou profylaxí od prvního cyklu protinádorové léčby.

**Léčba průlomového zvracení**

| Lék           | Dávka                                       | Intervaly podání |
|---------------|---------------------------------------------|------------------|
| metoklopramid | 10 mg i.v. nebo 20 mg v rychlé i.v. infuzi  | 4–6 hod.         |
| ondansetron   | 8–16 mg i.v. nebo 8–16 mg v rozpustné tabl. | jednorázově      |
| granisetron   | 1 mg i.v. nebo 2 mg p.o.                    | jednorázově      |
| haloperidol   | 1–2 mg i.v. nebo p.o.                       | 4–6 hod.         |
| dexametazon   | 12 mg i.v. nebo p.o.                        | 24 hod.          |
| prometazin    | 12,5–25 mg i.v. nebo i.v. infúze nebo p.o.  | 4 hod.           |
| alprazolam    | 0,5–1,0 mg                                  | 4–6 hod.         |
| olanzapin     | 2,5–5,0 mg                                  | 12 hod.          |

**Zásady léčby průlomového zvracení**

- léčba průlomového zvracení je obtížná a méně úspěšná než prevence nevolnosti a zvracení,
- perorální cesta podání většinou není schůdná, ale v některých případech je možná,
- léčba může vyžadovat současné podání několika léků různými cestami,
- všeobecně je doporučeno podat lék z jiné skupiny, s jiným mechanismem antiemetického účinku,
- novou možností léčby refrakterního zvracení je thiobenzodiazepin olanzapin, působící i proti opožděnému zvracení, vázaný však na předpis psychiatra,
- antiemetické léky je často nutné podat opakovaně podle stanoveného schématu,
- nemocní nereagující na konvenční antiemetickou léčbu mohou dostat kanabinoidy, např. dronabinol 5–10 mg p.o.,
- je třeba zajistit hydrataci a korigovat elektrolytové dysbalance,
- lékař by měl zhodnotit, zda průlomové zvracení nemá jinou příčinu (nádorové postižení střeva, obstrukce střeva, mozkové metastázy, elektrolytové poruchy, gastroparéza, léčba opioidy a jiné),
- 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-HT<sub>3</sub> antagonisty než v předchozím cyklu,
- do kombinace přidat anxiolytikum (alprazolam), pokud nebylo použito v předchozím cyklu,
- pokud je cíl chemoterapie paliativní nebo adjuvantní, měl by vždy být zvažován alternativní cytostatický režim s nižší emetogenitou,
- při průvodné dyspepsii je na místě zvážit léčbu blokátorem kyselé žaludeční sekrece (někteří nemocní nedokáží rozlišit nevolnost po chemoterapii od jiných dyspeptických potíží).

Literatura:

1. Grunberg S, Deuson RR, Mavros P et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 2004; 100:2261-8.
2. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5):v232-v243.
3. Ettinger DS and Pannel Members. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2012. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/).
4. Ellebaek E and Herrstedt J. Optimizing antiemetic therapy in multiple-day and multiple cycles of chemotherapy. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2008; 2:28-34.
5. Schwartzberg L, Szabo S, Gilmore J et al. Likelihood of a subsequent chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) event in patients receiving low, moderately and highly emetogenic chemotherapy (LEC, MEC, HEC). *Curr Med Res Opinion* 2011; 27:837-845.
6. Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer* 2009.
7. Tomiška M, Vorlíček J. Palonosetronum. *Remedia* 2006; 16: 57-60.
8. Tomiška M. Aprepitant. *Remedia* 2009; 19:3-8.
9. Botrel TE, Clark OA, Clark L et al. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT3R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Support Care in Cancer* 2011; 19:823-32.
10. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with broad spectrum of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double blind study. *Support Care Cancer* 2009; DOI 10.1007/s00520-009-0680-9.
11. Grunberg S, Clark-Snow RA, Koeller J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: contemporary approaches to optimal management. *Support Care Cancer* 2010; 18 (Suppl 1): S1-S10.
12. Bash E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2011; DOI 10.1200/JCO.2010.34.4614.

## 27. FARMAKOTERAPIE KOSTNÍ NÁDOROVÉ NEMOCI

### 27.1 Kostní nádorová nemoc

Kostěný skelet je jedním z nejčastějších míst nádorové diseminace. Kostní metastázy jsou zdrojem závažné morbidoty: působí bolest, omezují hybnost, snižují celkovou kvalitu života. Mohou vést k patologickým frakturám, syndromu míšní komprese a hyperkalcémii. Kromě modalit protinádorové léčby využíváme v léčbě kostních metastáz také léky ovlivňující metabolismus kostí (bone modifying agents – BMA), které jsou součástí komplexní paliativní léčby kostní nádorové choroby. Vedou k redukci komplikací nádorového postižení skeletu (tzv. skeletal related events – SRE), mezi které řadíme patologické fraktury, míšní kompresi, nutnost paliativní radioterapie, nutnost operačního řešení kostí metastázy; někdy je sem řazena i nádorová hyperkalcémie. Výše popsané klinické účinky mohou přinést delší udržení mobility a funkční zdatnosti a zlepšení celkové kvality života. Významný je vliv BMA na bolest. Sloučená analýza pacientů ze tří velkých studií, v nichž byla porovnávána léčba kyselinou zoledronovou s léčbou denosumabem, prokázala prodloužení doby do klinicky významného zhoršení bolesti ve prospěch denosumabu. Vliv užívání BMA na celkovou délku přežití je předmětem intenzivního výzkumu. Data svědčící pro vliv BMA na prodloužení celkového přežití jsou zatím k dispozici pouze pro klodronát u metastatického nádoru prostaty.

### 27.2 Léčba kostní nádorové choroby

K léčbě kostní nádorové choroby jsou v ČR registrovány tyto **BMA (bone modifying agents – léky ovlivňující metabolismus kosti)**:

- bisfosfonáty (BP):  
ibandronát (IBA), klodronát (KLO), pamidronát (PÁM) a zoledronát (ZOL)
- monoklonální protilátky:  
denosumab (DMAB)

#### Doporučené postupy u jednotlivých typů nádorů

##### 27.2.1 Karcinom prsu

Většina klinických studií srovnávala účinek jednotlivých BMA s placebem s výjimkou jedné studie srovnávající přímo DMAB a ZOL u pacientek s karcinomem prsu a jedné studie srovnávající PAM a ZOL u pacientek s pokročilým karcinomem prsu a myelomem. Další přímé srovnání jednotlivých preparátů není k dispozici.<sup>1,2</sup> BF obecně snižují u pacientek s metastatickým postižením skeletu riziko SRE o 17 %. Pokud vyloučíme z posuzovaných parametrů hyperkalcémii, dochází ke snížení ostatních SRE o 12 %. Perorální BF snižují riziko SRE o 16 %, parenterální BF o 17 %. Na základě metanalýzy Cochrane Review<sup>3</sup> je snížení relativního rizika vzniku SRE ve srovnání s placebem pro jednotlivé BF následující: ZOL: 41 %, PAM 23 %, IBA i.v.: 18 %, IBA p.o.: 14 %,  $p = \text{NS}$ ; KLO p.o.: 16 %. Statisticky významné prodloužení doby do první SRE bylo tedy prokázáno u ZOL, PAM, IBA i.v. a KLO p.o. Statisticky a klinicky významný efekt na bolest skeletu byl prokázán u všech BF. Srovnání ZOL a PAM ukazuje 20 % redukci relativního rizika SRE ve prospěch ZOL.

Monoklonální protilátka DMAB snižuje riziko SRE ve srovnání se ZOL o dalších 18 %–26 % (v závislosti na typu SRE), snižuje průměrnou kostní morbiditu o 22 %,  $p = 0,0041$ , vyžaduje přechod na silné opiáty u nižšího procenta pacientek ve srovnání se ZOL a vede ke zlepšení kvality života u vyššího procenta pacientek ve srovnání se ZOL.<sup>4,5,6</sup>

Na základě publikovaných dat mají z léčby BMA 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 BMA.

### 27.2.2 Karcinom prostaty

BMA obecně snižují riziko SRE a vedou ke zmírnění kostní bolesti. V jedné studii fáze III bylo u pacientů s karcinomem prostaty s metastázami do skeletu při podávání klodronátu v dávce 2080 mg p.o. denně současně s hormonální léčbou prokázáno ve srovnání s placebem významné prodloužení 5 letého přežití (30 % vs. 21 %).<sup>7</sup> 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.<sup>8</sup> Na základě publikovaných dat se jako nejúčinnější bisfosfonát v redukci rizika SRE u nádoru prostaty jeví ZOL.<sup>9</sup>

Monoklonální protilátka DMAB snížila v přímém srovnání se ZOL ve studii fáze III<sup>10</sup> riziko první SRE o 18 %,  $p = 0,008$  a riziko první a další SRE o 18 %,  $p = 0,008$ .

### 27.2.3 Bronchogenní karcinom

V jediné publikované studii fáze III bylo u pacientů s metastatickým postižením skeletu podáváním ZOL sníženo relativní riziko SRE o 31%. Snížení rizika se týkalo především hyperkalcémie, u ostatních SRE se jednalo o oddálení jejich nástupu.<sup>11</sup> Účinnost ostatních BF nebyla u pacientů s bronchogenním karcinomem testována.

V subanalýze pacientů s karcinomem plic ve studii fáze III s ostatními solidními nádory nebo mnohočetným myelomem bylo u denosumabu ve srovnání se ZOL prokázáno prodloužení celkového přežití o 1,2 měsíce (8,9, vs. 7,7 měsíce,  $p = 0,01$ ) a ve skupině pacientů s NSCLC o 1,4 měsíce (9,5 vs. 8,1 měsíce,  $p = 0,0104$ )

### 27.2.4 Ostatní solidní tumory

V subanalýze studie fáze III<sup>12</sup> zahrnující pacienty s jinými solidními nádory než karcinom prsu nebo prostaty<sup>13</sup> oddálila monoklonální protilátka DMAB ve srovnání se ZOL vznik první SRE o 6 měsíců (21,4 vs. 15,4 měsíce), což představuje 19 % snížení rizika první SRE ( $p = 0,034$ ). Riziko první a další SRE snížil DMAB ve srovnání se ZOL o 15 %,  $p = 0,048$ .

## 27.3 Aplikační forma

BMA jsou k dispozici ve formě tablet k perorálnímu užití (KLO, IBA) a ampulí k subkutánnímu (DMAB) nebo intravenóznímu užití (KLO, PAM, IBA, ZOL). Při dlouhodobé léčbě nádorové kostní nemoci je klíčově důležitá compliance pacientů k léčbě. Při léčbě BMA se jedná o cílovou skupinu pokročile onkologicky nemocných, kteří často trpí zažívacími potížemi různého druhu. Praktické aspekty perorální léčby (velikost tablet, užívání nalačno a povinný interval do nejbližšího jídla, stejně tak GIT nežádoucí účinky – dyspepsie a průjemy) mohou pro některé pacienty představovat závažný problém. V mezinárodních doporučených postupech je u BP upřednostňováno podání parenterální před perorální.<sup>14</sup> V současné době je již dostupný DMAB s možností subkutánní aplikace. Při léčbě hyperkalcémie je jednoznačně indikované intravenózní nebo subkutánní 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 BMA v léčbě kostní nádorové choroby uvádí tab. č. 1.

Tab. 1: Obvyklé dávkování BMA<sup>15</sup>

| BMA                            | intravenózní infuzní<br>podání                         | subkutánní<br>podání | perorální<br>podání                          |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------|
| <b>Bisfosfonáty</b>            |                                                        |                      |                                              |
| klodronát                      | 900 mg/ 4 h, každé 3–4 týdny<br>(používá se výjimečně) | –                    | 1024–2400 mg/den<br>(nejčastěji 1600 mg/den) |
| pamidronát                     | 90 mg/2 h, každé 3–4 týdny                             | –                    | –                                            |
| zoledronát                     | 4 mg/15 min, každé 3–4 týdny                           | –                    | –                                            |
| ibandronát                     | 6 mg/15 min, každé 3–4 týdny                           | –                    | 50 mg/den                                    |
| <b>Monoklonální protilátky</b> |                                                        |                      |                                              |
| denosumab                      | –                                                      | 120 mg každé 4 týdny | –                                            |

## 27.4 Nežádoucí účinky

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

### 27.4.1 Renální toxicita

#### 27.4.1.1 Bisfosfonáty

U perorálních BF klinicky významná renální toxicita nebyla popsána. Toxicita intravenózních BF závisí na druhu, dávce, rychlosti a frekvenci podání. Snížení dávky a zpomalení rychlosti aplikace snižuje akutní toxicitu, prodloužení intervalu mezi jednotlivými aplikacemi snižuje chronickou toxicitu.<sup>16</sup> U pacientek léčených IBA se významná renální toxicita nevyskytl.<sup>17</sup> Tabulka č. 2 uvádí doporučenou redukci dávek nebo úpravu rychlosti aplikace BMA při zhoršení renálních parametrů.

#### 27.4.1.2 Denosumab

Denosumab není vylučován ledvinami, proto při jeho podávání není nutné monitorovat renální funkce ani upravovat dávku v závislosti na clearance kreatininu.<sup>4,10,12</sup>

Tab. 2: Redukce dávky a rychlosti podání BP při renální dysfunkci<sup>24</sup>

| Clearance kreatininu (ml/h) | pamidronát                                | zoledronát             | ibandronát                  |
|-----------------------------|-------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| > 90                        | 90 mg/2 h                                 | 4 mg/15 min            | 6 mg/1h                     |
| 60–90                       | Prodloužit délku aplikace<br>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<br>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.

### 27.4.2 Reakce akutní fáze

Souhrnné označení „reakce akutní fáze“ zahrnuje celou řadu symptomů podobných chřipce: subfebrilie až febrilie, leukocytóza, svalová a kostní bolest, pocit únavy a vyčerpání.

Tato reakce se vyskytuje pouze po parenterálně podaných dusíkatých BF (PAM, ZOL, IBA), nejčastěji po aplikaci první dávky. Při opakovaném podání se vyskytuje výjimečně. Symptomy většinou odeznívají do 48 hod. a obvykle dobře reagují na nesteroidní antiflogistika. Frekvence tohoto syndromu je u BF v rozmezí 20–30%<sup>1</sup>, u denosumabu se vyskytl u 8,7%.<sup>18</sup>

### 27.4.3 Nežádoucí účinky na GIT

Při perorálním podání BF se mohou vyskytnout pocity břišního diskomfortu, fl atulence a průjmy, vzácněji ulcerace jícnu, žaludku a tlustého střeva. Absorpce BF je výrazně snížena při současném příjmu tekutin a potravy. Proto je nutné BF užívat nalačno, zapíjet dostatečným množstvím vody (150–250 ml) a stravu přijímat nejdříve za 30–60 minut (v závislosti na volbě preparátu). Z publikovaných studií vyplývá, že klinicky významné GIT nežádoucí účinky (především průjem) se vyskytují v 3–10% při léčbě klodronátem<sup>18</sup> a v < 7% při léčbě ibandronátem.

### 27.4.4 Osteonekróza čelisti (ONJ)

Osteonekróza čelisti jako komplikace léčby BMA 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 BMA (častější u DMAB a ZOL než u PAM) a na délce užívání BMA.<sup>20</sup> Uvedená čísla je třeba interpretovat uvážlivě vzhledem k velmi rozdílnému počtu pacientů léčených jednotlivými preparáty. Osteonekrózu čelisti je třeba považovat za nežádoucí účinek celé skupiny BMA (BF s obsahem dusíku -PAM, ZOL, IBA i monoklonální protilátky DMAB) u všech léčených pacientů je třeba dodržovat doporučená profylaktická opatření.<sup>14</sup>

### 27.4.5 Hypokalcémie

Všechny BMA mohou vést k vzniku hypokalcémie. Před zahájením léčby je třeba upravit preexistující hypokalcémii a hladinu kalcia je třeba v průběhu léčby kontrolovat. Při léčbě DMAB je riziko hypokalcémie vyšší než při léčbě ZOL.

Tab. 3: Nejčastější nežádoucí účinky BF

| preparát              | způsob podání | renální toxocita | RAF** | Dyspepsie | Průjem | ONJ*** |
|-----------------------|---------------|------------------|-------|-----------|--------|--------|
| <b>Bisfosfonáty</b>   |               |                  |       |           |        |        |
| 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      | ++     |
| <b>MAB *</b>          |               |                  |       |           |        |        |
| denosumab             | s.c.          | 0                | +     | 0         | 0      | ++     |

\*MAB – monoklonální protilátka; \*\*RAF – reakce akutní fáze; \*\*\* ONJ – osteonekróza čelisti

## 27.5 Zahájení a trvání léčby

Podání BMA by mělo být u výše uvedených typů nádorů zahájeno bezprostředně po zjištění metastatického poškození skeletu na RTG nebo CT. Riziko nových SRE je prakticky trvalé, proto se doporučuje v léčbě pokračovat i při výskytu SRE. U pacientů s pokročilým onemocněním s limitovanou prognózou přežití je třeba zvažovat, zda je redukce SRE relevantním cílem s ohledem na celkové cíle léčby a péče. Optimální délka léčby není stanovena. Ve většině klinických studií s BP byla léčba zkoumána po dobu 2 let. V individuálních případech je možné v léčbě pokračovat delší dobu. Ve studiích s denosumabem u karcinomu prsu a prostaty nebyly zaznamenány negativní bezpečnostní signály při podávání cca 5 let.<sup>21,22</sup> Rutinní vyšetřování markerů kostního metabolismu se pro hodnocení léčebné odpovědi nedoporučuje.<sup>14</sup> Ukončit léčbu je třeba při výrazném zhoršení celkového stavu.

Současně s podáváním BMA je doporučováno podávat kalcium (500 mg – 1 g/d) a vitamin D3 (400–800 IU/ den).

### Denosumab – profil léku

Denosumab je plně humánní rekombinantní monoklonální protilátka (IgG2), která inhibuje kostní resorpci cestou blokování ligandu pro receptor aktivující nukleární faktor KappaB (RANK ligand, RANKL), což je klíčový mediátor funkce, formace a přežívání osteoklastů. Přípravek je v Evropské Unii registrován v indikaci prevence kostních příhod u dospělých s metastázami solidních nádorů do kosti a pro léčbu osteoporózy u žen po menopauze a k terapii poškození kosti v důsledku protinádorové léčby (CTIBL-cancer treatment induced bone loss) u mužů s karcinomem prostaty, kteří jsou léčeni androgen deprivací terapií. Účinnost v prevenci SRE (skeletal related events) byla prokázána ve 3 mezinárodních studiích (celkem více než 5700 pacientů) u pacientů s metastatickým nádorem prostaty a prsu a dalšími solidními nádory.<sup>2,10,12</sup> Subkutánně podávaný denosumab (120 mg po 4 týdnech) prokázal vyšší účinnost s intravenózním zoledronátem (4 mg po 4 týdnech) při srovnání času do první SRE. Dvě studie f. III u pacientů s nádorem prostaty a prsu prokázaly lepší účinnost (superioritu) denosumabu ve srovnání se zoledronátem v době do nástupu první SRE a dalších SRE v průběhu studie. Další indikací denosumabu je osteoporóza a tzv. CTIBL (cancer treatment induced bone loss – poškození kosti v důsledku protinádorové léčby). V léčbě osteoporózy vede podávání denosumabu k redukci rizika vertebrálních i nevertebrálních fraktur stejně jako fraktur krčku kosti stehenní, což bylo prokázáno ve velké multicentrické studii proti placebo (studie FREEDOM). Stejně tak terapie denosumabem vede k signifikantnímu nárůstu BMD ve srovnání s účinnou látkou (studie DECIDE a STAND). U pacientů s karcinomem prostaty léčených androgen deprivací terapií vedlo podávání denosumabu k redukci rizika patologických fraktur. Denosumab je v této indikaci podáván parenterálně, jednou za 6 měsíců v dávce 60 mg subkutánní injekcí, což může vést ke zvýšení adherence k léčbě osteoporózy ve srovnání s ostatními léky. Denosumab je v Evropské Unii (EMA) registrován v indikaci léčby kostní nádorové nemoci u dospělých pacientů se solidními nádory a pro léčbu osteoporózy u žen po menopauze a k terapii poškození kosti (CTIBL) u mužů s karcinomem prostaty, kteří jsou léčeni androgen deprivací terapií.

**O úhradě denosumabu (XGEVA) z veřejného zdravotního pojištění bylo rozhodnuto k 1. 2. 2013.**

#### 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. Stopeck, A.T., Lipton, A., Body, J.J., Steger, G.G., Tonkin, K., De Boer, R.H. et al. (2010a) Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 28: 5132-5139.
3. Pavlakis, N., Schmidt, R., Stocker, M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Jul 20; (3), 1-9.
4. Stopeck A, de Boer R, Fujiwara Y, et al. SABCS 2009: abstract 1877 and oral presentation.
5. Cleeland CS, Patrick DL, Fallowfield L, et al. SABCS 2010: abstract P1-13-01 and poster presentation.
6. Fallowfield L, Patrick D, Body JJ, et al. ASCO 2010: abstract 1025 and poster presentation.
7. Dearnaley, D.P., Mason, M.D., 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.

8. 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.
9. Yuen, K.K., Shelley, M., Sze, W.M. et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Oct 18; (4), 4-19.
10. Fizazi, K., Carducci, M., Smith, M., Damiao, R., Brown, J., Karsh, L. et al. (2011) Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. *Lancet* 377: 813-822.
11. Rosen, L.S., Gordon, D., Tchekmedyian, S. et al. Long term 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.
12. Henry, D.H., Costa, L., Goldwasser, F., Hirsh, V., Hungria, V., Prausova, J. et al. (2011) Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29: 1125-1132.
13. Henry DH, von Moos R, Hungria V, et al. ASCO 2010: abstract 9133 and poster presentation.
14. Evropský úhel pohledu představuje doporučení 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.
15. Volně podle Body, J.J. Bisphosphonates for malignancy related bone disease: current status, future developments, *Support Care Cancer* 2006;14:408-418 a podle SPC jednotlivých preparátů.
16. Diel, I.J., Bergner, M.D., Grotz, K.A. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol* 2007; 5: 475-482.
17. Bell, R., Diel, I.J., Body, J.J. et al. Renal safety of ibandronate in patients with bone metastases from breast cancer: phase III trial results. *Eur J Cancer Suppl* 2004; 2: 132.
18. Paterson, A.H, Powls, T. J., McCloskey, E.. et al. Double blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from Breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 59-65.
19. Body, J.J., Diel, I.L. et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in Breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo controlled phase III studies. *Br J Cancer*; 90: 1133-1137.
20. Durie, B.M.G., Katz, M., Crowley, J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Eng J Med* 2005; 23: 8580-8587.
21. Stopeck AT, Lipton A, Martín M, et al. SABCS 2011: abstract P3-16-07 and poster presentation.
22. Fizazi K et al : Denosumab in patients with metastatic prostate cancer previously treated with denosumab or zoledronic acid: 2-year open-label extension phase results from the pivotal phase 3 study , abstract and poster, ESMO 2012.
23. Volně podle Moos, R. Bisphosphonates treatment recommendation for oncologists. *Th Oncologist* 2005;100 (supl 1): 19-24. Dále dle SPC jednotlivých preparátů.
24. Cleeland CS, Patrick DL, Fallowfield L, et al. Effects of denosumab vs zoledronic acid (ZA) on pain in patients (pts) with advanced cancer and bone metastases: an integrated analysis of 3 pivotal trials. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 8), viii380.

## Vybrané klinické studie

| Název Autor                                                                                                                                                        | Typ studie                                                         | Indikace                                                                                                                        | Schéma studie                                                          | N    | Četnost SRE                                                             | % pac. s $\geq 1$ SRE                                           | Čas do vzniku SRE                                                                                                                           | Multiple- event analýza                                                                                                                                     | Analget. účinek                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kyselina zoledronová u karcinomu prsu<br><i>Kohn<br/>JCO 2005</i>                                                                                                  | Random. multicentrická dvojité slepé, placebem kontrolovaná        | Karcinom prsu s meta do kostí                                                                                                   | zoledronát 4 mg vs placebo                                             | 228  | Zol ↓ výskyt SRE v 1. roce o 39 %<br>[HR = 0,61; p = 0,027]             | Zol ↓ o 20 %<br>(29,8% vs 49,6%; p = 0,003)                     | Zol NA vs 364 dní u plac.; p = 0,007                                                                                                        | Zol ↓ SRE o 41 %;<br>[HR = 0,59; p = 0,027]                                                                                                                 | Zol ↓ BPI ve všech měřených obdobích<br>p < 0,05                                                                              |
| Srovnání kyseliny zoledronové a pamidronátu<br><i>Rosen LS, Cancer 2003 (studie 010)</i>                                                                           | Studie f. III, random. multicentrická, dvojité slepé               | Karcinom prsu, mnohočet. myelom                                                                                                 | zoledronát 4 mg vs pamidronát 90mg                                     | 1130 | Zol ↓ celkový roční výskyt SRE o 25 %<br>p = 0,084                      | Zol celkově ↓ o 51 % vs pam 47 %; (SRE kromě hyperCa p = 0,047) | Celkově podobně Zol 376 dní vs pam 356 dní, p = 0,151<br>Zol oddálil SRE u pacientek s karcinomem prsu a HR+; 415 dní vs 370 dní; p = 0,047 | Zol oproti pam ↓ SRE:<br>Celkem o 16 %, p = 0,03<br>U pacientek s karcinomem prsu o 20%, p = 0,025<br>U pacientek s karcinomem prsu a HR+ o 30 %, p = 0,009 | NE                                                                                                                            |
| Kyselina zoledronová u metastatického hormon refrakterního karcinomu prostaty<br><i>Saad F, J Nat Cancer Institute 2004 (studie 039)</i>                           | Studie f. III, random. multicentrická 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<br>HR = 0,67; p = 0,009                                                                                      | Zol oproti placebu ↓ SRE o 36%<br>HR = 0,64; p = 0,002                                                                                                      | 18 měsíců:<br>0,58 vs 0,95<br>p = 0,075<br>21 měsíců:<br>0,56 vs 1,07<br>p = 0,014<br>24 měsíců:<br>0,58 vs 1,05<br>p = 0,024 |
| Kyselina zoledronová vs placebo v léčbě kostních metastáz u ca plic a jiných solidních nádorů<br><i>Rosen LS, JCO 2003 (studie 011)</i>                            | Studie f. III, random. multicentrická 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%<br>HR = 0,732; p = 0,017                                                                                                     | NE                                                                                                                            |
| Orální klodronát u metastatického karcinomu prostaty: vliv na celkové přežití. Analýza studie MRC PR05 (1994-1998)<br><i>Dearnaley 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<br>Souběžně s hormonální léčbou | 311  | 5-leté přežití OS: Klodronát: 30%<br>Placebo: 21%<br>(HR=0,77, p=0,032) |                                                                 |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                             |                                                                                                                               |

## Vybrané klinické studie- pokračování

| Název Autor                                                                                                                                         | Typ studie                                                                                                                       | Indikace                                                                                                      | Schéma studie                                                                        | N    | Četnost SRE | % pac. s $\geq 1$ SRE                        | Čas do vzniku SRE                                                                                                                                                                                                                    | Multiple- event analýza                                                                                                                                                  | Analget. účinek                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Denosumab versus kyselina zoledronová u pokročilého karcinomu prsu<br>A.T. Štöpeck<br>JCO 2010                                                      | Randomizovaná, multicentrická, dvojité zaslepená, dvojité maskovaná* studie fáze III s aktivním komparátorem                     | Pokročilý karcinom prsu s kostními metastázami                                                                | denosumab 120 mg s.c. + placebo i.v. Q4W vs. placebo s.c. + zoledronát 4 mg i.v. Q4W | 2046 |             | DMAB ↓ o 15,9 % (ZOL 36,5 % vs. DMAB 30,7 %) | Medián u DMAB nebyl dosažen vs. 26,4 měsíce u ZOL; Denosumab oddálil 1. SRE vs. ZOL o 18 % [HR = 0,82; p=0,01 pro superioritu]**                                                                                                     | DMAB ↓ riziko mnohočetných SRE vs. ZOL o 23 % [RR = 0,77; p=0,001]                                                                                                       | Doba do zhoršení bolesti*** u DMAB oddálena o 3,9 měsíce (9,7 vs. 5,8 měs, HR = 0,78; p = 0,0024) |
| Denosumab versus kyselina zoledronová u kastrčně rezistentního karcinomu prostaty<br>K. Fizazi<br>Lancet 2011                                       | Randomizovaná, multicentrická, dvojité zaslepená, dvojité maskovaná* studie fáze III s aktivním komparátorem                     | Karcinom prostaty s kostními metastázami                                                                      | denosumab 120 mg s.c. + placebo i.v. Q4W vs. placebo s.c. + zoledronát 4 mg i.v. Q4W | 1904 |             |                                              | Medián u DMAB 20,7 vs. 17,1 měsíce u ZOL; Denosumab oddálil 1. SRE vs. ZOL o 18 % [HR = 0,82; p=0,008 pro superioritu]**                                                                                                             | DMAB ↓ riziko mnohočetných SRE vs. ZOL o 18 % [RR = 0,82; p=0,008]                                                                                                       |                                                                                                   |
| Denosumab versus kyselina zoledronová u solidních nádorů (s výjimkou karcinomu prsu a prostaty) nebo mnohočetného myelomu<br>D.H. Henry<br>JCO 2011 | Randomizovaná, multicentrická, dvojité zaslepená, dvojité maskovaná* studie fáze III s aktivním komparátorem                     | Pacienti s kostními metastázami u solidních nádorů (kromě karcinomu prsu nebo prostaty), mnohočetného myelomu | denosumab 120 mg s.c. + placebo i.v. Q4W vs. placebo s.c. + zoledronát 4 mg i.v. Q4W | 1776 |             | DMAB ↓ o 13,5 % (ZOL 36,3 % vs. DMAB 31,4 %) | Medián u DMAB 20,6 vs. 16,3 měsíce u ZOL; Denosumab oddálil 1. SRE vs. ZOL o 16 % [HR = 0,84; p=0,06 pro superioritu]** subanalýza jen solidních nádorů: DMAB 21,4 měs. vs. 15,4 měs. = oddálení 1. SRE o 19 % [HR = 0,81; p= 0,034] | DMAB ↓ riziko mnohočetných SRE vs. ZOL o 10 % [RR = 0,90; p= 0,14] subanalýza jen solidních nádorů: DMAB ↓ riziko mnohočetných SRE vs. ZOL o 15 % [RR = 0,85; p = 0,048] |                                                                                                   |
|                                                                                                                                                     | Integrovaná analýza tří randomizovaných, dvojité zaslepených, dvojité maskovaných studií fáze III s aktivním komparátorem Lipton | Kostní metastázy u solidních nádorů nebo mnohočetného myelomu                                                 | denosumab 120 mg s.c. + placebo i.v. Q4W vs. placebo s.c. + zoledronát 4 mg i.v. Q4W | 5723 |             |                                              | Medián u DMAB 27,7 vs. 19,4 měsíce u ZOL; Denosumab oddálil 1. SRE vs. ZOL o 17 % [HR = 0,83; p < 0,001 pro superioritu]                                                                                                             | DMAB ↓ riziko mnohočetných SRE vs. ZOL o 18 % [RR = 0,82; p < 0,001]                                                                                                     | Doba do zhoršení bolesti*** u DMAB oddálena o 55 dní (198 vs. 143 dní, HR = 0,83; p = 0,0002)     |

\* zaslepen nejen přípravek, ale i cesta podání (s.c. vs. i.v.)

\*\* pro noninferioritu:  $p < 0,001$  u karcinomu prsu,  $p = 0,0002$  u karcinomu prostaty,  $p = 0,0007$  u ostatních solidních nádorů n. mnohočetného myelomu\*\*\* klinicky významné zhoršení bolesti =  $> 4$  body BPI (Brief Pain Inventory) u pacientek bez bolesti nebo jen s mírnou bolestí při vstupu do studie

## 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<br>(léčba bolesti, deprese, zácpy, anorexie) | lékař-onkolog                                                                |
| 2      | dietní rada<br>(edukace pacienta, výživná strava)                                     | nutriční terapeut (NT)<br>částečně lékař-onkolog, tištěné materiály          |
| 3      | perorální nutriční suplementy<br>(sipping)                                            | lékař-držitel licence F016 (úhrada ZP)<br>onkolog nebo NT (úhrada pacientem) |
| 4      | umělá klinická výživa<br>(enterální výživa, parenterální výživa)                      | lékař-nutriční specialista (úhrada ZP)                                       |

Od 1. 7. 2013 má onkolog možnost předepsat na recept specifické přípravky tekuté výživy pro sipping s částečnou úhradou zdravotní pojišťovny, za přesně stanovených podmínek:

- 1) Pouze specifické přípravky obohacené o omega-3 polynenasycené mastné kyseliny.
- 2) Na dobu maximálně 4 týdnů.

- 3) V množství obsahujícím maximálně 600 kcal/den (většinou 2 balení, nebo 3× 125 ml).
- 4) Podmínkou je dokumentace nutričního rizika (2–4 body podle „Dotazníku hodnocení nutričního rizika“ PSNPO), uložená v dokumentaci pacienta.

Předpis se zatím týká pouze přípravků referenční skupiny SÚKL 108/9, které mají složení doporučené pro onkologické pacienty. Jedním z cílů předpisu výživy onkologem je možnost překlenout dobu do vyšetření pacienta v nutriční ambulanci, jiným cílem je krátkodobá nutriční podpora při přechodném poklesu příjmu stravy.

„Dotazník hodnocení nutričního rizika“ PSNPO (Pracovní skupina nutriční péče v onkologii při ČOS) je ke stažení na stránkách ČOS, [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz), v sekci Pro odborníky – Důležité – Nutriční péče – Materiály pro praxi ke stažení.

Mezi těmito „Materiály pro praxi ke stažení“ jsou i edukační materiály pro pacienty, které je vhodné nemocným vydávat spolu s receptem:

1) Tekutá výživa pro onkologického pacienta. Sipping.

2) Výživná strava pro onkologického pacienta.

**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 3denního záznamu stravy ve vybraných případech  
sestavení individuálního jídelníčku ve vybraných případech  
kontrola efektu edukace při další návštěvě nemocného

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

#### **Indikace k nutriční podpoře přípravky umělé klinické výživy**

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

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

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

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

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

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

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

Tab. 6: Zásady nutriční podpory v období paliativní léčby

individuální přístup  
pacient souhlasí s navrhovanou nutriční podporou nebo si ji přeje  
cílem může být zmírnění úbytku tělesné hmotnosti a zmírnění ztráty výkonnosti

### Formy nutriční podpory onkologických nemocných

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

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

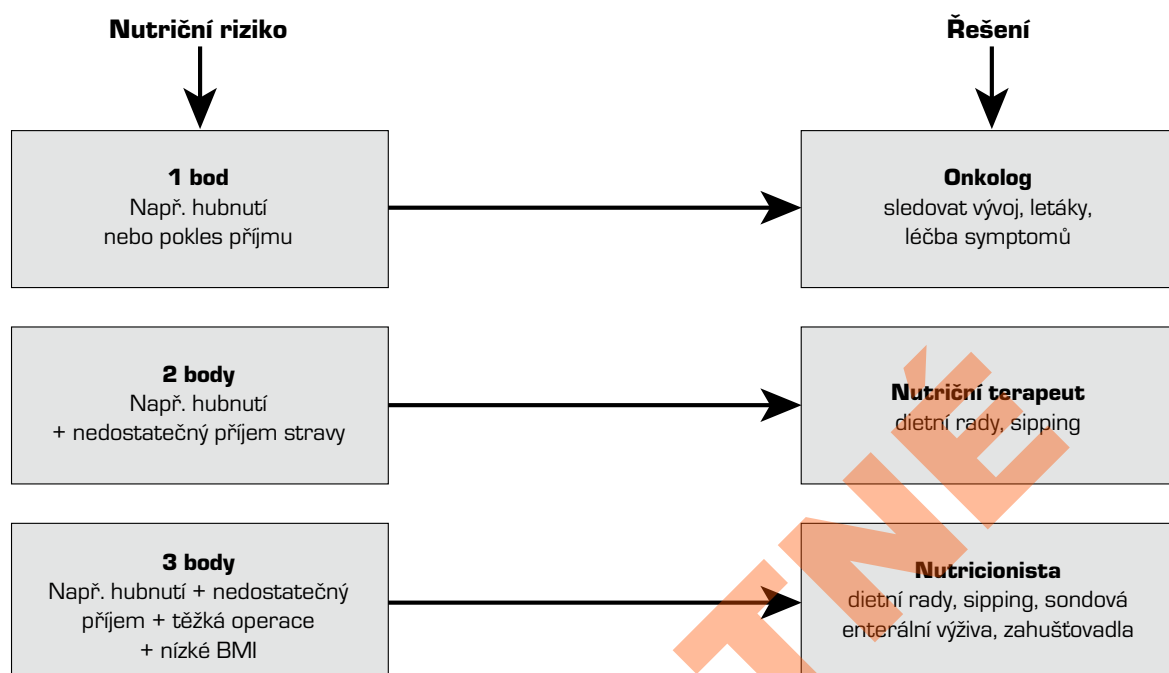
### Minimální standard nutriční péče v onkologii

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

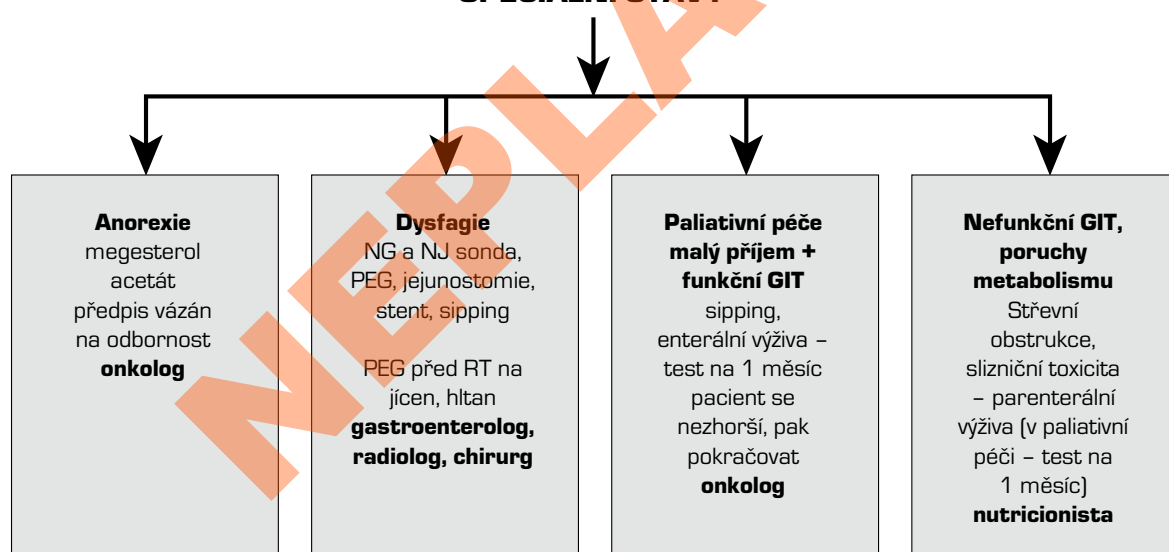
### Měřené výstupy nutriční podpory

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

# DOPORUČENÝ POSTUP ŘEŠENÍ NUTRIČNÍCH RIZIK



## SPECIÁLNÍ STAVY



## 29. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU HEMATOLOGICKÝCH TOXICIT

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

#### Úvod

Příčina anémie u onkologicky nemocných je multifaktoriální. 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

Před zahájením léčby anémie je nezbytné vyhodnocení klinické symptomatologie a současně se vyskytujících komorbidit s cílem určit, zda stav pacienta a/nebo závažnost anémie vyžadují její rychlou korekci krevní transfúzí. Pro léčbu symptomatické mírné až střední anémie pacientů s maligním onemocněním nemyeloidního typu, kteří podstupují chemoterapii, jsou v současnosti jako alternativa krevních převodů k dispozici ESP. V posledních letech došlo na základě systematického zhodnocení přínosu a rizik spojených s podáním ESP k výraznému zúžení indikace k jejich podání.

Přestože poslední metaanalýza studií s ESP neprokázala statisticky významný vliv na progresi nádoru a zvýšení mortality nemocných (7), zůstávají kritéria bezpečného podávání ESP na základě výsledků jednotlivých studií posuzujících mortalitu a progresi nemoci při léčbě ESP, ve shodě s doporučeními ASCO/ASH, EORTC, NCCN a EMA, velmi opatrná:

1. ESP by měly být zvažovány pouze u pacientů s nemyeloidními malignitami léčených chemoterapií.
2. ESP by neměly být podávány pacientům léčeným radioterapií.
3. ESP by měly být podávány nemocným s cílem snížit počet krevních převodů a zlepšit kvalitu života.
4. Racionální je ESP podávat onkologickým pacientům s Hb < 90–100 g/dl, a nebo anemií symptomatickou.
5. Cílová hladina HB by neměla přesáhnout 120 g/l.
6. Léčba by měla probíhat za p.o. nebo i.v. suplementace železa s kontrolou saturace transferinu (ferritin může být ovlivněn základní chorobou).
7. V průběhu léčby by měl lékař pamatovat na riziko TEN –tromboembolické nemoci (klinický a laboratorní obraz hluboké žilní trombózy).
8. Pokud je léčba ESP zahájena, měla by být podávána nejnižší účinná dávka, jež zabrání nutnosti podávání krevních převodů. Léčba by měla být ukončena u pacientů bez jednoznačné léčebné odpovědi po 6 týdnech.
9. Léčebná odpověď by měla být v závislosti na zvoleném přípravku pravidelně kontrolována po 4 až 6 týdnech léčby.

Před nasazením ESP by měl být pacient náležitě poučen o přínosech a rizicích ESP a podání krevních převodů a konečné léčebné rozhodnutí by mělo vycházet z pacientovy preference.

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

### 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.  $\text{Potřebná dávka Fe (mg)} = (150 - \text{pacientův Hb g/l}) \times \text{tělesná hmotnost (kg)} \times 3$ .

#### 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](http://www.nccn.org)
3. Buliková A. Anémie z poruchy syntézy hemu. In: Penka M, Buliková A, Matýšková J., et al. Hematologie I - neoplogická hematologie. Grada 2001, 1. vydání, 201 stran, str. 18-19.
4. Rizzo, D., J., Brouwers, M., Hurley, P. et al. ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients with Cancer. *JCO*, 28(33), 2010. str. 4996-5010.
5. Kleinová J. Anémie onkologicky nemocného. *Interní medicína pro praxi*, 2011;13(Suppl.C), str. C20-C26.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Cancer and Chemotherapy Induced Anemia, V.2.2012. Dostupné z: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/anemia.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anemia.pdf).
7. Aapro M, Jelkmann W, Constantinescu SN, Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *Br J Cancer*. 2012 ;106(7):1249-58.

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

- I) Febrilní neutropenie je definována jako stav, kdy dochází ke vzniku teploty a/nebo jiných známek infekce v době poklesu počtu neutrofilů v periferní krvi pod  $0,5 \times 10^9/l$  (nebo  $1,0 \times 10^9/l$  s předpokladem dalšího poklesu). Teplotou se rozumí vzestup tělesné teploty na nejméně  $38,3^\circ\text{C}$  (orální teplota); nebo teplota  $38^\circ\text{C}$  a vyšší, přetrvávající déle než 1 hodinu; nebo vzestup teploty na nejméně  $38^\circ\text{C}$  dvakrát během 24 hodin.
- II) Snížení relativní intenzity dávky (RDI) chemoterapie. Ke snížení RDI dochází v důsledku redukce intenzity dávky chemoterapie (i jednotlivých cytostatik) a/nebo prodloužení intervalů mezi jednotlivými aplikacemi chemoterapie oproti původnímu plánu. Intenzita dávky =  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{týden}$ , relativní intenzita (%) je poměr mezi dosaženou (skutečnou) intenzitou dávky a plánovanou intenzitou dávky.

### 29.2.1 Použití G-CSF v profylaxi a léčbě febrilní neutropenie

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

### 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 celková incidence FN významně snížena. Relativní riziko vzniku FN u pacientů, jenž měli v primární profylaxi G-CSF, je oproti kontrolní skupině nižší, a pohybuje se nejčastěji v rozmezí 0,43 až 0,67. S tím souvisí i omezení nutnosti hospitalizace pacienta, aplikace empirické antibiotické léčby a další podpůrné léčby a v neposlední řadě i vznik život ohrožujících komplikací. Na straně druhé není rutinní použití G-CSF za účelem primární profylaxe FN opodstatněné, a to z několika důvodů: a) většina běžně používaných chemoterapeutických režimů není spojena s vyšším rizikem vzniku FN než 20 %, b) riziko vzniku FN je možné individualizovat na základě rizikových faktorů, c) finanční náklady spjaté s použitím G-CSF.

Vznik konkurenčního prostředí na trhu s G-CSF, který nastal v souvislosti s příchodem G-CSF v podobě tzv. biosimilars (podobných biologických přípravků), vede k významné redukci finančních nákladů na tuto podpůrnou léčbu.

#### Rizikové faktory vzniku febrilní neutropenie:

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

Obecně platí, že primární profylaxe FN pomocí G-CSF je doporučena pro pacienty mající zvýšené riziko vzniku FN, případně i riziko komplikací jejího průběhu, u kterých je plánována léčba s vysokou incidencí FN a/nebo neutropenie G4. Jedná se například o dávkově-denzní režimy, nebo i „standardní“ režimy s incidencí FN  $\geq 20\%$  (nebo neutropenie G4  $\geq 70\%$  – režimy, kde není známé riziko FN). Naopak primární profylaxe FN pomocí G-CSF se nedoporučuje u nerizikových pacientů nebo při aplikaci chemoterapie s nízkým výskytem FN. Odkaz na podrobný seznam chemoterapeutických režimů s údaji o incidenci FN a neutropenie G3 a G4 naleznete na konci této kapitoly v seznamu literatury. Při rozhodování o zahájení primární profylaxe FN je nezbytné hodnotit všechny rizikové faktory. S ohledem na cíl a možnosti onkologické léčby je racionálním řešením využít v primární profylaxi neutropenie u paliativní léčby, zejména klade-li si za cíl pouze zmírnit symptomy nemoci, i jiné prostředky, např. redukci dávky chemoterapie nebo její odklad, použití jiného chemoterapeutického režimu s ekvivalentní protinádorovou účinností, ale s nižším rizikem vzniku FN.

**Rizikové faktory vzniku febrilní neutropenie:****a. související s protinádorovou léčbou:**

- myelotoxické chemoterapeutické režimy vedoucí k nadiru neutrofilů  $< 0,5 \times 10^9/l$  a k délce trvání neutropenie G4  $> 5$  dní (pravděpodobnost vzniku teploty stoupá o přibližně 10 % s každým dnem, kdy je hodnota neutrofilů  $< 0,5 \times 10^9/l$ ),
- předpokládaný pokles neutrofilů  $< 0,1 \times 10^9/l$ ,
- samostatným rizikovým faktorem je nadir neutrofilů  $< 0,25 \times 10^9/l$  a lymfocytů  $< 0,7 \times 10^9/l$ ,
- konkomitantní radioterapie,
- závažné poškození slizničních a kožních bariér (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  $\geq 65$  let,
- přítomnost otevřené rány, dočasných katetrů a/nebo akutní infekce,
- sepse/závažná infekce v období uplynulých 4 týdnů,
- vznik FN v průběhu hospitalizace,
- nedostatečná compliance pacienta.

**29.2.3 Sekundární profylaxe febrilní neutropenie**

Proběhlá epizoda FN je samostatným rizikovým faktorem k výskytu dalších epizod FN v průběhu dané chemoterapie. S novou epizodou FN se zvyšuje i pravděpodobnost vzniku komplikací jejího průběhu, včetně dalšího prodloužení intervalů mezi jednotlivými aplikacemi chemoterapie a/nebo redukce intenzity dávky chemoterapie. Obecně platí doporučení použít G-CSF k sekundární profylaxi FN v případě kurativní léčby nebo paliativní léčby prokazatelně prodlužující celkové přežití pacientů nebo dobu do progresu onemocnění. U paliativní léčby by mělo použití G-CSF předcházet 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 alternativním řešením využít v sekundární profylaxi FN u paliativní léčby redukcí dávky chemoterapie nebo její změnu za režim s nižší myelotoxicitou. Toto řešení je primárně voleno u paliativní chemoterapie, která si klade za cíl pouze zmírnit symptomy nemoci.

**29.2.4 Léčba febrilní neutropenie**

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

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

- multiorgánovým 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 ( $\geq 10$  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  $\geq 65$  let,
- vznik FN v průběhu hospitalizace,
- přítomnost otevřené rány, dočasných katetrů a/nebo akutní infekce,
- závažné poškození slizničních bariér (toxicity G3 a G4),
- nedostatečná compliance,
- renální selhání,
- hemodynamická nestabilita (hypotenze, arytmie),
- krvácení, DIC.

**Poznámka:**

*Pokud febrilní neutropenie vznikne v době profylaktického podávání G-CSF, pak je-li podáván filgrastim pokračuje se dál v jeho aplikaci, pokud byl profylakticky použit pegfilgrastim, další G-CSF se již neaplikují.*

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

Použití G-CSF v primární i sekundární profylaxi redukce RDI je racionální v případě protinádorové léčby s kurativním záměrem, a to pouze u těch diagnóz a/nebo chemoterapeutických režimů, kde již byla prokázána závislost mezi výsledkem léčby (délkou OS – celkové přežití, DFS – čas do 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.

### 29.2.6 Dávkování a způsob podání přípravků G-CSF

Výběr přípravku faktoru G-CSF závisí na rozhodnutí lékaře. V případě biosimilars byla u všech registrovaných přípravků (Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim®, Zarzio®) prokázána stejná biologická účinnost a zaměnitelnost s originálním přípravkem.

Filgrastim (originální přípravek Neupogen®) a biosimilars G-CSF: 0,5 MIU (5  $\mu$ g)/kg/den. Z důvodů růstové stimulace myeloidních buněk by první dávka filgrastimu neměla být podána v rozmezí 24 hodin před a 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. Filgrastim může být podáván denně, upřednostňována je aplikace podkožní injekcí. Denní podávání filgrastimu by mělo pokračovat až do doby, než byla překonána nejnížší očekávaná hranice množství (nadir) neutrofilů a než se jejich počet vrátil zpět do normálního rozmezí. Pegfilgrastim (Neulasta®): 6 mg/cykus chemoterapie. U osob s hmotností 45 kg a vyšší je doporučena jednorázová podkožní aplikace pegfilgrastimu 6 mg na jeden cyklus chemoterapie. Pegfilgrastim by neměl být podán dříve než za 24 hodin po cytotoxické chemoterapii a zároveň ne později než 14 před zahájením dalšího cyklu léčby. Jeho použití je tak vhodnější u chemoterapie s 3 týdenními cykly.

### 29.2.7 Nežádoucí účinky a kontraindikace použití G-CSF

Nejčastějším nežádoucím účinkem, který byl pozorován v souvislosti s podáváním doporučených dávek G-CSF byly bolesti pohybového systému mírné až střední intenzity. Tyto bolesti lze obvykle potlačit běžnými analgetiky. G-CSF nesmí být podávány pacientům se známou přecitlivělostí na účinnou nebo na kterouko-

li 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. Použití filgrastimu a pegfilgrastimu není u těchto indikováno.

### Souhrn doporučení:

1. Febrilní neutropenie je závažná komplikace onkologické léčby, vyžadující prevenci a léčbu.
2. V prevenci je pegfilgrastim účinnější než filgrastim.
3. Je možné definovat úzkou skupinu pacientů, u nichž je indikován v primární prevenci pegfilgrastim.

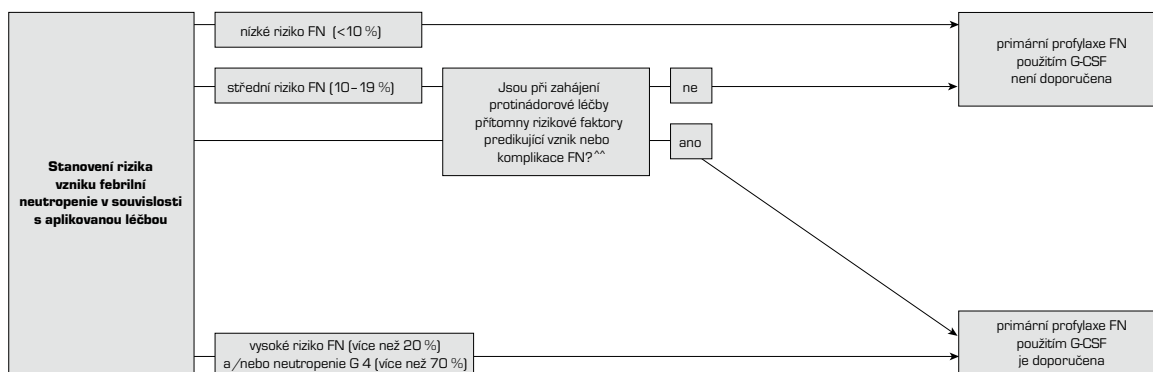
### Kritériem pro její určení je:

**diagnóza** (lymfomy, testikulární nádory, karcinom prsu, sarkomy a nádory dětského věku v dospělosti),  
zvolená **protinádorová terapie** (riziko FN  $\geq 20\%$ ),

**rizikové faktory** (věk  $\geq 65$  let, komorbidita, infekce, nezhojená rána, špatná spolupráce, ambulantní podání rizikových režimů atp.)

### Literatura:

1. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011 ;47(1):8-32.
2. Smith T, Khatcheressian J. et al. Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2006;24: 4451-4458.
3. Klastersky J, Awada A. Prevention of febrile neutropenia in chemotherapy-treated cancer patients: Pegylated versus standard myeloid colony stimulating factors. Do we have a choice? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;78(1):17-23.
4. Choi CW, et al. Early lymphopenia as a risk factor for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Am J Hematol*. 2003;73(4):263-6.
5. Tomáška 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.1.2011. Dostupné z: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloid\\_growth.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf).
10. Doporučený postup léčby febrilní neutropenie v Masarykově onkologickém ústavu v Brně. <http://www.mou.cz/file.html?id=103>.
11. Projekt DIOS: Hodnocení zdravotních technologií (HTA) v onkologii - intenzita dávky chemoterapie. <http://dios.registry.cz>.
12. Doorduijn JK, Buijt I, van der Holt B, et al. Economic evaluation of prophylactic granulocyte colony stimulating factor during chemotherapy in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2004 Sep;89(9):1109-17.
13. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, 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.
14. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2011 Sep 23;11:404.

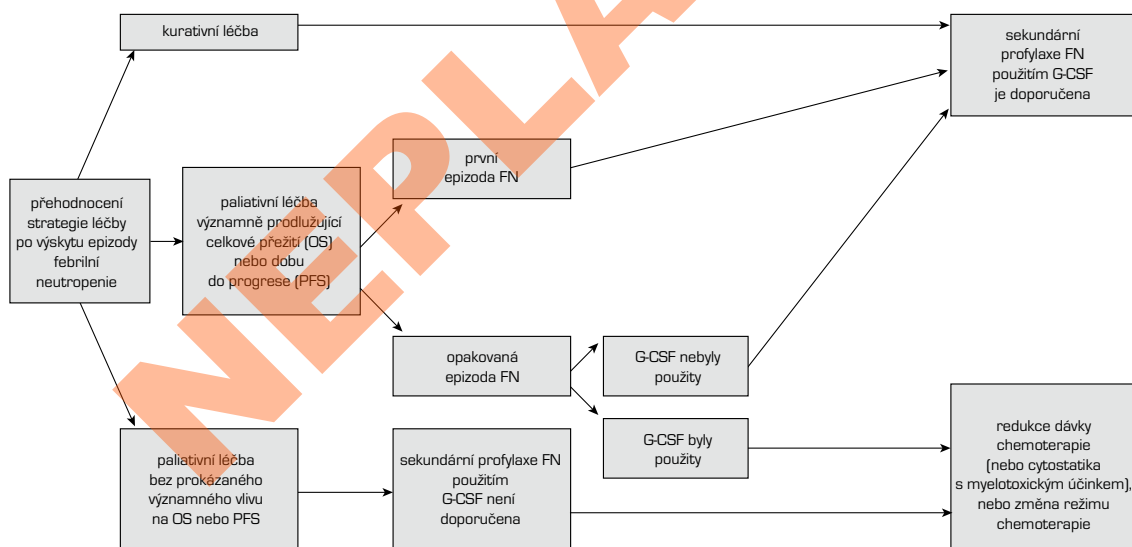
**DOPORUČENÍ PRO PRIMÁRNÍ PROFYLAXI FEBRILNÍ NEUTROPENIE RŮSTOVÝMI FAKTORY MYELOPOÉZY (G-CSF)****POZNÁMKY:**

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

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

CÍL PROTINÁDOROVÉ LÉČBY

DOPORUČENÍ PRO SEKUNDÁRNÍ PROFYLAXI FN



|                |                                                                                      |                                                                                          |                                                   |       |                                                                                                                                                  |        |                                                                |                              |             |                  |                 |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------|------------------|-----------------|
| Crawford       | multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie f.III | filgrastim d.4-17 vs. placebo; podání 24 h po CT                                         | SCLC limited nebo extensive disease, PS 0-2       | 211   | CDE:cyklofosamid 1000 mg/m <sup>2</sup> - d1, doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> - d1, etoposid 120 mg/m <sup>2</sup> d1-3                         | ≥ 40%  | incidence FN                                                   | 40% vs. 77%                  | 28% vs. 57% | p<0,001          | p<0,001         |
| Trillet-Lenoir | randomizovaná dvojité zaslepená studie f.III                                         | G-CSF d.4-17 vs. placebo; filgrastim230 µg/m <sup>2</sup>                                | SCLC                                              | 130   | CDE                                                                                                                                              | ≥ 40%  | incidence FN                                                   | 26 vs. 53%                   | 20 vs. 41%  | p<0,002          | p<0,012         |
| Vogel          | multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie f.III | pegF vs. placebo; pegfilgrastim 6mg d.2                                                  | karcinom prsu: st.IV 62% pac., PS 0-2             | 928   | docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> Q3W                                                                                                              | 10–20% | incidence FN                                                   | 1 vs. 17%                    |             | p<0,001          |                 |
| Timmer-Bonte   | multicentrická, randomizovaná studie f.III                                           | G-CSF+ATB vs. ATB;G-CSF 300 µg/d (<75kg) nebo 480 µg/d (>75kg) d.4-13                    | SCLC : limitované n. extenzivní onemocnění, PS0-3 | 175   | CDE                                                                                                                                              | 29-53% | incidence FN v cyklu 1                                         | 18 vs. 32%                   | 10 vs. 24%  | RR=0,57          | RR=0,47; p=0,01 |
| Gatzemeier     | multicentrická randomizovaná studie f.III                                            | lenograstim vs. placebo; lenograstim 150µg/d; d4-13                                      | SCLC                                              | 280   | ACE                                                                                                                                              | 24-32% | odpověď neutrofilů, incidence infekcí, odklad a redukce dávky  |                              |             |                  |                 |
| Gisselbrecht   | multicentrická, prospektivní, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie f. III     | lenograstim vs. placebo; lenograstim 5µg/kg/d; d 6-13                                    | NHL: intermediární nebo pokročilé stádium, PS 2-4 | 162   | ACVB: doxorubicin 75mg/m <sup>2</sup> d.1, cyklofosamid 1200 mg/m <sup>2</sup> d.2, vindesin 2mg/m <sup>2</sup> d.1 a 5, bleomycin 10 mg d.1 a 5 | 82,50% | incidence neutropenie a infekcí                                |                              |             |                  |                 |
| Fossá          | prospektivní randomizovaná, kontrolovaná studie f.III                                | filgrastim vs. bez G-CSF; filgrastim 5µg/kg/d; d.3-9 nebo 6-19                           | nádory ze zárodečných buněk, stádium 4            | 259   | BEP/EP;BOPVIP-B                                                                                                                                  | 10-46% | dávková intenzita, toxicita                                    | 20 vs. 30%                   |             |                  |                 |
| Martin         | multicentrická, otevřená, kontrolovaná studie, metaanalýza                           | G-CSF vs. bez G-CSF(ATB); lenograstim 263 µg/d nebo filgrastim300µg/d d.4-10             | karcinom prsu T1+3, PS 0-1                        | 1059  | adjuvantní TAC:TAC: docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> cyklofosamid 500 mg/m <sup>2</sup>                           | >20%   | toxicita a HRQOL                                               | 7,5 vs. 27,2%                |             | p<0,0001         |                 |
| Kuderer        | 17 RKS, metaanalýza                                                                  | G-CSF (filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim) vs. placebo; podání G-CSF 1-3 dny po CT   | ST, NHL, HL                                       | 3493  |                                                                                                                                                  | 10-46% | incidence FN                                                   | 22,4%vs.39,5%                |             | p<0,001; RR=0,54 |                 |
| Lyman          | 8RKS, metaanalýza                                                                    | filgrastim nebo lenograstim vs.placebo n. bez G-CSF                                      | ST, NHL                                           | 1144  | CAE, VAPEC-B, VNCOP-B- FEC, MAID, ACVB n. NCVB, BEP/EP n. BOPVIP-B                                                                               | 0-63%  | incidence FN, infekcí,mortalita z důvodu infekce, bolest kostí | 32 vs. 51%; OR=0,38; RR=0,63 |             | p=0,001          |                 |
| Hackshaw       | 6RKS a 1KS (nerandomizovaná), metaanalýza                                            | G-CSF vs. bez G-CSF; G-CSF 5 µg/kg/d nebo 230 µg/m <sup>2</sup> nebo GM-CSF2 5,6 µg/kg/d | NHL pokročilé stádium                             | 779   | VAPEC-B, COP-BLAM, ESAP, m-BECOD, MVPP-Bleo, P-VEBEC, CEOP/IVP-dexa, LNH-84, VNCOP-B                                                             | 30-44% | účinnost G-CSF aGM-CSF v PP                                    |                              |             |                  |                 |
| Sung           | 148 RKS                                                                              | G-CSF(57,6%) n.GM-CSF vs. bez G-CSF n. placebo                                           | ST, lymfomy, leukemie, transplantace kmen.b.      | 16839 |                                                                                                                                                  | 25-44% | mortalita                                                      | 25,3 vs. 44,2%; RR=0,71      |             | p<0,001          |                 |

| autor    | design                                                                          | schéma                                                       | pacientská populace                                                                                            | n   | režim                                                                                                       | riziko FN | primární cíl                                                                   | incidence FN G-CSF vs. placebo                           | p-value/RR              |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------|
| Balducci | multicentrická, prospektivní randomizovaná otevřená placebo kontrolovaná studie | pegf vs. placebo; PPP vs. SP                                 | pac. >65 let s karcinomem plic (46%), prsu (22%), vaječníků (14%), NHL (18%), PS 0-2                           | 852 | carbop-paklitaxel n. etoposid n. docetaxel; a cyklofosfamid+doxorubicin; docetaxe; CHOP-R                   | 21-47%    | incidence FN                                                                   | všechny cykly 1. cyklus<br>ST 3 vs. 7%;<br>NHL 7 vs. 25% | p=0,001;<br>NHL p=0,004 |
| Shayne   | prospektivní studie                                                             | G-CSF 96%                                                    | pacienti s ≥ 70 let; s karcinomem plic, vaječníků s lymfom, s kolorektálním a uroteliálním karcinomem a lymfom | 976 |                                                                                                             | 17-48%    | závažná neutropenie a FN (4 cykly)                                             | 2,2% vs. 7,1%<br>1,5% vs. 3,7%                           | p=0,02                  |
| Papaldo  | prospektivní studie                                                             | filgrastim 300 µg/d n. 480 µg/d d. 8-14 n. d. 8, 10, 12 a 14 | karcinom prsu stádium I-III                                                                                    | 506 | epirubicin 120 mg/m <sup>2</sup> + cyclofosfamid 600 mg/m <sup>2</sup> d. 1 ± filgrastim; a 21 dní; 4 cykly | 7%        | bezpečnost a účinnost filgrastimu 2x/cyklus vs. prodloužené podání filgrastimu | 1 vs. 7%                                                 | p=0,004                 |

Vysvětlivky: pegf – pegfilgrastim, CT – chemoterapie, NHL – non Hodgkinský lymfom, ST – solidní nádory, PPP – primární profylaxe pegfilgrastimem, CDE – cyklofosfamid, doxorubicin, etoposid, RKS – randomizovaná kontrolovaná studie

#### Literatura:

- Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara J, Kris M, Grous J, Picozzi V, Rausch G et al (1991) Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 325:164-170.
- Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, Von Pawel J, Gatzemeier U, Lebeau B, Depierre A, Johnson P, Decoster G, Tomita D et al (1993) Recombinant granulocyte colony-stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 29A:319-324.
- Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005;23:1178-83.
- Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch randomised phase III study. *J Clin Oncol* 2005;23:393-400.
- Gatzemeier U, Kleisbauer JP, Drings P, et al. Lenograstim as support for ACE chemotherapy of small-cell lung cancer: a phase III, multicenter, randomised study. *Am J Clin Oncol* 2000;23:393-400.
- Gisselbrecht C, Haloun C, Lepage E, et al. Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Leuk Lymphoma* 1997;25:289-300.
- Fossá S, Kaye SB, Mead GM, et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. *European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. J Clin Oncol* 1998;16:716-24.
- Martin M, Luch A, Segui MA, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, Rodriguez-Lescure A, Grosse R, Calvo L, Fernandez-Chacon C, Roset M, Anton A, Isla D, del Prado PM, Iglesias L, Zaluski J, Arcusa A, Lopez-Vega JM, Muñoz M, Mel JR (2006) Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte colony-stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 17:1205-1212.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH (2007) Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 25:3158-3167.
- Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002;137:406-411.
- Hackshaw A, Sweetenham J, Knight A. Are prophylactic haematopoietic growth factors of value in the management of patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma? *Br J Cancer* 2004;90:1302-5.
- Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J (2007) Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med* 147:400-411.
- Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, Tam J, Shahin S, Dreiling L, Erchler WB (2007) Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist* 12:1416-1424.
- Shayne M, Culakova E, Poniewierski MS, et al. Dose intensity and hematologic toxicity in older cancer patients receiving systemic chemotherapy. *Cancer* 2007;110:1611-20.
- Papaldo P, Lopez M, Marolla P, et al. Impact of five prophylactic filgrastim schedules on hematologic toxicity in early breast cancer patients treated with epirubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2005;23:6908-18.

## 30. FARMAKOTERAPIE NÁDOROVÉ BOLESTI

### Úvod

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

### Hodnocení bolesti

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

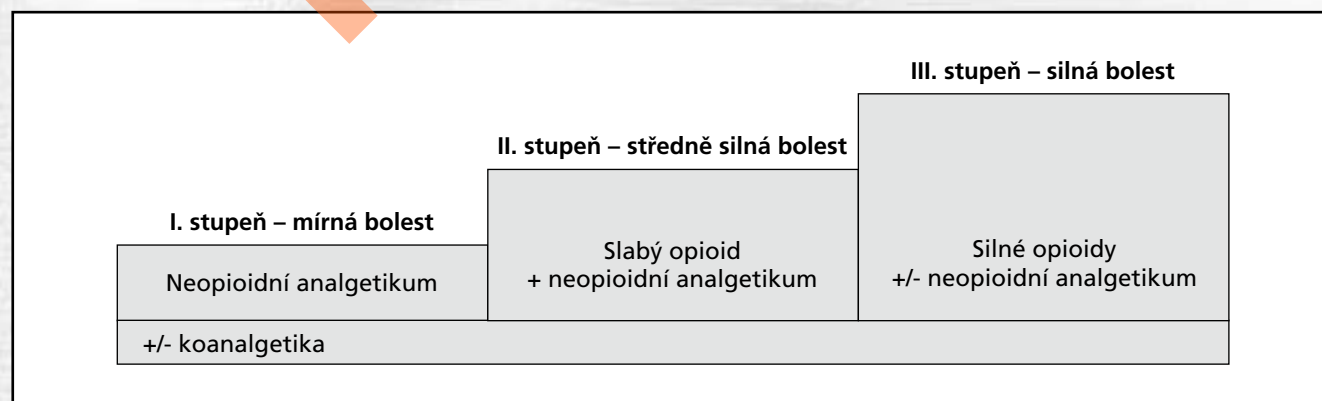
- příčina bolesti (je bolest vyvolána nádorem, protinádorovou léčbou, nemá souvislost s nádorem?),
- typ bolesti: somatická, viscerální, neuropatická, smíšená,
- časový průběh bolesti: trvalá stabilní, trvalá s kolísavou intenzitou, intermitentní,
- intenzita bolesti.

### Základním pilířem léčby nádorové bolesti je farmakoterapie

#### Obecná pravidla farmakologické léčby

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

Schéma 1: Analgetický žebříček WHO



### Analgetika I. stupně žebříčku WHO

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

Tab. 1: Přehled nejčastěji užívaných neopioidních analgetik

| Látka                            | Aplikace               | Nástup účinku | Obvyklá dávka (mg) | Max. denní dávka (mg) | Poznámka                                                                                            |
|----------------------------------|------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Analgetika – antipyretika</b> |                        |               |                    |                       |                                                                                                     |
| 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                                      |
| <b>COX 2 neselektivní NSA</b>    |                        |               |                    |                       |                                                                                                     |
| 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                |                                                                                                     |
| <b>COX 2 preferenční NSA</b>     |                        |               |                    |                       |                                                                                                     |
| Nimesulid                        | p.o.                   | 30-60 min     | 2x100              | 2x 100                | Není vhodný k dlouhodobé léčbě. Při dlouhodobém užívání je popisováno riziko závažné hepatotoxicity |

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

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

Tab. 2: Přehled slabých opioidů

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

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

- silné opioidy jsou základní lékovou skupinou pro léčbu silné nádorové bolesti,
- silné opioidy jsou indikovány vždy, když se bolest nepodaří v přijatelně krátké době zmírnit slabšími analgetiky (tj. slabými opioidy a neopioidními analgetiky), a to bez ohledu na prognózu základního onemocnění,
- dávku postupně zvyšujeme („titrujeme“) podle analgetického účinku a míry nežádoucích účinků, rychlost zvyšování dávky závisí na intenzitě bolesti a farmakologických vlastnostech léku. Obvyklé počáteční dávky u pacientů, kteří dosud nebyli 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 %.

Tab. 3: Přehled silných opioidů

| Látka                                                                                                                                           | Aplikace                                             | Nástup účinku | Trvání účinku | Obvyklá dávka (mg)                     | Max. denní dávka (mg) | Poznámka                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Morfin s rychlým uvolňováním                                                                                                                    | p.o., p.r., s.c., i.m., i.v.                         | 20–30 min     | 4–6 h         | 10 mg à 4 h                            | Není stanovena        | Ekvianalgetické poměrné dávky:<br>p.o.: p.r. = 1 : 1<br>p.o.: s.c. = 2–3 : 1<br>p.o.: i.v. = 3 : 1                          |
| Morfin s řízeným uvolňováním                                                                                                                    | p.o., p.r.                                           | 3–5 h         | 12 h          | 30 mg à 12 h                           | Není stanovena        |                                                                                                                             |
| Fentanyl TTS                                                                                                                                    | náplast                                              | 8–12 h        | 72 h          | 25 µg/h                                | Není stanovena        |                                                                                                                             |
| Fentanyl citrát k transukózní aplikaci                                                                                                          | Tablety k bukální aplikaci, spray k nasální aplikaci | 5–15min       | 3–4h          | Individuální: 50–800 µg (viz poznámka) | viz poznámka          | Nejvyšší jednotlivá dávka pro léčbu epizody průlomové bolesti: nasální sprej 400 µg, tableta k sublingvální aplikaci 800 µg |
| 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 µg/h                                | 140 µg/h              | U většiny pacientů lze náplast měnit po 84 hodinách, tedy pravidelně 2x týdně                                               |
| Hydromorfon s řízeným uvolňováním                                                                                                               | p.o.                                                 | 3–5 h         | 12 h          | 4–6 mg à 12 h                          | Není stanovena        | U preparátu Journista je délka účinku 24 hod. Lze podávat v jedné denní dávce                                               |
| <b>Silné opioidy, které nejsou vhodné k léčbě chronické nádorové bolesti, nebo s jejich užitím v této indikaci nejsou dostatečné zkušenosti</b> |                                                      |               |               |                                        |                       |                                                                                                                             |
| Pethidin<br>Piritramid<br>Sufentanil<br>Remifentanil                                                                                            |                                                      |               |               |                                        |                       |                                                                                                                             |

Tab. 4: Ekvianalgetické dávky opioidů

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

| Morfin <sup>1</sup> 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<br>(15)  | 40<br>(30) | 60<br>(45) | 80<br>(60) | 100<br>(75) | 120<br>(90) | 160<br>(120) | 200<br>(150) | 400<br>(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<br>(75) |            |            |            |             |             |              |              |              |
| Piritramid mg i.m.                      | 15          | 30         | 45         |            |             |             |              |              |              |

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

## Léčba průlomové bolesti

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

### Podle charakteru a trvání bolesti volíme jednu z následujících strategií:

1. Zvýšení dávky základní analgetické medikace.
2. Podání záchranné dávky neopioidního analgetika (např. paracetamol 1 g, diclofenac 50 mg, ibuprofen 400 mg, metamizol 500–1000 mg). Nevýhodou je poměrně pomalý nástup účinku (u perorálních forem za 20–40 minut) a při opakovaném podání riziko překročení denních bezpečných dávek.
3. Podání záchranné dávky opioidů. Velikost jednotlivé záchranné dávky je individuální, obvykle ale v rozmezí 5–15 % celkové denní dávky. Při parenterálním podání (i.v., s.c.) nastupuje analgetický účinek za 3–10 minut. Při perorálním podání opioidů (např. tramadol kapky, morfin tbl) s rychlým uvolňováním nastupuje účinek po 20–40 minutách, dosahuje maxima až za 60 minut a trvá 4–6 hodin. U velmi krátkých epizod průlomové bolesti v délce několika minut až půl hodiny nejsou perorální lékové formy účinné. U pacientů dlouhodobě léčených silnými opioidy je v této situaci indikované podání preparátů transmukózního fentanylu – TMF: sprej k intranazální aplikaci (Instanyl) a tablety k sublingvální aplikaci (Lunaldin). Volba preparátu záleží na rozhodnutí lékaře, celkovém klinickém kontextu a individuálních preferencích pacienta. Účinná dávka TMF se musí individuálně titrovat neboť není v korelaci s celkovou denní dávkou opioidů.

### Pomocná analgetika (koanalgetika)

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

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

### Kostní nádorová bolest

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

### Viscerální bolest

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

### Neuropatická bolest

Maligní neuropatická bolest bývá dělena na bolest vyvolanou útlakem nervových struktur a poškozením nervových struktur. Přechod mezi oběma typy je plynulý. U bolestí vyvolaných kompresí nervových struktur (např. akutní fáze maligní míšní komprese, útlak nervových pletení tumorozní expanzí v 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, interkostobrachiální neuralgie po mastektomii a bolestivé neuropatie po chemoterapii) zahajujeme léčbu antikonvulzivy a/nebo antidepresivy a v případě nedostatečného účinku přidáváme analgetika (nejčastěji opioidní).

**Bolest při nitrolební hypertenzi**

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

Tab. 5: Nejčastěji používaná koanalgetika

| Typ bolesti                                                      | Koanalgetika    | Obvyklá denní dávka v mg |
|------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|
| Neuropatická bolest                                              | Gabapentin      | 900–1800                 |
|                                                                  | Pregabalin      | 150–600                  |
|                                                                  | Carbamazepin    | 600–1600                 |
|                                                                  | Fenytoin        | 300–500                  |
|                                                                  | Amitriptylin    | 25–75                    |
|                                                                  | Clomipramin     | 25–75                    |
| Centrální bolesti, intrakraniální hypertenze, viscerální bolesti | Dexametazon     | 8–36                     |
| Bolesti kostních metastáz                                        | Clodronát       | 1600 mg p.o.             |
|                                                                  | Pamidronát      | 60–90 mg/ 3–4 týdny      |
|                                                                  | Zoledronát      | 4 mg/3–4 týdny i.v.      |
|                                                                  | Ibandronát      | 6 mg/3–4 týdny i.v.      |
|                                                                  | Denosumab       | 120 mg/4 týdny sc.       |
| 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, Suplementum 2, s.21-27
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Practice guidelines in oncology. Adult cancer pain, version 2.2011 [www.nccn.org](http://www.nccn.org).

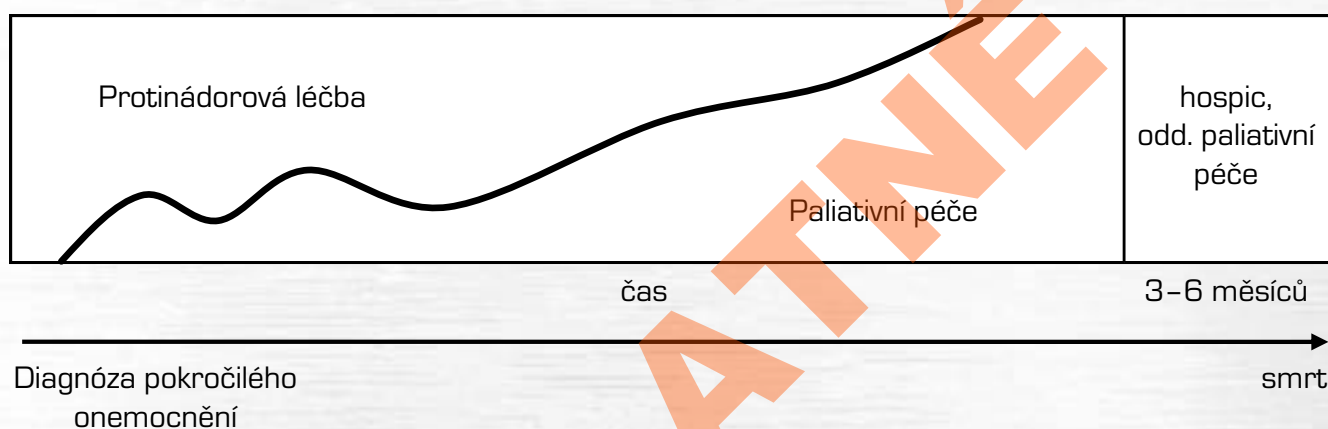
## 31. PALIATIVNÍ PÉČE

### Definice paliativní péče

Paliativní péče je komplexní, aktivní a na kvalitu života orientovaná péče poskytovaná pacientovi, který trpí onemocněním v pokročilém nebo konečném stadiu. Cílem paliativní péče je zmírnit bolest a další tělesná a duševní strádání, zachovat pacientovu důstojnost a poskytnout podporu jeho blízkým.

Paliativní péče by měla poskytována současně se všemi modalitami onkologické léčby zaměřenými na ovlivnění nádorové nemoci a na prodloužení přežití. V situaci, když byly možnosti protinádorové a život prodlužující léčby vyčerpány nebo si je pacient nepřeje, se paliativní péče stává hlavním léčebným přístupem. Vzájemný vztah paliativní péče a protinádorové léčby vyjadřuje schéma č. 1.

Schéma č. 1: Vzájemný vztah protinádorové léčby a paliativní a hospicové péče



### Paliativní péče je součástí komplexní onkologické péče

- Včasné zapojení paliativní péče do komplexní onkologické péče má významný vliv na kvalitu ale i délku života.
- U všech onkologických pacientů je třeba aktivně zjišťovat potřebu paliativní péče (viz Identifikace pacientů s potřebou paliativní péče).
- Za zajištění náležité paliativní péče je zodpovědný ošetřující lékař-onkolog. Péče je poskytována ve spolupráci se specialisty na paliativní medicínu a ostatní obory (např. klinická výživa, algeziologie, psychologie, sociální poradenství, pastorační péče atd.).
- Ošetřující lékař onkolog by se měl podílet na zajištění paliativní péče i v situaci, kdy byly možnosti protinádorové léčby vyčerpány nebo je pacient odmítl.
- Paliativní péče je nedílnou součástí komplexní onkologické péče. Onkologická centra (OC) by měla usilovat o reálnou dostupnost všech složek paliativní péče v rámci OC a rozvíjet spolupráci s ostatními poskytovateli specializované paliativní péče na místní a regionální úrovni (např. lůžkové a domácí hospice).

### Identifikace pacientů s potřebou paliativní péče

Potřebu paliativní péče je třeba předpokládat u následujících skupin pacientů:

1. Pacienti s obtížně zvládnutelnými tělesnými symptomy.
2. Pacienti se závažným psychickým distresem v souvislosti se skutečností nádorového onemocnění a jeho léčbou.
3. Pacienti s výraznými interními a psychiatrickými komorbiditami.
4. Pacient, který odmítá protinádorovou léčbu a žádá výhradně symptomatickou paliativní péči.
5. Pacienti s předpokládanou délkou přežití  $\leq 6$  měsíců

**Indikátory limitované prognózy**

- metastatické onemocnění nádorů rezistentních na systémovou léčbu,
- špatný celkový stav: ECOG $\geq$ 3 nebo KI $\leq$ 50%,
- mozkové a meningeální metastázy,
- recidivující hyperkalcémie,
- syndrom horní duté žíly,
- recidivující delirantní stavy,
- syndrom maligní střevní obstrukce,
- syndrom míšní komprese,
- progredující kachexie,
- recidivující maligní výpotky (ascites, fluidothorax).

**Cíle onkologické péče u pacientů s limitovanou prognózou**

- Stav pacienta s předpokládanou prognózou kratší než 6 měsíců je třeba považovat za specifickou klinickou situaci. Významným cílem léčby se stává udržení dobré kvality života. Ošetřující lékař by měl pacienta přiměřeným způsobem informovat o dalším předpokládaném průběhu onemocnění a společně s ním stanovit cíle další léčby a péče.
- Před zahájením nekurativní (paliativní) systémové protinádorové léčby je pacienta třeba otevřeně informovat (na základě publikovaných studií a dostupné evidence), jaký může mít léčba vliv na délku a kvalitu života ve srovnání s komplexní symptomatickou paliativní péčí.
- V případě předpokládané prognózy délky přežití v řádu týdnů obvykle není pokračování v protinádorové léčbě pro pacienta prospěšné. Výlučným cílem léčby a péče by se mělo stát zmírnění symptomů a zajištění celkového komfortu v závěru života.
- U pacientů s předpokládanou prognózou přežití v řádu týdnů až několik měsíců je třeba zvažovat a pacientům aktivně doporučovat specializovanou paliativní péči (domácí nebo lůžkový hospic, oddělení paliativní péče)

**Management nejčastějších symptomů pokročilého onemocnění**

Nejčastějšími symptomy pokročilého onkologického onemocnění jsou bolest, dušnost, anorexie/kachexie, nevolnost zvracení, celková slabost a únava, úzkost, delirium a deprese.

**1. Bolest**

Viz kapitola 30. Farmakoterapie nádorové bolesti

**2. Dušnost**

Dušnost je subjektivní pocit nedostatku vzduchu. Intenzita nemusí korelovat s objektivními parametry ventilace ani pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>. Vyskytuje se u 40 - 70 % pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním.

**Nejčastější příčiny**

- Akutní: plicní embolie, infekce, levostranná kardiální dekompenzace, pneumothorax, úzkost.
- Chronické: obstrukce dýchacích cest nádorem, pleurální výpotek, redukce funkčního parenchymu plic (mnohočetné metastázy), anémie, slabost a únava dýchacích svalů při pokročilé kachexii, plicní lymfostáza.

**Terapie – obecné principy**

- Hledat příčinu a kauzálně řešit (chemoterapie nebo/a radioterapie u senzitivních nádorů, zavedení bronchiálního stentu, ošetření laserem, léčba infekce, úprava medikace, pleurální punkce, terapie LMWH).

- Pokud kauzální léčba není možná nebo není indikovaná vzhledem k celkovému stavu a předpokládané době přežití pacienta, volíme symptomatický postup (ovlivnění vnímání dušnosti farmakologicky a nefarmakologicky).
- Důležitý je komplexní přístup včetně rehabilitace a psychosociální podpory.
- V případě námahové dušnosti je důležitou součástí edukace pacienta, jak využít životní potenciál i s výrazným tělesným omezením (prioritizace aktivit, přiměřená zátěž, zajištění vhodných pomůcek: např. koncentrátor kyslíku, invalidní vozík atd.).

### Nefarmakologická léčba

- V případě klidové dušnosti pacienta uložit do polosedu.
- Proud chladného vzduchu na obličej (otevřít okno).
- Ke snížení úzkosti a strachu obvykle přispívá trvalá přítomnost druhé osoby (pacientových blízkých nebo zdravotnického personálu) u lůžka.
- Změřit saturaci O<sub>2</sub>, v případě hyposaturace pod 90%, lze aplikovat O<sub>2</sub> nosními brýlemi nebo maskou.

### Farmakologická léčba

#### 1. Opioidy

- Čisté agonisty  $\mu$  receptorů (morfin, fentanyl, hydromorfon) mají při mírnění dušnosti podobný účinek. Nejvíce zkušeností je s morfinem.
- Morfin snižuje nadměrné respirační úsilí a podstatně snižuje ventilační reakce na hypoxii a hyperkapnii a také úzkost.
- Morfin nezpůsobuje retenci CO<sub>2</sub> nebo klinicky významnou depresi dechového centra, pokud je správně dávkován.

#### Dávkování:

- Morfin 5–10 mg s.c. nebo 10–20 mg p.o. u pacientů, kteří dosud opioidy neužívají.
- U pacientů na chronické terapii opiáty navýšit denní dávku o 30–50 %.

#### 2. Benzodiazepiny

- Podáme k zmírnění úzkosti spojené s dušností (preparáty a dávkování viz Úzkost).
- U pacientů v terminální fázi s refrakterní dušností a úzkostí: midazolam 20–100 mg/24 h s.c. nebo i.v. v kontinuální infuzi (dávku titrujeme do dosažení dechového komfortu).

#### 3. Kortikosteroidy

Podáváme tam, kde předpokládáme bronchokonstrikci, edém, karcinomatózní lymfangoitidu

- Dexamethason (např. Dexona) 8–32 mg s.c., i.v. nebo p.o.
- Methylprednisolon (např. Solumedrol) 40–250 mg i.v., (Medrol) 4–16 mg p.o.
- Prednisolon (Prednison) 20–60 mg p.o.

Pokud není zřetelný klinický efekt do 7 dní od zahájení, léčbu kortikoidy ukončíme.

#### 4. Bronchodilatancia

Předpokládáme generalizovanou obstrukci dýchacích cest (CHOPN, astma bronchiale)

##### Beta 2 – sympatomimetika

- Salbutamol (např. Ventolin) 250–500  $\mu$ g inhalačně nebo s.c. – možné opakovat
- Fenoterol (např. Berotec) 200–400  $\mu$ g inhalačně 2–4x denně
- Anticholinergika
- Ipratropiumbromid (např. Atrovent) 20–40  $\mu$ g inhalačně 2–4x denně

**5. Theophylliny**

- Aminophyllin (např. Syntophyllin) 240 mg i.v. 1–4× denně (Euphyllin) 200–400 mg p.o. 2× denně

**6. Mukolytika**

Přítomné obtížné vykašlávání

- Acetylcysteinum (např. ACC, Mucobene) 200 mg p.o. 3× denně
- Ambroxol (např. Ambrobene) 30 mg p.o. 3× denně, 15–22 mg inhalačně 2× denně

**7. Diuretika**

Předpokládáme retenci tekutin, kardiální selhávání

- Furosemidum (např. Furosemid) 20–120 mg i.v., nebo 20–125 mg 1–2× denně p.o. (nejlépe ráno)

**Anticholinergika**

Chrchivé dýchání v terminální fázi

- Butylskopolamin (Buscopan) 10 mg s.c. 3–6× denně s.o. i.v., s.c.

**ANOREXIE A KACHEXIE**

Nádorová anorexie a kachexie (CACS) je komplexní syndrom charakterizovaný nechutenstvím a progresivní, nedobrovolnou ztrátou hmotnosti. Vyskytuje se u více než 80 % pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním.

- Dochází ke ztrátě tukové i svalové hmoty.
- Často spojen s psychickou i fyzickou únavou a snížením mentální kapacity pacienta, zhoršuje výkonnostní stav (performance status). Může vyústit v apatii a depresi.
- Významně zvyšuje psychologický stres pacienta i rodiny.
- Snižuje možnost podstoupit paliativní onkologickou léčbu, zhoršuje odpověď a toleranci léčby.
- Zvyšuje morbiditu i mortalitu.

**Terapie**

V rámci týmu ve spolupráci s lékařem, nutricionistou a nutričním terapeutem – indikace nutriční podpory viz kapitola 28

Pokus o odstranění potencionálně reverzibilních příčin CACS

- Časný pocit sytosti - metoclopramid 10 mg 3× denně p.o.
- Xerostomie – dostatek tekutin, umělé sliny, pilokarpin 2–3 kapky .
- Dysgeusie – anestetika do dutiny ústní (např. Procain gel).
- Mucositida – antiseptické roztoky (např. Caphosol, Gelclair).
- Soor – antimykotika (ketokonazol, flukonazol).
- Deprese – režimová opatření, antidepressiva, např. mirtazapin 15–30 mg p.o.
- Bolest – viz kapitola 30 Farmakoterapie nádorové bolesti.

**Nefarmakologická intervence**

- Zrušit neúčelná dietní opatření.
- Jíst po malých porcích 6–8× denně.
- Upravit konzistenci stravy podle typu převažujících obtíží, zlepšit atraktivitu jídla.
- Omezit intenzivní vůně teplé stravy při přípravě a konzumaci.
- Jíst v klidu, pomalu nejlépe ve společnosti blízkých nebo personálu.
- Udržet přiměřenou fyzickou aktivitu během dne.

**Farmakoterapie**

Kortikosteroidy: rychlý nástup účinku během 2–3 dní, efekt přetrvává 4–6 týdnů

- Dexamethason (Fortecortin) 4 mg denně p.o.
- Prednisolon (Prednison) 10–20 mg denně.

Megestrolacetát: 500–800 mg (3–5 tbl nebo 15–20 ml orální soluce) denně v ranních a dopoledních hodinách, vede ke zlepšení apetitu u 70 % nemocných, neprodlužuje přežití.

**Terapie anorexie u pacientů v terminálním stadiu (prognóza dny–několik týdnů)**

- Pacient obvykle nemá hlad ani žízeň. Při volbě diety se řídíme zcela pacientovými preferencemi. Neplatí žádná dietní omezení.
- Nutná citlivá komunikace s pacientem a rodinou: nepřítomnost hladu a žízně je přirozeným projevem umírání a sondová enterální ani parenterální výživa nemají významný vliv na délku ani kvalitu života. Umírající pacient není schopen dodané živiny využít.
- Vhodné je podávání tekutin po lžičkách, pokud má pacient pocit žízně.
- Někdy lze zvážit bazální parenterální hydrataci (500–1000 ml fyziologického roztoku) podávaného i.v. nebo s.c. (hypodermoklýza).
- Péče o dutinu ústní čištění a svlažování má významný vliv na pocit celkového komfortu

**NEVOLNOST/ZVRACENÍ**

Nauzea (nevolnost) je nepříjemný pocit nucení na zvracení často spojený s vegetativními příznaky. Významně snižuje kvalitu života pacienta, pokud je prolongovaná, bývá hůře tolerována než zvracení.

Zvracení je intenzivní akt vypuzení žaludečního obsahu ústy.

**Nejčastější příčiny**

- Gastrointestinální – střevní obstrukce, zpomalená evakuace žaludku, tenzní ascites.
- Metabolické – hyperkalcémie, renální selhání.
- Nitrolební hypertenze – metastatické poškození mozku.
- Toxicita léků – opioidy, antibiotika, antimykotika, NSAID, dioxin.
- Komplikace léčby – radioterapie, chemoterapie.
- Algický syndrom.
- Psychosomatické faktory – úzkost, strach.

**Terapie – obecné principy**

Hledat příčinu a kauzálně řešit

**Nefarmakologická terapie**

- Vyhybat se intenzivním vůním a pachům.
- Jíst často a menší porce, poloha vsedě, volný oděv netěsnící na krku a břiše.
- Omezit tučná, smažená a kořeněná jídla.

Farmakologická terapie: viz tabulka č. 1.

Tabulka č. 1: Farmakologické léčba nevolnosti a zvracení

| Příčina zvracení             | Medikace                                                                                                       | Obvyklá denní dávka                                                                                                        |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Léky indukované zvracení     | haloperidol (Haloperidol)<br>levopromazin (Tizercin)<br>thiethylperazin (Torecan)<br>chlorpromazi (Plegomazin) | 2–0 mg p.o., s.c., i.v.<br>5–25 mg p.o., s.c.<br>20 mg p.o., p.r., s.c., i.v.<br>50–100 mg p.o., i.v., i.m.                |
| Metabolická hyperkalcémie    | zoledronát (Zometa)                                                                                            | 4 mg i.v. à 28 dní                                                                                                         |
| Nitrolební hypertenze        | dexamethason (Dexona)<br>manitol 20%                                                                           | 4–16 mg i.v., p.o.<br>250 ml i.v.                                                                                          |
| Chemoterapie<br>Radioterapie | Viz kapitola 26 Zásady prevence a léčby nevolnosti a zvracení po protinádorové léčbě                           |                                                                                                                            |
| Zpomalená evakuace žaludku   | metoclopramid (Cerucal, Degan)<br>domperidon (Motilium)                                                        | 40–120 mg p.o., 30–120 mg s.c.<br>30–60 mg p.o., 120–240 mg p.r.                                                           |
| Iritace žaludku              | omeprazol (Helicid)                                                                                            | 20 mg p.o., i.v.                                                                                                           |
| Psychosomatické faktory      | alprazolam (Neurol, Xanax)<br>diazepam (Apaurin, Seduxen)                                                      | 0,5–1 mg à 8 hodin p.o.<br>5–10 mg à 12 hodin p.o.                                                                         |
| Střevní obstrukce            | metoclopramid (Cerucal, Degan)<br>butylscopolamin (Buscopan)<br>dotaverin (No-Spa)<br>metamizol (Novalgín)     | 40–120 mg p.o., s.c.<br>20mg s.c., i.v., s.c. à 4 hodiny<br>40 mg s.c., i.v. à 8 hodin<br>500–1000 mg i.v., i.m. à 6 hodin |

## ZÁCPA

Zácpa je definována jako nepravidelné, obtížné a bolestivé vyprazdňování tuhé stolice. Často spojena s pocitem plnosti, nadýmáním, nechutenstvím, dyskomfortem v dutině břišní a bolestmi hlavy. Je přítomna až u 50 % hospitalizovaných pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním.

## Terapie

- Nejlepší léčbou je prevence.
- Režimová opatření (dostatek stravy a tekutin, zajistit vhodnou polohu při defekaci, zajistit soukromí).
- Korekce chronické medikace, volba vhodného opiátu (např. přechod na transdermální opioidy nebo užití preparátu s oxycodonem + naloxonem).

## Farmakoterapie (projímadla)

Osmotická projímadla: neresorbovatelná, osmoticky aktivní léčiva váží v lumen střeva vodu a stimulují sliznici k sekreci vody a elektrolytů. Nutné podávat s dostatečným množstvím tekutin, jinak neefektivní

- **Laktuloza** 10–20 ml 2–3× denně, CAVE flatulence nevolnost, křeče v břiše u 20 % pacientů.
- **MgSO<sub>4</sub>** 1 polévková lžíce (2–4 g) do 100 ml vody denně p.o., CAVE průjem s následným minerálovým rozvratem, neužívat dlouhodobě.
- **Macrogol (Forlax)** – 1 sáček (10 g) do 100 ml vody 1× denně.

Stimulační projímadla: Stimulují myenterickou pletěň ve střevě, aktivují peristaltiku

- **List senny** (Sennagran) 1–2 kávové lžičky p.o. 1× denně večer.
- **Bisakodyl** (Fenolax) 5–10 mg p.o. 1× denně večer.
- **Pikosulfát sodný** (Guttalax) 5 mg p.o. 1× denně večer.

Změkčovačla stolice**Glycerinový čípek****Docusatum natricum + Sorbitol (Yal)****Léčba rezistentní zácpy**

- Kombinace osmotických a stimulačních laxativ a rektálních projímadel. Pokud není efekt, je třeba zvážit podání rektálního nálevu.

Vysoký retenční nálev

Aplikace olivového oleje 10–15 cm do konečníku cestou katétru, ponechat několik hodin.

**ÚNAVA/CELKOVÁ SLABOST**

Prevalence únavy a slabosti kolísá podle typu a pokročilosti nádorového onemocnění a jeho léčby mezi 60–96 %. Na vzniku únavy se obvykle současně podílí vždy více faktorů (viz tabulka č. 2).

**Terapie**

Prvním krokem je odstranění a léčba vyvolávajících faktorů. Řešení vyvolávajících faktorů musí odpovídat aktuálnímu stavu a prognóze pacienta. Zaměřujeme se na adekvátní léčbu bolesti, emočního distresu, deprese, výživy, anémie, spánkových poruch a komorbidit. Druhým krokem jsou specifické nefarmakologické a farmakologické intervence.

Mezi postupy, které pacient může v prevenci a léčbě sám využívat patří šetření s energií pomocí prioritizace aktivit, střídání aktivity a odpočinku, větší aktivity v době maximální výkonnosti, krátký spánek během dne (pokud nenarušuje noční spánek), rozptýlení pomocí zálib a strukturované denní aktivity. Psychosociální intervence byly studovány v řadě randomizovaných studií. Byla prokázána účinnost podpůrné individuální nebo skupinové psychoterapie, podpora copingových strategií, management stresu a kognitivně-behaviorální techniky.

Farmakoterapie zahrnuje psychostimulancia, antidepresiva a nízké dávky kortikoidů. Nejlepší data o účinnosti jsou pro použití psychostimulancií (metylfenidát 5–20 mg/d p.o.). Antidepresiva volíme tam, kde je deprese výrazným faktorem rozvoje únavy a slabosti (viz kapitola Úzkost a deprese). Efekt kortikoidů (dexametazon 4–8mg/den) je vázán na zlepšení příjmu potravy a zmírnění kachexie. Při delším užívání kortikoidů (≥ 1 měsíc) nabývají na významu jejich nežádoucí účinky.

Tabulka č. 2: Nejčastější příčiny únavy a slabosti u onkologických pacientů

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Přímý efekt nádoru a nádorové masy</b></li> <li>• <b>Komorbidity</b> – anémie, malnutrice, hypofunkce štítné žlázy, infekce, renální, hepatální, kardiální a plicní dysfunkce</li> <li>• <b>Exacerbace jiných symptomů</b> – chronická bolest, spánkové poruchy, celková dekonice</li> <li>• <b>Psychosociální faktory</b> – maladaptace, úzkost, deprese, delirium</li> <li>• <b>Léčba a NÚ</b> – chemoterapie, radioterapie, chirurgie, nežádoucí účinky léků (opioidy, kortikoidy, interferon, antidepresiva a jiné)</li> </ul> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**NESPAVOST**

U pacientů s pokročilým onemocněním je etiologie nespavosti většinou multifaktoriální. Základním krokem v terapii nespavosti je odstranění vyvolávající/zhoršující příčiny. Může se jednat např. o bolest, svědění, dušnost, strach, úzkost a depresi. Spánek může být ovlivňován medikací (např. kortikoidy, hormonální léčba, antiemetika, kofein) nebo syndromy z odnětí (např. hypnotika, benzodiazepiny, opioidy, alkohol, nikotin).

**Nefarmakologická léčba**

Nefarmakologická léčba zahrnuje 3 základní přístupy – spánkovou hygienu, kontrolu stimulů a spánkovou restrikcí. Spánková hygiena zahrnuje režimová opatření: zavedení pravidelného denního režimu s oddělením jednotlivých činností (práce, odpočinek, jídlo, léčba, cvičení, spánek) a posunutí fyzických aktivit do první části dne. Nezbytná je léčba všech rušivých nočních stimulů (např. bolest, dušnost, svědění). Spánková restrikce znamená snahu o minimalizaci pobytu na lůžku a spánku v denní době.

### Farmakoterapie

U pacientů s prognózou týdnů až měsíců jsou nejčastěji používána nebenzodiazepinová hypnotika nebo benzodiazepiny. Nebenzodiazepinová hypnotika (zolpidem, zopiklon) mají všeobecně krátký poločas, nevedou k ovlivnění denních aktivit, mají specifitější a selektivnější účinek. Indikace benzodiazepinů je výhodná na krátké až střednědobé použití (týdny) především, je-li přítomna úzkost. Dále jako myorelaxans při neurologických stavech a refrakterní nespavosti na jiná hypnotika. Užití sedativních antidepresiv (mirtazapin, amitriptylin) a antipsychotik (olanzapin, quetiapin) je vyhrazeno rezistentním stavům, dále v případě že je pacienti potřebují z jiného důvodu (deprese, bolest, delirium). Výjimku tvoří pacienti s krátkou prognózou v řádech dnů až jednotek týdnů, kde bychom je měli zvážit i první linii v kombinaci s dalšími farmaky. Přehled možností farmakoterapie nespavosti je uveden v tabulce č. 3.

Tabulka č. 3: Farmakoterapie nespavosti

| lék                                        | obvyklá dávka na noc (mg) |
|--------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Nebenzodiazepinová hypnotika</b>        |                           |
| zopiklon                                   | 3,75–7,5                  |
| zolpidem                                   | 5–10                      |
| <b>Benzodiazepiny</b>                      |                           |
| alprazolam                                 | 0,25–1                    |
| klonazepam                                 | 0,5–2,0                   |
| lorazepam                                  | 0,5–2,0                   |
| oxazepam                                   | 10–30                     |
| <b>Antidepresiva se sedativním účinkem</b> |                           |
| trazodon                                   | 50–150                    |
| amitriptylin                               | 25–75                     |
| dosulepin                                  | 25–75                     |
| mirtazapin                                 | 15–45                     |
| <b>Antipsychotika</b>                      |                           |
| olanzapin                                  | 2,5–10                    |
| quetiapin                                  | 25–50                     |

## Úzkost, deprese

Smutek, zklamání, strach a obavy jsou častými reakcemi pacientů s nevléčitelným nádorovým onemocněním. U části pacientů dochází k rozvoji poruch adaptace, úzkosti a deprese. Základem úspěšné prevence a terapie psychických poruch jsou dobrá komunikace a pravidelné hodnocení pacientova emočního stavu, dále dobrá sociální a psychická podpora pacienta v procesu vyrovnávání s nevléčitelnou chorobou.

### ÚZKOST

Mezi příznaky úzkosti patří pacientova nesoustředěnost, opakované otázky a nezachycení podávané informace. Pacienti mohou udávat vystupňované tělesné symptomy a nežádoucí účinky léků, nebo naopak jsou velice tiší, nenápadní, jakoby bez zájmu. Mohou být nedůvěřiví k informacím od lékaře a mohou se bát otázek o chorobě a budoucnosti pro paralyzující strach. Pacienti s úzkostí po odnětí léků mohou vykazovat fyzický neklid, agitaci, trpět průjmy, tachykardií, hyperreflexií, hypertenzí a pocením. Může se objevit nespavost, panické ataky a deprese.

Symptomy úzkosti mohou být vyvolány a zhoršeny závislostmi (léky, alkohol), vedlejšími účinky léků, deliriem a tělesnými potížemi (např. bolestí, únavou a nespavostí). Mezi léky, které mohou vyvolávat symptomy úzkosti patří antipsychotika užívaná v terapii deliria (např. haloperidol) a antiemetika (thiethylperazin, metoklopramid). Rychlé vysazení nebo odnětí opioidů, kortikoidů, antikonvulziv, benzodiazepinů, nikotinu a klonidinu, mohou také precipitovat úzkost.

### Nefarmakologická léčba

Je třeba pacientovi pomoci odstranit obavy a strach pramenící z neadekvátních úvah a myšlenek. Důležité je pravdivé informování s empatickým a postupným dávkováním nepříznivých informací. Verbální uklidňování, nepřináší většinou zmírnění úzkosti. U některých vysoce úzkostných pacientů může situaci ještě zhoršit. Efektivnější strategií je naslouchání, akceptace pacientových obav a strachu a ujištění o naší ochotě a připravenosti jeho potíže řešit. V případě, že tyto strategie nevedou ke zlepšení, je nutné se obrátit na psychologa nebo psychiatra.

### Farmakoterapie úzkosti

Ve farmakoterapii využíváme u pacientů s předpokládanou prognózou přežití v řádu měsíců jako první volbu antidepresiva ze skupiny SSR. Zpočátku je vhodné podávat současně malou dávku benzodiazepinů do doby nastoupení účinku antidepresiv (4–6 týdnů). Pacientovi je třeba vysvětlit roli benzodiazepinů, tak aby nedošlo k jejich zvyšování a následnému abúzu. U pacientů s velmi pokročilým onemocněním s prognózou v řádu týdnů jsou v léčbě úzkosti indikovány benzodiazepiny.

### DEPRESE

Deprese je definována jako přetrvávající smutek, špatná nálada nebo anhedonie (ztráta zájmu a radosti), které trvají alespoň 2 týdny a jsou přítomny některé z následujících symptomů: spánkové poruchy, ztráta chuti k jídlu nebo hubnutí, psychomotorický útlum nebo neklid, únava nebo ztráta energie, pocity bezcennosti a viny, snížená schopnost koncentrace a myšlení, rekurentní myšlenky na smrt a sebevražedné myšlenky. Deprese je spojena s horší tolerancí onkologické léčby, delší a častější hospitalizací a sníženou kvalitou života.

Základním screeningovým dotazem je otázka „Cítíte se depresivní?“. Aktivně se ptáme na hlavní příznaky deprese a anamnézu deprese. Snažíme se získat informace od rodinných příslušníků a blízkých o pacientově náladě a chování v domácím prostředí. Naproti obecnému mínění a přesvědčení lékařů je deprese léčitelná i v terminálních fázích choroby. Pro úspěšnou léčbu deprese je nutná kontrola vyvolávajících a zhoršujících symptomů (bolest, nevolnost, zácpa, dušnost, atd.). Základními léčebnými přístupy jsou podpůrná psychotherapie, edukace pacienta a podávání antidepresiv.

## Farmakoterapie

Přehled možností farmakoterapie deprese je uveden v tabulce 4. Farmakoterapii deprese obvykle zahajuje onkolog. Odeslání k psychiatrovi je vhodné v případě přítomnosti psychotické symptomatologie, poruchy osobnosti, demence a dále u pacientů s anamnézou lékové a drogové závislosti. Léčbou první volby jsou obvykle inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Léčbu zahajujeme obvykle s poloviční dávkou a po týdnu přecházíme na terapeutickou dávku. Pacientovi je třeba vysvětlit, že nástup účinku lze očekávat za 2 týdny a plný účinek za 4-6 týdnů. Pokud je po 1 měsíci léčby účinek pouze částečný, lze dávku zvýšit. Pokud není efekt po více než 8 týdnech, změníme za jiný preparát. Pokud není dostatečný efekt ani po 2 po sobě jdoucích preparátech, je vhodné konzultovat psychiatra. Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) jsou obzvláště vhodná u pacientů s komorbidně přítomnou neuropatickou bolestí pro jejich koanalgetický účinek. Mirtazapin je výhodný působením nejenom na depresivní projevy, ale i nechutenství, bolest, nevolnost, úzkost a nespavost. Tricyklická antidepresiva jsou velmi účinná antidepresiva. V rámci paliativní péče však mají spíše postavení léků 2. linie vzhledem k závažným nežádoucím účinkům. U pacientů s depresí s velmi limitovanou prognózou přežití ( $\leq$  měsíc) není nasazení antidepresiv racionální. V této indikaci jsou v paliativní péči stále častěji využívána psychostimulancia, především metylfenidát. Metylfenidát zlepšuje náladu, chuť k jídlu, výkonnost a kognitivní funkce. Účinek nastupuje během 24–48 hodin. Je třeba připomenout, že užití metylfenidátu v léčbě deprese je – i přes množství publikovaných dat – užitím „off label“

Role psychoterapie je komplementární k farmakoterapii a současné využití obou strategií zvyšuje celkovou léčebnou účinnost.

Tabulka č. 4: Farmakoterapie úzkosti a deprese

| Látka                            | Počáteční dávka (mg) | Obvyklá dávka                       | Výhody                                              | Nežádoucí účinky                                                          |
|----------------------------------|----------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antidepresiva</b>             |                      |                                     |                                                     |                                                                           |
| <b>SSRI</b>                      |                      |                                     |                                                     |                                                                           |
| escitalopram                     | 5                    | 10 mg 1× denně                      | Minimum NÚ                                          |                                                                           |
| citalopram                       | 10                   | 20 mg 1× denně                      | Lehce sedativní                                     |                                                                           |
| sertralin                        | 25–50                | 100 mg 1× denně                     |                                                     |                                                                           |
| <b>SNRI</b>                      |                      |                                     |                                                     |                                                                           |
| venlafaxin                       | 75                   | 150–225 mg 1–2 x denně              | Ovlivnění návalů                                    | Tachykardie, suchost v ústech, retence moče                               |
| <b>jiné</b>                      |                      |                                     |                                                     |                                                                           |
| mirtazapin                       | 7,5                  | 30–45 mg 1× denně večer             | Zlepšení spánku, chuti k jídlu, nevolnosti, úzkosti |                                                                           |
| trazodon                         | 25                   | 50–150 mg 1× denně večer            |                                                     | Sedativní                                                                 |
| dosulepin                        | 25                   | 50–75 mg 1–2× denně                 |                                                     | Sedativní                                                                 |
| <b>Psychostimulancia</b>         |                      |                                     |                                                     |                                                                           |
| Metylfenidát (užití „off label“) | 2,5–5                | 10 mg 1–2× denně (ráno a v poledne) | Rychlý nástup účinku                                | Úzkost, třes, nespavost, suchost v ústech, palpitace, dráždivost, arytmie |

| Látka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Počáteční dávka (mg) | Obvyklá dávka           | Výhody                                        | Nežádoucí účinky                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Anxiolytika a sedativa</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                      |                         |                                               |                                                    |
| benzodiazepiny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                      |                         |                                               |                                                    |
| lorazepam                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0,5                  | 1 mg 2–3× denně         | Antiemetický                                  |                                                    |
| alprazolam                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,25                 | 0,5 mg 2–3× denně       | Minimálně sedativní                           |                                                    |
| <b>Antipsychotika</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                      |                         |                                               |                                                    |
| olanzapin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2,5–5                | 5–10 mg 1× denně večer  | Dobrá tolerovatelnost, zlepšení chuti k jídlu | Sedativní ve vysokém dávkování                     |
| quetiapin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 25                   | 25–50 mg 1× denně večer | Sedativní                                     | Sedativní                                          |
| haloperidol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0,5                  | 0,5–1 mg 2× denně       | Málo sedativní                                | Extrapyramidová symptomatologie (dystonie, akatie) |
| Poznámka k nežádoucím účinkům: <ul style="list-style-type: none"> <li>Všechna SSRI a SNRI – gastrointestinální potíže, nevolnost, anorexie, nespavost, ospalost, bolesti hlavy, třes, sexuální dysfunkce, mohou vyvolávat úzkostné stavy</li> <li>Všechny benzodiazepiny – sedativní, zmatenost, tolerance, <i>abusus</i>, nestabilita chůze, ztráta sebekontroly (<i>disinhibice</i>)</li> </ul> |                      |                         |                                               |                                                    |

## DELIRIUM

Delirium je charakterizované náhle vzniklou poruchou vědomí, pozornosti, kognice a vnímání, které se mění během dne. Delirium dělíme na hyperaktivní, hypoaktivní a smíšené. Hypoaktivní je charakterizované psychomotorickým útlumem, letargií a sníženým vnímáním okolí. Hyperaktivní delirium se projevuje neklidem, agitací, halucinacemi, bludy a zvýšenou bdělostí. Klinické známky zahrnují neuropsychiatrické, neurologické a fyzické projevy a symptomy (viz tabulka č. 5).

Prevalence deliria u pacientů s nádory je v rozmezí 10–30% hospitalizovaných pacientů a roste až k 85 % u terminálních stavů.

Delirium je spojeno se zvýšenou morbiditou, mortalitou, prodloužením délky hospitalizace a distresem pro pacienta, jeho blízké a zdravotníky. Delirium může modifikovat rozpoznání a léčbu jiných psychických a fyzických symptomů (bolest, deprese). Etiologicky může být vyvoláno přímo poškozením CNS, ale i celou řadou komplikujících stavů (infekce, orgánová selhání), vlivem farmakoterapie, dehydratace, elektrolytových dysbalancí, podvýživy a paraneoplastických syndromů. Mezi léčiva, která mohou vyvolávat, a/nebo zhoršovat již existující delirium, patří opioidy, kortikoidy, interferon, antiemetika, anticholinergika, benzodiazepiny, barbituráty a jiné. Odlišení a určení možných vyvolávajících faktorů, jejich odstranění nebo zmírnění, jsou základem úspěšné léčby.

## Terapie

Léčba deliria paralelně zahrnuje odstranění vyvolávající/zhoršující příčiny a kontrolu průvodní symptomatologie nefarmakologickými (viz tabulka č. 6) a farmakologickými postupy (viz tabulka č. 7). Cílem léčby je obnovení výchozího psychického stavu: pacient při vědomí, klidný, bdělý, bez bolestí, kognitivně bez omezení, bez psychotických projevů a koherentně komunikující s okolím. U pacientů s refrakterním neklidem a pacientů v terminálním stavu bývá nezbytnou součástí léčby výrazná celková sedace.

Možnosti farmakologické léčby shrnuje tabulka č. 7. Jako první linie léčby jsou doporučována antipsychotika. Mezi nimi zůstává stále zlatým standardem haloperidol. Nová antipsychotika (např. risperidon, olanzapin) byla při porovnání s haloperidolem stejně účinná, dávky haloperidolu nad 5mg/den však vedly k většímu výskytu extrapyramidových příznaků. Jako první volbu proto použijeme haloperidol (0,25–2 mg perorálně každé 4 hodiny). Atypická antipsychotika (risperidon, olanzapin) volíme při jeho neúčinnosti a/nebo vystupňovaných NÚ. Pokud je delirium provázené výraznou agitací, lze doplnit antipsychotika malou dávkou benzodiazepinů.

Tabulka č. 5: Klinické projevy deliria

- Poruchy hladiny vědomí (somnia až excitovanost)
- Poruchy pozornosti
- Rychlé změny klinického stavu a náhlý vznik příznaků
- Dezorientace
- Kognitivní poruchy (paměť, apraxie, agnózie, vyjadřování, atd.)
- Zvýšená nebo snížená psychomotorická aktivita
- Změny v cyklu spánků – bdění
- Poruchy nálady (deprese, dysforie, labilita, euforie)
- Halucinace, představy, bludy
- Dezintegrace a dezorganizace myšlenkového procesu
- Zabíhavá a nesoudržná řeč
- Neurologické nálezy (asterixis, myoklonus, třes, frontální příznaky, změny svalového tonu)

Tabulka č. 6: Nefarmakologické postupy prevence a léčby deliria

- Zhodnocení medikace k vyloučení polypragmázie
- Kontrola bolesti
- Zlepšení spánkových návyků a spánková hygiena
- Monitorace a odstranění dehydratace a minerálové dysbalance
- Kontrola výživy a prevence malnutrice
- Monitorace senzorických deficitů a jejich korekce (sluch, zrak)
- Vyhnout se imobilizaci, podpora časná a časté mobilizace a její udržení/zlepšení (minimalizace zbytných katetrizací a vstupů, vyloučit zábrany a omezující prostředky)
- Kontrola a podpora správné funkce gastrointestinálního a močového traktu
- Reorientace pacienta
- Podpora pomůcek k orientaci pacienta (hodiny, televize) a příjemné prostředí
- Podpora kognitivně stimulujících aktivit a pomůcek
- Podpora rodiny a blízkých, vysvětlení důvodů, příznaků a povahy deliria

Tabulka č. 7: Farmakoterapie deliria

| Název léku                     | Dávkové rozmezí                       | Způsob podání           | Poznámka                                                       | Nežádoucí účinky                                           |
|--------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Typická antipsychotika</b>  |                                       |                         |                                                                |                                                            |
| haloperidol                    | 0,5–2 mg<br>každých<br>2–12 hodin     | p.o., i.v., s.c., i.m., | Zlatý standard,<br>možno přidat<br>benzodiazepiny<br>u agitace | Extrapyramidové<br>příznaky,<br>monitorace QT<br>intervalu |
| levomepromazin                 | 12,5–50 mg<br>každých<br>4–6 hodin    | i.v., i.m., s.c.        |                                                                | Sedace,<br>anticholinergní<br>projevy                      |
| chlorpromazin                  | 12,5–50 mg<br>každých<br>4–6 hodin    | p.o., i.v., i.m.,       | Vhodnější u agitace<br>pro sedativní účinky                    | Sedace,<br>anticholinergní<br>projevy, hypotenze           |
| <b>Atypická antipsychotika</b> |                                       |                         |                                                                |                                                            |
| olanzapin                      | 2,5–5 mg<br>každých<br>12–24 hodin    | p.o., i.m.              | Starší, hypoaktivní<br>a dementní hůře<br>reagují na terapii   | Sedace                                                     |
| risperidon                     | 0,25–1 mg<br>každých<br>12–24 hodin   | p.o.                    |                                                                | Extrapyramidové<br>příznaky,<br>ortostatická<br>hypotenze  |
| quetiapin                      | 12,5–100 mg<br>každých<br>12–24 hodin | p.o.                    | Sedativní<br>účinek pomáhá při<br>spánkových<br>problémech     | Sedace, ortostatická<br>hypotenze                          |

**Psychologické aspekty paliativní péče**

Psychický stav pacienta a jeho blízkých by měl být pravidelně hodnocen a podle potřeby by měly být včas aplikovány nefarmakologické a farmakologické léčebné postupy.

- Ošetřující lékař by měl pravidelně hodnotit způsob pacientovy adaptace na skutečnost závažného onemocnění a otevřenou komunikací by měl podporovat adaptivní strategie zvládání nemoci.
- Ošetřující lékař by měl u pacienta pravidelně hodnotit přítomnost psychických symptomů: úzkosti, deprese, poruch spánku a deliria a aktivně je léčit s využitím nefarmakologických a farmakologických postupů (viz Úzkost, Deprese, Delirium).
- Ošetřující lékař by měl v případě obtížně zvládnutelných symptomů konzultovat stav pacienta nebo jeho rodiny s psychologem, psychiatrem nebo jiným specialistou.
- Součástí péče o pacientovu rodinu je podpůrná komunikace s rodinou pacienta před pacientovou smrtí a bezprostředně po ní. Při závažných psychických obtížích po úmrtí pacienta ošetřující lékař zprostředkuje náležitou pomoc (psycholog, speciální poradce).
- Klinický psycholog by měl být členem multiprofesního týmu v rámci OC.

### Sociální aspekty paliativní péče

**U pacienta by mělo být provedeno komplexní zhodnocení jeho sociálních potřeb a plán paliativní péče by měl tyto potřeby efektivně řešit**

- Ošetřující lékař by měl chápat význam sociální dimenze strádání na konci života.
- Ošetřující lékař by měl pacientům a jejich rodinám přímo zajistit nebo zprostředkovat sociální poradenství nebo sociální péči.
- Členy multiprofesního týmu v rámci OC by měli být zdravotně - sociální pracovníci a sociální pracovníci, kteří identifikují psychologické a sociální potřeby pacientů, rodin a dalších blízkých osob a jsou schopni je kvalifikovaně řešit
- S pacientem a jeho blízkými by měla být pravidelně hodnocena zvládnutelnost zajištění péče v domácím prostředí. Ošetřující lékař musí pacientovi včas nabízet možnosti podpory (např. domácí zdravotní péče, domácí hospicová péče, lůžkový hospic).
- Sociální služby zahrnují: vyhodnocení psycho-sociální situace pacienta, plánování péče a plánování propuštění, poradenství v oblasti možností státní finanční podpory, administrativní spolupráci s úřady, asistenci při přípravě pohřbů, podporu truchlícím rodinám atd.

### Spirituální péče

**U každého pacienta by mělo být provedeno zhodnocení jeho spirituálních potřeb a role spirituální dimenze při zvládání závažného onemocnění. Plán paliativní péče musí tyto potřeby zohledňovat a s potenciálem spirituální dimenze pracovat.**

- V rámci paliativní péče by měly být zjišťovány duchovní a existenciální názory (včetně názorů na život a smrt, rozhodujících životních postojů a přesvědčení, pocitů viny, potřeby odpuštění a otázek spojených s koncem života) s cílem identifikace duchovního a existenciálního zázemí a s tím spojených rituálů a praktik pacienta a jeho rodiny.
- Ošetřující lékař by měl chápat význam spirituální dimenze při prožívání a zvládání závažného onemocnění. Pacientům a jejich rodinám by měl v případě potřeby včas aktivně nabídnout a zprostředkovat kvalifikovanou pomoc v oblasti duchovní péče (nemocniční kaplan nebo pastorační pracovník).
- Kaplan nebo pastorační pracovník by měl být členem multiprofesního týmu v OC.

### Péče o pacienta v terminálním stavu

**Skutečnost, že se nevyléčitelně nemocný nachází v terminálním stavu (nevratné selhávání jedné nebo více funkčních soustav, které očekávatelně povede k smrti v časovém horizontu hodin až dnů), vytváří specifický klinický a etický kontext.**

- Cílem péče o umírajícího pacienta je mírnění nepříjemných tělesných projevů nemoci a dosažení maximálního možného pohodlí (komfortu) .
- Všechny diagnostické a léčebné postupy by měly být přehodnoceny, zda bezprostředně přispívají ke komfortu pacienta. Postupy, které ke komfortu nepřispívají, by měly být ukončeny. Léčebné postupy bez přímého vlivu na komfort, které však vedou k oddálení smrti (např. antibiotika, parenterální hydratace a výživa, hemodialýza, umělá plicní ventilace) ve skutečnosti často pouze uměle prodlužují proces umírání a zvyšují utrpení pacienta i jeho rodiny. Jejich nasazení/ukončení je třeba individuálně rozhodnout.
- Za realizaci plánu péče o umírajícího pacienta je zodpovědný ošetřující lékař.
- Pacient a členové rodiny by měli být o známkách a symptomech blížící se smrti poučeni způsobem, který odpovídá možnostem jejich chápání, věku a kulturnímu zázemí.
- S ohledem na předpokládaný vývoj onemocnění je vhodné s pacientem včas hovořit o možných komplikacích a možnostech využití specifických život prodlužujících léčebných postupů. Prání a preference pacienta je třeba respektovat. Pokud vyjádřil svou vůli ohledně rozsahu léčebné péče formou dříve vysloveného přání, je toto třeba respektovat.

- S pacientem a rodinou je nutné dosáhnout shody v otázce místa, kde má probíhat péče. Pokud si pacient přeje (nebo dříve vyslovil přání), aby péče probíhala v domácím prostředí, je třeba toto přání zohlednit. Pokud je pacient v terminálním stavu v lůžkovém zařízení, je třeba umožnit v maximální možné míře přítomnost pacientových blízkých u lůžka.
- U všech umírajících pacientů musí být pravidelně hodnocena a mírněna bolest, dušnost, úzkost a delirium.
- Plán péče musí být pravidelně a pružně revidován tak, aby odpovídal měnícím se potřebám pacienta a rodiny.

Tabulka č. 8: Řešení nejčastějších symptomů u pacienta v terminálního stavu

| Symptom         | Terapie                                                                                                                                                                                                                               | Poznámka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bolest</b>   | <p><u>Metamizol</u> 1–2,5 g, i.v., 2–3× denně</p> <p><u>Diclofenac</u> 50–100 mg, i.v., i.m., p.r. 2–3× denně</p> <p><u>Morfin</u> 5–10 mg, à 4–6 h, i.v., s.c., nebo formou kontinuální infuze 30 mg/24 h s.c. nebo i.v.</p>         | <p>Neopioidní analgetika jsou někdy výhodná pro svůj antipyretický účinek. K mírnění samotné bolesti je v terminální fázi obvykle nahrazujeme opioidy.</p> <p>Uvedené dávky morfinu jsou počáteční. Při nedostatečném účinku je třeba dávku zvýšit o 30–50 % denně. Pacienti dosud neléčení silnými opioidy potřebují v terminální fázi pouze výjimečně dávky vyšší než 60 mg/24h s.c. Pacienti léčení opioidy pro chronickou bolest vyžadují někdy dávky mnohem vyšší (500–1000 mg/24h).</p> <p>U pacientů léčených perorálními opioidy (morfin, hydromorfon, oxycodon, dihydrocodein) podáváme vypočítanou ekvianalgetickou dávku morfinu parenterálně. U pacientů léčených transdermálními opioidy obvykle v zavedené léčbě pokračujeme a přidáváme podle potřeby parenterální morfin.</p> |
| <b>Dušnost</b>  | <p><u>Morfin</u> 2,5–10 mg, à 4–8 h, s.c., i.v.</p> <p>10–20 mg, à 4–6 h, p.o., p.r.</p> <p>Oxygenoterapie, obvykle stačí 3–5 l/min kyslíkovými brýlemi</p> <p>V případě úzkosti je indikované podání benzodiazepinů – viz Úzkost</p> | <p>U pacientů, kteří již morfin nebo jiný silný opioid užívají pro bolest, zvyšujeme v případě dušnosti denní dávku o 30–50 %.</p> <p>Podání kyslíku má pro pacienta i jeho rodinu velký symbolický význam a pacienti udávají úlevu od dušnosti, přestože objektivní ventilační parametry ani saturace O<sub>2</sub> se nemění.</p> <p>V domácím prostředí lze využít přenosných koncentrátorů kyslíku.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Úzkost</b>   | <p><u>midazolam</u> 2,5 mg, i.v., s.c., à 2 h nebo 20 mg/24 h kontin. i.v., s.c.</p> <p><u>diazepam</u> 5–10 mg, à 12 h, i.m., i.v., p.r.</p> <p><u>alprazolam</u> 0,5–1 mg, 2–3 denně p.o.</p>                                       | <p>Intenzita úzkosti bývá velmi různá. Dávky benzodiazepinů potřebné k dosažení komfortu jsou velmi variabilní: anxiolytické až silně sedativní. Uvedené počáteční dávky je někdy třeba několikanásobně zvýšit.</p> <p>Někdy je na místě pouze nefarmakologická léčba: blízkost příbuzných, empatický přístup zdravotníků či náboženské rituály.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Delirium</b> | <p><u>haloperidol</u> 1–5 mg p.o., i.v., s.c., lze opakovat po 30 min až je dosaženo efektu</p> <p>chlorpromazin 25–50 mg, à 6h, i.v., i.m.</p>                                                                                       | <p>Lze kombinovat s benzodiazepiny – viz Úzkost a Delirium</p> <p>Antipsychotika jsou indikována především u agitovaného deliria. Využíváme také jejich antiemetického účinku. Podrobněji viz kapitola Delirium</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

Literatura:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Palliative Care, Version 2.2013, [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cancer-Related Fatigue, Version 1.2013, [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
3. Breitbart W, Alici Y. Evidence-based treatment of delirium in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1206-1214.
4. Sláma, O., Kabelka, L. Vorlíček, J. Paliativní medicína pro praxi, Praha: Galén, 2007, 356s.
5. Česká společnost paliativní medicíny ČLS JEP: Standardy paliativní péče 2013. Dostupné na <http://www.paliativnimedicina.cz/standards-normy/standardy-paliativnich-postupu/standardy-paliativni-pecce-2013>.

NEPLATNÉ

## 32. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU KOŽNÍCH ZMĚN V DŮSLEDKU TERAPIE INHIBITORY EGFR

### Úvod

- Kožní změny v důsledku protinádorové léčby na podkladě blokady 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 factor inhibitors).
- U většiny pacientů s těmito kožními nežádoucími účinky není nutné do anti-EGFR léčby zasahovat a ke zvládnutí kožních změn stačí vhodná lokální, popřípadě celková léčba.
- U závažnějších nálezů lze dočasně redukovat dávku EGFR inhibitoru, vysazení je nutné jen u nejzávažnějších reakcí.

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

### Preventivní opatření

- nevhodné je používání běžných sprchových gelů, alkoholových roztoků a dalších přípravků, které vysušují kůži,
- k promazání kůže pravidelně používat krémy, mastné krémy, masti (tzv. 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. Dermalibour, Cicabio krém, Cicaplast krém, Cicalfate krém a další),
- nutná je důsledná ochrana před UV zářením partií vystavených slunci (fotoprotekce), vyhovují přípravky s SPF 50+, vhodné jsou přípravky s minerálními filtry nebo s lipozómy (volně prodejné v lékárnách).

### A. Akneiformní exantém (podle klasifikace NCI-CTC verze 4):

#### Stupeň 1 (papuly a/nebo pustuly) - rozsah postižení <10 % BSA

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

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

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

**Stupeň 3 (papuly a/nebo pustuly) – rozsah postižení  $\geq 30\%$  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 (methylprednisolon v krátkém pulzu), dávku a dobu trvání přizpůsobit aktuálnímu klinickému obrazu.

#### **B. Ekzém, suchá kůže**

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

### 33. PREVENCE A LÉČBA HLUBOKÉ ŽILNÍ TROMBÓZY PACIENTŮ S MALIGNÍM ONEMOCNĚNÍM

Hluboká žilní trombóza (VTE) a její život ohrožující komplikace, plicní embolie, jsou u pacientů se zhoubnými nádory velmi časté (2–8× častější než v obecné populaci). Proto je třeba hlubokou žilní trombózu včas léčit a u rizikových nemocných zaměřit se na prevenci.

#### 33.1 Operační zákrok u pacientů s malignitou

Ve shodě s evropskými a americkými doporučeními jsou všichni pacienti, kteří se podrobili chirurgickému zákroku při onkologickém onemocnění, indikováni k prevenci tromboembolických komplikací:

- nízkomolekulárním heparinem (LMHW),
- nefrakcionovaným heparinem (UFH),
- fondaparinuxem.

K této terapii je možné přidat mechanické metody, jako je bandáž dolních končetin, ty ale samotné k prevenci nepostačují (vyjma stavů, kdy je farmakologická prevence kontraindikována pro přítomnost „aktivního“ krvácení) (level evidence 1A).

#### Doba trvání prevence

Malé chirurgické výkony (laparoskopie, laparotomie či thorakotomie do 30 minut) – profylaxe nejméně 10 dní.

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

#### 33.2 Hospitalizace pacientů s onkologickou diagnózou

Na základě výsledků tří významných studií srovnávajících antikoagulační léčbu s placebem u interních pacientů, je doporučováno rutinní užití UFH, LMWH nebo fondaparinuxu u hospitalizovaných pacientů s nádorem upoutaných na lůžko s akutní komplikací (kardiální selhávání, renální insuficience, septický stav atp.) (level 1A).

#### 33.3 Prevence hluboké žilní trombózy ambulantních nemocných s malignitou

Plošná profylaxe pacientů, kteří jsou léčeni ambulantně pro zhoubný nádor není doporučována. K úvaze je indikace antikoagulační léčby u pacientů s myelomem léčeným thalidomidem s dexamethazonem nebo chemoterapií (level 2B).

Plošná prevence u pacientů léčených adjuvantní chemoterapií nebo hormonoterapií není doporučována (1A).

Také rutinní profylaxi u pacientů s centrálním žilním katétrem nelze paušálně doporučit (1A).

Nicméně vždy je nutno individuálně zvážit riziko vzniku tromboembolických komplikací na základě podrobných znalostí anamnézy a přítomných rizikových faktorů (předchozí anamnéza trombózy, trombofilie atd.). U nejčastějších nádorových diagnóz spojených s vysokým rizikem hluboké žilní trombózy (karcinom pankreatu, ovaria, mozkové nádory), nebo při léčbě výrazně zhoršující toto riziko (anti VEGF léčba, terapie erythropoetinem, hormonální léčba atd.), je třeba riziko hluboké žilní trombózy monitorovat klinicky, popřípadě laboratorně (D dimery) za účelem zahájení včasné léčby. Při vyhodnocení vysokého rizika vzniku trombózy (Khorana, Blood 2009), je třeba podávat pacientovi preventivně LMHW nebo fondaparinux v doporučených dávkách po dobu onkologické léčby (viz studie CLOT s dalteparinem vs. VKA- redukce RR 49%).

### 33.4 Některé rizikové faktory pro vznik tromboembolických komplikací u onkologických pacientů s chemoterapií

#### Typ nádoru

Vysoké riziko – karcinom pankreatu, žaludku, karcinom plic, ovaria, močového měchýře, lymfomy, testikulární a mozkové nádory.

Hodnota **trombocytů** před zahájením chemoterapie  $> 350 \times 10^9/l$ .

Hodnota **leukocytů** před zahájením chemoterapie  $> 11 \times 10^9/l$ .

**Anémie** ( $Hgb < 100 \times 10^{12}/l$ ) nebo použití erytropoézu stimulujících faktorů.

**Obezita** ( $BMI > 35 \text{ kg}/m^2$ ).

### 33.5 Antikoagulační léčba žilních tromboembolických příhod

#### Standardní zahájení léčby:

- LMWH s.c. v dávce dle tělesné hmotnosti (cca  $200 \text{ j.}/\text{kg}$  těl. hm. a 24 hod.),
- UFH.

#### Dlouhodobá léčba

- Antagonisté vitamínu K (VKA) – (cílová INR 2–3). Nicméně p.o. antikoagulace VKA může být u onkologických pacientů problematická (kolísání INR pro lékové interakce, malnutrici, poruchy jaterních funkcí, obtížné p.o. podání při nauze/zvracení atd.). U onkologických pacientů je při užívání VKA vyšší riziko recidivy tromboembolické příhody i krvácivých komplikací spojených s užíváním VKA v porovnání s neonkologickými pacienty (většinou z důvodu vyšší exprese tkáňového faktoru – TF u některých solidních tumorů, která může převýšit antikoagulační účinek warfarinu. Na rozdíl od warfarinu LMWH stimuluje uvolnění inhibitoru tkáňového faktoru – TFPI, proto jsou považovány za výhodnější alternativu léčby – viz níže).
- Výsledky randomizovaných klinických studií ukázaly, že použití LMWH (v dávce která činí 3/4 iniciální dávky, aplikované 1× denně) je bezpečné a účinnější než podávání VKA (toto doporučení je u onkologických pacientů upřednostňováno (level 1A)).

Krátkodobá léčba: 3–6 měsíců. Poté dle individuálního zvážení přínosu prevence rekurence tromboembolických příhod možno pokračovat v antikoagulaci u vybraných pacientů (po dobu přítomnosti aktivního maligního onemocnění, jeho léčby, výskytu závažnějších komplikací – jako sepse, šok, metabolický rozvrat apod., a destabilizace koagulace).

Rekurence trombotické události může být známkou recidivy/progrese nádorového onemocnění.

### 33.6 Léky pro prevenci a léčbu hluboké žilní trombózy a jejich dávkování

1. **Miniheparinizace UFH** – 5000 j. s.c. a 8–12 hod.
2. **Středně-dávkovaný UFH** – subkutánní aplikace dvou denních dávek dosahujících cílového nastavení antiXa aktivity 0,1–0,3IU/ml.
3. **Adjustovaná dávka UFH** – subkutánní aplikace dvou denních dávek dosahujících cílového nastavení terapeutických hodnot APTT.
4. **Profylaktické dávkování LMWH** – dalteparin 5000 j. s.c. a 24 hod.denně či enoxaparin 40 mg s.c. a 24 hod., nadroparin 0,3 ml s.c. a 24 hod. (event. modifikace dávky zmíněných LMWH přepočtem na kg tělesné hmotnosti –  $100 \text{ j.}/\text{kg}$  těl. hm. a 24 hod.).
5. **Středně-dávkovaný LMWH** – dalteparin 5000 j.s.c. a 12 hod.denně či enoxaparine 40 mg s.c. a 12, nadroparine 0,3 ml s.c. a 12 hod. (event. modifikace dle tělesné hmotnosti –  $100\text{--}150 \text{ j.}/\text{kg}$  těl. hm. a 24 hod.).
6. **Adjustovaná dávka, či plná léčebná dávka LMWH** – dalteparin  $200 \text{ j.}/\text{kg}$  tělesné hmotnosti za 24 hod., enoxaparin  $100 \text{ j. (1 mg)}/\text{kg}$  tělesné hmotnosti za 12 hod.nebo  $1,5 \text{ mg}/\text{kg}$  tělesné hmotnosti 1× denně, nadroparin  $100 \text{ j.}/\text{kg}$  tělesné hmotnosti za 12 hod.

7. **Fondaparinux** – v profylaxi v dávce 2,5 mg 1× denně s.c, indikace alergie na heparin a alternativní řešení heparinem indukované trombocytopenie.

### 33.7 Přehled dávkování LMWH

| přípravek                  | dávka antikoagulační                                                       | dávka preventivní<br>(přibližně dle váhy pacienta) |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| dalteparin<br>(fragmin)    | 100 IU anti Xa j/kg váhy<br>2 denně nebo 200 IU anti Xa j/kg váhy 1× denně | 5000 IU 1x denně                                   |
| enoxaparin<br>(clexan)     | 1 mg /kg váhy 2x denně nebo<br>1,5 mg /kg váhy 1× denně                    | 20–40mg 1× denně                                   |
| nadroparin<br>(fraxiparin) | 100 IU anti Xa j/kg váhy<br>2x denně                                       | 0,3–0,4 ml 1× denně                                |

Pozn.: při renálním selhávání úprava dávek dle doporučení výrobců jednotlivých léčivých přípravků, zvážit monitoraci anti-Xa aktivity (při kalibraci přístroje na měření anti-Xa aktivity nutno zohlednit typu použitého antikoagulancia (LMWH, fondaparinux).

#### Literatura:

1. Gary H. Lyman, Alok A. Khorana, Anna Falanga, Daniel Clarke-Pearson, Christopher Flowers, Mohammad Jahanzeb, Ajay Kakkar, Nicole M. Kuderer, Mark N. Levine, Howard Liebman, David Mendelson, Gary Raskob, Mark R. Somerfield, Paul Thodiyil, David Trent, and Charles W. Francis American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer *J Clin Oncol* (2007)25:5490-5505.
2. M. Mandalà, A. Falanga ,F. Roila On behalf of the ESMO Guidelines ,Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Recommendations *Ann Oncol* (2009) 20 (suppl 4): iv182-iv184.
3. <http://www.nccn.org/about/news/newsinfo.asp?NewsID=69>.
4. Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W., Harrington R., Schünemann H.J.: Antithrombotic and thrombolytic therapy. Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), Chest 2008; 133:71-109.

## 34. PREDIKTIVNÍ VYŠETŘENÍ SOLIDNÍCH NÁDORŮ

### Antihormonální léčba karcinomu prsu

#### Nepodkročitelné minimum:

- IHC vyšetření ER a PR v nádorové tkáni u všech nově diagnostikovaných invazivních karcinomů, hranice nukleární positivity je 1% nádorových buněk. Predikce antihormonální léčby při 1-10% pozitivitě ER je nejistá. Negativita PR indikuje horší odpověď na hormonální léčbu,
- stanovení proliferačního indexu Ki67. Nádory s nízkým proliferačním indexem (hranice stanovena vyšetřující laboratoří v rozmezí 10–20 %) mají nižší senzitivitu k chemoterapii a lepší dlouhodobou prognózu.

#### Doporučená vyšetření

- vyšetření amplifikace genu pro cyclin D1 – pozitivní nádory mají preferenční účinnost inhibitorů aromatázy.

### Cílená léčba anti-HER2 (trastuzumab) u karcinomu prsu

#### Nepodkročitelné minimum

- vyšetření HER2/neu automaticky u všech nově diagnostikovaných invazivních karcinomů:
  - a) IHC, výsledek 2+ a 3+ musí být vždy potvrzen v referenční laboratoři certifikovaným IHC kitem, u případů 2+ pak dále certifikovanou in situ hybridizační metodou (ISH - tj. FISH, CISH nebo SISH), k vyšetření pomocí ISH se do referenční laboratoře zasílají rovněž nádory IHC negativní (0 nebo 1+), u kterých je zvýšená pravděpodobnost diskordantního fenotypu (IHC-/ISH+) – tedy nádory jiné než lobulární, mucinózní či tubulární, u kterých se vyskytuje ztráta exprese ER a/nebo PR,
  - b) ISH (FISH, CISH nebo SISH), negativní je nádor s poměrem počtu signálů HER2/neu k počtu signálů centromerické části chromosomu 17  $< 1,8$ , pozitivní je nádor s poměrem  $\geq 2,2$ ; výsledek v rozmezí 1,8–2,2 je považován za hraniční, u těchto případů je třeba postupovat dle doporučení výrobce použité ISH metody (např. zhodnotit větší počet buněk), event. ISH vyšetření zopakovat z jiného bloku tkáně, případně je vhodné pozitivitu potvrdit IHC,
- k indikaci léčby trastuzumabem je vyžadováno ověření v jedné z referenčních laboratoří\*.

#### Doporučená vyšetření

- amplifikace genu TOP2A – pozitivní nádory mají preferenční odpověď na kombinaci trastuzumabu s antiracyklinovým režimem, je-li tato kombinace klinicky možná,
- u nádorů, kde nelze z technických důvodů provést ISH, lze alternativně stanovit počet kopií technikou kvantitativní real-time PCR.

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

#### Nepodkročitelné minimum

- u všech adenokarcinomů, NSCLC spíše adenokarcinom a NSCLC NOS – aktivační mutace EGFR1 v exonu 19 a 21 – pacienti mají preferenční odpověď na TK inhibitory a lepší prognózu.

#### Doporučená vyšetření

- amplifikace EGFR1 nebo vysoká polyzomie chromozómu 7 – pacienti mají preferenční odpověď na EGFR1 inhibici,
- u adenokarcinomů, NSCLC spíše adenokarcinom a NSCLC NOS – vyšetřit vedle aktivačních mutací EGFR1 v exonu 19 a 21 také exony 18 a 20 (u rezistentní mutace T790M v exonu 20 je popisována kratší doba přežití bez progresu (PFS), i když i v těchto případech bez dřívějšího podávání TKI je stále vysoké procento odpovědi na léčbu).

## Cílená léčba inhibitory ALK kinázy u nemalobuněčného plicního karcinomu

### Nepodkročitelné minimum

- vyšetření stavu ALK u adenokarcinomů, NSCLC spíše adenokarcinom a NSCLC NOS na základě vyžádání (pneumo)onkologa – imunohistochemicky a/nebo ISH (přestavba genu) – prediktor odpovědi na crizotinib, pacienti s AKL přestavbou léčení crizotinibem mají delší dobu přežití.

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

### Nepodkročitelné minimum

- aktivační mutace genů rodiny RAS (KRAS a NRAS) v exonech 2, 3 a 4 – pacienti nemají odpověď na inhibitory EGFR.
  - testování u resekátů s nádorem klinického stadia III automaticky, u ostatních stádií (zejména st. IV) na vyžádání onkologa.

### Doporučená vyšetření

- aktivační mutace genu BRAF u nádorů s KRAS wt – pacienti mají obecně horší prognózu 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.

## Biologická léčba maligního melanomu

- doporučené vyšetření mutace BRAF V600E – predikce odpovědi pro terapii vemurafenibem – vyšetření indikuje onkolog.

## Biologická léčba gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST) – doporučené, vyšetření indikuje onkolog

- vyšetření mutací c-kit v exonech 9, 11, 13, 17
  - nádory s mutacemi v exonu 11 jsou nejvíce senzitivní k terapii imatinibem
  - nádory s mutacemi v exonu 9 jsou méně senzitivní k terapii imatinibem, ale mohou odpovídat na léčbu vysokými dávkami imatinibu a na léčbu sunitinibem (v druhé linii)
- vyšetření mutací PDGFR $\alpha$  v exonech 12, 14, 18
  - nádory s mutací D842V v exonu 18 jsou rezistentní k terapii imatinibem
- nádory wild-type – jsou méně senzitivní k terapii imatinibem

## Cílená léčba anti-HER2 (trastuzumab) u karcinomu žaludku

### Nepodkročitelné minimum

- vyšetření HER2/neu na vyžádání onkologem v jedné z referenčních laboratoří\*.

IHC, výsledek 2+ a 3+ musí být vždy potvrzován certifikovanou in situ hybridizační metodou (ISH - tj. FISH, CISH nebo SISH)

### Vysvětlivky:

EGFR1 – receptor pro epidermální růstový faktor 1; ER – estrogenový receptor; ISH - in situ hybridizace; FISH – fluorescenční in situ hybridizace; CISH – chromogenní in situ hybridizace; SISH – in situ hybridizace s impregnací stříbrem; IHC – imunohistochemie; PCR – polymerázová řetězová reakce; PR – progesteronový receptor; TOP2A – gen pro topoizomerázu II $\alpha$ ; GIST – gastrointestinální stromální tumor; NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic; NOS – blíže nezařazený (not otherwise specified); ALK – kináza anaplastického lymfomu

\* S účinností od 1. 4. 2008 byla plátcí péče stanovena specializovaná pracoviště pro prediktivní onkologickou diagnostiku. Dne 13. 12. 2012 byla síť referenčních laboratoří rozšířena, včetně stanovení konkrétních vyšetřovaných markerů:

- Bioptická laboratoř, s.r.o., Plzeň – (HER2 IHC3+ a/nebo ISH+, KRAS, EGFR, BRAF)
- Fingerlandův ústav patologie, FN Hradec Králové – (HER2 IHC3+ a/nebo ISH+, KRAS, EGFR, BRAF)
- Referenční laboratoř LF UP, Olomouc – (HER2 IHC3+ a/nebo ISH+, KRAS, EGFR, BRAF)
- MOÚ Brno, pat.- anat. odd. – (HER2 IHC3+ a/nebo ISH+, KRAS, EGFR BRAF)
- Ústav patol. a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol – (HER2 IHC3+ a/nebo ISH+, KRAS, EGFR BRAF)
- Ústav patologie, 1. LF UK a VFN – (HER2 IHC3+ a/nebo ISH+, KRAS, EGFR, BRAF)
- Thomayerova nemocnice – (KRAS, EGFR)
- Biolab Praha – (HER2 IHC3+ a/nebo ISH+)
- Fakultní nemocnice Brno – (KRAS, EGFR)
- Laboratoře Agel Nový Jičín – (KRAS, EGFR, BRAF)
- CGB Ostrava – (HER2 IHC3+ a/nebo ISH+, KRAS, EGFR, BRAF)

Upozorňujeme, že tento seznam se může v průběhu času měnit. Sledujte stránky Společnosti českých patolo-  
gů a České onkologické společnosti, kde vždy najdete aktuální seznam laboratoří prediktivní patologie  
s výčtem markerů, které jsou jednotlivá pracoviště oprávněna vyšetřovat.

NEPLATÍ

## 35. RADIOLOGICKÉ ONKO-INTERVENČNÍ METODY

### Intervenční radiologické metody

Intervenční radiologické metody se dělí na vaskulární, nevaskulární a onkologické. Vaskulární intervence jsou takové léčebné miniinvasivní postupy, které se provádějí na cévním systému. Nevaskulární výkony se provádějí mimo cévní systém. Onkologické intervence jsou nejrychleji rozvíjející se oblastí intervenční radiologie a zahrnuje intervenční metody u onkologických pacientů a to metody paliativní i kurativní.

### Onkologické intervenční postupy vaskulární

Tyto metody využívají možnosti aplikovat cytostatikum a další látky cíleně do nádorového ložiska cestou 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).

### Onkologické intervenční metody nevaskulární perkutánní – ablační techniky

#### Perkutánní drenáž (PTD)

Maligní žloutenka může být podmíněna řadou příčin, které lze rozdělit na primární nádory žlučových cest a nádorové procesy, které sekundárně stenózu 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 indikovaná u nemocných s cholangiocelulárním 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. Tyto metody se v poslední době u nemocných s velkým tumorem (nádorem větším než 5 cm) kombinují.

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

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

- U pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu je na 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 prováděna zatím pouze v rámci studií a nejedná se zatím o standardní léčbu.

### Maligní stenóza jícnu

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

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

Závěrem lze shrnout, že zavedení stentu nemocným s maligní stenózou jícnu stejně jako provedení gastrostomie je dnes standardní výkon, který je nutno nabízet na všech pracovištích, kde jsou tito pacienti léčeni. Je třeba počítat s tím, že ne každý z těchto 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 kuraativní potenciál. U velkých nádorů ledvin můžeme nabídnout chemoembolizaci a to jako paliativní výkon. Embolizace je indikovaná v případě, kdy velký tumor ledviny krvácí. Samozřejmě lze nabídnout i kombinaci TACE a RFA.

- RFA dokáže zcela zlikvidovat tumor ledviny. Dochází přitom k minimálnímu poškození zdravé tkáně ledviny a pelvokaliceálního 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 potenciál u nádorů ledvin do 3,7 cm, hranice je ale 5 cm. Výkon se provádí jak perkutánně, tak peroperačně. Při použití multipolární elektrody dosáhneme větší rozsah nekrózy. K nejčastějším komplikacím výkonu patří hematurie, poškození pánvičky a bolest. V souboru 200 nemocných nebyly pozorované žádné závažné komplikace, kompletní ablace bylo dosaženo v jednom sezení u 87 % nemocných, při opakování RFA u 93 % pacientů. Pokud byla velikost tumoru do 3,7 cm, pak bylo dosaženo kompletní ablace u 100 % nemocných, u tumorů 3,7–8,8 cm u 67 % nemocných. Doba sledování byla v průměru 53 týdnů.
- Chemoembolizace či prostá embolizace ledviny je dnes již historická metoda. Úspěch výkonu nezáleží na velikosti tumoru a TACE lze nabídnout i nemocným s velkým nádorem. Zásadní komplikací metody je velká bolest, která výkon provází. V podstatě se používá v 95 % Lipiodol a cytostatika, výjimečně alkohol. Výkon je považován 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. Indikováni jsou především pacienti s dalšími komorbiditami, plicní nedostatečností, metastázami (velký počet ložisek limituje RFA) a bolestí. K hlavním komplikacím výkonu, které se vyskytují až u 76 % nemocných jsou v 10 % komplikace závažné (vyžadující další léčbu), např. pneumothorax, výpotek, ARDS, subkutánní emfyzém, obstrukční pneumonie, absces, krvácení, teplota, kašel, hemoptýza, bolest, myalgie. Mortalita dosahuje 0,2 %, morbidita 1,7 %.

Závěrem lze shrnout, že především u malých tumorů především jater, plic a ledvin je RFA metodou s kurativním potenciálem a tudíž silným nástrojem onkointervenční radiologie. Chemoembolizace je indikována jako metody volby u nemocných s hepatocelulárním karcinomem a s metastázami v játrech, především metastázami kolorektálního karcinomu a metastázami hypervaskularizovaných tumorů (NET, karcinoid). Chemoembolizace nalezne uplatnění jako paliativní výkon u velkých tumorů ledvin. Regionální chemoterapie cívkou či portkatétreem zavedeným do tepenného řečiště je především indikován o difuzního metastatického postižení jater. Kombinace postupů je nutné provádět pouze v rámci kontrolovaných studií s výjimkou hepatocelulárního karcinomu.

#### Literatura:

1. Válek VA.: Percutaneous treatment of malignant stenoses of the biliary tract. *Cas. Lek. Cesk.*, 2002; 141: s. 388–392.
2. Nelsen KM., Kastan DJ., Shetty PC., et al.: Utilization Pattern and Efficacy of Nonsurgical Techniques to Establish Drainage for High Biliary Obstruction. *J. Vasc. Interv. 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. Eschelmann DJ., Shapiro MJ., Bonn J., et al.: Malignant biliary duct obstruction: long-term experience with Gianturco stents and combined-modality radiation therapy. *Radiology*. 1996; 200: 717–724.
6. Válek V., Kysela P., Kala Z., Kiss I., Tomášek J., Petera J.: Brachytherapy and percutaneous stenting in the treatment of cholangiocarcinoma: a prospective randomised study. *Eur. J. Radiol.*, 2007; 62: s. 175–179.
7. Tanaka N., Yamakado K., Nakatsuka A. et al.: Arterial chemoinfusion therapy through an implanted port system for patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma-initial experience. *Eur. J. Radiol.*, 2002; 41: 42–48.
8. Burger I., Hong K., Schulick R., et al.: Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2005; 16: 353–361.
9. Chan SY., Poon RT., Ng KK., et al.: Long-term survival after intraluminal brachytherapy for inoperable hilar cholangiocarcinoma: a case report. *World. J. Gastroenterol.*, 2005; 11: 3161–3164.
10. Becker G., Momm F., Schwacha H., et al.: Klatskin tumor treated by inter-disciplinary therapies including stereotactic radiotherapy: a case report. *World. J. Gastroenterol.*, 2005; 11: 4923–4926.
11. Kiss I., Marková J., Tomášek J., et al.: Naše zkušenosti s intraarteriálním lokoregionální chemoterapií metastatického kolorektálního karcinomu do jater. *Vnitř. Lék.*, 2001, 47, s. 829–833.
12. Černá M., Köcher M., Švébišová H., et al.: Dvouleté zkušenosti s chemoembolizací inoperabilních maligních tumorů jater. *Čes. Radio-logie*, 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.

## 36. VAKCINACE U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ SE SOLIDNÍMI NÁDORY A PROFYLAXE INFEKČÍ U NEMOCNÝCH PO SPLENEKTOMII

### Vakcinace proti chřipce

Není známo, zda je u nemocných s nádory vyšší riziko infekce chřipkou. Pacienti s přítomným nádorovým onemocněním a pacienti s nádorem v anamnéze nicméně mají vyšší riziko závažných komplikací chřipky a vyšší mortalitu na komplikace chřipky. Pacienti s malignitou hospitalizovaní pro chřipku nebo její přímé komplikace mají přibližně 10krát vyšší mortalitu než pacienti hospitalizovaní pro chřipku bez konkomitantního nádorového onemocnění. Relativní riziko úmrtí ve srovnání s běžnou populací je nejvyšší u onkologických pacientů mladších 65 let.<sup>1,2</sup> V žádné z publikovaných studií nebyla zjištěna toxicita protichřipkových vakcín, jež by byla specifická pro onkologické pacienty, ani zhoršení jejich klinického stavu.<sup>3</sup> Nežádoucí účinky ani zhoršení klinického stavu pacientů s nádory nebylo v souvislosti s vakcinací pozorováno.<sup>4,5</sup> Neobvyklým následkem vakcinace proti chřipce může být falešná pozitivita nálezu při vyšetření pozitronovou tomografií.<sup>6</sup>

Proto se u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním nebo s nádorem v osobní anamnéze (s výjimkou nemelanomových nádorů kůže) doporučuje **podání inaktivované trivalentní vakcíny proti chřipce jednou ročně.**

### Registrované očkovací látky

V České republice jsou registrovány následující inaktivované trivalentní očkovací látky proti chřipce: Begri-vac (Novartis), Fluad (Novartis), Fluarix (GlaxoSmithKline), IDflu (Sanofi Pasteur), Inflexal V (Berna Biotech), Influvac (Abbott), Vaxigrip (Sanofi Pasteur), Optaflu (Novartis), Preflucel (Baxter).

Antigenní složení chřipkových vakcín je každoročně upravováno podle doporučení Světové zdravotnické organizace. Podávají se v jedné dávce jednou ročně.

### Časování vakcinace u pacientů léčených chemoterapií a radioterapií

Optimálně měla být vakcína proti chřipce podána minimálně 2 týdny před zahájením chemoterapie nebo radioterapie, aby se maximalizovala pravděpodobnost vytvoření aktivní protektivní imunity.<sup>7</sup> V případě potřeby, zejména během chřipkové epidemie, lze vakcínu bezpečně a s relativně dobrou účinností podat i mezi cykly chemoterapie.<sup>3</sup>

### Vakcinace proti pneumokokovým infekcím

Pneumokokové infekce jsou spojeny s vysokou morbiditou a mortalitou v rizikové populaci. Očkování polysacharidovou a polysacharidovou konjugovanou vakcínou je doporučeno k ochraně před invazivními pneumokokovými infekcemi, zahrnujícími sepse, meningitidy, pneumonie s bakteriemií, bakteriemiie. Cílovými skupinami jsou především osoby ve věku 60 let a starší, zvláště imunitně oslabené nebo s doprovázejícími chronickými onemocněními a kuřáci.

Účinnost vakcinace byla prokázána zejména v prevenci invazivních onemocnění. V případě pneumonií bez bakteriemiie a otitis media, což jsou neinvazivní pneumokokové infekce, studie prokázaly nižší účinnost než u invazivních pneumokokových infekcí.<sup>8</sup>

### Registrované očkovací látky

**Pneumo 23** (Sanofi Pasteur) (**PPV 23**): jedna dávka vakcíny 0,5 ml s jednorázovým přeočkováním jednou dávkou 0,5 ml po 5 letech. Vakcína se podává přednostně intramuskulární cestou, případně subkutánně (u nemocných s poruchami srážlivosti nebo s trombocytopenií).

**Prevenar 13** (Pfizer) (**PCV13**): jedna samostatná dávka vakcíny 0,5 ml intramuskulárně. Potřeba revakcinace následnou dávkou přípravku Prevenar 13 nebyla stanovena. PCV13 lze podat od 50 let věku.

### Doporučený postup pro vakcinaci

U imunosuprimovaných jedinců včetně osob s nádory a s nádorem v anamnéze (s výjimkou nemelanomových nádorů kůže) a osob s anatomickou nebo funkční asplenií je doporučováno vakcinaci zahájit aplikací PCV13 a s odstupem 2-6 měsíců podat PPV23 z důvodu rozšířeného pokrytí patogenních sérotypů *S. pneumoniae*.<sup>9,10</sup>

Pokud byla předchozí dávka PPV23 aplikována po 60. roce věku, je preferováno přeočkování 1 dávkou PCV13 po pěti letech.<sup>10</sup>

Nad 70 let věku může mít očkování/přeočkování vakcínou PPV23 výrazně nižší účinnost a tudíž je doporučována vakcína PCV13 (jedna dávka). Tam, kde bylo schéma zahájeno PPV23, je možno přeočkovat po pěti letech jednou dávkou PCV13.<sup>10</sup>

### Časování vakcinace u pacientů léčených chemoterapií a radioterapií

Pneumokoková vakcinace by měla být podána 4–6 týdnů (minimálně ale 2 týdny) před zahájením chemoterapie či radioterapie. Pokud to není možné, vakcinaci je doporučeno podat až 3 měsíce od ukončení imunosupresivní terapie (chemoterapie, kortikoterapie, radioterapie s možností myelosuprese, některé typy cílené léčby). Vakcinace během imunosupresivní léčby není doporučována. PPV23 i PCV13 je možno kombinovat s vakcínou proti chřipce [8].

### Profylaxe infekcí u nemocných po splenektomii

Péče o nemocné po splenektomii zahrnuje edukaci zaměřenou na vysvětlení celoživotně zvýšeného rizika závažných infekcí, antibiotickou profylaxi/pohotovostní antibiotickou léčbu a vakcinace.<sup>11</sup> Pacienti po splenektomii mají být dispenzarizováni u infektologa nebo u onkologa (pokud jde o onkologickou indikaci splenektomie).

**Antibiotická profylaxe** je indikována v případě současné protinádorové a/nebo imunosupresivní léčby. V těchto případech se zahajuje v den splenektomie a podává se do vytvoření specifických protilátek po vakcinaci a/nebo po dobu imunosuprese. Dále je indikována v případě nedostatečné hladiny protektivních protilátek po vakcinaci (do dosažení této hladiny nebo celoživotně). Obvyklými léky jsou V-penicilin, cefuroxim axetil nebo klaritromycin.

Jako **pohotovostní zásoba antibiotik** se doporučuje amoxycilin klavulanát (dávka 1 g tbl p.o. à 6–8 h) nebo cefuroxim axetil (500 mg tbl p.o. à 6–8 h).

**Vakcinace** se má provádět 2 týdny před plánovanou splenektomií nebo, pokud to nelze provést, před propuštěním po výkonu. Je indikována vakcinace proti pneumokoku (postup viz výše), vakcinace proti meningokoku, vakcinace proti hemofilu typu B a každoročně vakcinace proti chřipce.<sup>11</sup>

#### Literatura:

1. Cooksley CD, Avritscher EB, Bekele BN, et al. Epidemiology and outcomes of serious influenza-related infections in the cancer population. *Cancer* 2005;104(3):618-28.
2. Büchler T, Abrahámová J. Vakcinace proti chřipce u dospělých pacientů se solidními nádory. *Klinická onkologie* 2009; 22: 264-267.
3. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:493-504.
4. Stiver HG, Weinerman BH. Impaired serum antibody response to inactivated influenza A and B vaccine in cancer patients. *Can Med Assoc J* 1978;119(7):733-8.
5. Ganz PA, Shanley JD, Cherry JD. Responses of patients with neoplastic diseases to influenza virus vaccine. *Cancer* 1978;42(5):2244-7.
6. Kline RM. PET scan hypermetabolism induced by influenza vaccination in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(3):389.
7. Sommer AL, Wachel BK, Smith JA. Evaluation of vaccine dosing in patients with solid tumors receiving myelosuppressive chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract* 2006;12(3):143-54.
8. Melcher L. Recommendations for influenza and pneumococcal vaccinations in people receiving chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005 Feb;17(1):12-5.
9. CDC. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Morbidity and Mortality Weekly Report, 2012; October 12, Vol. 61, No. 40: 816-19.
10. Doporučení pro pneumokokovou vakcinaci v dospělosti, Česká vakcinologická společnost ČLS JEP, 2012.
11. Ševčíková E, Ráčil Z, Polák P. Vakcinační karta hematologicky nemocného po splenektomii. Czech Leukemia Study Group for Life (CELL), 2012.

## 37. SCREENINGOVÝ PROGRAM V ČR

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

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

- screening je prováděn z důvodů radiační ochrany a zabezpečení optimální kvality pouze ve 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 dispensární programy. Pro ně je interval mezi jednotlivými vyšetřeními stanoven individuálně na základě míry rizika a dle věkové skupiny.

Ženy s vysokým rizikem vzniku zhoubného nádoru prsu:

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

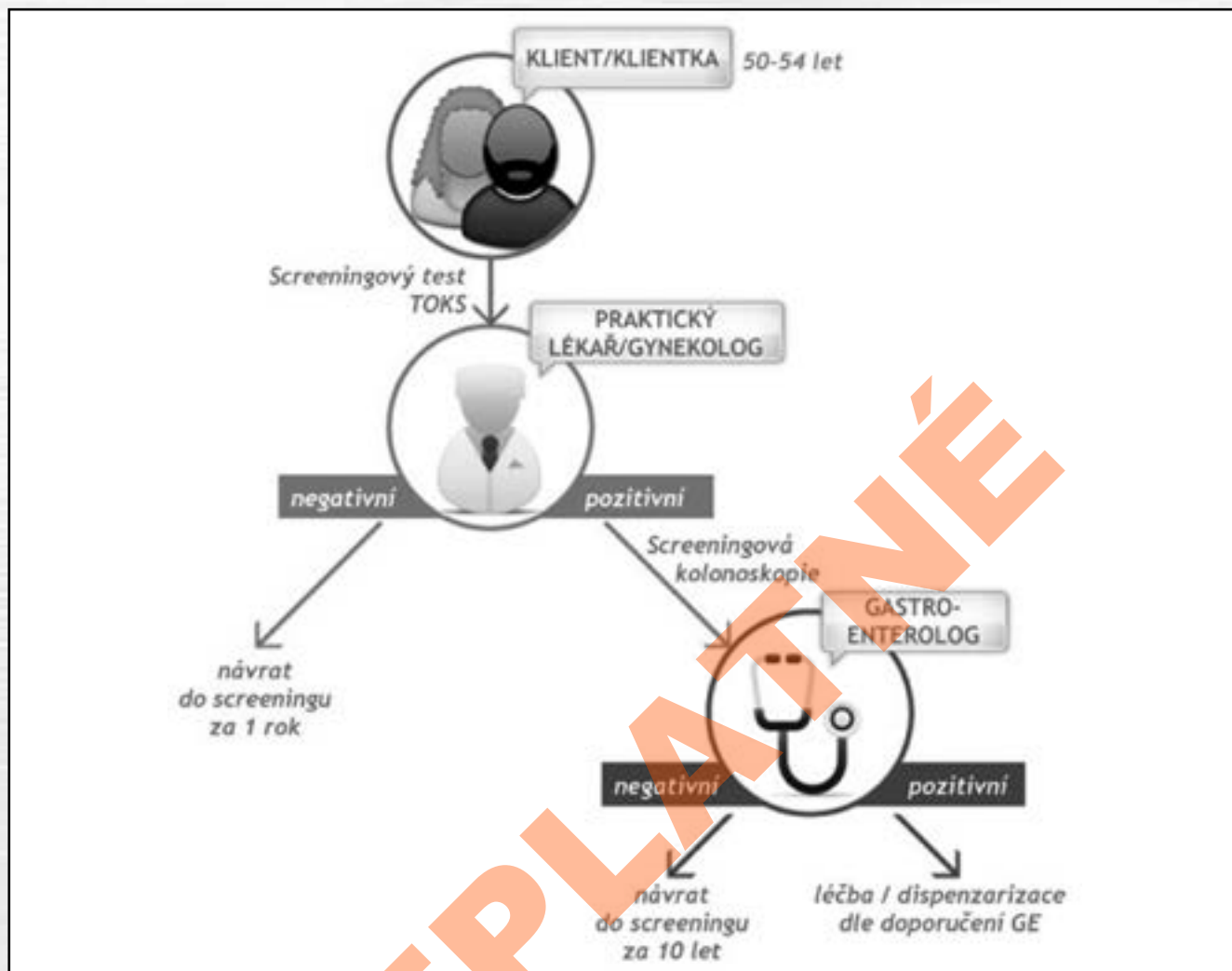
### **Screening kolorektálního karcinomu**

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

Screeningový test okultního krvácení do stolice (TOKS) lze získat u praktického lékaře či gynekologa.

Program je rozdělen do dvou kategorií.

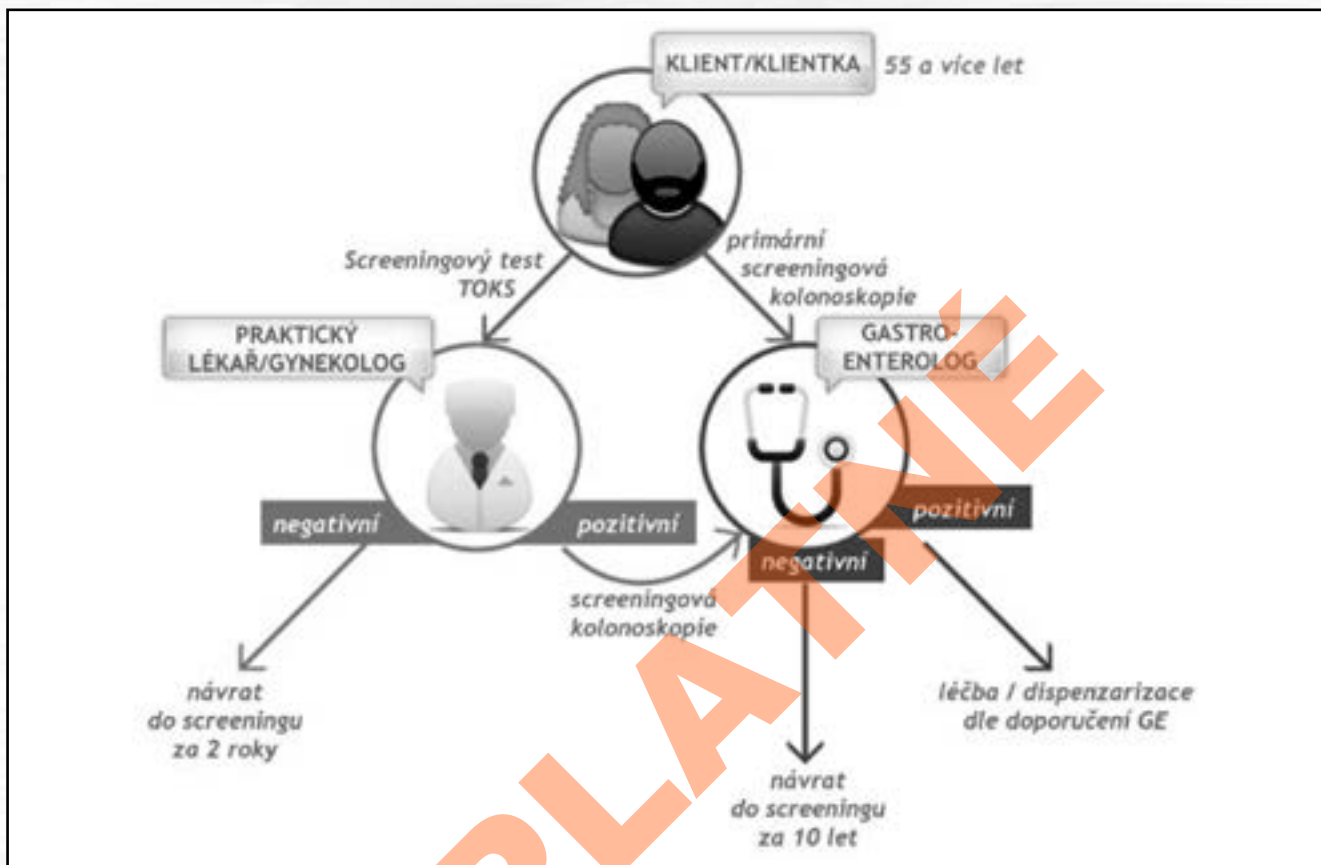
A. Asymptomatické jedinci ve věku 50–54 let:



**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 kritéria moderní diagnostiky.

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

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

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

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

*Literatura: stránky ministerstva zdravotnictví*

*Pro mamární screening: věstník č.4/2010*

*Pro screening kolorektálního karcinomu: [www.kolorektum.cz](http://www.kolorektum.cz)*

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

## 38. 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 dodekomponován na jednotlivé elementy, které jsou přepsány do struktur XML jazyka. Základní elementy režimu jsou popsány v tabulce 1.

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

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

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

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

### Výzva ke spolupráci

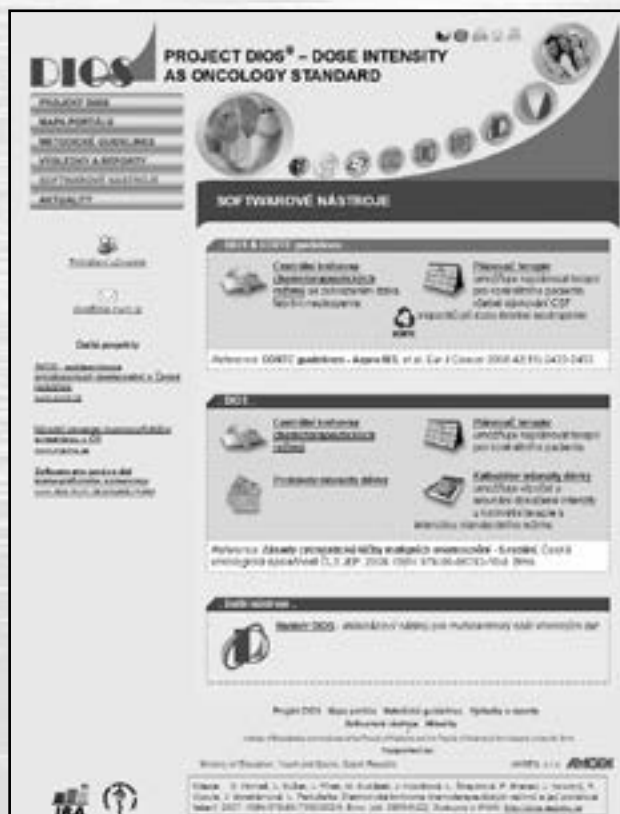
Projekt DIOS byl iniciován se schválením Výboru České onkologické společnosti. Ve své současné podobě nabízí nástroje využitelné širokou škálou uživatelů od studentů medicíny až po sítě specializovaných onkologických center. Jeho vývoj není zdaleka dokončen, a proto jakékoli podněty nebo náměty jsou vítány. Připomínky lze sdělovat přímo správci portálu na e-mailovou adresu [dios@iba.muni.cz](mailto: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\\_glsf\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_glsf_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 Vitek, 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/>.

NEPLATNÉ

## 39. ČÍSELNÉ PODKLADY PRO PLÁNOVÁNÍ NÁKLADŮ LÉČEBNÉ PÉČE V ONKOLOGII – ANALÝZY DOSTUPNÝCH POPULAČNÍCH DAT A PREDIKCE PRO ROK 2013

### Souhrn

Článek shrnuje analýzy dostupných populačních dat ČR provedené s cílem predikovat incidenci a prevalenci pacientů s vybranými onkologickými diagnózami pro rok 2013. Základem pro predikce jsou populační epidemiologická data (Národní onkologický registr ČR, viz též [www.svod.cz](http://www.svod.cz)), dále demografická data ČR a registr zemřelých ČR. Populační predikce incidence a prevalence jsou korigovány pravděpodobnostními modely přežití a panelem expertů České onkologické společnosti ČLS JEP, což umožňuje spolehlivý odhad počtu pacientů, kteří v roce 2013 pravděpodobně absolvují určitou fázi protinádorové terapie. Predikce jsou dostupné pro celou populaci ČR a dále i pro jednotlivé regiony, resp. spádové oblasti komplexních onkologických center. Kromě epidemiologických charakteristik modely predikují i měsíční prevalenci léčených pacientů. Odhady respektují věk pacienta a klinické stadium onemocnění a jsou korigovány s ohledem na měnící se demografické parametry české populace. Zvláštní pozornost je věnována odlišení nově diagnostikovaných pokročilých stadií zhoubných nádorů, a dále relapsům a progresím dříve diagnostikovaných onemocnění. Prezentované odhady jsou primárně zaměřeny na nejpočetnější diagnostické skupiny zhoubných novotvarů.

### Článek zpracoval autorský kolektiv pod vedením:

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

### Autorský kolektiv – analýza dat a informační zázemí:

RNDr. O. Májek; RNDr. T. Pavlík, Ph.D.; RNDr. J. Mužík, Ph.D.; Mgr. J. Koptíková, Ph.D.;  
Mgr. Denisa Malúšková; RNDr. D. Klimeš, Ph.D.; ing. Petr Brabec; doc. RNDr. L. Dušek, Ph.D.

### Rada odborných garantů (abecedně):

prof. MUDr. J. Abrahámová, DrSc.; prof. MUDr. M. Babjuk, CSc.; doc. RNDr. L. Dušek, Ph.D.;  
prim. MUDr. D. Feltl, Ph.D.; doc. MUDr. J. Fínek, CSc.; doc. MUDr. M. Hajdúch, CSc.;  
prof. MUDr. V. Kolek, DrSc.; prof. MUDr. M. Marel, CSc.; prof. MUDr. B. Melichar, Ph.D.;  
prof. MUDr. J. Petera, CSc.; prim. MUDr. K. Petráková, Ph.D.; prof. MUDr. M. Pešek, CSc.;  
prof. MUDr. L. Petruželka, CSc.; prof. MUDr. M. Ryska, CSc.; prof. MUDr. A. Ryška, Ph.D.;  
prim. MUDr. Jana Prausová, Ph.D.; prof. MUDr. J. Skříčková, CSc.; MUDr. M. Šafanda;  
doc. MUDr. V. Študent, CSc.; prof. MUDr. J. Vorlíček, CSc., dr. h. c.; prof. MUDr. R. Vyzula, CSc.

## Zdrojová data

Predikce využívají pouze validní populační data, oficiálně získaná od zákonem určených správců. Data jsou analyzována v anonymizované podobě. Konkrétně jde o následující zdroje:

- Národní onkologický registr ČR (správce a poskytovatel dat: ÚZIS ČR). Standardně sbíraná epidemiologická databáze o zhoubných nádorech s více než 1,7 mil. záznamů od roku 1977. Populační data jsou k dispozici k roku 2009, situace v následujících letech je předmětem predikcí.
- Demografická data populace ČR a registr zemřelých (správce a poskytovatel dat: ČSÚ ČR) tvoří nepostradatelnou informační základnu pro prediktivní hodnocení epidemiologických dat.
- Expertní odhady zaměřené na hodnoty, které není možné z populačních dat věrohodně získat: pravděpodobnost diseminovaných relapsů u různých stadií onemocnění v různou dobu od ukončení primární terapie a pravděpodobnost absolvování různých linií léčby u metastatických onemocnění.

## Definice referenčního souboru dat pro klinicky relevantní predikce onkologické zátěže

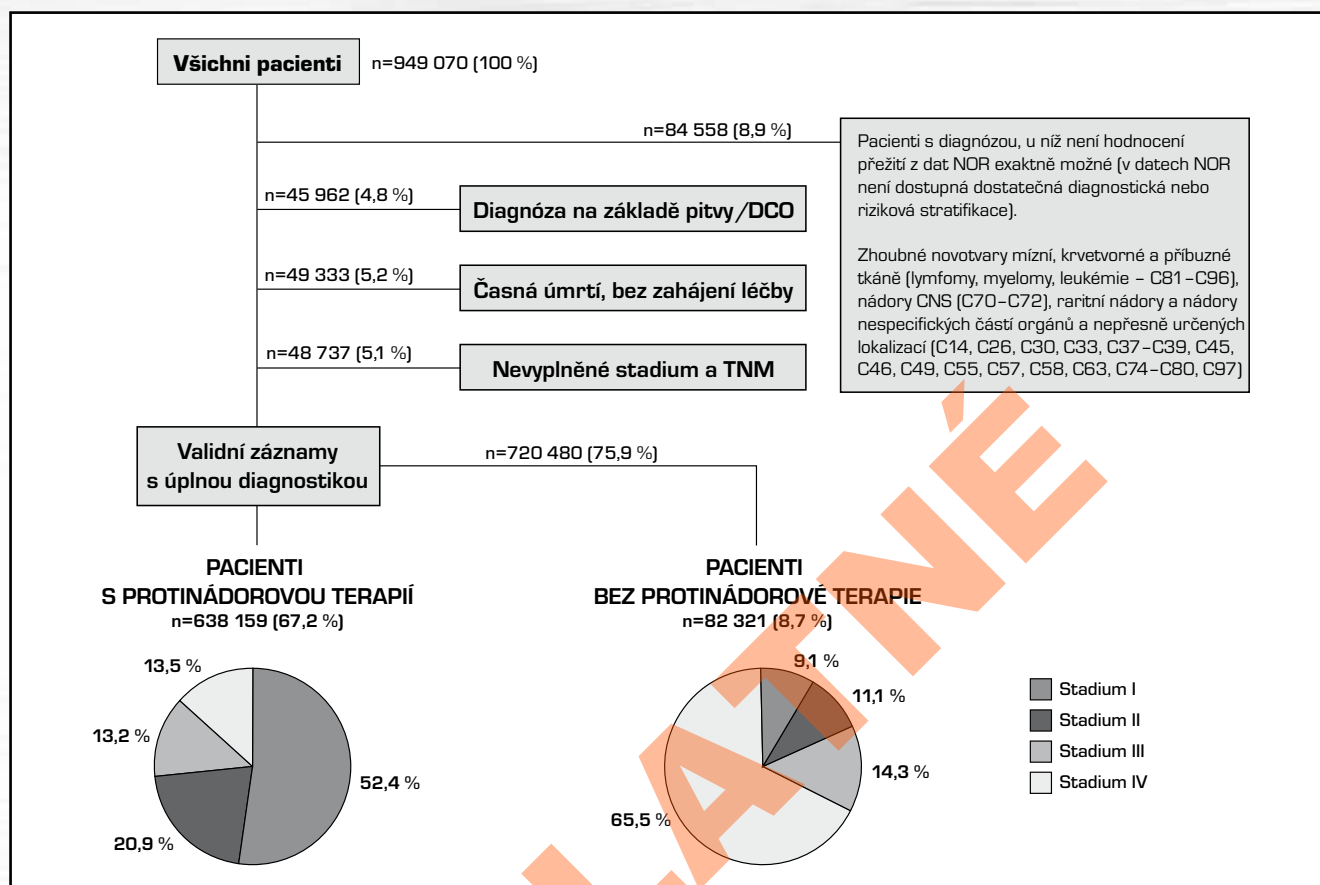
Korektní definice referenčních dat je základem věrohodnosti analýz, což je zvláště významné u prediktivních modelů. Chceme-li populační data využít pro hodnocení výsledků a nákladů péče, musíme z dostupných zdrojů čerpat údaje s jistým omezením:

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

Této analýze jsme podrobili Národní onkologický registr ČR (NOR). Z důvodu aktuálnosti jsme rozsah analyzovaných dat omezili na období 1995–2009, kdy v databázi NOR můžeme pracovat s validními záznamy podle novějších verzí klasifikace TNM. Data z tohoto období představují dostatečně velký vzorek pro populační analýzy (Obr. 1). Velmi podstatné je vyčlenění záznamů o pacientech s nedokončenou diagnostikou v důsledku odmítnutí léčby, komplikací nebo časného úmrtí, neboť tyto záznamy by zkreslovaly analýzy o nákladech na protinádorovou terapii. Ve shodě s literaturou byla použita hranice časného úmrtí do 1 měsíce od diagnózy.

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

**Obrázek 1:** Navržená cesta k referenčnímu souboru populačních dat pro predikce onkologické zátěže (Národní onkologický registr ČR, 1995–2009)



### Stručný metodický popis provedených výpočtů

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

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

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

### Lokalizace odhadů pro regiony ČR

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

### Predikce měsíční prevalence léčených

Výše popsané metodické kroky umožňují stanovit měsíční prevalenci pacientů na určité léčbě. Tyto predikce jsou cenným základem pro plánování léčebné péče ve spádových oblastech KOC. Počet pacientů podstupujících danou léčbu je roven součinu incidence pacientů nově zahajujících léčbu (v průběhu roku) a střední délky trvání léčby. Pro účel těchto výpočtů jsou populační data doplněna záznamy klinických registrů ČOS ČLS JEP ([www.registry.cz](http://www.registry.cz)). Měsíční prevalence pacientů léčených cílenou terapií je u většiny preparátů dlouhodobě stabilní, především její modelový populační odhad. Doba trvání léčby je při standardních klinických postupech v průměru dlouhodobě stejná a počet pacientů, kteří by měli být pro určitou léčbu indikováni se také skokově nemění. Z těchto důvodů jsou odhady prevalence léčených neměnné ve srovnání např. s rokem 2012.

### Analýza rizik a pravděpodobnost zkreslení

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

#### Literatura:

- Berrino F., DeAngelis R., Sant M. et al. (2007): *Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study*. *Lancet Oncology*, published online in August 21, 2007: <http://oncology.thelancet.com>.
- Capocaccia R. et al. (2002): *Measuring prevalence in Europe: the EUROPREVAL project*, *Annals of Oncology*, 13: 831-839.
- Dušek L., Žaloudík J., Indrák K. (2006) *Informační zázemí pro využití onkologických populačních dat v ČR*. Zvláštní vydání *Klinické onkologie* 1/2007, 200 s., ISSN 0862-495X.
- Dyba T., Hakulinen T. (2000): *Comparison of different approaches to incidence prediction based on simple interpolation techniques*, *Statistics in medicine*, 19: 1741-1752.
- Esteve J., Benhamou E., Raymond L. (1994): *Statistical Methods in Cancer Research Volume IV: Descriptive Epidemiology*, Lyon, International Agency for Research on Cancer.
- Fletcher H., Fletcher S. (2005): *Clinical Epidemiology: The Essentials*, Baltimore, Lippincot Williams and Wilkins.
- Gail M.H., Kesser L., Midthune D., Scoppa S. (1999): *Two approaches for estimation disease prevalence from Population-based registries of incidence and total mortality*, *Biometrics*, 55: 1137-1144.
- Hakulinen T., Dyba T. (1994): *Precision of incidence predictions based on Poisson distributed observations*, *Statistics in medicine*, 13: 1513-1523.
- Lutz et al. (2003): *Cancer prevalence in Central Europe: the EUROPREVAL study*, *Annals of Oncology*, 14: 313-322.
- Mariotto A.B., Yabroff K.R., Feuer E., De Angelis R., Brown M. (2006): *Projection of the number of patients with colorectal carcinoma by phase of care in US: 2000-2020*, *Cancer causes control*, 17: 1215-1226.
- Mariotto A. Warren J.L., Knopf K.B., Feuer E.J. (2003): *The prevalence of patients with colorectal carcinoma under care in the U.S.*, *Cancer*, 98: 1253-1261.
- Møller B., Weedon-Fekjær H., Haldorsen T. (2005): *Empirical evaluation of prediction intervals for cancer incidence*. *BMC Medical Research Methodology*. 5:21 <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/5/21>.
- Verdecchia A., De Angelis Giovanni, Capocaccia R. (2002): *Estimation and projection of cancer prevalence from cancer registry data*. *Statistics in medicine*, 21: 3511-3526.

## Výsledky – datové podklady: predikce léčebné zátěže pro rok 2013

### A. Predikce celkové epidemiologické a léčebné zátěže

Populační predikce epidemiologických charakteristik jsou uvedeny v **tabulce 1** (celková incidence) a v **tabulce 2** (celková prevalence). Z výsledků je patrné, že modely pracují i se záznamy populačního registru, které nemají uvedeno klinické stadium onemocnění. Tento přístup má především epidemiologický význam, neúplné záznamy nejsou dále kalkulovány při odhadu počtu protinádorově léčených osob. Chybějící údaj o klinickém stadiu v době onemocnění může mít objektivní příčinu (velmi pokročilý stav onemocnění a časné úmrtí pacienta, odmítnutí léčby pacientem, apod.) nebo jde o chybu v populačních záznamech. Chybovost dat NOR ČR je z tohoto hlediska únosná, problematické záznamy představují méně než 5 % celkového obsahu databáze. Predikce počtu pacientů protinádorově léčených v roce 2013 jsou uvedeny v celkovém shrnutí v **tabulce 3**.

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

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

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

Predikce incidence i prevalence léčených pacientů zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u téhož pacienta. **Tabulky 4a–4c shrnují incidenci léčených pacientů dle jednotlivých indikací cílené terapie.** Data vycházejí z klinicky korigovaných epidemiologických odhadů počtu pacientů zahajujících nově v roce 2013 daný typ léčby. Všechny odhady jsou doplněny 90% intervalem spolehlivosti (v závorkách). Podrobné zdůvodnění lze nalézt v originálních zprávách odborné společnosti.

**Tabulka 5 shrnuje predikce měsíční prevalence pacientů léčených v jednotlivých regionech, resp. v jednotlivých Komplexních onkologických centrech ČR.** Tyto odhady vycházejí z populačních dat po korekci panelem expertů ČOS ČLS JEP. Dalším zdrojem dat jsou klinické registry ČOS (střední doba léčby jednotlivými preparáty, údaje o přežití pacientů).

Celkové predikce měsíční prevalence pacientů léčených cílenou léčbou jsou lokalizovány pro jednotlivé kraje a komplexní onkologická centra. Tyto podklady shrnuje **tabulková příloha č. 2**.

*Tab. 1: Predikce celkové incidence vybraných diagnóz zhoubných nádorů pro rok 2013*

| Diagnóza                                              | Prediktivní odhady celkové incidence v roce 2013 <sup>1</sup> |                      |                      |                      |                          |                   | CELKEM               |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|-------------------|----------------------|
|                                                       | Stadium I                                                     | Stadium II           | Stadium III          | Stadium IV           | Klinické stadium neznámo |                   |                      |
|                                                       |                                                               |                      |                      |                      | objektivní důvody        | neúplný záznam    |                      |
| Karcinom prsu (C50) – ženy                            | 3279<br>(2976; 3584)                                          | 2231<br>(2038; 2424) | 1052<br>(929; 1174)  | 554<br>(478; 628)    | 96<br>(59; 134)          | 54<br>(33; 76)    | 7266<br>(6513; 8020) |
| Karcinom tlustého střeva (C18–C19)                    | 1320<br>(1212; 1427)                                          | 1495<br>(1405; 1585) | 1538<br>(1439; 1635) | 1614<br>(1511; 1717) | 262<br>(177; 347)        | 58<br>(39; 77)    | 6287<br>(5783; 6788) |
| Karcinom konečníku (C20)                              | 660<br>(596; 723)                                             | 444<br>(392; 496)    | 684<br>(631; 738)    | 563<br>(511; 615)    | 98<br>(60; 136)          | 28<br>(17; 38)    | 2477<br>(2207; 2746) |
| Nemalobuněčný karcinom plic (C34; 64 % všech ZN plic) | 606<br>(549; 662)                                             | 234<br>(198; 270)    | 1057<br>(942; 1172)  | 2216<br>(2041; 2391) | 332<br>(255; 410)        | 150<br>(115; 185) | 4595<br>(4100; 5090) |
| Renální karcinom (C64)<br>(75 % všech ZN ledvin)      | 1876<br>(1720; 2034)                                          |                      | 322<br>(289; 353)    | 407<br>(359; 455)    | 39<br>(20; 59)           | 8<br>(4; 12)      | 2652<br>(2392; 2913) |
| Karcinom prostaty (C61)                               | 5889<br>(5514; 6263)                                          |                      | 1089<br>(986; 1192)  | 1017<br>(958; 1076)  | 259<br>(146; 372)        | 86<br>(49; 124)   | 8340<br>(7653; 9027) |
| ZN močového měchýře (C67)                             | 2022<br>(1799; 2244)                                          | 507<br>(456; 557)    | 175<br>(139; 211)    | 325<br>(270; 380)    | 46<br>(25; 66)           | 42<br>(23; 60)    | 3117<br>(2712; 3518) |
| ZN varlat (C62)                                       | 362<br>(311; 415)                                             | 77<br>(40; 116)      | 68<br>(41; 95)       | –                    | 3<br>(1; 5)              | 13<br>(3; 23)     | 523<br>(396; 654)    |
| ZN jícnu (C15)                                        | 36<br>(25; 46)                                                | 151<br>(119; 182)    | 191<br>(160; 222)    | 268<br>(232; 303)    | 54<br>(34; 75)           | 10<br>(6; 13)     | 710<br>(576; 841)    |
| ZN žaludku (C16)                                      | 332<br>(291; 374)                                             | 152<br>(119; 184)    | 206<br>(156; 256)    | 759<br>(675; 844)    | 174<br>(117; 230)        | 38<br>(26; 51)    | 1661<br>(1384; 1939) |
| ZN slinivky břišní (C25)                              | 446<br>(308; 584)                                             |                      | 160<br>(102; 219)    | 1212<br>(1005; 1421) | 340<br>(164; 516)        | 43<br>(21; 65)    | 2201<br>(1600; 2805) |
| Zhoubný melanom kůže (C43)                            | 1710<br>(1572; 1849)                                          | 403<br>(348; 457)    | 116<br>(86; 146)     | 101<br>(84; 118)     | 23<br>(14; 31)           | 43<br>(27; 59)    | 2396<br>(2131; 2660) |
| ZN děložního hrdla (C53)                              | 502<br>(446; 559)                                             | 131<br>(105; 158)    | 211<br>(179; 242)    | 160<br>(129; 191)    | 24<br>(15; 33)           | 15<br>(9; 21)     | 1043<br>(883; 1204)  |
| ZN těla děložního (C54)                               | 1274<br>(1172; 1376)                                          | 201<br>(161; 242)    | 220<br>(175; 264)    | 98<br>(74; 121)      | 66<br>(45; 87)           | 152<br>(104; 199) | 2011<br>(1731; 2289) |
| ZN vaječníku (C56)                                    | 209<br>(170; 247)                                             | 93<br>(72; 112)      | 394<br>(349; 437)    | 341<br>(301; 382)    | 58<br>(42; 74)           | 29<br>(21; 37)    | 1124<br>(955; 1289)  |

<sup>1</sup> Hodnoty v tabulce jsou predikcí celkové incidence včetně dalších primárních nádorů diagnostikovaných u dříve léčených onkologických pacientů. Predikce jsou doplněny 90% intervalem spolehlivosti. Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy DCO nebo při pitvě, velmi časná úmrtí pacienta, nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby, odmítnutí léčby pacientem. Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný. Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Tab. 2: Predikce celkové prevalence vybraných diagnóz zhoubných nádorů pro rok 2013

| Diagnóza                                              | Prediktivní odhady celkové prevalence v roce 2013 <sup>1</sup> |                            |                      |                      |                          |                                   |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------------------|
|                                                       | Stadium I                                                      | Stadium II                 | Stadium III          | Stadium IV           | Klinické stadium neznámo | CELKEM                            |
| Karcinom prsu (C50) – ženy                            | 32 238<br>(31 943; 32 533)                                     | 28 968<br>(28 688; 29 248) | 7856<br>(7710; 8002) | 3562<br>(3464; 3660) | 2021<br>(1947; 2095)     | <b>74 645</b><br>(73 752; 75 538) |
| Karcinom tlustého střeva (C18–C19)                    | 12 087<br>(11 906; 12 268)                                     | 13 012<br>(12 824; 13 200) | 8742<br>(8588; 8896) | 5454<br>(5333; 5575) | 1800<br>(1730; 1870)     | <b>41 095</b><br>(40 381; 41 809) |
| Karcinom konečníku (C20)                              | 6065<br>(5937; 6193)                                           | 3631<br>(3532; 3730)       | 3495<br>(3398; 3592) | 2103<br>(2028; 2178) | 861<br>(813; 909)        | <b>16 155</b><br>(15 708; 16 602) |
| Nemalobuněčný karcinom plic (C34; 64 % všech ZN plic) | 3322<br>(3227; 3417)                                           | 1004<br>(952; 1056)        | 2403<br>(2322; 2484) | 4795<br>(4681; 4909) | 1111<br>(1056; 1166)     | <b>12 635</b><br>(12 238; 13 032) |
| Renální karcinom (C64) (75 % všech ZN ledvin)         | 16 135<br>(15 926; 16 344)                                     |                            | 2603<br>(2519; 2687) | 1755<br>(1686; 1824) | 1035<br>(982; 1088)      | <b>21 528</b><br>(21 113; 21 943) |
| Karcinom prostaty (C61)                               | 34 613<br>(34 307; 34 919)                                     |                            | 6131<br>(6002; 6260) | 5220<br>(5101; 5339) | 4022<br>(3918; 4126)     | <b>49 986</b><br>(49 328; 50 644) |
| ZN močového měchýře (C67)                             | 13 449<br>(13 258; 13 640)                                     | 3126<br>(3034; 3218)       | 671<br>(628; 714)    | 1282<br>(1223; 1341) | 2613<br>(2529; 2697)     | <b>21 141</b><br>(20 672; 21 610) |
| ZN varlat (C62)                                       | 5694<br>(5570; 5818)                                           | 1627<br>(1561; 1693)       | 800<br>(753; 847)    | –                    | <b>844</b><br>(796; 892) | <b>8965</b><br>(8680; 9250)       |
| ZN jícnu (C15)                                        | 143<br>(123; 163)                                              | 413<br>(380; 446)          | 345<br>(314; 376)    | 583<br>(543; 623)    | 130<br>(111; 149)        | <b>1614</b><br>(1471; 1757)       |
| ZN žaludku (C16)                                      | 2341<br>(2261; 2421)                                           | 983<br>(931; 1035)         | 732<br>(687; 777)    | 1676<br>(1609; 1743) | 644<br>(602; 686)        | <b>6376</b><br>(6090; 6662)       |
| ZN slinivky břišní (C25)                              | 954<br>(903; 1005)                                             |                            | 269<br>(242; 296)    | 2043<br>(1969; 2117) | 633<br>(592; 674)        | <b>3899</b><br>(3706; 4092)       |
| Zhoubný melanom kůže (C43)                            | 18 196<br>(17 974; 18 418)                                     | 3446<br>(3349; 3543)       | 1058<br>(1004; 1112) | 709<br>(665; 753)    | 777<br>(731; 823)        | <b>24 186</b><br>(23 723; 24 649) |
| ZN děložního hrdla (C53)                              | 12 162<br>(11 981; 12 343)                                     | 2412<br>(2331; 2493)       | 1914<br>(1842; 1986) | 578<br>(538; 618)    | 1245<br>(1187; 1303)     | <b>18 311</b><br>(17 879; 18 743) |
| ZN těla děložního (C54)                               | 18 778<br>(18 553; 19 003)                                     | 2003<br>(1929; 2077)       | 1297<br>(1238; 1356) | 684<br>(641; 727)    | 2604<br>(2520; 2688)     | <b>25 366</b><br>(24 881; 25 851) |
| ZN vaječníku (C56)                                    | 4255<br>(4148; 4362)                                           | 924<br>(874; 974)          | 2212<br>(2135; 2289) | 1488<br>(1425; 1551) | 740<br>(695; 785)        | <b>9619</b><br>(9277; 9961)       |

<sup>1</sup> Hodnoty v tabulce jsou predikcí celkové prevalence včetně dalších primárních nádorů diagnostikovaných u dříve léčených onkologických pacientů. Predikce jsou doplněny 90% intervalem spolehlivosti.

Tab. 3: Predikce počtu pacientů pravděpodobně nově léčených v roce 2013 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

| Diagnóza                                              | Prediktivní odhady počtu pacientů dle klinického stadia nově léčených protinádorovou terapií v roce 2013 <sup>2</sup> |                      |                      |                                            |                                                  | CELKEM                      |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                       | Stadium I                                                                                                             | Stadium II           | Stadium III          | Stadium IV<br>Nově diagnost.<br>Stadium IV | Relapsy a progresse u pacientů z předchozích let |                             |
| Karcinom prsu (C50) – ženy                            | 3245<br>(2945; 3546)                                                                                                  | 2190<br>(2001; 2380) | 1018<br>(899; 1136)  | 437<br>(377; 496)                          | 1441<br>(1332; 1550)                             | <b>8331</b><br>(7554; 9108) |
| Karcinom tlustého střeva (C18–C19)                    | 1191<br>(1093; 1287)                                                                                                  | 1420<br>(1335; 1506) | 1456<br>(1362; 1547) | 1091<br>(1021; 1161)                       | 1275<br>(1180; 1369)                             | <b>6433</b><br>(5991; 6870) |
| Karcinom konečníku (C20)                              | 595<br>(537; 652)                                                                                                     | 414<br>(365; 462)    | 649<br>(599; 701)    | 392<br>(355; 428)                          | 617<br>(550; 684)                                | <b>2667</b><br>(2406; 2927) |
| Nemalobuněčný karcinom plic (C34; 64 % všech ZN plic) | 509<br>(461; 556)                                                                                                     | 187<br>(159; 216)    | 869<br>(774; 963)    | 1482<br>(1365; 1599)                       | 1127<br>(1041; 1212)                             | <b>4174</b><br>(3800; 4546) |
| Renální karcinom (C64)<br>(75 % všech ZN ledvin)      | 1770<br>(1623; 1919)                                                                                                  |                      | 314<br>(281; 344)    | 339<br>(299; 379)                          | 491<br>(434; 547)                                | <b>2914</b><br>(2637; 3189) |
| Karcinom prostaty (C61)                               | 5054<br>(4732; 5375)                                                                                                  |                      | 1038<br>(940; 1136)  | 832<br>(783; 880)                          | 1245<br>(1157; 1334)                             | <b>8169</b><br>(7612; 8725) |
| ZN močového měchýře (C67)                             | 1963<br>(1747; 2179)                                                                                                  | 475<br>(427; 522)    | 152<br>(121; 183)    | 239<br>(198; 279)                          | 462<br>(403; 521)                                | <b>3291</b><br>(2896; 3684) |
| ZN varlat (C62)                                       | 361<br>(310; 414)                                                                                                     | 77<br>(40; 116)      | 66<br>(40; 92)       | –                                          | 14*<br>(6; 21)                                   | <b>518</b><br>(396; 643)    |
| ZN jícnu (C15)                                        | 25<br>(18; 33)                                                                                                        | 122<br>(96; 147)     | 150<br>(126; 174)    | 161<br>(140; 183)                          | 142<br>(113; 170)                                | <b>600</b><br>(493; 707)    |
| ZN žaludku (C16)                                      | 260<br>(228; 292)                                                                                                     | 125<br>(98; 151)     | 163<br>(123; 202)    | 387<br>(344; 430)                          | 252<br>(215; 289)                                | <b>1187</b><br>(1008; 1364) |
| ZN slinivky břišní (C25)                              | 284<br>(196; 372)                                                                                                     |                      | 101<br>(64; 138)     | 478<br>(396; 560)                          | 219<br>(193; 245)                                | <b>1082</b><br>(849; 1315)  |
| Zhoubný melanom kůže (C43)                            | 1708<br>(1570; 1846)                                                                                                  | 402<br>(347; 456)    | 116<br>(86; 146)     | 88<br>(73; 102)                            | 319<br>(267; 371)                                | <b>2633</b><br>(2343; 2921) |
| ZN děložního hrdla (C53)                              | 489<br>(434; 544)                                                                                                     | 126<br>(101; 152)    | 198<br>(168; 228)    | 122<br>(98; 145)                           | 173<br>(135; 210)                                | <b>1108</b><br>(936; 1279)  |
| ZN těla děložního (C54)                               | 1246<br>(1146; 1346)                                                                                                  | 194<br>(155; 233)    | 209<br>(166; 250)    | 67<br>(51; 83)                             | 259<br>(219; 299)                                | <b>1975</b><br>(1737; 2211) |
| ZN vaječníku (C56)                                    | 205<br>(167; 242)                                                                                                     | 88<br>(68; 106)      | 369<br>(327; 410)    | 234<br>(206; 262)                          | 290<br>(247; 333)                                | <b>1186</b><br>(1015; 1353) |

<sup>1</sup> Tabulka shrnuje predikované počty léčených pacientů odvozené z trendů incidence, prevalence a z populačních modelů přežití pro rok 2013. Odhady jsou prováděny výhradně z validních populačních dat, u kterých je jasná histologická verifikace nádoru a je dokončené určení klinického stadia onemocnění v době primární diagnózy. Tabulky obsahují počty všech osob pravděpodobně léčených protinádorovou terapií (informace o podstoupené léčbě dle záznamů NOR, 2005–2009), dle klinického stadia. Všechny odhady jsou doplněny 90% intervalem spolehlivosti (v závorkách).

<sup>2</sup> Predikce nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

\* V případě ZN varlete se jedná o léčená relabující a progredující onemocnění do stadia III.

Tab. 4: Predikce počtu pacientů indikovaných k cílené léčbě zhoubného nádoru v roce 2013

4A. Léky s platnou kategorizací – nově indikovaní pacienti v roce 2013

| Lék – diagnóza                                                                                 | Klinicky korigovaná <u>predikce incidence</u><br><u>léčených</u> pro celou populaci ČR | Incidence léčených predikovaná pro VZP<br>(kalkulováno jako 65 % populačních<br>odhadů) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HERCEPTIN (Trastuzumab)</b><br>– (neo)adjuvance<br>– karcinom prsu                          | 629 (568; 693)                                                                         | 409 (369; 450)                                                                          |
| <b>HERCEPTIN (Trastuzumab)</b><br>– 1. linie léčby<br>– metastatický karcinom prsu             | 244 (222; 266)                                                                         | 159 (144; 173)                                                                          |
| <b>HERCEPTIN (Trastuzumab)</b><br>– 2. linie léčby<br>– metastatický karcinom prsu             | 84 (70; 101)                                                                           | 55 (46; 66)                                                                             |
| <b>TYVERB (Lapatinib)</b><br>– 1. linie léčby<br>– karcinom prsu                               | 11 (7; 17)                                                                             | 7 (5; 11)                                                                               |
| <b>TYVERB (Lapatinib)</b><br>– 2. linie léčby<br>– karcinom prsu                               | 98 (86; 112)                                                                           | 64 (56; 73)                                                                             |
| <b>AVASTIN (Bevacizumab)</b><br>– karcinom prsu                                                | 391 (356; 426)                                                                         | 254 (231; 277)                                                                          |
| <b>AVASTIN (Bevacizumab)</b><br>– 1. linie léčby<br>– karcinom kolorekta                       | 1989 (1831; 2146)                                                                      | 1293 (1190; 1395)                                                                       |
| <b>AVASTIN (Bevacizumab)</b><br>– 2. a vyšší linie léčby<br>– karcinom kolorekta               | 598 (567; 631)                                                                         | 389 (369; 410)                                                                          |
| <b>ERBITUX (CETUXIMAB)</b><br>– 1. linie léčby<br>– karcinom kolorekta                         | 221 (203; 238)                                                                         | 144 (132; 155)                                                                          |
| <b>ERBITUX (Cetuximab)</b><br>– 2. a vyšší linie léčby<br>– karcinom kolorekta                 | 228 (209; 249)                                                                         | 148 (136; 162)                                                                          |
| <b>VECTIBIX (Panitumumab)</b><br>– 1. linie léčby<br>– karcinom kolorekta                      | —*                                                                                     | —*                                                                                      |
| <b>VECTIBIX (Panitumumab)</b><br>– vyšší linie léčby<br>– karcinom kolorekta                   | 187 (170; 206)                                                                         | 122 (111; 134)                                                                          |
| <b>TARCEVA (Erlotinib)</b><br>– 2. a vyšší linie léčby<br>– nemalobuněčný karcinom plic        | 910 (856; 967)                                                                         | 592 (556; 629)                                                                          |
| <b>TARCEVA (Erlotinib)</b><br>– maintenance po CHT v 1. linii<br>– nemalobuněčný karcinom plic | 149 (134; 166)                                                                         | 97 (87; 108)                                                                            |

| Lék – diagnóza                                                                                 | Klinicky korigovaná <u>predikce incidence</u><br><u>léčených</u> pro celou populaci ČR | Incidence léčených predikovaná pro VZP<br>(kalkulováno jako 65 % populačních<br>odhadů) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ALIMTA (Pemetrexed)</b><br>– 1. linie léčby<br>– nemalobuněčný karcinom plic                | 435 (398; 475)                                                                         | 283 (259; 309)                                                                          |
| <b>ALIMTA (Pemetrexed)</b><br>– maintenance po CHT v 1. linii<br>– nemalobuněčný karcinom plic | 137 (122; 153)                                                                         | 89 (79; 99)                                                                             |
| <b>ALIMTA (Pemetrexed)</b><br>– 2. linie léčby<br>– nemalobuněčný karcinom plic                | 324 (301; 348)                                                                         | 211 (196; 226)                                                                          |
| <b>AVASTIN (Bevacizumab)</b><br>– nemalobuněčný karcinom plic                                  | 196 (171; 223)                                                                         | 127 (111; 145)                                                                          |
| <b>IRESSA (Gefitinib)</b><br>– nemalobuněčný karcinom plic                                     | 138 (117; 162)                                                                         | 90 (76; 105)                                                                            |
| <b>ALIMTA (PEMETREXED)</b><br>– maligní mezoteliom pleury                                      | 34 (26; 42)                                                                            | 22 (17; 27)                                                                             |
| <b>AVASTIN (Bevacizumab)</b><br>– 1. linie léčby<br>– renální karcinom                         | 72 (61; 84)                                                                            | 47 (40; 55)                                                                             |
| <b>SUTENT (Sunitinib)</b><br>– 1. linie léčby<br>– renální karcinom                            | 363 (339; 389)                                                                         | 236 (220; 253)                                                                          |
| <b>SUTENT (Sunitinib)</b><br>– 2. linie léčby<br>– renální karcinom                            | 108 (95; 123)                                                                          | 70 (62; 80)                                                                             |
| <b>NEXAVAR (Sorafenib)</b><br>– 1. linie léčby<br>– renální karcinom                           | –*                                                                                     | –*                                                                                      |
| <b>NEXAVAR (Sorafenib)</b><br>– 2. linie léčby<br>– renální karcinom                           | 144 (129; 161)                                                                         | 94 (84; 105)                                                                            |
| <b>TORISEL (Temozolomid)</b><br>– 1. linie léčby<br>– renální karcinom                         | 158 (142; 175)                                                                         | 103 (92; 114)                                                                           |
| <b>AFINITOR (Everolimus)</b><br>– 2. linie léčby<br>– renální karcinom                         | 58 (48; 69)                                                                            | 38 (31; 45)                                                                             |
| <b>VOTRIENT (Pazopanib)</b><br>– 1. linie léčby<br>– renální karcinom                          | 215 (196; 235)                                                                         | 140 (127; 153)                                                                          |
| <b>VOTRIENT (Pazopanib)</b><br>– 2. linie léčby<br>– renální karcinom                          | 54 (45; 65)                                                                            | 35 (29; 42)                                                                             |
| <b>TARCEVA (Erlotinib)</b><br>– zhoubný nádor pankreatu                                        | 348 (294; 402)                                                                         | 226 (191; 261)                                                                          |

| Lék – diagnóza                                                                | Klinicky korigovaná <u>predikce incidence</u><br><u>lěčených</u> pro celou populaci ČR | Incidence léčených predikovaná pro VZP<br>(kalkulováno jako 65 % populačních<br>odhadů) |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ERBITUX (Cetuximab)</b><br>– nádory hlavy a krku                           | 233 (199; 273)                                                                         | 151 (129; 177)                                                                          |
| <b>GLIVEC (Imatinib)</b><br>– 1. linie léčby<br>– GIST                        | 249 (218; 283)                                                                         | 162 (142; 184)                                                                          |
| <b>SUTENT (Sunitinib)</b><br>– 1. linie léčby<br>– GIST                       | 36 (26; 49)                                                                            | 23 (17; 32)                                                                             |
| <b>NEXAVAR (Sorafenib)</b><br>– hepatocelulární karcinom                      | 72 (60; 86)                                                                            | 47 (39; 56)                                                                             |
| <b>JAVLOR (Vinflunine)</b><br>– 2. linie léčby<br>– karcinom močového měchýře | 222 (198; 248)                                                                         | 144 (129; 161)                                                                          |

NEPLATNÉ

**4B. Onkologické diagnózy souhrnně – nově indikovaní pacienti v roce 2013**

| Diagnóza a linie léčby                                         | Klinicky korigovaný epidemiologický odhad pro celou populaci ČR | Počet pacientů predikovaných pro VZP pro rok 2013 (65 % populačních odhadů) |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>karcinom prsu</b><br>– (neo)adjuvance                       | <b>629</b> (568; 693)                                           | <b>409</b> (369; 450)                                                       |
| <b>karcinom prsu</b><br>– 1. linie léčby                       | <b>646</b> (585; 709)                                           | <b>420</b> (380; 461)                                                       |
| <b>karcinom prsu</b><br>– 2. a vyšší linie léčby               | <b>182</b> (156; 213)                                           | <b>119</b> (102; 139)                                                       |
| <b>karcinom kolorekta</b><br>– 1. linie léčby                  | <b>2210</b> (2034; 2384)                                        | <b>1437</b> (1322; 1550)                                                    |
| <b>karcinom kolorekta</b><br>– 2. a vyšší linie léčby          | <b>1013</b> (946; 1086)                                         | <b>659</b> (616; 706)                                                       |
| <b>nemalobuněčný karcinom plic</b><br>– 1. linie léčby         | <b>1055</b> (942; 1179)                                         | <b>686</b> (612; 766)                                                       |
| <b>nemalobuněčný karcinom plic</b><br>– 2. a vyšší linie léčby | <b>1234</b> (1157; 1315)                                        | <b>803</b> (752; 855)                                                       |
| <b>maligní mezoteliom pleury</b>                               | <b>34</b> (26; 42)                                              | <b>22</b> (17; 27)                                                          |
| <b>renální karcinom</b><br>– 1. linie léčby                    | <b>808</b> (738; 883)                                           | <b>526</b> (479; 575)                                                       |
| <b>renální karcinom</b><br>– 2. linie léčby                    | <b>364</b> (317; 418)                                           | <b>237</b> (206; 272)                                                       |
| <b>zhoubný nádor pankreatu</b>                                 | <b>348</b> (294; 402)                                           | <b>226</b> (191; 261)                                                       |
| <b>zhoubný melanom kůže</b>                                    | <b>407</b> (336; 482)                                           | <b>265</b> (218; 313)                                                       |
| <b>nádory hlavy a krku</b>                                     | <b>233</b> (199; 273)                                           | <b>151</b> (129; 177)                                                       |
| <b>hepatocelulární karcinom</b>                                | <b>72</b> (60; 86)                                              | <b>47</b> (39; 56)                                                          |
| <b>GIST</b>                                                    | <b>285</b> (244; 332)                                           | <b>185</b> (159; 216)                                                       |
| <b>karcinom močového měchýře</b>                               | <b>222</b> (198; 248)                                           | <b>144</b> (129; 161)                                                       |

#### 4C. Léky s předpokládanou kategorizací v roce 2013

| Lék – diagnóza                                                                   | Klinicky korigovaná <u>predikce incidence</u><br><u>lěčených</u> pro celou populaci ČR | Incidence léčených predikovaná pro VZP<br>(kalkulováno jako 65 % populačních<br>odhadů) |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ZELBORAF (Vemurafenib)</b><br>– 1. linie léčby<br>– zhoubný melanom kůže      | 204 (186; 224)                                                                         | 133 (121; 146)                                                                          |
| <b>YERVOY (Ipilimumab)</b><br>– 2. a vyšší linie léčby<br>– zhoubný melanom kůže | 51 (42; 61)                                                                            | 33 (27; 40)                                                                             |
| <b>AVASTIN (Bevacizumab)</b><br>– 1. linie léčby<br>– karcinom ovárií            | 159 (143; 176)                                                                         | 103 (93; 114)                                                                           |

NEPLATNÉ

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

| Diagnóza/indikace                                                    | Predikce měsíční prevalence léčených pacientů (90% IS) <sup>1</sup> |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <i>Hodnoty vyplývající z analýzy klinických registrů ČOS ČLS JEP</i> |                                                                     |
| ZN prsu                                                              | 1876 (1805; 1947) <sup>a</sup>                                      |
| (neo) adjuvance                                                      | 723 (679; 767)                                                      |
| metast. – 1. linie                                                   | 886 (837; 935)                                                      |
| metast. – vyšší linie                                                | 267 (240; 294)                                                      |
| ZN kolorekta                                                         | 2130 (2054; 2206) <sup>b</sup>                                      |
| metast. – 1. linie                                                   | 1514 (1450; 1578)                                                   |
| metast. – vyšší linie                                                | 616 (575; 657)                                                      |
| ZN ledvin                                                            | 643 (601; 685) <sup>c</sup>                                         |
| metast. – 1. linie                                                   | 455 (420; 490)                                                      |
| metast. – vyšší linie                                                | 188 (165; 211)                                                      |
| ZN plic                                                              | 546 (508; 584) <sup>d</sup>                                         |
| ZN slinivky břišní                                                   | 151 (131; 171)                                                      |
| <i>Hodnoty získané jednorázovým sběrem podkladů z center</i>         |                                                                     |
| GIST                                                                 | 128 (109; 147)                                                      |
| ORL – Erbitux                                                        | 40 (30; 50)                                                         |
| Sarkomy – Yondelis                                                   | 5                                                                   |
| Hepatoma – Nexavar                                                   | 6                                                                   |

<sup>1</sup> Predikce vycházející z populačních dat (vývoj incidence, prevalence a mortality daných onemocnění) a jsou následně korigovány na podíl skutečně protinádorově léčených pacientů. Odhady dále pracují s údaji z funkčních klinických registrů ČOS ČLS JEP (střední doba léčby, doba dosaženého přežití). U méně četných indikací byly podklady získány přímo z onkologických center (r. 2011). Predikce měsíční prevalence je dlouhodobě stabilní údaj a proto údaje nejsou prezentovány pro konkrétní rok.

<sup>a</sup> predikce na rok 2013 zahrnuje přípravky Herceptin, Tyverb, Avastin

<sup>b</sup> predikce na rok 2013 zahrnuje přípravky Avastin, Erbitux, Vectibix

<sup>c</sup> predikce na rok 2013 zahrnuje přípravky Sutent, Nexavar, Torisel, Avastin, Afinitor, Votrient

<sup>d</sup> predikce na rok 2013 zahrnuje přípravky Tarceva, Alimta, Avastin, Iressa

## Příloha 1. Lokalizace populačních predikcí pro regiony ČR

Příloha 1–1: Karcinom prsu u žen (C50) – predikce incidence a prevalence v roce 2013<sup>1</sup>

| Karcinom prsu (C50) – ženy | Predikce celkové incidence v roce 2013 |            |             |            |                                               |        | Predikce celkové prevalence v roce 2013 |            |             |            |                                       |        |
|----------------------------|----------------------------------------|------------|-------------|------------|-----------------------------------------------|--------|-----------------------------------------|------------|-------------|------------|---------------------------------------|--------|
|                            | Stadium I                              | Stadium II | Stadium III | Stadium IV | Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ <sup>2</sup> | CELKEM | Stadium I                               | Stadium II | Stadium III | Stadium IV | Klinické stadium neznámo <sup>2</sup> | CELKEM |
| Hl. m. Praha               | 480                                    | 309        | 128         | 82         | 27                                            | 6      | 1032                                    | 4088       | 966         | 443        | 472                                   | 11076  |
| Středočeský kraj           | 396                                    | 252        | 95          | 59         | 17                                            | 6      | 825                                     | 3108       | 817         | 461        | 205                                   | 8353   |
| Jihočeský kraj             | 186                                    | 117        | 70          | 31         | 5                                             | 5      | 414                                     | 1593       | 516         | 185        | 76                                    | 4315   |
| Plzeňský kraj              | 227                                    | 135        | 59          | 35         | 2                                             | 1      | 459                                     | 1475       | 364         | 204        | 34                                    | 4099   |
| Karlovarský kraj           | 121                                    | 62         | 32          | 20         | 1                                             | 1      | 237                                     | 693        | 205         | 115        | 52                                    | 2107   |
| Ústecký kraj               | 244                                    | 191        | 85          | 41         | 3                                             | 3      | 567                                     | 2296       | 621         | 219        | 69                                    | 5491   |
| Liberecký kraj             | 131                                    | 86         | 33          | 24         | 3                                             | 5      | 282                                     | 1149       | 314         | 170        | 52                                    | 2930   |
| Královéhradecký kraj       | 186                                    | 120        | 57          | 29         | 3                                             | 2      | 397                                     | 1457       | 396         | 202        | 230                                   | 4043   |
| Pardubický kraj            | 147                                    | 110        | 47          | 20         | 5                                             | 2      | 331                                     | 1399       | 344         | 147        | 168                                   | 3573   |
| kraj Vysočina              | 139                                    | 97         | 54          | 29         | 3                                             | 2      | 324                                     | 1341       | 384         | 191        | 66                                    | 3316   |
| Jihomoravský kraj          | 357                                    | 245        | 152         | 65         | 9                                             | 9      | 837                                     | 3543       | 1101        | 488        | 173                                   | 9105   |
| Olomoucký kraj             | 201                                    | 136        | 56          | 32         | 7                                             | 3      | 435                                     | 1753       | 437         | 183        | 105                                   | 4410   |
| Zlínský kraj               | 134                                    | 113        | 58          | 19         | 2                                             | 2      | 328                                     | 1596       | 471         | 142        | 42                                    | 3664   |
| Moravskoslezský kraj       | 330                                    | 258        | 126         | 68         | 9                                             | 7      | 798                                     | 3477       | 920         | 412        | 277                                   | 8163   |
| Česká republika            | 3279                                   | 2231       | 1052        | 554        | 96                                            | 54     | 7266                                    | 28968      | 7856        | 3562       | 2021                                  | 74645  |

<sup>1</sup> Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 8,6% uvedeného počtu u stadia I, 8,7% u stadia II, 9,2% u stadia III, 9,2% u stadia IV a 13,2% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 5,1%, 4,0%, 3,1%, 4,5% a 2,8%.

<sup>2</sup> Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy DCO nebo při pitvě, velmi časná úmrtí pacienta, nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby, odmítnutí léčby pacientem (OBJ). Není-li uvedeno stadium onemocnění, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–2: Karcinom prsu u žen (C50) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2013 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

| Karcinom prsu<br>(C50) – ženy | Nově diagnostikovaní pacienti |               |                | Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním |                                               |                                                                                            | Potenciálně<br>léčení<br>CELKEM |
|-------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                               | Stadium<br>I                  | Stadium<br>II | Stadium<br>III | Klinické stadium<br>I – III celkem                     | Nově diagnostikovaní<br>pacienti ve stadiu IV | Diseminované relapsy<br>a progresy u pacientů<br>diagnostikovaných<br>v předchozích letech |                                 |
| HL. m. Praha                  | 474                           | 305           | 125            | 904                                                    | 64                                            | 185                                                                                        | 1153                            |
| Středočeský kraj              | 392                           | 247           | 92             | 731                                                    | 47                                            | 163                                                                                        | 941                             |
| Jihočeský kraj                | 184                           | 115           | 67             | 366                                                    | 24                                            | 78                                                                                         | 468                             |
| Píseňský kraj                 | 224                           | 132           | 57             | 413                                                    | 28                                            | 126                                                                                        | 567                             |
| Karlovarský kraj              | 120                           | 61            | 31             | 212                                                    | 15                                            | 44                                                                                         | 271                             |
| Ústecký kraj                  | 242                           | 187           | 82             | 511                                                    | 33                                            | 120                                                                                        | 664                             |
| Liberecký kraj                | 130                           | 85            | 32             | 247                                                    | 19                                            | 64                                                                                         | 330                             |
| Královéhradecký kraj          | 184                           | 118           | 55             | 357                                                    | 23                                            | 77                                                                                         | 457                             |
| Pardubický kraj               | 146                           | 108           | 46             | 300                                                    | 16                                            | 56                                                                                         | 372                             |
| kraj Vysočina                 | 137                           | 95            | 52             | 284                                                    | 23                                            | 61                                                                                         | 368                             |
| Jihomoravský kraj             | 354                           | 240           | 147            | 741                                                    | 52                                            | 169                                                                                        | 962                             |
| Olomoucký kraj                | 199                           | 133           | 54             | 386                                                    | 25                                            | 94                                                                                         | 505                             |
| Zlínský kraj                  | 132                           | 111           | 56             | 299                                                    | 15                                            | 86                                                                                         | 400                             |
| Moravskoslezský kraj          | 327                           | 253           | 122            | 702                                                    | 53                                            | 118                                                                                        | 873                             |
| Česká republika               | 3245                          | 2190          | 1018           | 6453                                                   | 437                                           | 1441                                                                                       | 8331                            |

<sup>1</sup> Odhady zahrnují všechny nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce počtu léčených nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2005–2009): stadium I 98,9%, stadium II 98,2%, stadium III 96,7%, stadium IV 79,0%.

Příloha 1–3: Karcinom tlustého střeva (C18–C19) – predikce incidence a prevalence v roce 2013<sup>1</sup>

| Karcinom<br>tlustého střeva<br>(C18–C19) | Predikce celkové incidence v roce 2013 |               |                |               |                                                        |        | Predikce celkové prevalence v roce 2013 |               |                |               |                                             |        |
|------------------------------------------|----------------------------------------|---------------|----------------|---------------|--------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------|---------------|----------------|---------------|---------------------------------------------|--------|
|                                          | Stadium<br>I                           | Stadium<br>II | Stadium<br>III | Stadium<br>IV | Klinické<br>stadium<br>neznámo<br>OBJ/BEZ <sup>2</sup> | CELKEM | Stadium<br>I                            | Stadium<br>II | Stadium<br>III | Stadium<br>IV | Klinické<br>stadium<br>neznámo <sup>2</sup> | CELKEM |
| HL. m. Praha                             | 133                                    | 169           | 189            | 177           | 53                                                     | 6      | 727                                     | 1536          | 1092           | 643           | 299                                         | 4782   |
| Středočeský kraj                         | 136                                    | 147           | 155            | 166           | 45                                                     | 8      | 657                                     | 1431          | 893            | 591           | 213                                         | 4283   |
| Jihočeský kraj                           | 100                                    | 82            | 98             | 94            | 20                                                     | 2      | 396                                     | 757           | 605            | 339           | 80                                          | 2718   |
| Plzeňský kraj                            | 112                                    | 128           | 108            | 115           | 3                                                      | 1      | 467                                     | 935           | 540            | 305           | 52                                          | 2621   |
| Karlovarský kraj                         | 45                                     | 51            | 48             | 51            | 1                                                      | 0      | 196                                     | 427           | 249            | 136           | 32                                          | 1160   |
| Ústecký kraj                             | 80                                     | 135           | 120            | 133           | 12                                                     | 4      | 484                                     | 1065          | 623            | 434           | 106                                         | 3043   |
| Liberecký kraj                           | 59                                     | 62            | 55             | 60            | 10                                                     | 5      | 251                                     | 529           | 288            | 159           | 62                                          | 1585   |
| Královéhradecký kraj                     | 69                                     | 74            | 91             | 89            | 11                                                     | 2      | 336                                     | 626           | 481            | 327           | 127                                         | 2113   |
| Pardubický kraj                          | 55                                     | 69            | 75             | 74            | 12                                                     | 4      | 289                                     | 649           | 447            | 242           | 103                                         | 2003   |
| kraj Vysočina                            | 61                                     | 67            | 86             | 92            | 7                                                      | 1      | 314                                     | 610           | 505            | 298           | 72                                          | 2126   |
| Jihomoravský kraj                        | 135                                    | 154           | 144            | 183           | 32                                                     | 13     | 661                                     | 1277          | 853            | 661           | 277                                         | 4462   |
| Olomoucký kraj                           | 87                                     | 96            | 93             | 94            | 15                                                     | 4      | 389                                     | 831           | 562            | 350           | 116                                         | 2720   |
| Zlínský kraj                             | 84                                     | 82            | 84             | 92            | 11                                                     | 2      | 355                                     | 743           | 545            | 310           | 74                                          | 2370   |
| Moravskoslezský kraj                     | 164                                    | 179           | 192            | 194           | 30                                                     | 6      | 765                                     | 1596          | 1059           | 659           | 187                                         | 5109   |
| Česká republika                          | 1320                                   | 1495          | 1538           | 1614          | 262                                                    | 58     | 6287                                    | 13012         | 8742           | 5454          | 1800                                        | 41095  |

<sup>1</sup> Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 16,8% uvedeného počtu u stadia I, 14,2% u stadia II, 13,3% u stadia III, 13,7% u stadia IV a 17,3% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 4,3%, 2,4%, 2,1%, 1,8% a 1,2%.

<sup>2</sup> Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy DCO nebo při pitvě, velmi časná úmrtí pacienta, nemoci neléčení pro kontraindikace onkologické léčby, odmítnutí léčby pacientem (OBJ). Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–4: Karcinom tlustého střeva (C18–C19) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2013 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

| Karcinom<br>tlustého střeva<br>(C18–C19) | Nově diagnostikovaní pacienti |               |                | Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním |                                               |                                                                                            | Potenciálně<br>léčení<br>CELKEM |
|------------------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                          | Stadium<br>I                  | Stadium<br>II | Stadium<br>III | Klinické stadium<br>I – III celkem                     | Nově diagnostikovaní<br>pacienti ve stadiu IV | Diseminované relapsy<br>a progresy u pacientů<br>diagnostikovaných<br>v předchozích letech |                                 |
| Hl. m. Praha                             | 120                           | 161           | 179            | 460                                                    | 120                                           | 131                                                                                        | 711                             |
| Středočeský kraj                         | 123                           | 140           | 146            | 409                                                    | 112                                           | 134                                                                                        | 655                             |
| Jihočeský kraj                           | 90                            | 78            | 92             | 260                                                    | 64                                            | 78                                                                                         | 402                             |
| Píseňský kraj                            | 101                           | 122           | 102            | 325                                                    | 77                                            | 122                                                                                        | 524                             |
| Karlovarský kraj                         | 41                            | 49            | 45             | 135                                                    | 35                                            | 42                                                                                         | 212                             |
| Ústecký kraj                             | 72                            | 128           | 114            | 314                                                    | 90                                            | 111                                                                                        | 515                             |
| Liberecký kraj                           | 53                            | 59            | 52             | 164                                                    | 41                                            | 56                                                                                         | 261                             |
| Královéhradecký kraj                     | 63                            | 70            | 87             | 220                                                    | 60                                            | 73                                                                                         | 353                             |
| Pardubický kraj                          | 50                            | 65            | 71             | 186                                                    | 50                                            | 56                                                                                         | 292                             |
| kraj Vysočina                            | 55                            | 63            | 82             | 200                                                    | 62                                            | 56                                                                                         | 318                             |
| Jihomoravský kraj                        | 121                           | 146           | 136            | 403                                                    | 123                                           | 127                                                                                        | 653                             |
| Olomoucký kraj                           | 78                            | 91            | 88             | 257                                                    | 64                                            | 88                                                                                         | 409                             |
| Zlínský kraj                             | 76                            | 78            | 80             | 234                                                    | 62                                            | 74                                                                                         | 370                             |
| Moravskoslezský kraj                     | 148                           | 170           | 182            | 500                                                    | 131                                           | 127                                                                                        | 758                             |
| Česká republika                          | 1191                          | 1420          | 1456           | 4067                                                   | 1091                                          | 1275                                                                                       | 6433                            |

<sup>1</sup> Odhady zahrnují všechny nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce počtu léčených nezahrnují neatermiální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2005–2009): stadium I 90,2%, stadium II 95,0%, stadium III 94,6%, stadium IV 67,6%.

Příloha 1–5: Karcinom konečníku (C20) – predikce incidence a prevalence v roce 2013<sup>1</sup>

| Karcinom konečníku (C20) | Predikce celkové incidence v roce 2013 |            |             |            |                                               |        | Predikce celkové prevalence v roce 2013 |            |             |            |                                       | CELKEM |
|--------------------------|----------------------------------------|------------|-------------|------------|-----------------------------------------------|--------|-----------------------------------------|------------|-------------|------------|---------------------------------------|--------|
|                          | Stadium I                              | Stadium II | Stadium III | Stadium IV | Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ <sup>2</sup> | CELKEM | Stadium I                               | Stadium II | Stadium III | Stadium IV | Klinické stadium neznámo <sup>2</sup> | CELKEM |
| Hl. m. Praha             | 62                                     | 51         | 64          | 53         | 18                                            | 2      | 250                                     | 585        | 430         | 346        | 173                                   | 1648   |
| Středočeský kraj         | 71                                     | 55         | 57          | 68         | 17                                            | 3      | 271                                     | 583        | 491         | 302        | 269                                   | 1789   |
| Jihočeský kraj           | 37                                     | 33         | 36          | 32         | 8                                             | 2      | 148                                     | 401        | 248         | 204        | 132                                   | 1034   |
| Plzeňský kraj            | 51                                     | 28         | 46          | 40         | 1                                             | 1      | 167                                     | 411        | 216         | 208        | 146                                   | 998    |
| Karlovarský kraj         | 34                                     | 16         | 22          | 21         | 1                                             | 0      | 94                                      | 246        | 134         | 106        | 65                                    | 574    |
| Ústecký kraj             | 49                                     | 46         | 47          | 47         | 4                                             | 2      | 195                                     | 430        | 303         | 225        | 151                                   | 1154   |
| Liberecký kraj           | 24                                     | 19         | 25          | 23         | 3                                             | 3      | 97                                      | 211        | 173         | 123        | 85                                    | 620    |
| Královéhradecký kraj     | 32                                     | 22         | 42          | 30         | 4                                             | 1      | 131                                     | 261        | 181         | 213        | 132                                   | 842    |
| Pardubický kraj          | 25                                     | 19         | 33          | 23         | 6                                             | 1      | 107                                     | 257        | 164         | 157        | 82                                    | 704    |
| kraj Vysočina            | 36                                     | 23         | 36          | 31         | 2                                             | 1      | 129                                     | 353        | 191         | 209        | 113                                   | 908    |
| Jihomoravský kraj        | 67                                     | 35         | 85          | 53         | 12                                            | 5      | 257                                     | 678        | 318         | 484        | 235                                   | 1835   |
| Olomoucký kraj           | 43                                     | 24         | 38          | 38         | 7                                             | 2      | 152                                     | 439        | 184         | 189        | 149                                   | 1018   |
| Zlínský kraj             | 43                                     | 21         | 50          | 23         | 5                                             | 1      | 143                                     | 423        | 184         | 240        | 87                                    | 970    |
| Moravskoslezský kraj     | 86                                     | 52         | 103         | 81         | 10                                            | 4      | 336                                     | 787        | 414         | 489        | 284                                   | 2061   |
| Česká republika          | 660                                    | 444        | 684         | 563        | 98                                            | 28     | 2477                                    | 6065       | 3631        | 3495       | 2103                                  | 16155  |

<sup>1</sup> Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 16,7% uvedeného počtu u stadia I, 13,4% u stadia II, 12,7% u stadia III, 13,3% u stadia IV a 18,5% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 0,4%, 0,1%, 0,2%, 0,2% a 0,3%.

<sup>2</sup> Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy DCO nebo při pitvě, velmi časná úmrtí pacienta, nemocni neléčení pro kontraindikace onkologické léčby, odmítnutí léčby pacientem (OBJ). Není-li uvedeno stadium stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protnádorovou léčbou.

Příloha 1–6: Karcinom konečníku (C20) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2013 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

| Karcinom konečníku (C20) | Nově diagnostikovaní pacienti |            |             | Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním |                                            |                                                                                   | Potenciálně léčení CELKEM |
|--------------------------|-------------------------------|------------|-------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                          | Stadium I                     | Stadium II | Stadium III | Klinické stadium I – III celkem                        | Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV | Diseminované relapsy a progresy u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech |                           |
| Hl. m. Praha             | 58                            | 50         | 61          | 169                                                    | 37                                         | 54                                                                                | 260                       |
| Středočeský kraj         | 64                            | 51         | 54          | 169                                                    | 47                                         | 67                                                                                | 283                       |
| Jihočeský kraj           | 33                            | 30         | 34          | 97                                                     | 22                                         | 42                                                                                | 161                       |
| Píseňský kraj            | 46                            | 26         | 44          | 116                                                    | 28                                         | 56                                                                                | 200                       |
| Karlovarský kraj         | 30                            | 15         | 21          | 66                                                     | 14                                         | 25                                                                                | 105                       |
| Ústecký kraj             | 44                            | 43         | 44          | 131                                                    | 33                                         | 52                                                                                | 216                       |
| Liberecký kraj           | 22                            | 18         | 24          | 64                                                     | 16                                         | 29                                                                                | 109                       |
| Královéhradecký kraj     | 29                            | 20         | 40          | 89                                                     | 21                                         | 32                                                                                | 142                       |
| Pardubický kraj          | 22                            | 17         | 31          | 70                                                     | 16                                         | 24                                                                                | 110                       |
| kraj Vysočina            | 32                            | 21         | 34          | 87                                                     | 22                                         | 29                                                                                | 138                       |
| Jihomoravský kraj        | 60                            | 33         | 80          | 173                                                    | 37                                         | 68                                                                                | 278                       |
| Olomoucký kraj           | 39                            | 23         | 36          | 98                                                     | 27                                         | 39                                                                                | 164                       |
| Zlínský kraj             | 39                            | 19         | 48          | 106                                                    | 16                                         | 36                                                                                | 158                       |
| Moravskoslezský kraj     | 77                            | 48         | 98          | 223                                                    | 56                                         | 64                                                                                | 343                       |
| Česká republika          | 595                           | 414        | 649         | 1658                                                   | 392                                        | 617                                                                               | 2667                      |

<sup>1</sup> Odhady zahrnují všechny nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce počtu léčených nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2005–2009): stadium I 90,2%, stadium II 93,2%, stadium III 95,0%, stadium IV 69,5%.

Příloha 1–7: Nematlobuněčný karcinom plic (C34, NSCLC) – predikce incidence a prevalence v roce 2013<sup>1</sup>

| Nematlobuněčný karcinom plic (64 % všech ZN plic) | Predikce celkové incidence v roce 2013 |            |             |            |                                               |        | Predikce celkové prevalence v roce 2013 |            |             |            |                                       | CELKEM |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------|------------|-------------|------------|-----------------------------------------------|--------|-----------------------------------------|------------|-------------|------------|---------------------------------------|--------|
|                                                   | Stadium I                              | Stadium II | Stadium III | Stadium IV | Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ <sup>2</sup> | CELKEM | Stadium I                               | Stadium II | Stadium III | Stadium IV | Klinické stadium neznámo <sup>2</sup> | CELKEM |
| Hl. m. Praha                                      | 78                                     | 29         | 126         | 277        | 78                                            | 600    | 417                                     | 123        | 295         | 557        | 125                                   | 1517   |
| Středočeský kraj                                  | 75                                     | 37         | 105         | 269        | 35                                            | 534    | 430                                     | 168        | 282         | 667        | 125                                   | 1672   |
| Jihočeský kraj                                    | 34                                     | 13         | 63          | 136        | 28                                            | 281    | 203                                     | 51         | 157         | 296        | 67                                    | 774    |
| Plzeňský kraj                                     | 53                                     | 17         | 72          | 156        | 7                                             | 310    | 232                                     | 58         | 153         | 333        | 35                                    | 811    |
| Karlovarský kraj                                  | 24                                     | 6          | 47          | 75         | 3                                             | 156    | 123                                     | 32         | 111         | 162        | 17                                    | 445    |
| Ústecký kraj                                      | 65                                     | 26         | 122         | 222        | 29                                            | 499    | 379                                     | 107        | 265         | 472        | 167                                   | 1390   |
| Liberecký kraj                                    | 26                                     | 11         | 50          | 80         | 10                                            | 188    | 149                                     | 42         | 103         | 186        | 36                                    | 516    |
| Královéhradecký kraj                              | 24                                     | 11         | 54          | 98         | 15                                            | 208    | 138                                     | 45         | 124         | 217        | 32                                    | 556    |
| Pardubický kraj                                   | 26                                     | 10         | 35          | 65         | 16                                            | 156    | 154                                     | 44         | 65          | 140        | 44                                    | 447    |
| kraj Vysočina                                     | 23                                     | 11         | 46          | 104        | 9                                             | 201    | 137                                     | 41         | 92          | 201        | 32                                    | 503    |
| Jihomoravský kraj                                 | 57                                     | 21         | 100         | 219        | 31                                            | 440    | 283                                     | 92         | 231         | 454        | 126                                   | 1186   |
| Olomoucký kraj                                    | 39                                     | 10         | 60          | 156        | 17                                            | 294    | 228                                     | 57         | 138         | 336        | 82                                    | 841    |
| Zlínský kraj                                      | 25                                     | 9          | 47          | 98         | 18                                            | 202    | 138                                     | 46         | 104         | 229        | 54                                    | 571    |
| Moravskoslezský kraj                              | 57                                     | 23         | 130         | 261        | 36                                            | 526    | 311                                     | 98         | 283         | 545        | 169                                   | 1406   |
| Česká republika                                   | 606                                    | 234        | 1057        | 2216       | 332                                           | 4595   | 3322                                    | 1004       | 2403        | 4795       | 1111                                  | 12635  |

<sup>1</sup> Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 19,8% uvedeného počtu u stadia I, 15,8% u stadia II, 13,6% u stadia III, 13,3% u stadia IV a 16,3% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 1,8%, 0,4%, 0,6%, 0,4% a 0,5%.

<sup>2</sup> Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy DCO nebo při pitvě, velmi časná úmrtí pacienta, nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby, odmítnutí léčby pacientem (OBJ). Není-li uvedeno stadium onemocnění, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–8: Nematobuněčný karcinom plic (C34, NSCLC) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2013 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

| Nemalobuněčný karcinom plic<br>(64 % všech ZN plic) | Nově diagnostikovaní pacienti |               |                | Klinické stadium<br>I – III celkem | Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním |                                                                                            | Potenciálně<br>léčení<br>CELKEM |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                     | Stadium<br>I                  | Stadium<br>II | Stadium<br>III |                                    | Nově diagnostikovaní<br>pacienti ve stadiu IV          | Diseminované relapsy<br>a progresy u pacientů<br>diagnostikovaných<br>v předchozích letech |                                 |
| Hl. m. Praha                                        | 62                            | 23            | 105            | 190                                | 183                                                    | 120                                                                                        | 493                             |
| Středočeský kraj                                    | 63                            | 29            | 87             | 179                                | 180                                                    | 131                                                                                        | 490                             |
| Jihočeský kraj                                      | 29                            | 10            | 51             | 90                                 | 91                                                     | 72                                                                                         | 253                             |
| Plzeňský kraj                                       | 45                            | 13            | 59             | 117                                | 104                                                    | 89                                                                                         | 310                             |
| Karlovarský kraj                                    | 21                            | 5             | 39             | 65                                 | 50                                                     | 43                                                                                         | 158                             |
| Ústecký kraj                                        | 54                            | 21            | 100            | 175                                | 149                                                    | 126                                                                                        | 450                             |
| Liberecký kraj                                      | 22                            | 9             | 41             | 72                                 | 53                                                     | 57                                                                                         | 182                             |
| Královéhradecký kraj                                | 21                            | 9             | 44             | 74                                 | 66                                                     | 56                                                                                         | 196                             |
| Pardubický kraj                                     | 22                            | 8             | 28             | 58                                 | 43                                                     | 41                                                                                         | 142                             |
| kraj Vysočina                                       | 20                            | 9             | 38             | 67                                 | 70                                                     | 47                                                                                         | 184                             |
| Jihomoravský kraj                                   | 48                            | 17            | 82             | 147                                | 147                                                    | 105                                                                                        | 399                             |
| Olomoucký kraj                                      | 33                            | 8             | 49             | 90                                 | 105                                                    | 75                                                                                         | 270                             |
| Zlínský kraj                                        | 21                            | 7             | 39             | 67                                 | 66                                                     | 56                                                                                         | 189                             |
| Moravskoslezský kraj                                | 48                            | 19            | 107            | 174                                | 175                                                    | 109                                                                                        | 458                             |
| Česká republika                                     | 509                           | 187           | 869            | 1565                               | 1482                                                   | 1127                                                                                       | 4174                            |

<sup>1</sup> Odhady zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce počtu léčených nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2005–2009): stadium I 84,0%, stadium II 80,1%, stadium III 82,2%, stadium IV 66,9%.

Příloha 1–9: Renální karcinom (C64) – predikce incidence a prevalence v roce 2013<sup>1</sup>

| Renální karcinom (C64)<br>(75 % všech ZN ledvin) | Predikce celkové incidence v roce 2013 |             |            |                                               |        | Predikce celkové prevalence v roce 2013 |             |            |                                       |        |       |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------|------------|-----------------------------------------------|--------|-----------------------------------------|-------------|------------|---------------------------------------|--------|-------|
|                                                  | Stadium I+II                           | Stadium III | Stadium IV | Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ <sup>2</sup> | CELKEM | Stadium I+II                            | Stadium III | Stadium IV | Klinické stadium neznámo <sup>2</sup> | CELKEM |       |
| Hl. m. Praha                                     | 196                                    | 41          | 52         | 6                                             | 0      | 295                                     | 1662        | 300        | 212                                   | 144    | 2318  |
| Středočeský kraj                                 | 214                                    | 40          | 43         | 3                                             | 0      | 300                                     | 1924        | 299        | 188                                   | 76     | 2487  |
| Jihočeský kraj                                   | 145                                    | 16          | 25         | 7                                             | 0      | 193                                     | 1333        | 179        | 99                                    | 42     | 1653  |
| Plzeňský kraj                                    | 147                                    | 37          | 28         | 1                                             | 0      | 213                                     | 1061        | 294        | 110                                   | 23     | 1488  |
| Karlovarský kraj                                 | 49                                     | 6           | 6          | 0                                             | 0      | 61                                      | 389         | 51         | 33                                    | 23     | 496   |
| Ústecký kraj                                     | 125                                    | 28          | 32         | 1                                             | 1      | 187                                     | 968         | 197        | 119                                   | 86     | 1370  |
| Liberecký kraj                                   | 61                                     | 13          | 20         | 1                                             | 1      | 96                                      | 549         | 100        | 79                                    | 15     | 743   |
| Královéhradecký kraj                             | 107                                    | 12          | 19         | 2                                             | 0      | 140                                     | 950         | 103        | 87                                    | 75     | 1215  |
| Pardubický kraj                                  | 78                                     | 11          | 17         | 6                                             | 1      | 113                                     | 849         | 123        | 81                                    | 102    | 1155  |
| kraj Vysočina                                    | 127                                    | 17          | 27         | 2                                             | 0      | 173                                     | 986         | 143        | 126                                   | 53     | 1308  |
| Jihomoravský kraj                                | 217                                    | 33          | 45         | 4                                             | 3      | 302                                     | 1888        | 221        | 217                                   | 111    | 2437  |
| Olomoucký kraj                                   | 109                                    | 20          | 22         | 2                                             | 1      | 154                                     | 1003        | 171        | 95                                    | 72     | 1341  |
| Zlínský kraj                                     | 111                                    | 17          | 20         | 2                                             | 0      | 150                                     | 909         | 153        | 90                                    | 36     | 1188  |
| Moravskoslezský kraj                             | 190                                    | 31          | 51         | 2                                             | 1      | 275                                     | 1664        | 269        | 219                                   | 177    | 2329  |
| Česká republika                                  | 1876                                   | 322         | 407        | 39                                            | 8      | 2652                                    | 16135       | 2603       | 1755                                  | 1035   | 21528 |

<sup>1</sup> Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalitě u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 16,1% uvedeného počtu u stadia I+II, 12,0% u stadia III, 10,0% u stadia IV a 24,3% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 2,0%, 1,2%, 1,2% a 1,5%.

<sup>2</sup> Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy DCO nebo při pitvě, velmi časná úmrtí pacienta, nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby, odmítnutí léčby pacientem (OBJ). Není-li neuvedení stadia onemocnění za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–10: Renální karcinom (C64) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2013 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

| Renální karcinom (C64)<br>(75 % všech ZN ledvin) | Nově diagnostikovaní pacienti |             | Klinické stadium I – III celkem | Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním | Diseminované relapsy a progresy u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech | Pokročilá stadia celkem | Potenciálně léčení CELKEM |
|--------------------------------------------------|-------------------------------|-------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|
|                                                  | Stadium I+II                  | Stadium III |                                 |                                                        |                                                                                   |                         |                           |
| HL. m. Praha                                     | 185                           | 39          | 224                             | 44                                                     | 56                                                                                | 100                     | 324                       |
| Středočeský kraj                                 | 202                           | 39          | 241                             | 36                                                     | 58                                                                                | 94                      | 335                       |
| Jihočeský kraj                                   | 137                           | 16          | 153                             | 21                                                     | 31                                                                                | 52                      | 205                       |
| Plzeňský kraj                                    | 138                           | 36          | 174                             | 24                                                     | 43                                                                                | 67                      | 241                       |
| Karlovarský kraj                                 | 46                            | 6           | 52                              | 5                                                      | 12                                                                                | 17                      | 69                        |
| Ústecký kraj                                     | 118                           | 28          | 146                             | 26                                                     | 38                                                                                | 64                      | 210                       |
| Liberecký kraj                                   | 58                            | 13          | 71                              | 16                                                     | 19                                                                                | 35                      | 106                       |
| Královéhradecký kraj                             | 101                           | 12          | 113                             | 16                                                     | 32                                                                                | 48                      | 161                       |
| Pardubický kraj                                  | 74                            | 11          | 85                              | 14                                                     | 19                                                                                | 33                      | 118                       |
| kraj Vysočina                                    | 120                           | 16          | 136                             | 23                                                     | 26                                                                                | 49                      | 185                       |
| Jihomoravský kraj                                | 205                           | 32          | 237                             | 37                                                     | 53                                                                                | 90                      | 327                       |
| Olomoucký kraj                                   | 102                           | 19          | 121                             | 18                                                     | 32                                                                                | 50                      | 171                       |
| Zlínský kraj                                     | 105                           | 16          | 121                             | 17                                                     | 30                                                                                | 47                      | 168                       |
| Moravskoslezský kraj                             | 179                           | 31          | 210                             | 42                                                     | 42                                                                                | 84                      | 294                       |
| Česká republika                                  | 1770                          | 314         | 2084                            | 339                                                    | 491                                                                               | 830                     | 2914                      |

<sup>1</sup> Odhady zahrnují všechny nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce počtu léčených nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2005-2009): stadium I+II 94,4%, stadium III 97,4%, stadium IV 83,2%.

Příloha 1–11: Karcinom prostaty (C61) – predikce incidence a prevalence v roce 2013<sup>1</sup>

| Karcinom<br>prostaty (C61) | Predikce celkové incidence v roce 2013 |                |               |                                                     |        | Predikce celkové prevalence v roce 2013 |                |               |                                             |        |       |
|----------------------------|----------------------------------------|----------------|---------------|-----------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------|----------------|---------------|---------------------------------------------|--------|-------|
|                            | Stadium<br>I+II                        | Stadium<br>III | Stadium<br>IV | Klinické stadium<br>neznámo<br>OBI/BEZ <sup>2</sup> | CELKEM | Stadium<br>I+II                         | Stadium<br>III | Stadium<br>IV | Klinické<br>stadium<br>neznámo <sup>2</sup> | CELKEM |       |
| HL. m. Praha               | 771                                    | 196            | 98            | 61                                                  | 5      | 1131                                    |                | 4469          | 1004                                        | 758    | 6739  |
| Středočeský kraj           | 577                                    | 105            | 103           | 38                                                  | 4      | 827                                     |                | 3225          | 607                                         | 384    | 4720  |
| Jihočeský kraj             | 305                                    | 45             | 67            | 17                                                  | 13     | 447                                     |                | 1977          | 277                                         | 252    | 2847  |
| Plzeňský kraj              | 268                                    | 71             | 59            | 2                                                   | 0      | 400                                     |                | 1623          | 464                                         | 62     | 2420  |
| Karlovarský kraj           | 209                                    | 15             | 28            | 1                                                   | 0      | 253                                     |                | 1049          | 80                                          | 39     | 1296  |
| Ústecký kraj               | 488                                    | 81             | 75            | 4                                                   | 4      | 652                                     |                | 2659          | 427                                         | 156    | 3610  |
| Liberecký kraj             | 225                                    | 39             | 43            | 5                                                   | 7      | 319                                     |                | 1473          | 224                                         | 91     | 2004  |
| Královéhradecký kraj       | 328                                    | 75             | 53            | 19                                                  | 1      | 476                                     |                | 1887          | 344                                         | 321    | 2833  |
| Pardubický kraj            | 222                                    | 48             | 61            | 24                                                  | 11     | 366                                     |                | 1408          | 284                                         | 385    | 2375  |
| kraj Vysočina              | 368                                    | 58             | 63            | 6                                                   | 3      | 498                                     |                | 2091          | 304                                         | 163    | 2920  |
| Jihomoravský kraj          | 801                                    | 126            | 110           | 22                                                  | 16     | 1075                                    |                | 5016          | 750                                         | 357    | 6720  |
| Olomoucký kraj             | 304                                    | 59             | 75            | 21                                                  | 7      | 466                                     |                | 1892          | 354                                         | 357    | 2978  |
| Zlínský kraj               | 317                                    | 50             | 64            | 13                                                  | 10     | 454                                     |                | 1795          | 320                                         | 208    | 2650  |
| Moravskoslezský kraj       | 706                                    | 121            | 118           | 26                                                  | 5      | 976                                     |                | 4049          | 692                                         | 489    | 5874  |
| Česká republika            | 5889                                   | 1089           | 1017          | 259                                                 | 86     | 8340                                    |                | 34613         | 6131                                        | 4022   | 49986 |

<sup>1</sup> Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 14,2% uvedeného počtu u stadia I+II, 12,4% u stadia III, 13,9% u stadia IV a 18,3% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 0,0%, 0,1%, 0,1% a 0,0%.

<sup>2</sup> Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy DCO nebo při pitvě, velmi časná úmrtí pacienta, nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby, odmítnutí léčby pacientem (OBJ). Není-li neuvedení stadia onemocnění za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–12: Karcinom prostaty (C61) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2013 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

| Karcinom<br>prostaty (C61) | Nově diagnostikovaní pacienti |                | Klinické stadium<br>I – III celkem |  | Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním |                                                                                             | Potenciálně<br>léčení<br>CELKEM |
|----------------------------|-------------------------------|----------------|------------------------------------|--|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                            | Stadium<br>I+II               | Stadium<br>III | Klinické stadium<br>I – III celkem |  | Nově diagnostikovaní<br>pacienti ve stadiu IV          | Diseminované relapsy<br>a progresse u pacientů<br>diagnostikovaných<br>v předchozích letech |                                 |
| Hl. m. Praha               | 662                           | 188            | 850                                |  | 82                                                     | 116                                                                                         | 1048                            |
| Středočeský kraj           | 495                           | 101            | 596                                |  | 84                                                     | 124                                                                                         | 804                             |
| Jihočeský kraj             | 261                           | 43             | 304                                |  | 55                                                     | 78                                                                                          | 437                             |
| Plzeňský kraj              | 230                           | 68             | 298                                |  | 48                                                     | 120                                                                                         | 466                             |
| Karlovarský kraj           | 180                           | 14             | 194                                |  | 23                                                     | 42                                                                                          | 259                             |
| Ústecký kraj               | 419                           | 77             | 496                                |  | 61                                                     | 99                                                                                          | 656                             |
| Liberecký kraj             | 193                           | 37             | 230                                |  | 35                                                     | 64                                                                                          | 329                             |
| Královéhradecký kraj       | 281                           | 71             | 352                                |  | 44                                                     | 73                                                                                          | 469                             |
| Pardubický kraj            | 190                           | 45             | 235                                |  | 50                                                     | 53                                                                                          | 338                             |
| kraj Vysočina              | 316                           | 55             | 371                                |  | 51                                                     | 66                                                                                          | 488                             |
| Jihomoravský kraj          | 688                           | 120            | 808                                |  | 90                                                     | 152                                                                                         | 1050                            |
| Olomoucký kraj             | 261                           | 56             | 317                                |  | 61                                                     | 75                                                                                          | 453                             |
| Zlínský kraj               | 272                           | 47             | 319                                |  | 52                                                     | 87                                                                                          | 458                             |
| Moravskoslezský kraj       | 606                           | 116            | 722                                |  | 96                                                     | 96                                                                                          | 914                             |
| Česká republika            | 5054                          | 1038           | 6092                               |  | 832                                                    | 1245                                                                                        | 8169                            |

<sup>1</sup> Odhady zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce počtu léčených nezahrnují neatermiální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2005–2009): stadium I+II 85,8%, stadium III 95,3%, stadium IV 81,8%.

Příloha 1–13: ZN močového měchýře (C67) – predikce incidence a prevalence v roce 2013<sup>1</sup>

| ZN močového měchýře (C67) | Predikce celkové incidence v roce 2013 |            |             |            |                                               |        | Predikce celkové prevalence v roce 2013 |            |             |            |                                       |        |
|---------------------------|----------------------------------------|------------|-------------|------------|-----------------------------------------------|--------|-----------------------------------------|------------|-------------|------------|---------------------------------------|--------|
|                           | Stadium I                              | Stadium II | Stadium III | Stadium IV | Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ <sup>2</sup> | CELKEM | Stadium I                               | Stadium II | Stadium III | Stadium IV | Klinické stadium neznámo <sup>2</sup> | CELKEM |
| Hl. m. Praha              | 201                                    | 57         | 24          | 45         | 10                                            | 2      | 339                                     | 1699       | 353         | 94         | 150                                   | 2762   |
| Středočeský kraj          | 188                                    | 57         | 17          | 37         | 5                                             | 2      | 306                                     | 1499       | 472         | 91         | 156                                   | 2479   |
| Jihočeský kraj            | 117                                    | 24         | 5           | 16         | 5                                             | 4      | 171                                     | 1103       | 138         | 19         | 58                                    | 1445   |
| Plzeňský kraj             | 373                                    | 53         | 18          | 24         | 1                                             | 1      | 470                                     | 1021       | 202         | 44         | 58                                    | 1385   |
| Karlovarský kraj          | 179                                    | 36         | 6           | 10         | 0                                             | 1      | 232                                     | 579        | 75          | 16         | 48                                    | 783    |
| Ústecký kraj              | 153                                    | 36         | 13          | 25         | 2                                             | 2      | 231                                     | 1254       | 237         | 53         | 98                                    | 1820   |
| Liberecký kraj            | 68                                     | 25         | 12          | 17         | 2                                             | 3      | 127                                     | 626        | 185         | 45         | 58                                    | 979    |
| Královéhradecký kraj      | 96                                     | 28         | 11          | 18         | 3                                             | 3      | 159                                     | 695        | 165         | 30         | 88                                    | 1153   |
| Pardubický kraj           | 73                                     | 26         | 7           | 20         | 3                                             | 4      | 133                                     | 574        | 172         | 34         | 84                                    | 1033   |
| kraj Vysočina             | 74                                     | 30         | 8           | 12         | 1                                             | 1      | 126                                     | 467        | 198         | 40         | 68                                    | 850    |
| Jihomoravský kraj         | 144                                    | 34         | 14          | 33         | 6                                             | 12     | 243                                     | 1226       | 291         | 50         | 148                                   | 2011   |
| Olomoucký kraj            | 78                                     | 25         | 9           | 17         | 4                                             | 4      | 137                                     | 685        | 165         | 37         | 54                                    | 1151   |
| Zlínský kraj              | 105                                    | 25         | 9           | 15         | 1                                             | 1      | 156                                     | 672        | 177         | 40         | 72                                    | 1055   |
| Moravskoslezský kraj      | 173                                    | 51         | 22          | 36         | 3                                             | 2      | 287                                     | 1349       | 296         | 78         | 142                                   | 2235   |
| Česká republika           | 2022                                   | 507        | 175         | 325        | 46                                            | 42     | 3117                                    | 13449      | 3126        | 671        | 1282                                  | 21141  |

<sup>1</sup> Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 14,3% uvedeného počtu u stadia I, 17,9% u stadia II, 17,4% u stadia III, 17,0% u stadia IV a 20,6% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 16,8%, 8,9%, 5,6%, 3,9% a 1,1%.

<sup>2</sup> Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy DCO nebo při pitvě, velmi časná úmrtí pacienta, nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby, odmítnutí léčby pacientem (OBJ). Nemí-li neuvedení stadia onemocnění vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–14: ZN močového měchýře (C67) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2013 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

| ZN močového<br>měchýře (C67) | Nově diagnostikovaní pacienti |               |                |                                    | Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním |                                                                                             |                            | Potenciálně<br>léčení<br>CELKEM |
|------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
|                              | Stadium<br>I                  | Stadium<br>II | Stadium<br>III | Klinické stadium<br>I – III celkem | Nově diagnostikovaní<br>pacienti ve stadiu IV          | Diseminované relapsy<br>a progresse u pacientů<br>diagnostikovaných<br>v předchozích letech | Pokročilá stadia<br>celkem |                                 |
| Hl. m. Praha                 | 195                           | 55            | 21             | 271                                | 32                                                     | 55                                                                                          | 87                         | 358                             |
| Středočeský kraj             | 184                           | 54            | 16             | 254                                | 26                                                     | 52                                                                                          | 78                         | 332                             |
| Jihočeský kraj               | 113                           | 22            | 4              | 139                                | 12                                                     | 27                                                                                          | 39                         | 178                             |
| Plzeňský kraj                | 362                           | 49            | 15             | 426                                | 18                                                     | 47                                                                                          | 65                         | 491                             |
| Karlovarský kraj             | 173                           | 34            | 6              | 213                                | 8                                                      | 15                                                                                          | 23                         | 236                             |
| Ústecký kraj                 | 149                           | 33            | 11             | 193                                | 19                                                     | 45                                                                                          | 64                         | 257                             |
| Liberecký kraj               | 66                            | 23            | 11             | 100                                | 12                                                     | 25                                                                                          | 37                         | 137                             |
| Královéhradecký kraj         | 93                            | 27            | 9              | 129                                | 13                                                     | 29                                                                                          | 42                         | 171                             |
| Pardubický kraj              | 71                            | 24            | 6              | 101                                | 15                                                     | 20                                                                                          | 35                         | 136                             |
| kraj Vysočina                | 72                            | 28            | 7              | 107                                | 9                                                      | 16                                                                                          | 25                         | 132                             |
| Jihomoravský kraj            | 139                           | 32            | 12             | 183                                | 24                                                     | 45                                                                                          | 69                         | 252                             |
| Olomoucký kraj               | 76                            | 23            | 8              | 107                                | 13                                                     | 22                                                                                          | 35                         | 142                             |
| Zlínský kraj                 | 102                           | 23            | 7              | 132                                | 11                                                     | 28                                                                                          | 39                         | 171                             |
| Moravskoslezský kraj         | 168                           | 48            | 19             | 235                                | 27                                                     | 36                                                                                          | 63                         | 298                             |
| Česká republika              | 1963                          | 475           | 152            | 2590                               | 239                                                    | 462                                                                                         | 701                        | 3291                            |

<sup>1</sup> Odhady zahrnují všechny nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce počtu léčených nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2005-2009): stadium I 97,1%, stadium II 93,6%, stadium III 86,9%, stadium IV 73,5%.

Příloha 1–15: ZN žaludku (C16) – predikce incidence a prevalence v roce 2013<sup>1</sup>

| ZN žaludku<br>(C16)  | Predikce celkové incidence v roce 2013 |            |             |            |                                               |        | Predikce celkové prevalence v roce 2013 |            |             |            |                                       |        |
|----------------------|----------------------------------------|------------|-------------|------------|-----------------------------------------------|--------|-----------------------------------------|------------|-------------|------------|---------------------------------------|--------|
|                      | Stadium I                              | Stadium II | Stadium III | Stadium IV | Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ <sup>2</sup> | CELKEM | Stadium I                               | Stadium II | Stadium III | Stadium IV | Klinické stadium neznámo <sup>2</sup> | CELKEM |
| Hl. m. Praha         | 29                                     | 14         | 18          | 69         | 25                                            | 3      | 158                                     | 208        | 77          | 71         | 140                                   | 576    |
| Středočeský kraj     | 42                                     | 18         | 20          | 67         | 24                                            | 6      | 177                                     | 252        | 110         | 82         | 198                                   | 728    |
| Jihočeský kraj       | 25                                     | 8          | 12          | 45         | 15                                            | 2      | 107                                     | 207        | 61          | 39         | 92                                    | 438    |
| Plzeňský kraj        | 24                                     | 12         | 14          | 47         | 3                                             | 1      | 101                                     | 140        | 63          | 34         | 82                                    | 333    |
| Karlovarský kraj     | 16                                     | 5          | 8           | 30         | 1                                             | 0      | 60                                      | 94         | 37          | 24         | 62                                    | 228    |
| Ústecký kraj         | 29                                     | 13         | 20          | 71         | 7                                             | 3      | 143                                     | 189        | 65          | 46         | 143                                   | 480    |
| Liberecký kraj       | 11                                     | 7          | 10          | 32         | 9                                             | 3      | 72                                      | 90         | 41          | 36         | 71                                    | 262    |
| Královéhradecký kraj | 15                                     | 8          | 12          | 38         | 7                                             | 3      | 83                                      | 98         | 46          | 36         | 92                                    | 304    |
| Pardubický kraj      | 11                                     | 7          | 9           | 35         | 12                                            | 2      | 76                                      | 86         | 40          | 27         | 58                                    | 247    |
| kraj Vysočina        | 12                                     | 6          | 11          | 36         | 3                                             | 2      | 70                                      | 71         | 39          | 31         | 72                                    | 230    |
| Jihomoravský kraj    | 25                                     | 15         | 16          | 83         | 23                                            | 6      | 168                                     | 190        | 106         | 74         | 188                                   | 649    |
| Olomoucký kraj       | 21                                     | 9          | 13          | 53         | 14                                            | 2      | 112                                     | 158        | 69          | 50         | 137                                   | 462    |
| Zlínský kraj         | 22                                     | 9          | 15          | 46         | 8                                             | 1      | 101                                     | 169        | 67          | 56         | 105                                   | 435    |
| Moravskoslezský kraj | 50                                     | 21         | 28          | 107        | 23                                            | 4      | 233                                     | 389        | 162         | 126        | 236                                   | 1004   |
| Česká republika      | 332                                    | 152        | 206         | 759        | 174                                           | 38     | 1661                                    | 2341       | 983         | 732        | 1676                                  | 6376   |

<sup>1</sup> Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 15,7% uvedeného počtu u stadia I, 14,5% u stadia II, 12,6% u stadia III, 14,7% u stadia IV a 19,5% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 0,2%, 0,2%, 0,5%, 0,5%, 0,2% a 0,1%.

<sup>2</sup> Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy DCO nebo při pitvě, velmi časná úmrtí pacienta, nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby, odmítnutí léčby pacientem (OBJ). Nemí-li neuvedení stadia onemocnění za chybné neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–16: ZN žaludku (C16) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2013 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

| ZN žaludku<br>(C16)  | Nově diagnostikovaní pacienti |               |                | Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním |                                               |                                                                                            | Potenciálně<br>léčení<br>CELKEM |
|----------------------|-------------------------------|---------------|----------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                      | Stadium<br>I                  | Stadium<br>II | Stadium<br>III | Klinické stadium<br>I – III celkem                     | Nově diagnostikovaní<br>pacienti ve stadiu IV | Diseminované relapsy<br>a progresy u pacientů<br>diagnostikovaných<br>v předchozích letech |                                 |
| Hl. m. Praha         | 20                            | 10            | 13             | 43                                                     | 37                                            | 23                                                                                         | 103                             |
| Středočeský kraj     | 33                            | 15            | 16             | 64                                                     | 34                                            | 25                                                                                         | 123                             |
| Jihočeský kraj       | 20                            | 7             | 10             | 37                                                     | 23                                            | 18                                                                                         | 78                              |
| Píseňský kraj        | 19                            | 10            | 11             | 40                                                     | 24                                            | 20                                                                                         | 84                              |
| Karlovarský kraj     | 13                            | 4             | 6              | 23                                                     | 15                                            | 11                                                                                         | 49                              |
| Ústecký kraj         | 23                            | 11            | 16             | 50                                                     | 36                                            | 20                                                                                         | 106                             |
| Liberecký kraj       | 9                             | 6             | 8              | 23                                                     | 16                                            | 12                                                                                         | 51                              |
| Královéhradecký kraj | 12                            | 7             | 10             | 29                                                     | 19                                            | 15                                                                                         | 63                              |
| Pardubický kraj      | 9                             | 6             | 7              | 22                                                     | 18                                            | 9                                                                                          | 49                              |
| kraj Vysočina        | 9                             | 5             | 9              | 23                                                     | 18                                            | 11                                                                                         | 52                              |
| Jihomoravský kraj    | 20                            | 12            | 13             | 45                                                     | 43                                            | 26                                                                                         | 114                             |
| Olomoucký kraj       | 17                            | 8             | 10             | 35                                                     | 27                                            | 17                                                                                         | 79                              |
| Zlínský kraj         | 17                            | 7             | 12             | 36                                                     | 23                                            | 16                                                                                         | 75                              |
| Moravskoslezský kraj | 39                            | 17            | 22             | 78                                                     | 54                                            | 29                                                                                         | 161                             |
| Česká republika      | 260                           | 125           | 163            | 548                                                    | 387                                           | 252                                                                                        | 1187                            |

<sup>1</sup> Odhady zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce počtu léčených nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2005–2009): stadium I 78,2%, stadium II 82,1%, stadium III 78,9%, stadium IV 50,9%.

Příloha 1–17: ZN slinivky břišní (C25) – predikce incidence a prevalence v roce 2013<sup>1</sup>

| ZN slinivky<br>břišní (C25) | Predikce celkové incidence v roce 2013 |                |               |                                                     |        | Predikce celkové prevalence v roce 2013 |                |               |                                             |        |
|-----------------------------|----------------------------------------|----------------|---------------|-----------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------|----------------|---------------|---------------------------------------------|--------|
|                             | Stadium<br>I+II                        | Stadium<br>III | Stadium<br>IV | Klinické stadium<br>neznámo<br>OBJ/BEZ <sup>2</sup> | CELKEM | Stadium<br>I+II                         | Stadium<br>III | Stadium<br>IV | Klinické<br>stadium<br>neznámo <sup>2</sup> | CELKEM |
| Hl. m. Praha                | 48                                     | 12             | 131           | 68                                                  | 3      | 262                                     | 109            | 198           | 95                                          | 435    |
| Středočeský kraj            | 60                                     | 17             | 113           | 42                                                  | 4      | 236                                     | 126            | 227           | 73                                          | 456    |
| Jihočeský kraj              | 25                                     | 13             | 66            | 25                                                  | 2      | 131                                     | 51             | 110           | 41                                          | 231    |
| Plzeňský kraj               | 44                                     | 10             | 111           | 10                                                  | 2      | 177                                     | 79             | 157           | 19                                          | 279    |
| Karlovarský kraj            | 12                                     | 8              | 51            | 2                                                   | 1      | 74                                      | 22             | 77            | 8                                           | 116    |
| Ústecký kraj                | 30                                     | 16             | 94            | 9                                                   | 5      | 154                                     | 68             | 156           | 29                                          | 277    |
| Liberecký kraj              | 16                                     | 10             | 43            | 19                                                  | 2      | 90                                      | 27             | 90            | 21                                          | 158    |
| Královéhradecký kraj        | 28                                     | 19             | 56            | 17                                                  | 3      | 123                                     | 70             | 114           | 23                                          | 236    |
| Pardubický kraj             | 30                                     | 9              | 52            | 24                                                  | 4      | 119                                     | 79             | 81            | 63                                          | 232    |
| kraj Vysočina               | 29                                     | 5              | 73            | 7                                                   | 1      | 115                                     | 60             | 104           | 15                                          | 188    |
| Jihomoravský kraj           | 40                                     | 9              | 141           | 40                                                  | 4      | 234                                     | 76             | 251           | 72                                          | 413    |
| Olomoucký kraj              | 22                                     | 9              | 84            | 20                                                  | 4      | 139                                     | 42             | 120           | 48                                          | 219    |
| Zlínský kraj                | 21                                     | 6              | 76            | 15                                                  | 1      | 119                                     | 48             | 136           | 30                                          | 223    |
| Moravskoslezský kraj        | 41                                     | 17             | 121           | 42                                                  | 7      | 228                                     | 97             | 222           | 96                                          | 436    |
| Česká republika             | 446                                    | 160            | 1212          | 340                                                 | 43     | 2201                                    | 954            | 2043          | 633                                         | 3899   |

<sup>1</sup> Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalitě u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 15,3% uvedeného počtu u stadia I+II, 13,0% u stadia III, 14,1% u stadia IV a 16,0% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 0,1%, 0,2%, 0,3% a 0,1%.

<sup>2</sup> Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy DCO nebo při pitvě, velmi časná úmrtí pacienta, nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby, odmítnutí léčby pacientem (OBJ). Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–18: ZN slinivky břišní (C25) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2013 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

| ZN slinivky<br>břišní (C25) | Nově diagnostikovaní pacienti |                |                                    | Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním |                                                                                             |                            | Potenciálně<br>léčení<br>CELKEM |
|-----------------------------|-------------------------------|----------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
|                             | Stadium<br>I+II               | Stadium<br>III | Klinické stadium<br>I – III celkem | Nově diagnostikovaní<br>pacienti ve stadiu IV          | Diseminované relapsy<br>a progresse u pacientů<br>diagnostikovaných<br>v předchozích letech | Pokročilá stadia<br>celkem |                                 |
| HL. m. Praha                | 33                            | 9              | 42                                 | 52                                                     | 23                                                                                          | 75                         | 117                             |
| Středočeský kraj            | 38                            | 11             | 49                                 | 44                                                     | 18                                                                                          | 62                         | 111                             |
| Jihočeský kraj              | 16                            | 8              | 24                                 | 26                                                     | 15                                                                                          | 41                         | 65                              |
| Plzeňský kraj               | 28                            | 6              | 34                                 | 44                                                     | 18                                                                                          | 62                         | 96                              |
| Karlovarský kraj            | 7                             | 5              | 12                                 | 20                                                     | 8                                                                                           | 28                         | 40                              |
| Ústecký kraj                | 19                            | 10             | 29                                 | 37                                                     | 16                                                                                          | 53                         | 82                              |
| Liberecký kraj              | 10                            | 6              | 16                                 | 17                                                     | 11                                                                                          | 28                         | 44                              |
| Královéhradecký kraj        | 18                            | 12             | 30                                 | 22                                                     | 16                                                                                          | 38                         | 68                              |
| Pardubický kraj             | 19                            | 6              | 25                                 | 20                                                     | 13                                                                                          | 33                         | 58                              |
| kraj Vysočina               | 18                            | 3              | 21                                 | 29                                                     | 13                                                                                          | 42                         | 63                              |
| Jihomoravský kraj           | 25                            | 6              | 31                                 | 56                                                     | 23                                                                                          | 79                         | 110                             |
| Olomoucký kraj              | 14                            | 5              | 19                                 | 33                                                     | 14                                                                                          | 47                         | 66                              |
| Zlínský kraj                | 13                            | 4              | 17                                 | 30                                                     | 13                                                                                          | 43                         | 60                              |
| Moravskoslezský kraj        | 26                            | 10             | 36                                 | 48                                                     | 18                                                                                          | 66                         | 102                             |
| Česká republika             | 284                           | 101            | 385                                | 478                                                    | 219                                                                                         | 697                        | 1082                            |

<sup>1</sup> Odhady zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce počtu léčených nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2005-2009): stadium I+II 63,7%, stadium III 63,0%, stadium IV 39,4%.

Příloha 1–19: Zhoubný melanom kůže (C43) – predikce incidence a prevalence v roce 2013<sup>1</sup>

| Zhoubný melanom kůže (C43) | Predikce celkové incidence v roce 2013 |            |             |            |                                               |        | Predikce celkové prevalence v roce 2013 |            |             |            |                                       |        |
|----------------------------|----------------------------------------|------------|-------------|------------|-----------------------------------------------|--------|-----------------------------------------|------------|-------------|------------|---------------------------------------|--------|
|                            | Stadium I                              | Stadium II | Stadium III | Stadium IV | Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ <sup>2</sup> | CELKEM | Stadium I                               | Stadium II | Stadium III | Stadium IV | Klinické stadium neznámo <sup>2</sup> | CELKEM |
| Hl. m. Praha               | 258                                    | 53         | 14          | 15         | 9                                             | 4      | 353                                     | 2908       | 501         | 136        | 144                                   | 3834   |
| Středočeský kraj           | 202                                    | 40         | 10          | 12         | 4                                             | 7      | 275                                     | 2037       | 325         | 103        | 99                                    | 2654   |
| Jihočeský kraj             | 105                                    | 34         | 7           | 4          | 1                                             | 2      | 153                                     | 1138       | 277         | 71         | 38                                    | 1560   |
| Plzeňský kraj              | 135                                    | 21         | 5           | 7          | 0                                             | 0      | 168                                     | 1076       | 182         | 53         | 44                                    | 1381   |
| Karlovarský kraj           | 47                                     | 11         | 3           | 4          | 0                                             | 0      | 65                                      | 435        | 83          | 17         | 18                                    | 569    |
| Ústecký kraj               | 95                                     | 28         | 7           | 8          | 1                                             | 3      | 142                                     | 1089       | 214         | 59         | 57                                    | 1464   |
| Liberecký kraj             | 71                                     | 13         | 2           | 4          | 1                                             | 1      | 92                                      | 844        | 92          | 25         | 30                                    | 1008   |
| Královéhradecký kraj       | 104                                    | 22         | 5           | 8          | 0                                             | 2      | 141                                     | 950        | 170         | 34         | 40                                    | 1248   |
| Pardubický kraj            | 119                                    | 18         | 5           | 6          | 1                                             | 2      | 151                                     | 1188       | 132         | 45         | 44                                    | 1451   |
| kraj Vysočina              | 76                                     | 22         | 7           | 6          | 0                                             | 1      | 112                                     | 828        | 169         | 53         | 36                                    | 1114   |
| Jihomoravský kraj          | 138                                    | 43         | 18          | 10         | 2                                             | 10     | 221                                     | 1813       | 391         | 167        | 50                                    | 2546   |
| Olomoucký kraj             | 120                                    | 25         | 8           | 3          | 1                                             | 3      | 160                                     | 1244       | 255         | 74         | 26                                    | 1643   |
| Zlínský kraj               | 77                                     | 23         | 5           | 6          | 1                                             | 3      | 115                                     | 937        | 205         | 59         | 32                                    | 1270   |
| Moravskoslezský kraj       | 163                                    | 50         | 20          | 8          | 2                                             | 5      | 248                                     | 1709       | 450         | 162        | 51                                    | 2444   |
| Česká republika            | 1710                                   | 403        | 116         | 101        | 23                                            | 43     | 2396                                    | 18196      | 3446        | 1058       | 709                                   | 24186  |

<sup>1</sup> Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 14,7% uvedeného počtu u stadia I, 15,8% u stadia II, 10,1% u stadia III, 15,9% u stadia IV a 18,2% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 4,2%, 2,6%, 2,7%, 2,2% a 2,6%.

<sup>2</sup> Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy DCO nebo při pitvě, velmi časná úmrtí pacienta, nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby, odmítnutí léčby pacientem (OBJ). Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–20: Zhoubný melanom kůže (C43) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2013 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

| Zhoubný melanom kůže (C43) | Nově diagnostikovaní pacienti |            |             | Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním |                                            |                                                                                    | Potenciálně léčení CELKEM |
|----------------------------|-------------------------------|------------|-------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                            | Stadium I                     | Stadium II | Stadium III | Klinické stadium I – III celkem                        | Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV | Diseminované relapsy a progresse u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech |                           |
| HL. m. Praha               | 260                           | 52         | 14          | 326                                                    | 16                                         | 41                                                                                 | 383                       |
| Středočeský kraj           | 201                           | 40         | 10          | 251                                                    | 10                                         | 31                                                                                 | 292                       |
| Jihočeský kraj             | 104                           | 34         | 7           | 145                                                    | 3                                          | 17                                                                                 | 165                       |
| Plzeňský kraj              | 135                           | 21         | 5           | 161                                                    | 6                                          | 31                                                                                 | 198                       |
| Karlovarský kraj           | 47                            | 11         | 3           | 61                                                     | 3                                          | 13                                                                                 | 77                        |
| Ústecký kraj               | 95                            | 28         | 7           | 130                                                    | 7                                          | 22                                                                                 | 159                       |
| Liberecký kraj             | 71                            | 13         | 2           | 86                                                     | 3                                          | 15                                                                                 | 104                       |
| Královéhradecký kraj       | 103                           | 22         | 5           | 130                                                    | 7                                          | 22                                                                                 | 159                       |
| Pardubický kraj            | 119                           | 18         | 5           | 142                                                    | 5                                          | 14                                                                                 | 161                       |
| kraj Vysočina              | 76                            | 22         | 7           | 105                                                    | 5                                          | 17                                                                                 | 127                       |
| Jihomoravský kraj          | 138                           | 43         | 18          | 199                                                    | 9                                          | 34                                                                                 | 242                       |
| Olomoucký kraj             | 120                           | 25         | 8           | 153                                                    | 2                                          | 20                                                                                 | 175                       |
| Zlínský kraj               | 77                            | 23         | 5           | 105                                                    | 5                                          | 17                                                                                 | 127                       |
| Moravskoslezský kraj       | 162                           | 50         | 20          | 232                                                    | 7                                          | 25                                                                                 | 264                       |
| Česká republika            | 1708                          | 402        | 116         | 2226                                                   | 88                                         | 319                                                                                | 2633                      |

<sup>1</sup> Odhady zahrnují všechny nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce počtu léčených nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2005–2009): stadium I 99,9%, stadium II 99,8%, stadium III 100,0%, stadium IV 86,7%.

Příloha 1–21: ZN hrdla děložního (C53) – predikce incidence a prevalence v roce 2013<sup>1</sup>

| ZN děložního hrdla (C53) | Predikce celkové incidence v roce 2013 |            |             |            |                                               |        | Predikce celkové prevalence v roce 2013 |            |             |            |                                       |        |
|--------------------------|----------------------------------------|------------|-------------|------------|-----------------------------------------------|--------|-----------------------------------------|------------|-------------|------------|---------------------------------------|--------|
|                          | Stadium I                              | Stadium II | Stadium III | Stadium IV | Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ <sup>2</sup> | CELKEM | Stadium I                               | Stadium II | Stadium III | Stadium IV | Klinické stadium neznámo <sup>2</sup> | CELKEM |
| Hl. m. Praha             | 62                                     | 22         | 24          | 24         | 3                                             | 2      | 137                                     | 1774       | 389         | 200        | 86                                    | 2643   |
| Středočeský kraj         | 51                                     | 14         | 17          | 17         | 6                                             | 2      | 107                                     | 1299       | 270         | 126        | 60                                    | 1912   |
| Jihočeský kraj           | 28                                     | 7          | 12          | 7          | 2                                             | 1      | 57                                      | 821        | 153         | 125        | 53                                    | 1189   |
| Plzeňský kraj            | 32                                     | 6          | 13          | 6          | 1                                             | 0      | 58                                      | 869        | 102         | 109        | 9                                     | 1147   |
| Karlovarský kraj         | 20                                     | 4          | 11          | 7          | 0                                             | 0      | 42                                      | 612        | 89          | 87         | 21                                    | 860    |
| Ústecký kraj             | 52                                     | 19         | 22          | 18         | 1                                             | 1      | 113                                     | 1333       | 272         | 172        | 62                                    | 1939   |
| Liberecký kraj           | 21                                     | 5          | 8           | 6          | 1                                             | 1      | 42                                      | 548        | 88          | 59         | 13                                    | 734    |
| Královéhradecký kraj     | 24                                     | 10         | 13          | 7          | 1                                             | 1      | 56                                      | 505        | 126         | 87         | 35                                    | 896    |
| Pardubický kraj          | 30                                     | 6          | 10          | 6          | 1                                             | 0      | 53                                      | 417        | 80          | 72         | 24                                    | 685    |
| kraj Vysočina            | 17                                     | 5          | 9           | 7          | 0                                             | 0      | 38                                      | 331        | 83          | 116        | 31                                    | 593    |
| Jihomoravský kraj        | 51                                     | 12         | 24          | 19         | 3                                             | 3      | 112                                     | 1185       | 271         | 319        | 74                                    | 1987   |
| Olomoucký kraj           | 25                                     | 6          | 11          | 7          | 1                                             | 1      | 51                                      | 551        | 117         | 111        | 32                                    | 861    |
| Zlínský kraj             | 29                                     | 5          | 9           | 9          | 1                                             | 1      | 54                                      | 592        | 111         | 123        | 28                                    | 903    |
| Moravskoslezský kraj     | 60                                     | 10         | 28          | 20         | 3                                             | 2      | 123                                     | 1325       | 261         | 208        | 50                                    | 1962   |
| Česká republika          | 502                                    | 131        | 211         | 160        | 24                                            | 15     | 1043                                    | 12162      | 2412        | 1914       | 578                                   | 18311  |

<sup>1</sup> Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 5,7% uvedeného počtu u stadia I, 7,9% u stadia II, 6,0% u stadia III, 6,8% u stadia IV a 12,7% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 0,2%, 0,0%, 0,1%, 0,2% a 0,5%.

<sup>2</sup> Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy DCO nebo při pitvě, velmi časná úmrtí pacienta, nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby, odmítnutí léčby pacientem (OBJ). Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–22: ZN hrdla děložního (C53) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2013 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

| ZN děložního hrdla (C53) | Nově diagnostikovaní pacienti |            |             | Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním |                                            |                                                                                    | Potenciálně léčení CELKEM |
|--------------------------|-------------------------------|------------|-------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                          | Stadium I                     | Stadium II | Stadium III | Klinické stadium I – III celkem                        | Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV | Diseminované relapsy a progresse u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech |                           |
| Hl. m. Praha             | 59                            | 22         | 23          | 104                                                    | 18                                         | 22                                                                                 | 144                       |
| Středočeský kraj         | 50                            | 13         | 16          | 79                                                     | 13                                         | 17                                                                                 | 109                       |
| Jihočeský kraj           | 27                            | 7          | 11          | 45                                                     | 5                                          | 10                                                                                 | 60                        |
| Plzeňský kraj            | 31                            | 6          | 12          | 49                                                     | 5                                          | 12                                                                                 | 66                        |
| Karlovarský kraj         | 20                            | 4          | 10          | 34                                                     | 5                                          | 8                                                                                  | 47                        |
| Ústecký kraj             | 51                            | 19         | 21          | 91                                                     | 14                                         | 25                                                                                 | 130                       |
| Liberecký kraj           | 21                            | 4          | 7           | 32                                                     | 5                                          | 9                                                                                  | 46                        |
| Královéhradecký kraj     | 23                            | 9          | 13          | 45                                                     | 6                                          | 8                                                                                  | 59                        |
| Pardubický kraj          | 29                            | 5          | 10          | 44                                                     | 5                                          | 5                                                                                  | 54                        |
| kraj Vysočina            | 17                            | 5          | 8           | 30                                                     | 5                                          | 6                                                                                  | 41                        |
| Jihomoravský kraj        | 49                            | 12         | 23          | 84                                                     | 14                                         | 17                                                                                 | 115                       |
| Olomoucký kraj           | 25                            | 6          | 10          | 41                                                     | 5                                          | 10                                                                                 | 56                        |
| Zlínský kraj             | 28                            | 5          | 8           | 41                                                     | 7                                          | 9                                                                                  | 57                        |
| Moravskoslezský kraj     | 59                            | 9          | 26          | 94                                                     | 15                                         | 15                                                                                 | 124                       |
| Česká republika          | 489                           | 126        | 198         | 813                                                    | 122                                        | 173                                                                                | 1108                      |

<sup>1</sup> Odhady zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce počtu léčených nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2005–2009): stadium I 97,3%, stadium II 96,2%, stadium III 94,0%, stadium IV 76,0%.

Příloha 1–23: ZN těla děložního (C54) – predikce incidence a prevalence v roce 2013<sup>1</sup>

| ZN těla děložního (C54) | Predikce celkové incidence v roce 2013 |            |             |            |                                               |        | Predikce celkové prevalence v roce 2013 |            |             |            |                                       |        |
|-------------------------|----------------------------------------|------------|-------------|------------|-----------------------------------------------|--------|-----------------------------------------|------------|-------------|------------|---------------------------------------|--------|
|                         | Stadium I                              | Stadium II | Stadium III | Stadium IV | Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ <sup>2</sup> | CELKEM | Stadium I                               | Stadium II | Stadium III | Stadium IV | Klinické stadium neznámo <sup>2</sup> | CELKEM |
| Hl. m. Praha            | 126                                    | 21         | 33          | 13         | 10                                            | 23     | 2095                                    | 309        | 171         | 65         | 371                                   | 3011   |
| Středočeský kraj        | 127                                    | 22         | 19          | 10         | 10                                            | 15     | 2176                                    | 223        | 134         | 72         | 320                                   | 2925   |
| Jihočeský kraj          | 76                                     | 11         | 15          | 6          | 5                                             | 7      | 1168                                    | 108        | 83          | 44         | 76                                    | 1479   |
| Plzeňský kraj           | 94                                     | 9          | 8           | 8          | 2                                             | 2      | 1230                                    | 70         | 46          | 59         | 91                                    | 1496   |
| Karlovarský kraj        | 38                                     | 4          | 5           | 4          | 1                                             | 2      | 499                                     | 46         | 39          | 20         | 36                                    | 640    |
| Ústecký kraj            | 93                                     | 13         | 12          | 6          | 3                                             | 21     | 1357                                    | 136        | 64          | 39         | 200                                   | 1796   |
| Liberecký kraj          | 56                                     | 11         | 8           | 3          | 2                                             | 1      | 780                                     | 71         | 36          | 20         | 46                                    | 953    |
| Královéhradecký kraj    | 68                                     | 8          | 7           | 3          | 6                                             | 15     | 969                                     | 101        | 45          | 37         | 254                                   | 1406   |
| Pardubický kraj         | 73                                     | 10         | 11          | 3          | 4                                             | 11     | 969                                     | 92         | 60          | 37         | 226                                   | 1384   |
| kraj Vysočina           | 74                                     | 8          | 9           | 4          | 2                                             | 7      | 1013                                    | 99         | 66          | 31         | 119                                   | 1328   |
| Jihomoravský kraj       | 154                                    | 28         | 28          | 13         | 5                                             | 12     | 2191                                    | 280        | 208         | 61         | 228                                   | 2968   |
| Olomoucký kraj          | 81                                     | 20         | 16          | 7          | 4                                             | 6      | 1162                                    | 134        | 91          | 50         | 160                                   | 1597   |
| Zlínský kraj            | 65                                     | 10         | 18          | 5          | 3                                             | 6      | 1080                                    | 92         | 86          | 50         | 101                                   | 1409   |
| Moravskoslezský kraj    | 149                                    | 26         | 31          | 13         | 9                                             | 24     | 2089                                    | 242        | 168         | 99         | 376                                   | 2974   |
| Česká republika         | 1274                                   | 201        | 220         | 98         | 66                                            | 152    | 18778                                   | 2003       | 1297        | 684        | 2604                                  | 25366  |

<sup>1</sup> Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 9,4% uvedeného počtu u stadia I, 10,3% u stadia II, 9,1% u stadia III, 10,9% u stadia IV a 11,4% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 0,1%, 0,0%, 0,0%, 0,0% a 0,0%.

<sup>2</sup> Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy DCO nebo při pitvě, velmi časná úmrtí pacienta, nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby, odmítnutí léčby pacientem (OBJ). Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–24: ZN těla děložního (C54) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2013 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

| ZN těla děložního (C54) | Nově diagnostikovaní pacienti |            |             | Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním |                                            |                                                                                    | Potenciálně léčení CELKEM |
|-------------------------|-------------------------------|------------|-------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                         | Stadium I                     | Stadium II | Stadium III | Klinické stadium I – III celkem                        | Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV | Diseminované relapsy a progresse u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech |                           |
| HL. m. Praha            | 123                           | 20         | 29          | 172                                                    | 8                                          | 26                                                                                 | 206                       |
| Středočeský kraj        | 124                           | 21         | 18          | 163                                                    | 7                                          | 34                                                                                 | 204                       |
| Jihočeský kraj          | 75                            | 10         | 14          | 99                                                     | 4                                          | 12                                                                                 | 115                       |
| Plzeňský kraj           | 92                            | 9          | 8           | 109                                                    | 5                                          | 29                                                                                 | 143                       |
| Karlovarský kraj        | 37                            | 4          | 5           | 46                                                     | 3                                          | 8                                                                                  | 57                        |
| Ústecký kraj            | 91                            | 13         | 11          | 115                                                    | 4                                          | 22                                                                                 | 141                       |
| Liberecký kraj          | 55                            | 10         | 8           | 73                                                     | 2                                          | 14                                                                                 | 89                        |
| Královéhradecký kraj    | 66                            | 8          | 7           | 81                                                     | 2                                          | 13                                                                                 | 96                        |
| Pardubický kraj         | 71                            | 10         | 10          | 91                                                     | 2                                          | 11                                                                                 | 104                       |
| kraj Vysočina           | 73                            | 8          | 9           | 90                                                     | 3                                          | 11                                                                                 | 104                       |
| Jihomoravský kraj       | 150                           | 27         | 27          | 204                                                    | 9                                          | 29                                                                                 | 242                       |
| Olomoucký kraj          | 80                            | 19         | 16          | 115                                                    | 5                                          | 15                                                                                 | 135                       |
| Zlínský kraj            | 63                            | 10         | 17          | 90                                                     | 4                                          | 15                                                                                 | 109                       |
| Moravskoslezský kraj    | 146                           | 25         | 30          | 201                                                    | 9                                          | 20                                                                                 | 230                       |
| Česká republika         | 1246                          | 194        | 209         | 1649                                                   | 67                                         | 259                                                                                | 1975                      |

<sup>1</sup> Odhady zahrnují všechny nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce počtu léčených nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2005–2009): stadium I 97,8%, stadium II 96,3%, stadium III 94,8%, stadium IV 68,7%.

Příloha 1–25: ZN vaječníku (C56) – predikce incidence a prevalence v roce 2013<sup>1</sup>

| ZN vaječníku<br>(C56) | Predikce celkové incidence v roce 2013 |            |             |            |                                               |        | Predikce celkové prevalence v roce 2013 |            |             |            |                                       |        |
|-----------------------|----------------------------------------|------------|-------------|------------|-----------------------------------------------|--------|-----------------------------------------|------------|-------------|------------|---------------------------------------|--------|
|                       | Stadium I                              | Stadium II | Stadium III | Stadium IV | Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ <sup>2</sup> | CELKEM | Stadium I                               | Stadium II | Stadium III | Stadium IV | Klinické stadium neznámo <sup>2</sup> | CELKEM |
| Hl. m. Praha          | 21                                     | 13         | 52          | 38         | 13                                            | 140    | 534                                     | 139        | 290         | 157        | 116                                   | 1236   |
| Středočeský kraj      | 21                                     | 13         | 46          | 30         | 8                                             | 120    | 453                                     | 118        | 255         | 149        | 81                                    | 1056   |
| Jihočeský kraj        | 15                                     | 4          | 29          | 23         | 5                                             | 77     | 283                                     | 57         | 195         | 76         | 24                                    | 635    |
| Plzeňský kraj         | 17                                     | 5          | 26          | 32         | 1                                             | 82     | 263                                     | 37         | 103         | 114        | 17                                    | 534    |
| Karlovarský kraj      | 6                                      | 2          | 10          | 12         | 0                                             | 30     | 103                                     | 20         | 51          | 38         | 6                                     | 218    |
| Ústecký kraj          | 13                                     | 6          | 27          | 31         | 2                                             | 80     | 316                                     | 51         | 132         | 132        | 39                                    | 670    |
| Liberecký kraj        | 8                                      | 3          | 14          | 12         | 3                                             | 42     | 160                                     | 37         | 84          | 63         | 16                                    | 360    |
| Královéhradecký kraj  | 12                                     | 5          | 22          | 24         | 2                                             | 66     | 213                                     | 51         | 101         | 123        | 60                                    | 548    |
| Pardubický kraj       | 9                                      | 3          | 22          | 18         | 3                                             | 58     | 169                                     | 27         | 115         | 69         | 56                                    | 436    |
| kraj Vysočina         | 11                                     | 4          | 19          | 17         | 1                                             | 53     | 196                                     | 38         | 110         | 76         | 27                                    | 447    |
| Jihomoravský kraj     | 26                                     | 12         | 40          | 35         | 7                                             | 126    | 508                                     | 117        | 273         | 182        | 75                                    | 1155   |
| Olomoucký kraj        | 14                                     | 6          | 21          | 16         | 5                                             | 66     | 286                                     | 65         | 117         | 66         | 66                                    | 600    |
| Zlínský kraj          | 13                                     | 5          | 24          | 19         | 2                                             | 64     | 271                                     | 58         | 125         | 89         | 24                                    | 567    |
| Moravskoslezský kraj  | 23                                     | 12         | 42          | 34         | 6                                             | 120    | 500                                     | 109        | 261         | 154        | 133                                   | 1157   |
| Česká republika       | 209                                    | 93         | 394         | 341        | 58                                            | 1124   | 4255                                    | 924        | 2212        | 1488       | 740                                   | 9619   |

<sup>1</sup> Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 14,3% uvedeného počtu u stadia I, 12,2% u stadia II, 12,6% u stadia III, 14,6% u stadia IV a 17,2% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 0,8%, 2,0%, 1,0%, 0,6% a 0,1%.

<sup>2</sup> Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy DCO nebo při pitvě, velmi časná úmrtí pacienta, nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby, odmítnutí léčby pacientem (OBJ). Není-li uvedeno stadia onemocnění, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–26: ZN vaječníku (C56) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2013 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

| ZN vaječníku<br>(C56) | Nově diagnostikovaní pacienti |               |                | Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním |                                               |                                                                                             | Potenciálně<br>léčení<br>CELKEM |
|-----------------------|-------------------------------|---------------|----------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                       | Stadium<br>I                  | Stadium<br>II | Stadium<br>III | Klinické stadium<br>I – III celkem                     | Nově diagnostikovaní<br>pacienti ve stadiu IV | Diseminované relapsy<br>a progresse u pacientů<br>diagnostikovaných<br>v předchozích letech |                                 |
| Hl. m. Praha          | 20                            | 11            | 50             | 81                                                     | 24                                            | 28                                                                                          | 133                             |
| Středočeský kraj      | 21                            | 12            | 43             | 76                                                     | 21                                            | 30                                                                                          | 127                             |
| Jihočeský kraj        | 14                            | 4             | 27             | 45                                                     | 16                                            | 20                                                                                          | 81                              |
| Plzeňský kraj         | 17                            | 5             | 24             | 46                                                     | 22                                            | 24                                                                                          | 92                              |
| Karlovarský kraj      | 6                             | 2             | 9              | 17                                                     | 8                                             | 10                                                                                          | 35                              |
| Ústecký kraj          | 13                            | 6             | 25             | 44                                                     | 22                                            | 24                                                                                          | 90                              |
| Liberecký kraj        | 8                             | 3             | 13             | 24                                                     | 8                                             | 13                                                                                          | 45                              |
| Královéhradecký kraj  | 12                            | 5             | 21             | 38                                                     | 17                                            | 16                                                                                          | 71                              |
| Pardubický kraj       | 9                             | 3             | 20             | 32                                                     | 13                                            | 16                                                                                          | 61                              |
| kraj Vysočina         | 11                            | 4             | 18             | 33                                                     | 12                                            | 14                                                                                          | 59                              |
| Jihomoravský kraj     | 25                            | 11            | 38             | 74                                                     | 24                                            | 32                                                                                          | 130                             |
| Olomoucký kraj        | 14                            | 6             | 19             | 39                                                     | 11                                            | 20                                                                                          | 70                              |
| Zlínský kraj          | 13                            | 5             | 22             | 40                                                     | 13                                            | 19                                                                                          | 72                              |
| Moravskoslezský kraj  | 22                            | 11            | 40             | 73                                                     | 23                                            | 24                                                                                          | 120                             |
| Česká republika       | 205                           | 88            | 369            | 662                                                    | 234                                           | 290                                                                                         | 1186                            |

<sup>1</sup> Odhady zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce počtu léčených nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2005–2009): stadium I 98,1%, stadium II 94,3%, stadium III 93,7%, stadium IV 68,5%.

**Příloha 2.: Predikce měsíční prevalence pacientů na cílené protinádorové léčbě  
- dle spádových oblastí komplexních onkologických center**

**Příloha 2-1: Kolorektální karcinom (C18–C20) – predikce měsíční prevalence pacientů léčených cílenou terapií – dle jednotlivých linií léčby**

| Pracoviště                              | Kraj      | Měsíční prevalence léčených – predikce |                       |
|-----------------------------------------|-----------|----------------------------------------|-----------------------|
|                                         |           | 1. linie léčby                         | Vyšší linie léčby     |
| KOC FN v Motole                         | PHA+STC   | 343 (313; 373)                         | 138 (119; 157)        |
| KOC FN Na Bulovce + VFN + FTN           |           |                                        |                       |
| FN Na Bulovce                           |           |                                        |                       |
| VFN Praha                               |           |                                        |                       |
| FTN Praha                               |           |                                        |                       |
| Nem. Na Homolce                         |           |                                        |                       |
| KOC Nemocnice České Budějovice          | JCK       | 95 (79; 111)                           | 39 (29; 49)           |
| KOC Fakultní nemocnice Plzeň            | PLK+KVK   | 154 (134; 174)                         | 63 (50; 76)           |
| KOC Masarykova n. Ústí n.L.             | ULK       | 116 (98; 134)                          | 46 (35; 57)           |
| Masarykova n. Ústí n.L.                 |           |                                        |                       |
| Chomutov – ORO                          |           |                                        |                       |
| KOC Krajská nemocnice Liberec           | LBK       | 59 (46; 72)                            | 24 (16; 32)           |
| KOC FN Hradec Král. + Multiscan, s.r.o. |           |                                        |                       |
| FN Hradec Králové                       | HKK       | 76 (62; 90)                            | 32 (23; 41)           |
| Multiscan, s.r.o.                       | PAK       | 69 (55; 83)                            | 29 (20; 38)           |
| KOC Nemocnice Jihlava                   | VYS       | 75 (61; 89)                            | 31 (22; 40)           |
| KOC MOÚ Brno + FN Brno + FNusA          | JMK       | 158 (137; 179)                         | 65 (52; 78)           |
| MOÚ Brno                                |           |                                        |                       |
| FN Brno                                 |           |                                        |                       |
| FNusA Brno                              |           |                                        |                       |
| KOC Fakultní nemocnice Olomouc          | OLK       | 93 (77; 109)                           | 38 (28; 48)           |
| KOC Nemocnice Zlín                      | ZLK       | 84 (69; 99)                            | 34 (24; 44)           |
| KOC Nový Jičín                          | MSK       | 192 (169; 215)                         | 77 (63; 91)           |
| KOC Fakultní nemocnice Ostrava          |           |                                        |                       |
| <b>CELKEM</b>                           | <b>ČR</b> | <b>1514 (1450; 1578)</b>               | <b>616 (575; 657)</b> |

Predikce zahrnuje přípravky Avastin, Erbitux, Vectibix. Odhady vycházejí z klinicky korigovaných populačních predikcí (prevalence léčených při 100 % dostupnosti léčby).

Predikce měsíční prevalence je dlouhodobě stabilní údaj a proto údaje nejsou prezentovány pro konkrétní rok.

**Příloha 2-2: Karcinom prsu u žen (C50) – predikce měsíční prevalence pacientů léčených cílenou terapií  
– dle jednotlivých linií léčby**

| Pracoviště                              | Kraj      | Měsíční prevalence léčených – predikce |                                  |                                     |
|-----------------------------------------|-----------|----------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
|                                         |           | (Neo)adjuvance                         | Pokročilý ZN<br>– 1. linie léčby | Pokročilý ZN<br>– vyšší linie léčby |
| KOC FN v Motole                         | PHA+STC   | 185 (163; 207)                         | 221 (197; 245)                   | 66 (53; 79)                         |
| KOC FN Na Bulovce + VFN + FTN           |           |                                        |                                  |                                     |
| FN Na Bulovce                           |           |                                        |                                  |                                     |
| VFN Praha                               |           |                                        |                                  |                                     |
| FTN Praha                               |           |                                        |                                  |                                     |
| Nem. Na Homolce                         |           |                                        |                                  |                                     |
| KOC Nemocnice České Budějovice          | JCK       | 43 (32; 54)                            | 52 (40; 64)                      | 16 (9; 23)                          |
| KOC Fakultní nemocnice Plzeň            | PLK+KVK   | 64 (51; 77)                            | 78 (63; 93)                      | 23 (15; 31)                         |
| KOC Masarykova n. Ústí n.L.             | ULK       | 57 (45; 69)                            | 70 (56; 84)                      | 21 (13; 29)                         |
| Masarykova n. Ústí n.L.                 |           |                                        |                                  |                                     |
| Chomutov – ORO                          |           |                                        |                                  |                                     |
| KOC Krajská nemocnice Liberec           | LBK       | 30 (21; 39)                            | 38 (28; 48)                      | 12 (6; 18)                          |
| KOC FN Hradec Král. + Multiscan, s.r.o. |           |                                        |                                  |                                     |
| FN Hradec Králové                       | HKK       | 38 (28; 48)                            | 48 (37; 59)                      | 15 (9; 21)                          |
| Multiscan, s.r.o.                       | PAK       | 33 (24; 42)                            | 41 (30; 52)                      | 12 (6; 18)                          |
| KOC Nemocnice Jihlava                   | VYS       | 33 (24; 42)                            | 40 (30; 50)                      | 12 (6; 18)                          |
| KOC MOÚ Brno + FN Brno + FNusA          | JMK       | 82 (67; 97)                            | 101 (84; 118)                    | 30 (21; 39)                         |
| MOÚ Brno                                |           |                                        |                                  |                                     |
| FN Brno                                 |           |                                        |                                  |                                     |
| FNusA Brno                              |           |                                        |                                  |                                     |
| KOC Fakultní nemocnice Olomouc          | OLK       | 42 (31; 53)                            | 53 (41; 65)                      | 16 (9; 23)                          |
| KOC Nemocnice Zlín                      | ZLK       | 36 (26; 46)                            | 45 (34; 56)                      | 14 (8; 20)                          |
| KOC Nový Jičín                          | MSK       | 80 (65; 95)                            | 99 (83; 115)                     | 30 (21; 39)                         |
| KOC Fakultní nemocnice Ostrava          |           |                                        |                                  |                                     |
| <b>CELKEM</b>                           | <b>ČR</b> | <b>723 (679; 767)</b>                  | <b>886 (837; 935)</b>            | <b>267 (240; 294)</b>               |

*Predikce zahrnuje přípravky Herceptin, Tyverb, Avastin. Odhady vycházejí z klinicky korigovaných populačních predikcí (prevalence léčených při 100% dostupnosti léčby).*

*Predikce měsíční prevalence je dlouhodobě stabilní údaj a proto údaje nejsou prezentovány pro konkrétní rok.*

**Příloha 2-3: Renální karcinom (C64) – predikce měsíční prevalence pacientů léčených cílenou terapií  
– dle jednotlivých linií léčby**

| Pracoviště                              | Kraj      | Měsíční prevalence léčených – predikce |                       |
|-----------------------------------------|-----------|----------------------------------------|-----------------------|
|                                         |           | 1. linie léčby                         | Vyšší linie léčby     |
| KOC FN v Motole                         | PHA+STC   | 104 (87; 121)                          | 42 (31; 53)           |
| KOC FN Na Bulovce + VFN + FTN           |           |                                        |                       |
| FN Na Bulovce                           |           |                                        |                       |
| VFN Praha                               |           |                                        |                       |
| FTN Praha                               |           |                                        |                       |
| Nem. Na Homolce                         |           |                                        |                       |
| KOC Nemocnice České Budějovice          | JCK       | 33 (24; 42)                            | 13 (7; 19)            |
| KOC Fakultní nemocnice Plzeň            | PLK+KVK   | 46 (35; 57)                            | 19 (12; 26)           |
| KOC Masarykova n. Ústí n.L.             | ULK       | 31 (22; 40)                            | 13 (7; 19)            |
| Masarykova n. Ústí n.L.                 |           |                                        |                       |
| Chomutov - ORO                          |           |                                        |                       |
| KOC Krajská nemocnice Liberec           | LBK       | 14 (8; 20)                             | 6 (2; 10)             |
| KOC FN Hradec Král. + Multiscan, s.r.o. |           |                                        |                       |
| FN Hradec Králové                       | HKK       | 26 (18; 34)                            | 11 (6; 16)            |
| Multiscan, s.r.o.                       | PAK       | 23 (15; 31)                            | 9 (4; 14)             |
| KOC Nemocnice Jihlava                   | VYS       | 27 (18; 36)                            | 12 (6; 18)            |
| KOC MOÚ Brno + FN Brno + FNusA          | JMK       | 55 (43; 67)                            | 22 (14; 30)           |
| MOÚ Brno                                |           |                                        |                       |
| FN Brno                                 |           |                                        |                       |
| FNusA Brno                              |           |                                        |                       |
| KOC Fakultní nemocnice Olomouc          | OLK       | 26 (18; 34)                            | 11 (6; 16)            |
| KOC Nemocnice Zlín                      | ZLK       | 23 (15; 31)                            | 10 (5; 15)            |
| KOC Nový Jičín                          | MSK       | 47 (36; 58)                            | 20 (13; 27)           |
| KOC Fakultní nemocnice Ostrava          |           |                                        |                       |
| <b>CELKEM</b>                           | <b>ČR</b> | <b>455 (420; 490)</b>                  | <b>188 (165; 211)</b> |

Predikce zahrnuje přípravky Sutent, Nexavar, Avastin, Torisel, Afinitor, Votrient. Odhady vycházejí z klinicky korigovaných populačních predikcí (prevalence léčených při 100% dostupnosti léčby).

Predikce měsíční prevalence je dlouhodobě stabilní údaj a proto údaje nejsou prezentovány pro konkrétní rok.

**Příloha 2-4: Nemalobuněčný karcinom plic (C34, NSCLC) – predikce měsíční prevalence pacientů léčených cílenou terapií**

| Pracoviště           | Kraj                     | Měsíční prevalence léčených<br>– predikce 2011 |
|----------------------|--------------------------|------------------------------------------------|
| Všeobecná FN Praha   | PHA + STC<br>+ ULK + LBK | 218 (194; 242)                                 |
| FN Motol, Praha      |                          |                                                |
| FN Na Bulovce, Praha |                          |                                                |
| FTN, Praha           |                          |                                                |
| Nem. Na Homolce      |                          |                                                |
| FN Plzeň             | PLK + KVK + JCK          | 90 (74; 106)                                   |
| FN Hradec Králové    | HKK + PAK                | 41 (30; 52)                                    |
| FN Olomouc           | OLK + ZLK                | 58 (45; 71)                                    |
| FN Ostrava-Poruba    | MSK                      | 62 (49; 75)                                    |
| FN Brno              | JMK + VYS                | 77 (63; 91)                                    |
| MOÚ Brno             |                          |                                                |
| <b>CELKEM</b>        | <b>ČR</b>                | <b>546 (508; 584)</b>                          |

*Predikce zahrnuje přípravky Tarceva, Alimta, Avastin a Iressa. Odhady vycházejí z klinicky korigovaných populačních predikcí (prevalence léčených při 100% dostupnosti léčby).*

*Predikce měsíční prevalence je dlouhodobě stabilní údaj a proto údaje nejsou prezentovány pro konkrétní rok.*

## 40. ZÁVĚRY Z PORADNÍCH DISKUZÍ ODBORNÍKŮ

### 40.1 Bevacizumab v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu – současná situace, výhled do budoucnosti

Datum konání: 18. 5. 2012

#### Účastníci

prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc. – odborný garant

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.; prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.;

prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.; doc. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.; MUDr. Igor Kiss, Ph.D.;

MUDr. Jiří Tomášek

#### Zápis setkání

1. Prof. MUDr. R. Vyzula – seznámení s designem a výsledky klinického hodnocení MACRO, statisticky nevýznamný rozdíl mezi léčebnými rameny v parametru PFS i OS a RR, noninferiorita léčby bevacizumabem nebyla prokázána.
2. MUDr. Igor Kiss – představení výsledků registru CORECT v jednotlivých podskupinách pacientů s mCRC; obecná strategie léčby pro snížení toxicity CHT – stop and go model; maintenance aj. 206 pacientů v podskupině léčené kombinovaným režimem, u které došlo k redukci či jiné modifikaci chemoterapie a nebyla měněna léčba bevacizumabem dosáhlo mOS 40,2 měsíce, PFS 15,0 měsíce. Aniž by účastníci chtěli skupiny mezi sebou srovnávat – neboť jde o observační, nikoliv randomizovanou studii – konstatují, že v ITT populaci (n=3601) jsou odpovídající výsledky 27,7 měs a 11,4 měs.
3. **Otázka: Je možné definovat pacienta, který by byl vhodným kandidátem na udržovací monoterapii bevacizumabem?**

#### Diskuze

- a) Účastníci se shodli na názoru, že monoterapie bevacizumabem není v léčebné praxi používána. Vždy je léčba zahájena kombinací chemoterapie na bázi fluoropyrimidinu a bevacizumabu a u některých pacientů je z různých medicínských důvodů režim chemoterapie modifikován, redukován, časově modulován apod.
- b) Kombinace chemoterapie v onkologii není synonymem současného podání. Z jiného úhlu pohledu, kombinace je souslednost dějů, které se stanou alespoň dvakrát.
- c) SPC i medicínské poznatky podporují filosofii léčit nemocné až do progresu onemocnění. Jakkoliv se jedná o výsledky studií fáze II i III, ve srovnání stop and go a udržovacích režimů chemoterapie či chemobioterapie je zřejmý benefit u nemocných s udržovací léčbou.
- d) Otevřená je otázka, jak postupovat v případě kompletní remise nádoru. Toto téma, podobně jako perioperační léčba resekce jaterních metastáz chemobioterapie s bevacizumabem, především otázky volby režimu po případné resekci bylo odročeno na další setkání.

#### Závěr

V případě nutnosti redukce, modifikace, přerušení chemoterapie v kombinované léčbě s bevacizumabem je klinicky vhodné pokračovat v léčbě pacienta bevacizumabem bez/s FUFA – jedná se o pokračující kombinovaný redukováný režim.

## 40.2 Pacienti vhodní pro léčbu ipilimumabem na základě konsensu odborníků na léčbu pokročilého melanomu v podmínkách ČR (advisory board ipilimumab, 04/2012)

**Datum konání:** duben 2012

### Účastníci

prof. MUDr. R. Vyzula, CSc.; MUDr. I. Krajsová, MBA; prof. MUDr. B. Melichar, Ph.D.

Ipilimumab je monoklonální protilátka, která blokuje CTLA-4 na povrchu T-buněk a zesiluje tak a prodlužuje imunitní odpověď. Tím se zvyšuje pravděpodobnost, že imunitní systém rozpozná nádor (melanom), napadne ho a zničí. Ipilimumab byl schválen v EU 14. 7. 2011 s indikací dle SPC: pacienti s pokročilým melanomem (metastatický st. 4; neresekabilní st.3) po předchozí léčbě. Lék se podává v 90 min. infúzi (3 mg/kg) ve 4 dávkách po 3 týdnech.

Dle epidemiologických dat doc. Duška (IBA; Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění 2011) je v ČR v roce 2011 95 nově diagnostikovaných pacientů s pokročilým melanomem a ~300 pacientů do tohoto stadia relabuje z časnějších stadií. Celkově se tedy jedná o ~400 pacientů s pokročilým melanomem (neresekabilní stadium III., metastatické stadium IV.).

Kolem 50 % pacientů s melanomem (200) bude vykazovat mutaci B-RAF, kde bude zřejmě lékem volby v 1. linii B-RAF inhibitor. Po selhání B-RAF inhibitoru může být ve 2. linii použit ipilimumab. Dle názoru odborníků by to mohli být především pacienti s pomalou progresí nádoru, s menším rozsahem nádorové masy či menším počtem metastáz, případně pacienti s metastázami v podkoží, lymfatických uzlinách a v plicích (klinická data naznačují, že ipilimumab funguje bez ohledu na B-RAF status pacienta – retrospektivní analýza).

Druhá polovina (cca 200 pacientů) je vhodná pro léčbu ipilimumabem po selhání předchozí léčby. Poměrně velká část pacientů se ale k indikované léčbě nedostane z níže uvedených důvodů:

- špatný PS stav ( $\geq 2$ ) nebo očekávaná doba přežití méně než 4 měsíce – 20 % pacientů
- pacienti se symptomatickými mozgovými metastázami (odhady se liší, ale obecně se uvádí, že až u 40–50 % pacientů se vyskytnou mozkové metastázy<sup>1</sup>, přičemž v polovině případů se jedná o symptomatické metastázy – celkem cca 20 % pacientů)
- vysoké jaterní testy neumožňující podání ipilimumabu (do 5 % pacientů)
- pacienti zařazení do klinických studií (25 % pacientů)

Dle SmPC ipilimumabu, pacienti s okulárním melanomem, primárním melanomem CNS a aktivními mozgovými metastázami nebyli zařazení do pivotní klinické studie MDX-020. Podávání ipilimumabu je třeba se vyhnout u pacientů se závažnou aktivní autoimunitní chorobou.<sup>3</sup>

Z registrační studie ipilimumabu (studie fáze III. MDX-020) vyplývá, že přibližně 60–70 % pacientů dostalo všechny 4 dávky léku.<sup>2</sup> Dále se ukazuje, že ve skupině pacientů léčených ipilimumabem byl medián celkového přežití 22 měsíců pro pacienty se stabilizací choroby a 8 měsíců pro pacienty s progresí choroby. V době této analýzy (medián sledování 28 měsíců) nebyly mediány dosaženy u pacientů s kompletní nebo parciální odpovědí.<sup>3</sup>

### Literatura:

1. Bafaloukos D, Gogas H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 515–20.
2. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711–23.
3. SPC Yervoy (02/2012).

### 40.3 Závěr z poradní diskuse odborníků k problematice diagnostiky a léčby průlomové bolesti

**Datum konání:** 30. 10. 2012

**Místo konání:** Brno

#### Účastníci

prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.; prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.;  
prim. MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.; prim. MUDr. Marcela Tomíšková; prim. MUDr. Lubomír Slavíček;  
MUDr. Marek Hakl, Ph.D.; Mgr. Václav Fiala; Ing. Radka Zahradníčková; Mgr. Václav Kučera

#### Závěr

Účastníci se shodli, že léčba bolesti a průlomové bolesti patří mezi naprosto **bazální** součást terapie onkologického pacienta. Dle dostupných údajů o spotřebě není v ČR věnován **této problematice** stejný důraz ve všech regionech.

Lékaři často rigidně používají léčbu, kterou jsou zvyklí dlouhodobě **používat** a nové možnosti léčby si osvojují velmi pomalu. Je třeba neustále připomínat výhody, které **nová léčba** pacientům přináší.

Řada pacientů s bolestí není z různých důvodů adekvátně **léčena**. Změna v této oblasti je potřeba.

Je nutné lépe propojit spolupráci onkolog – algeziolog **tak, aby fungovala automaticky**. Je třeba organizovat lokální semináře na téma průlomová bolest s účastí obou skupin lékařů.

Přípravek Lunaldin i další formy transmukózního **fentanylu** je třeba udržet v léčebném arzenálu pro možnost léčby průlomové bolesti.

Je vhodné, aby pacienti po propuštění do domácí péče **již** byli nastaveni na optimální dávku přípravku pro tlumení atak průlomové bolesti. Z tohoto **důvodu** by měla být vytitrována odpovídající síla přípravku v průběhu několika dní před propuštěním **z hospitalizace** (řádově 1–3 dny).

**NEPLATNÉ**

**NEPLATNÉ**

**NEPLATNÉ**

**NEPLATNÉ**

NEPLATNÉ