

2014

# MODRÁ KNIHA

## ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

19. aktualizace



Platnost od 1. 9. 2014

**NEPLATNÉ**

**NEPLATNÉ**

# **MODRÁ KNIHA**

## **ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI**

**19. aktualizace**

**Česká  
onkologická  
společnost ČS JEP**

**2014**

**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, 2014

**ISBN 978-80-86793-35-1**

**VEDOUCÍ AUTORSKÉHO TÝMU**

prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.

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

**SPOLUAUTOŘI**

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, 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. Radek Lakomý, Ph.D.

MUDr. Michaela Matoušková

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.

doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D.

MUDr. Markéta Palácová

MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.

MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.

MUDr. Eva Sedláčková, MBA

prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.

MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.

doc. 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.

doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.

MUDr. Jaroslav Hájek

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, Ph.D.

doc. MUDr. Jana Prausová, CSc., MBA

doc. MUDr. Igor Puzanov, Ph.D.

MUDr. Hana Šiffnerová

MUDr. Hana Študentová

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

**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.  
MUDr. Radka Obermannová  
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.  
doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA

prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc.  
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.  
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  
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.  
MUDr. Petr Karásek  
MUDr. Radka Obermannová

prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.  
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.  
MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

## PRACOVNÍ SKUPINA PRO PALIATIVNÍ PÉČI

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

MUDr. Marek Sochor

Vážení přátelé, kolegyně a kolegové,

představujeme Vám již devatenácté vydání Modré knihy, doporučených farmakoterapeutických postupů v klinické onkologii. Jako doposud vždy, kniha je rozšířená a inovovaná a najdete ji také samozřejmě na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).

I v posledním roce bylo financování onkologické léčby velmi obtížné, náš obor je velmi drahý, peněz není více a stále se objevují nové léky a léčebné postupy. U dvou léků se nám podařilo u Všeobecné zdravotní pojišťovny České republiky nasmlouvat platbu za pacientem, hlavně díky tomu, že farmaceutická firma, která je vyrábí, souhlasila se sdílením rizika při platbě. Chtěli bychom jít i nadále touto cestou. Stále považujeme platbu formou celkového balíčku na zdravotnické zařízení za problematickou, hlavně vzhledem ke svobodné volbě lékaře a tím k nerovnoměrné migraci nemocných mezi onkologickými pracovišti. Nedošlo k reformě zdravotního pojišťovacího systému, platíme zdravotní daň jen s malou možností cíleného komerčního připojištění. Česká onkologická společnost i nadále odmítá v onkologické péči nadstandardy jako eticky nepřijatelné.

Chtěl bych poděkovat prof. MUDr. Rostislavu Vyzulovi, CSc. a všem jeho spolupracovníkům na Modré knize za dlouhá léta práce, kterou této velmi potřebné publikaci věnovali.

Úvodní slovo do Modré knihy píšu jako předseda České onkologické společnosti ČLS JEP naposledy. Moje třetí volební období končí příští rok a samozřejmě už na tuto funkci nebudu kandidovat. Nejpozději v červnu 2015 budeme znát nového předsedu.

Přeji Vám hodně zdraví a také radosti ve Vaší obtížné práci ve prospěch onkologicky nemocných.

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

Vážené kolegyně a kolegové,

dovolím si jen krátký úvod k dalšímu vydání „Modré knihy“. Jako vždy platí následující pravidla, která uvádím v souhrnu:

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 modalities 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-licive-pripravky-a-potravin-y-pro-zvladni-lekarske-ucely#aktualni](http://www.vzp.cz/poskytovatele/ciselniky/hromadne-vyrabene-licive-pripravky-a-potravin-y-pro-zvladni-lekarske-ucely#aktualni) nebo na stránkách SUKLu: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-liciv-a-pzlu-hrozenych-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“ (VILP) je nutné doplnění do Přílohy č. 1 ke Zvláštní smlouvě.
5. Úhrada léčivého přípravku u malých pojišťoven podléhá Zvláštní smlouvě s poskytovatelem zdravotnických služeb a rozsahu sjednanému Přílohou k této smlouvě. Úhrada je sjednána samostatným dodatkem ke smlouvě nebo je součástí smlouvy na úhradu poskytovatele zdravotnických služeb pro dané období. Je nutno si ověřit, zda ve Vašem zdravotnickém zařízení existuje takový dokument nebo je nutno žádat o mimořádnou úhradu nad rámec stanoveného limitu nebo je možné hradit daný lék z paušálu zdravotnického zařízení.

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) .....	39
3. ZHOUBNÝ NOVOTVAR JÍCNU A GASTROEZOFAGEÁLNÍ JUNKCE (C15, C16.0) .....	53
4. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŽALUDKU (C16).....	57
5. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOLOREKTA (C18-20) .....	63
6. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŘITI A ŘITNÍHO KANÁLU (C21).....	82
7. PRIMÁRNÍ NÁDORY JATER .....	83
8. ZHOUBNÝ NOVOTVAR SLINIVKY BŘIŠNÍ (C25) .....	89
9. ZHOUBNÝ NOVOTVAR OVARIÍ A TUBY (C56-57) .....	92
10. ZHOUBNÝ NOVOTVAR HRDLA DĚLOŽNÍHO (C53) .....	100
11. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VULVY (C51).....	102
12. ZHOUBNÝ NOVOTVAR POCHVY (C52).....	102
13. ZHOUBNÝ NOVOTVAR TĚLA DĚLOŽNÍHO (C54).....	103
14. GESTAČNÍ TROFOBLASTICKÁ NEMOC (C58) .....	107
15. ZHOUBNÉ NÁDORY KŮŽE (C43) .....	108
16. ZHOUBNÝ NOVOTVAR LEDVINY (C64) .....	116
17. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOČOVÉHO MĚCHÝŘE (C67) .....	127
18. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VARLETE (C62) .....	131
19. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PROSTATY (C61) .....	137
20. ZHOUBNÉ NOVOTVARY HLAVY A KRKU (C00-14, C30-32).....	145
21. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOSTI (C40-41).....	151
22. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MĚKKÝCH TKÁNÍ (C48-49).....	153
23. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOZKU (C71).....	162
24. ZHOUBNÉ NOVOTVARY LYMFATICKÝCH TKÁNÍ (C81-85).....	167
25. NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY.....	181
26. ZÁSADY PREVENCE A LÉČBY NEVOLNOSTI A ZVRACENÍ PO PROTINÁDOROVÉ LÉČBĚ.....	185
27. FARMAKOTERAPIE KOSTNÍ NÁDOROVÉ NEMOCI.....	192
28. INDIKACE NUTRIČNÍ PODPORY ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH .....	200
29. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU HEMATOLOGICKÝCH TOXICIT .....	206
30. FARMAKOTERAPIE NÁDOROVÉ BOLESTI .....	215
31. PALIATIVNÍ PÉČE .....	222
32. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU KOŽNÍCH ZMĚN V DŮSLEDKU TERAPIE INHIBITORY EGFR .....	238
33. PREVENCE A LÉČBA HLUBOKÉ ŽILNÍ TROMBÓZY PACIENTŮ S MALIGNÍM ONEMOCNĚNÍM.....	240
34. PREDIKTIVNÍ VYŠETŘENÍ SOLIDNÍCH NÁDORŮ.....	243
35. RADIOLOGICKÉ ONKO-INTERVENČNÍ METODY.....	246
36. VAKCINACE U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ SE SOLIDNÍMI NÁDORY A PROFYLAXE INFEKČÍ U NEMOCNÝCH PO SPLENEKTOMII.....	250
37. SCREENINGOVÝ PROGRAM V ČR .....	252
38. DIGITÁLNÍ KNIHOVNA CHEMOTERAPEUTICKÝCH REŽIMŮ – VERZE II .....	255
39. ČÍSELNÉ PODKLADY PRO PLÁNOVÁNÍ NÁKLADŮ LÉČEBNÉ PÉČE V ONKOLOGII – ANALÝZY DOSTUPNÝCH POPULAČNÍCH DAT A PREDIKCE PRO ROK 2012 .....	258
40. FARMAKOEKONOMIKA ONKOLOGICKÉ PÉČE.....	302
41. ZÁVĚRY Z PORADNÍCH DISKUZÍ ODBORNÍKŮ .....	303
42. STUPNĚ DOPORUČENÍ LÉČEBNÝCH POSTUPŮ .....	306

**NEPLATNÉ**

# 1. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PRSU (C50)

## 1.1 Karcinom prsu in situ

### 1.1.1 Duktální karcinoma in situ (DCIS)

#### Léčebné možnosti DCIS

Chemoterapie se nepoužívá, pouze v indikovaných případech hormonoterapie tamoxifenem.

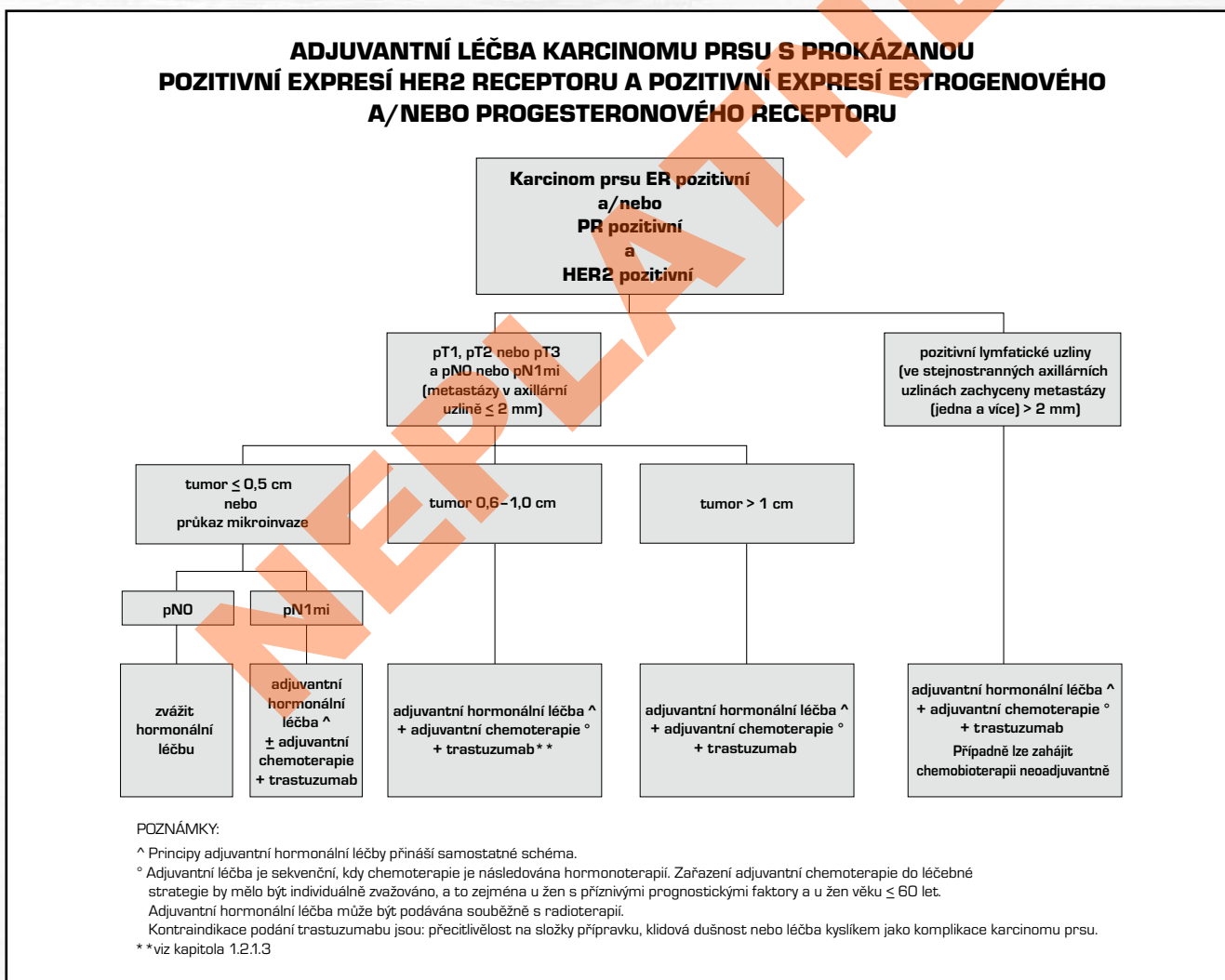
### 1.1.2 Lobulární karcinoma in situ (LCIS)

#### Léčebné možnosti LCIS

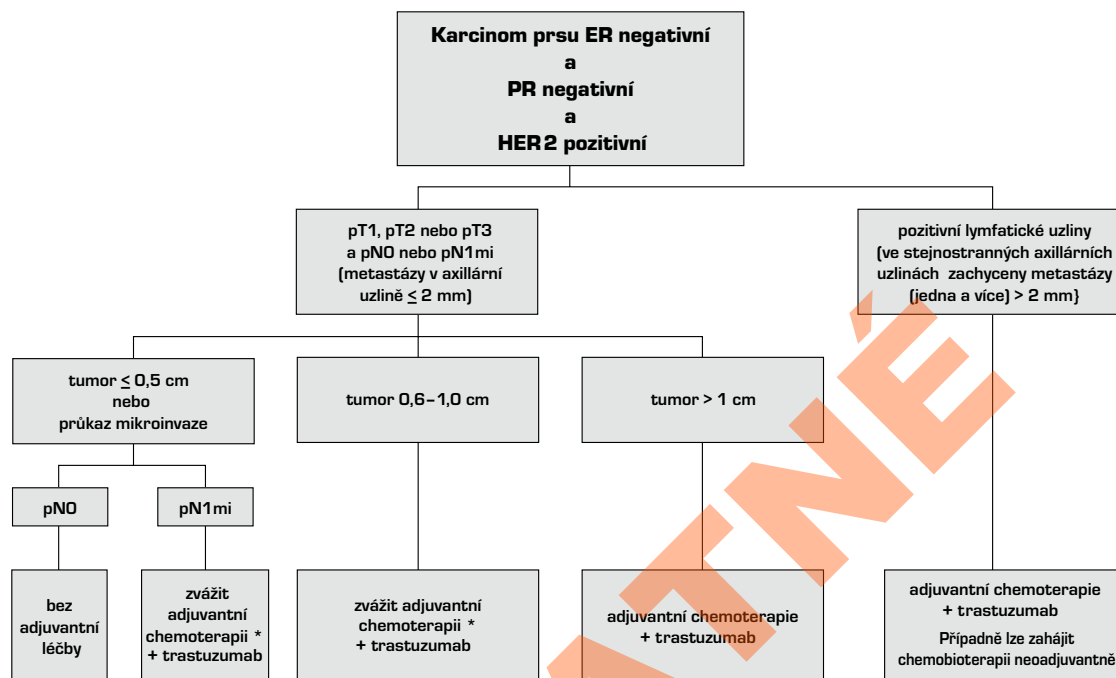
Chemoterapie se nepoužívá, pouze v indikovaných případech hormonoterapie tamoxifenem.

## 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)



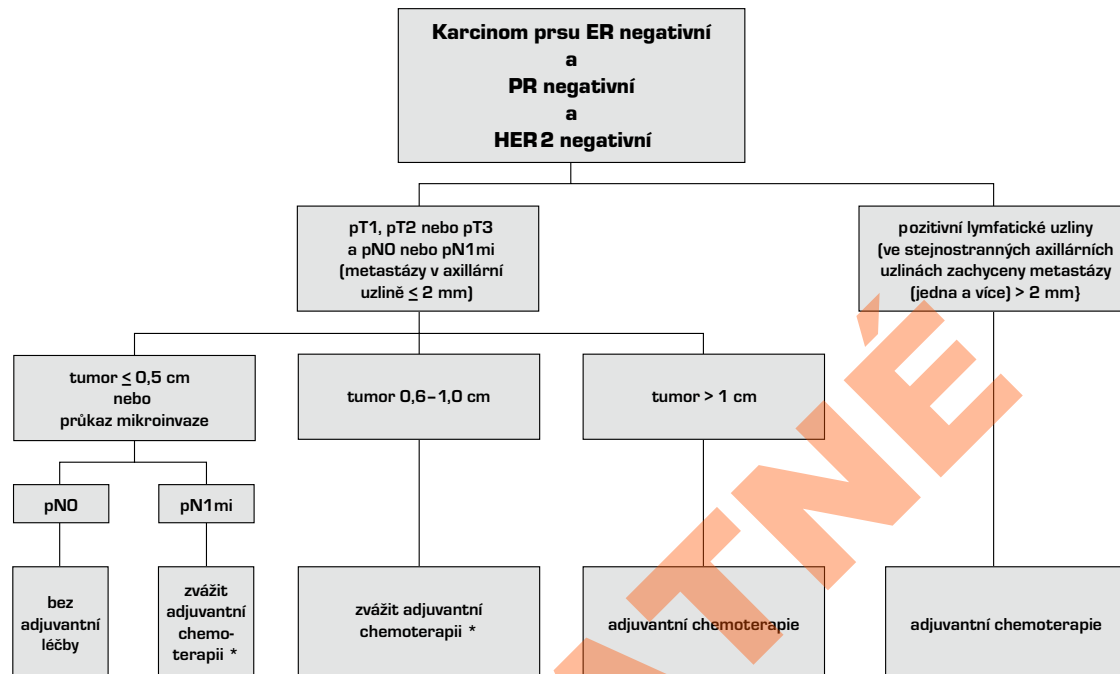
**ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU  
POZITIVNÍ EXPRESÍ HER2 RECEPTORU A NEGATIVNÍ EXPRESÍ  
ESTROGENOVÉHO A PROGESTERONOVÉHO RECEPTORU**



**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

**Pre nebo perimenopauzální pacientky by měly být léčeny dle současných ESMO/ASCO doporučení:**

- Iničiální terapie tamoxifenem po dobu 5 let.
- Po 5 letech lze dále zvažovat terapii (benefit versus NÚL) dle aktuálního menopauzálního statutu:
  - V případě, že jsou pacientky pre nebo perimenopauzální, popř. nejasného menopauzálního stavu nebo v situaci, kdy nelze zjistit – by měly být dále léčeny tamoxifenem do celkové doby 10 let.
  - V případě definitivně postmenopauzálního stavu – by měly být dále léčeny tamoxifenem (TX) do celkové doby podávání 10 let nebo by měly být léčeny inhibitorem aromatáz (IA) po dobu 5 let do celkové doby hormonální léčby 10 let.
- Přidání ovariální ablace (OA) pomocí LH-RH analog, především k chemoterapii, není doposud zcela jasně definováno. Ovariální ablací lze na základě současných dat nabídnout především pacientkám s vysokým rizikem recidivy onemocnění mladších 40 let tam, kde lze očekávat benefit hormonoterapie.
- Optimální doba podávání LH-RH analog není známa, obvykle se doporučuje na dobu 2–5 let.
- Není zcela jasné, zda kombinace LH-RH analogu s AI prokazuje větší benefit ve srovnání s kombinací LH-RH analogu a TX, není tedy zatím používána mimo klinické studie, možno ji použít v případě kontraindikace podávání TX (studie ABCSG 12, studie SOFT+TEXT), popř. lze ve zcela výjimečných situacích pacientce nabídnout pouze samotnou OA.
- V případě, že je OA indikována – měl by být použit goserelin 3,6 mg sc. 1x za 28 dní (ASCO guidelines 2011). Je nutno mít na paměti, že u 5 % pacientek LH-RH analogu nejsou účinná.
- Při terapii LH-RH analogy i při terapii s TX je vhodná pravidelná monitorace kostní hustoty.

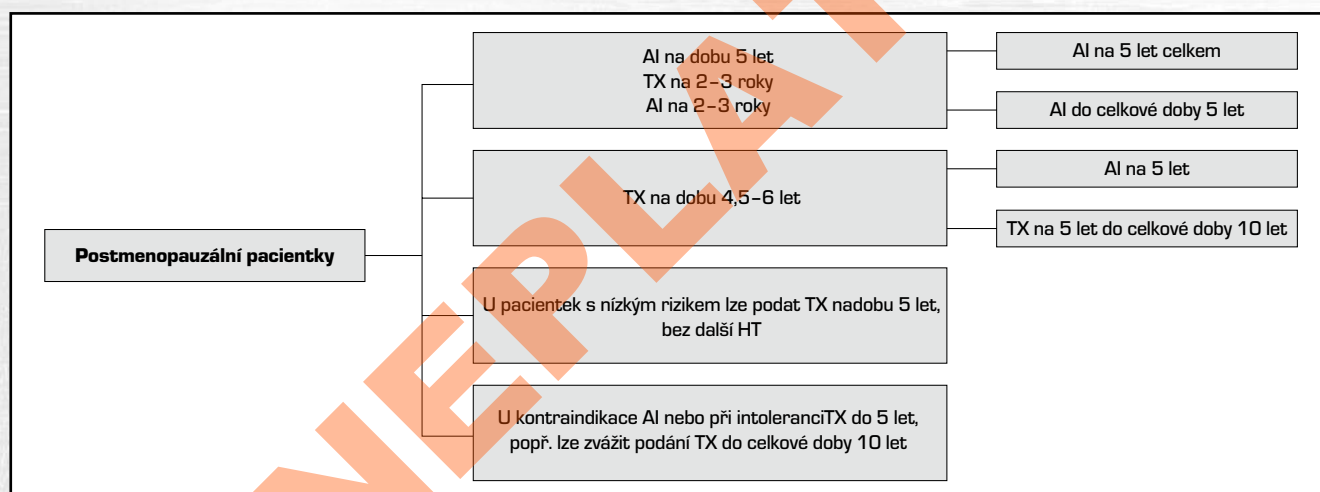
**Postmenopauzální pacientky:**

- pacientkám je možno nabídnout jednu z následujících léčebných možností:
  - Tamoxifen na dobu 10 let.
  - Inhibitor aromatáz na dobu 5 let. Doposud nejsou dostatečná data podporující podávání delší jak 5 let.
  - Tamoxifen úvodních 5 let s následným switchem na AI na dalších 5 let. Celková doba podávání HT je 10 let.
  - Tamoxifen na dobu 2–3 let s následným switchem na AI na dobu 5 let. Celková doba podávání HT 7–8 let.

Pravidelné vyšetření kostní denzity a podpůrná medikace calciivými preparáty a vitamínem D3 je doporučována při medikaci s AI. V případě použití AI u pacientek, které byly před CHT premenopauzální, je doporučována pravidelná monitorace hladin estradiolu a FSH.

**Možná schémata:**

- Premenopauzální pacientky: TX na 5 let ± ovariální suprese(ablace)
- nadále premenopauzální → ukončit adjuvantní HT nebo lze pokračovat v TX 5 let do celkové doby užívání 10 let (nutné zvážit individuální riziko delšího podávání tamoxifenu).
  - změna na postmenopauzální → podat AI na dobu 5 let nebo zvážit pokračovat v TX na 5 let do celkové doby 10 let (nutné zvážit individuální riziko delšího podávání tamoxifenu).

**Oncotype DX (vyšetření 21 genů, výsledkem je stanovení recurrence score, kód 99959), vázáno na KOC**

U pacientek s časným SR pozitivním karcinomem prsu, kde není jasný benefit chemoterapie, lze využít Oncotype DX, který je pojišťovnou VZP hrazen v těchto situacích (musí splňovat všechna následující kritéria):

- tumor grade 2,
- bez postižení axilárních uzlin,
- s pozitivitou ER a negativitou HER2,
- s přítomností dalšího rizikového faktoru (vysoká hodnota Ki 67, PR níže pozitivní nebo negativní, nebo mikroMTS),
- u kterých není indikace CHT jednoznačná.

Před vyšetřením je nutno podepsat informovaný souhlas s tímto vyšetřením. Podmínkou úhrady je nepodání CHT při nízké hodnotě RS (RS < 18) a naopak podání CHT při hodnotě RS ≥ 31.

**Doporučená terapie dle výsledků recurrence score (RS):**

- RS < 18 – podat pouze adjuvantní hormonoterapie,
- RS 18–30 – adjuvantní HT ± CHT,
- RS ≥ 31 – adjuvantní HT + CHT.

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 ≥ 4
<b>pT</b>	pT ≤ 2cm	pT > 2cm	–	–	–
<b>Grade</b>	G1	G2-3	–	–	–
<b>ER, PR</b>	ER+ a/nebo PR+	ER- a PR-	ER+ a/nebo PR+	ER- a PR-	–
<b>HER2</b>	HER2 -	HER2+	HER2 -	HER2+	–
<b>Věk</b>	≥ 35 let	< 35 let	–	–	–

**1.2.1.2 Adjuvantní chemoterapie**

Chemoterapie se dle závěrů ze St. Gallen 2013 doporučuje u většiny pacientek s tumorem grade 3, vysokou hodnotou Ki 67, nízkou expresí SR, HER2 pozitivitou, u triple negativních nádorů, u vysokého recurrence score podle Oncotyp DX a u více jak 3 postižených axilárních uzlin. Větší benefit je prokázán u nádoru s negativitou ER. Nejčastěji používanými režimy jsou režimy založené na antracyklinech a taxanech, u selektovaných pacientek lze použít i režim CMF. Použití 4 cyklů AC je považováno za stejně efektivní jako 6 cyklů CMF. Přidání taxanu zvyšuje efektivitu chemoterapie bez ohledu na N status, věk pacientek, velikost tumoru, grade, expresi ER nebo medikaci TX. Sekvenční podání antracyklinů a taxanů ve srovnání s konkomitantním je popisováno jako **superiorní**. Režim s taxanem bez antracyklinů (4x TC) lze použít jako alternativu režimu 4x AC. Chemoterapie se doporučuje podávat 12–24 týdnů s ohledem na individuální riziko pacientky a dle vybraného režimu. Podání dose-dense režimu lze zvažovat u pacientek s vysokou proliferací tumoru (s podáním G-CSF). Doposud není doporučení k zařazení specifických CHT režimů zahrnujících platinový derivát, popř. alkylační látky u triple negativních nádorů.

Nejčastější kombinace cytostatik jsou uvedeny v tab. č. 3. Taxany v adjuvantní léčbě je možné podat v následujících: AC-T (doxorubicin, cyklofosfamid 4x, paklitaxel 4x à 21 dní, lépe paklitaxel weekly 12x), v kombinaci AC-D (ADM, CFA 4x, následně docetaxel 4x vše à 21 dní), TAC (docetaxel, doxorubicin, cyklofosfamid 6x), 4x TC (docetaxel, cyklofosfamid), v režimu 4x FEC 100 → paclitaxel weekly 100 mg/m<sup>2</sup> 8x nebo v režimu – 3x FEC 100 a 3x docetaxel.

U pacientek se středním rizikem relapsu, bez postižení axilárních uzlin a negativitou HER2 a pozitivitou SR, 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-positivními nádory ≤ 1 cm mají významně horší prognózu než nemocné se stejně velkými HER2-negativními nádory. Adjuvantní podání trastuzumabu je proto vhodné zvážit i u nemocných s nádory > 5 mm 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 2013)

Subtyp	Léčba	Poznámky
„Luminal A“	Samotná HT	CHT zvážit 4 uzliny a více, T3, G3
„Luminal B (HER2 negat)“	HT ± CHT u většiny pacientek	Zvážit podle positivity receptorů a rizika relapsu
„Luminal B (HER2 pozitivní)“	CHT + anti-HER2 + HT	Vynechání CHT se nedoporučuje
„HER2 pozitivní (non luminal)“	CHT + antiHER 2	Pacientky pT1aN0 mohou být pouze sledované
„Triple negativní (ductal)“	CHT	Adenoidně cystický karcinom N0 může být pouze sledován

CHT – chemoterapie

**Tyto podtypy lze pro klinické účely aproximovat pomocí zastupujících parametrů:**

- Luminální A** ER pozitivní a PR pozitivní (≥ 20 %), HER2 negativní, nízké Ki67\*,
- Luminální B (HER2-)** ER pozitivní, HER2 negativní a nejméně jeden z následujících: vysoké Ki 67, PR negativní nebo nízké (<20 %)
- Luminální B (HER2+)** ER pozitivní, HER2 pozitivní, jakékoliv Ki 67, jakékoliv PR
- HER2 (neluminální)** ER i PR negativní, HER2 pozitivní
- Triple negativní** ER i PR negativní, HER2 negativní

\* práh Ki67 musí být určen vyšetřující laboratoří, většina panelistů ze St. Gallen se shoduje na hodnotě Ki 67 ≥ 20% jako vysoká

Tab. 3: Adjuvantní terapeutické režimy pro klinická stadia I-III B HER2 negativní

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den	opakování cyklu
<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

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den	opakování cyklu
<b>AC (Fisher)</b>				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny
<b>FEC</b>				
fluorouracil	500	i.v.	1. (8.)	
epirubicin	75	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 6x
<b>FEC (100)</b>				
fluorouracil	500	i.v.	1.	
epirubicin	100	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 6x
<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, celkem 6x
<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, celkem 6x
<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>Dose dense AC/Taxol (Citron)</b>				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 2 týdny podat celkem 4 série
paklitaxel	175	i.v.	1.	à 2 týdny podat celkem 4 série
filgrastim	5 µ/kg		3.–10.	
<i>Možná je varianta podání paklitaxelu weekly v dávce 80 mg/m<sup>2</sup> 12x.</i>				
<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

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den	opakování cyklu
<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
<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>FEC/paklitaxel weekly</b>				
fluorouracil	600	i.v.	1.	
epirubicin	90	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny x 4
paklitaxel	100	i.v.		weekly – 8x

Tab. 3A: Adjuvantní terapeutické režimy pro klinická stadia I-IIIB HER2 pozitivní

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den	opakování cyklu
<b>trastuzumab</b>	8 mg/kg			
	nasycovací dávka			
	následovaná udržovací dávkou 6 mg/kg		à 21 dní	po dobu 52 týdnů
<b>trastuzumab sc.</b>				
trastuzumab	600 mg	t.d. sc.	1.	à 3 týdny
<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

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

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den	opakování cyklu
<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>				

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den	opakování cyklu
<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>				

#### 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.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série
docetaxel	100	inf. 1 hod.	1.	à 3 týdny, podat celkem 4x
<b>AT</b>				
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	inf. 3 hod.	1.	

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den	opakování cyklu
<b>TAC</b>				
podává se 6x, dávka standardní jako v adjuvanci				
<b>Dose dense AC/Taxol (Citron)</b>				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 2 týdny podat celkem 4 série
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
paklitaxel	175	i.v.	1.	à 2 týdny podat celkem 4 série
filgrastim	5 µ/kg		3.–10.	
<i>Možná je varianta podání paklitaxelu weekly v dávce 80 mg/m<sup>2</sup> 12x.</i>				
<b>režimy s trastuzumabem:</b>				
<b>paklitaxel/FEC75/trastuzumab</b>				
paklitaxel	225	inf. 3 hod.	1.	à 3 týdny, podat celkem 4x
5-fluorouracil	500	i.v.	1.	
epirubicin	75	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 týdny, podat celkem 4x
<i>Současně po celou dobu CHT <b>trastuzumab</b> weekly – nasycovací dávka 4 mg/kg v 90 minutové infuzi, dál udržovací dávka 2 mg/kg v 60 minutové infuzi, při dobré toleranci dále 30 minutová infuze</i>				
<b>NOAH studie – AT/CMF</b>				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
paklitaxel	150	i.v.inf. 3 hod.	1.	à 3 týdny, podat 3 série
paklitaxel	225	inf. 3 hod.	1.	à 3 týdny, podat 4x
<b>CMF</b>				
cyklofosfamid	600	i.v.	1., 8.	
metotrexát	40	i.v.	1., 8.	
5-fluorouracil	600	i.v.	1., 8.	à 4 týdny, podat 3x
<i>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</i>				
<b>AC/TH</b>				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série
paklitaxel	80	i.v.inf. 1 hod.	1.	týdně, 12 týdnů
<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 60 minutové infuzi, při dobré toleranci 30 minutová infuze 12 týdnů.</i>				

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den	opakování cyklu
<b>DDP</b>				
cisplatina	75	i.v.	1.	à 3 týdny 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, jehož podání je superiorní.

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. Dle nových dat lze bisfosfonát podávat 12 měsíců 1× za 3–4 týdny a dále pokračovat v podávání po 3 měsících. Indikace, způsob podání, dávka, viz kapitola 27 – Farmakoterapie kostní nádorové nemoci.

#### 1.2.2.2 Hormonoterapie při expresi steroidních receptorů

HT by měla být zvažována u všech patientek, u kterých lze očekávat odpověď na hormonální léčbu, kromě případů s velmi rychlou progresí onemocnění nebo hrozící viscerální krizí, kdy je indikována chemoterapie.

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

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

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

U patientek doposud neléčených AI nebo u nichž byla terapie AI ukončena před více jak 12 měsíci je preferovanou variantou podání AI 3. generace.

Ve 2. a dalších liniích paliativní hormonoterapie je možno použít TX, nesteroidní AI, fulvestrant (po vyčerpání TX), kombinaci everolimus + exemestan, 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 dogrese onemocnění a větší klinický benefit).<sup>38, 39</sup>

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

##### Trastuzumab

Pouze u patientek s HER2 pozitivitou – IHC 3+ a/nebo ISH amplifikace (viz kapitola 1.3.1. Stanovení HER2 positivity). Vhodná je kombinace s taxany, docetaxelem a pertuzumabem, inhibitory aromatázy, vinorelbinem nebo kapecitabinem, popř. monoterapie. Pokud dojde během léčby trastuzumabem k progresi nádoru, je možno pokračovat v terapii s trastuzumabem a pouze změnit cytostatikum – zvolit vinorelbin nebo kapecitabin nebo léčit pacientky kombinací lapatinib plus kapecitabin, popř. u senzitivních nádorů pokračovat již pouze v necílené terapii – např. pouze v chemoterapii. Výčet kombinačních režimů udává tabulka č. 5.

**Pertuzumab**

Pouze v první linii léčby HER2 pozitivních nádorů v kombinaci s docetaxelem a trastuzumabem u pacientek s metastatickým nebo lokálně rekurentním neresekabilním karcinomem prsu. Všichni pacienti musí mít prokázanou HER2 pozitivitu v referenční laboratoři – IHC 3+ nebo ISH pozitivitu. Pacienti musí mít výkonnostní stav 0–1 dle ECOG, nesmějí jevit klinické známky svědčící o přítomnosti mozkových metastáz a zároveň hodnota EF LK musí dosahovat alespoň 50%. Po ukončení docetaxelu je možno pokračovat kombinací trastuzumab a pertuzumab do progresse onemocnění. Stanovena úhrada od 1. 2. 2014.

**T-DM1**

T-DM1 (Kadcyla) je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER pozitivním neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu, kteří byli dříve léčeni trastuzumabem a taxanem, a to samostatně nebo v kombinaci. Pacienti již byli dříve léčeni pro lokálně pokročilé nebo metastatické onemocnění anebo mají onemocnění, u kterého došlo k rekurenci v průběhu adjuvantní léčby nebo do 6 měsíců od jejího ukončení. T-DM1 (Kadcyla) má v ČR pouze registraci.

**Lapatinib**

Lze použít v kombinaci s inhibítorem aromatázy v první linii léčby metastatického karcinomu prsu u postmenopauzálních pacientek s pozitivními hormonálními receptory, u kterých neuvažujeme o chemoterapii (hrazeno ze zdravotního pojištění). Dále je možno použít kombinaci s kapecitabinem nebo trastuzumabem po selhání léčby trastuzumabem (v těchto kombinacích není k 1. 9. 2014 v ČR stanovena úhrada).

**Bevacizumab**

V první linii léčby lze zvážit i kombinaci bevacizumabu s paklitaxelem, hlavně u pacientek s TNBC.

**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.

**1.2.2.4 Chemoterapie****Indikovaná paliativní chemoterapie:**

V současné době je upřednostňována monoterapie před kombinací cytostatik. Kombinace cytostatik je spojena s vyšší léčebnou odpovědí, s delší dobou do progresse onemocnění, ale s vyšším výskytem nežádoucích účinků. Nemá vliv na celkové přežívání pacientek.

Kombinaci cytostatik je opodstatněné indikovat v situaci, kdy je potřeba rychle zredukovat rozsah onemocnění v důsledku výrazných klinických symptomů, popř. velmi rychlé progresi onemocnění. Na metastatický karcinom prsu je potřeba nahlížet jako na inkurabilní onemocnění. Lékař musí zvážit přínos léčby ve srovnání s jejími nežádoucími účinky.

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

**Monoterapie:** lze rovnocenně použít následující látky v intravenózní i perorální formě – doxorubicin, epirubicin, docetaxel, paclitaxel, vinorelbin, kapecitabin, gemcitabin, liposomální doxorubicin, platinový derivát, paklitaxel vázaný na albumin (Abraxan v ČR stanovena úhrada od 1. 1. 2013). U pacientek s kumulativní dávkou doxorubicinu  $\geq 240$  mg/m<sup>2</sup> nebo epirubicinu  $\geq 360$  mg/m<sup>2</sup>, které podstoupily ozáření na oblast hrudníku, nebo mají prokázané kardiální onemocnění s ejekční frakcí levé komory  $\leq 50$  %, lze použít liposomální doxorubicin.

**Kombinační schémata:** viz tabulka č. 5.

**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, paclitaxel, paklitaxel vázaný na albumin, docetaxel, vinorelbin, kapecitabin, gemcitabin, platinové deriváty, eribulin. V dalších liniích léčby se používají zpravidla monoterapie nebo 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 4 mg/kg další dávky 2 mg/kg	i.v. infuze 90 minut  i.v. infuze 30 minut	1.	à 1 týden
<b>nebo</b>				
trastuzumab	8 mg/kg další dávky 6 mg/kg	i.v. infuze 90 minut  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>				
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	à 3 týdny
trastuzumab	8 mg/kg další dávky 6 mg/kg	i.v. infuze 90 minut  i.v. infuze 30 minut	1.	à 3 týdny
<b>T-DM1</b>	3,6 mg/kg	i. v. infuze na 90 minut, další lze podat již 30 min.	1.	à 3 týdny
<b>trastuzumab/paklitaxel</b>				
paklitaxel	80–90	i.v. infuze 60 minut	1.	
trastuzumab	první dávka 4 mg/kg další dávky 2 mg/kg	i.v. infuze 90 minut  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>				

	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 6 mg/kg	i.v. infuze 30 minut		
pertuzumab	první dávka 840 mg	i.v. infuze 60 minut	1.	
	další dávky 420 mg	i.v. infuze 30 minut		
*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 2 mg/kg	i.v. infuze 30 minut	1.	à týden
<b>nebo</b>				
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. infuze 90 minut		
	další dávky 6 mg/kg	i.v. infuze 30 minut	1.	à 3 týdny
inhibitor aromatázy podle příslušné SPC				
<i>Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut</i>				
<b>trastuzumab/kapecitabin</b>				
trastuzumab	první dávka 8 mg/kg	i.v. infuze 90 minut	1.	
	další dávky 6 mg/kg	i.v. infuze 30 minut		
kapecitabin	2500	p.o. ve 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, celkem 6–8×, následuje 2 týdny pauza
<i>Premedikace: 8 mg dexametazonu i.v. první 2 podání, potom redukce na 4 mg i.v. v případě, že se neobjeví hypersenzitivní reakce</i>				
<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, celkem 6–8 podání, potom 2 týdny pauza
<i>Premedikace: dexametazon 8 mg p.o. večer a ráno před aplikací CHT a večer po aplikaci CHT</i>				
<b>gemcitabin</b>				
gemcitabin	800–1200	i.v.	1., 8., 15.	à 4 týdny
<b>AT (docetaxel)</b>				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
docetaxel	75	i.v. hodinová infuze	1.	à 3 týdny
<i>Jako první podat doxorubicin, premedikace: setrony, kortikoidy jako u docetaxelu</i>				
<b>AT (paklitaxel)</b>				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
paklitaxel	125–200	i.v. 3 hodinová infuze	1.	à 3 týdny
<i>Premedikace: dexametazon 20 mg i.v., ranitidin 50 mg i.v., prothazin 50 mg i. m., 30 minut před podáním paklitaxelu, setrony</i>				
<b>NVLB/docetaxel</b>				
vinorelbin	20	i.v. krátká infuze	1., 15.	
docetaxel	60	i.v. hodinová infuze	1.	à 3 týdny
<i>Premedikace: jako u docetaxelu, event. den 15 vinorelbine 60 mg/m<sup>2</sup> p.o.</i>				
<b>NVLB/epirubicin</b>				
vinorelbin	25	i.v. krátká infuze	1., 8.	
epirubicin	90	i.v.	1.	à 3 týdny
<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
<i>3 podání, pak v případě normálního krevního obrazu 80 mg/m<sup>2</sup> týdně</i>				
<b>NVLB/ADM</b>				
vinorelbin	25	i.v. krátká infuze	1., 8.	
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny
<b>GT/paklitaxel</b>				
gemcitabin	1250	i.v. infuze	1., 8.	
paklitaxel	175	i.v. infuze 3 hod.	1.	à 3 týdny
<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.	
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	à 3 týdny
<b>XENA</b>				
kapecitabin	2000	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
vinorelbin	60	p.o.	týdně	à 3 týdny
<b>kapecitabin/docetaxel</b>				
kapecitabin	2000–2500	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
docetaxel	60–75	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
<b>GD</b>				
gemcitabin	800	i.v. infuze	1., 8., 15.	
docetaxel	35	i.v. infuze	týdně	à 4 týdny
<b>GD</b>				
gemcitabin	1000	i.v. infuze	1., 8.	
docetaxel	75	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
<b>EC - Epi/CFA</b>				
epirubicin	75	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny

	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
nepegylovaný liposomální				
doxorubicin (Myocet)	60–75	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
<b>NPLD/CFA</b>				
nepegylovaný 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 50 mg tbl.				denně
metotrexát 2,5 mg tbl.				2x denně 2 dny v týdnu (pondělí, úterý nebo pondělí, čtvrtek)
<b>Metronomicky orální vinorelbin pro starší nemocné v 1. linii MBC</b>				
vinorelbin	70 mg/m <sup>2</sup>	p. o.	rozděleně den 1., 3., 5	po 3 týdny, à 4 týdny max. 12 cyklů
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

### 1.3 Vybrané informace k novým léčivům

#### 1.3.1 Trastuzumab v léčbě karcinomu prsu

##### Stanovení HER2 pozitivity

Vyšetření exprese HER2 metodou IHC musí být nedílnou součástí panelu vyšetření u každé nemocné s nově diagnostikovaným karcinomem prsu. Výsledek IHC 0 a IHC 1+ se hodnotí jako negativní, výsledek IHC 3+ jako pozitivní a je dostačující k zahájení léčby, pokud byl stanoven v referenční laboratoři. Výsledek IHC 2+ je nejistý výsledek, k potvrzení nebo vyloučení pozitivitu je vždy nutno doplnit vyšetření amplifikace metodou ISH. Všichni pacienti léčení trastuzumabem musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou HER2+ s výsledkem IHC3+ nebo ISH+.

##### Indikace – 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 případech projevů nesnášenlivosti.

V prospektivních studiích (HERA, BCIRG 006, NCCTG N 9831, NSABP B-31, FinnHER) 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.

##### Indikace – metastatický karcinom prsu

Trastuzumab je indikován u nemocných s HER2 pozitivním nádorem v kombinaci s pertuzumabem + docetaxelem, taxany, vinorelbin 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 možno kombinovat s inhibítorem aromatázy. Duální anti-HER 2 kombinaci trastuzumab + pertuzumab lze podávat pouze v 1. linii léčby. Adekvátně léčené (ozáření mozku  $\pm$  chemoterapie) a stabilizované metastázy v CNS nejsou kontraindikací léčby trastuzumabem. Retrospektivní analýzy prokazují, že nemocné s mozgovými metastázami léčené trastuzumabem přežívají déle než nemocné bez trastuzumabu.

U pacientů s pozitivitou SR a HER2 lze po ukončení CHT pokračovat kombinací antiHER2 léčby a hormonoterapie v „udržovacím“ režimu.

##### Dávkování

Intravenózní:                      týdenní podání: úvodní dávka 4 mg/kg tělesné hmotnosti, dále 2 mg/kg týdně.  
třítýdenní podání: úvodní dávka 8 mg/kg tělesné hmotnosti, dále 6 mg/kg každé 3 týdny.

Subkutánní podání – jednotná dávka bez ohledu na váhu nebo tělesný povrch:

třítýdenní podání: 600mg sc. každé 3 týdny bez nasycovací dávky.

SC varianta je alternativnou iv. podání a lze ji podat v adjuvanci i pro metastatické onemocnění.

***Herceptin SC 600mg má od 1. 2. 2014 úhradu ZP.***

#### 1.3.2 Pertuzumab v léčbě karcinomu prsu

##### Indikace

Pertuzumab 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.

**Dávkování**

Úvodní dávka 840 mg, další dávky 420 mg à 3 týdny, jednotná dávka bez ohledu na tělesnou hmotnost či povrch.

Pertuzumab a trastuzumab mohou být podány v libovolném pořadí. Pokud je pacient léčen docetaxelem, má být podán po pertuzumabu a trastuzumabu. Po každé infuzi pertuzumabu a před zahájením další infuze trastuzumabu nebo docetaxelu se doporučuje období 30 až 60 minut sledování.

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

**Perjeta 420 mg má od 1. 2. 2014 úhradu ZP.**

**1.3.3 T-DM1 v léčbě karcinomu prsu****Indikace**

T-DM1 (Kadcyla) je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER 2 pozitivním ~~neresekovatelným~~ lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu, kteří byli dříve léčeni trastuzumabem a taxanem, a to samostatně nebo v kombinaci. Pacienti již byli dříve léčeni pro lokálně pokročilé nebo metastatické onemocnění a nebo mají onemocnění, u kterého došlo k rekurenci v průběhu adjuvantní léčby nebo do 6 měsíců od jejího ukončení.

**Dávkování**

3,6 mg/kg v i.v. infuzi po dobu 90 min., při dalších podání je možno při dobré toleranci zkrátit dobu aplikace až na 30 min.

**Kadcyla (T-DM1) má v ČR pouze registraci.**

**1.3.4 Lapatinib v léčbě karcinomu prsu****Indikace lapatinibu**

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

**Dávkování**

Kombinace lapatinib/kapecitabin: lapatinib v dávce 1250 mg (tj. 5 tablet) užívaných jedenkrát denně, kontinuálně plus kapecitabin 2000 mg/m<sup>2</sup>/den užívaných ve 2 dávkách po 12 hodinách ve dnech 1–14, v intervalu 21 dní.

Kombinace lapatinib/inhibitor aromatázy: lapatinib v dávce 1500 mg denně (tj. 6 tablet) užívaných jedenkrát denně, kontinuálně.

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 kapecitabinem:

**Úhrada přípravku Tyverbllapatinib nemá v této indikaci k 1. 9. 2014 zatím stanovenou úhradu.**

**Sledování srdečních funkcí**

Před zahájením léčby je nutné vyšetření ejekční frakce levé srdeční komory (EFLK), preparáty (trastuzumab, pertuzumab, T-DM1 a lapatinib) 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 při klinicky asymptomatickém nálezu, a to ještě i půl roku po ukončení léčby. Při podezření na možnou kardiotoxicitu je nutno provést echokg co nejdříve.

**1.3.5 Bevacizumab v léčbě karcinomu prsu****Indikace**

Bevacizumab je v kombinaci s paklitaxelem indikován jako léčba první linie u nemocných s metastazujícím karcinomem prsu.

**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.

**1.3.6 Eribulin v léčbě pokročilého karcinomu prsu****Indikace**

Eribulin (Halaven) je hrazen v monoterapii v léčbě pacientů s výkonnostním stavem ECOG 0–2 s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu s prokázanou progresí po nejméně 3 CHT režimech zaměřených na pokročilé nebo metastatické onemocnění. Předchozí léčba musí zahrnovat antracyklin, taxan a capecitabin, s výjimkou případů, kdy byla u pacientů léčba těmito preparáty kontraindikována. Léčba je hrazena do progresu onemocnění.

**Dávkování**

Eribulin v dávce 1,23 mg/m<sup>2</sup> iv. bolus po dobu 2–5 min den 1,8 v intervalu 21 dní.

***V ČR je hrazen v režimu dočasné úhrady jako vysoce inovativní léčebný preparát od 1. 1. 2014.***

**1.3.7 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.

**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.

***Afinitor má v této indikaci stanovenou úhradu k 1. 9. 2014.***

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 Antracycline-Pre-treated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results.
13. O'Shaughnessy J, *Oncology*, 2002 Oct;16(10 Suppl 12):17-22: Capecitabine and Docetaxel in Advanced Breast Cancer: Analyses of a Phase III Comparative Trial.
14. Slamon D.J. et al. *N Eng J Med* 2001; Vol 344, No 11 (March 15), 783 - 792. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antipody against HER2 for Metastatic 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, Carmichel J, Jones AI, et al.: Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy of metastatic breast cancer: United Kingdom Cancer research Institute. *J Clin Oncol*. 23: 8322-8330, 2005.
29. Von Minckwitz G, Zielinski C, et al. Capecitabine vs. capecitabine plus trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBD 26/BIG 3-05). *J Clin Oncol*. 26 (May 20 suppl): Abstract 1025, 2008.
30. Seidman AD: Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. *Oncology* 15 (Suppl 3): 11-14, 2001.

31. Bear HD, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 21: 4165-4174, 2003.
32. Dieras V et al. Randomized 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, Petruzelka L, et al. CONFIRM: a phase III, randomized, parallel-group trial comparing fulvestrant 250 mg vs fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. Program and abstracts of the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 9-13, 2009; San Antonio, Texas. Abstract 25.
39. Mauriac L, Piplej JE, Quresma 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, Krasnojn 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.
56. Addeo R, Sgambato A, Cennamo G, et al. Low-Dose Metronomic Oral Administration of Vinorelbine in the First-line Treatment of Elderly Patients With Metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*. Volume 10;Issue 4, 301-306.
57. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al: Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:805-814.

## Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu prsu

REŽIM	Název studie	interval fáze (týdny)	n	ORR (%)	p	PFS, *TTP (měsíce)	p	OS (měsíce)	p	poznámka	citace
	Doxorubicin 50 + docetaxel 75	3	107	39,6	0,774	8,7	0,977	21,4	0,081	QoL bez rozdílu, febrilní neutropenie 48,6 % vs 21,4 %	1
	Doxorubicin 50 + paklitaxel 175	3	103	41,8		8,0		27,3			
	Doxorubicin 50 + docetaxel 75	3	109	58	0,003	8,0	0,004	22,6	0,019	febrilní neutropenie 33 vs 9 %, neutropenie G3/4 89 % vs 84 %	2
	FAC 500/50/500	3	107	37		6,6		16,2			
	Docetaxel 100	3	225	32	0,1	5,7	<0,0001	15,4	0,03	QoL bez rozdílu, u docetaxelu vyšší hematologická toxicita	3
	Paklitaxel 175	3	224	25		3,6		12,7			
	Doxorubicin 50 + docetaxel 75	3	214	65	0,04	37,3 týdne	0,014	22,5	0,26	febrilní neutropenie 33 vs 10 %	4
	AC 60/600	3	215	50		31,9 týdne		21,7			
	Docetaxel 75 + gemcitabin 1000 D1, 8	3	153	32		8,05		19,29		65 % v první linii, 35 % druhé linie, cílem studie bylo prokázat superioritu režimu docetaxel + gemcitabin	5
	Docetaxel 75 + 2500 D1-14	3	152	32		7,98		21,45			
	Docetaxel 75	3	59	35,6	NS	5,7	0,121	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	0,46	18,6			
	Gemcitabin 1250 D1, 8 + paklitaxel 175	3	266	41,4	0,000	6,14*	0,000	18,6	0,049	Neutropenie G3/4 47,9 % vs 11,5 %, febrilní neutropenie 5,0 % vs 1,2 %	7
	Paklitaxel 175	3	263	26,2		3,98*		15,8			
	Paklitaxel 175	3	753	29	0,000	5*	<0,0001	12	0,009	G3 neuropatie 12 % ve 24 % p=0,0003	8
	Paklitaxel 80	1	42	42		9*		24			
	Paklitaxel 90 D1, 8, 15 + bevacizumab 10 mg/kg D1, 15	4	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		25,2	0,16		
	Epirubicin 75 + paklitaxel 200	3	353	65	0,015	7,0	0,41	13	0,8	G3/4 mukozitida 6 % vs 2 %, G3/4 neurotoxicita 5 % vs 1 %	10
	Epirubicin 75 + cyklofosfamid 600	3	352	55		7,1		14			
	Gemcitabin 1000 D1, 4 + epirubicin 90 + paklitaxel 175	3	124	62,3	0,093	9,1*	0,557	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		9,0*		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 fáze (týdny)	n	ORR (%)	p	PFS, *TTP (měsíce)	p	OS (měsíce)	p	poznámka	citace
	Docetaxel 60 + vinorelbin 20 i.v.D1 + 60 p.o.D15	3	49	49		5,5		33,2			13
	Docetaxel 75 + vinorelbin 25	3	41	51		6,2*		14		50% ≥ 2. linie	14
	Vinorelbin 60 p.o.D1, 8 + kapecitabin 2000 D1-14	3	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	3	52	58		7*		26		max 18 týdnů, 42% 1. linie, 58% 2. linie	16
	Vinorelbin 25 D1, 8 + kapecitabin 2000 D1-14	3	31	49		7,6*		27,2		max. 6 cyklů, 77% ≥ 2. linie	17
	Vinorelbin 30 D1, 8 + trastuzumab (8) 6 mg/kg	3	50	50		9,6		22,7		1 předchozí chemoterapie (vč. [neoadjuvance) 52%, 2 linie 30%	18
	Vinorelbin 30 D1, 8	3	126	26		4,0		16,4		G3/4 neutropenie 44% vs 61%,	19
	Vinorelbin 30 D1, 8 + gemcitabin 1200 D1, 8	3	125	36	0,093	6,0	0,003	15,9		febrilní neutropenie 6% vs 11%	19
	Vinorelbin 30 týdně + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně	3	69	69,2		9,9		23,7			20
	Epirubicin 90 D1 + vinorelbin 25 i.v.D1 + 60 p.o. D8	3	49	51		8		20		max. 6 cyklů	21
	Epirubicin 100 + vinorelbin 25 D1, 5	3	97	70,6		10*		26		max. 8 cyklů	22
	5-FU 500 + doxorubicin 50 + cyklofosfamid 500	3	85	74		9*		17,3		V rameni s vinorelbinem častěji	23
	Vinorelbin 25 D1, 8 + doxorubicin 50	3	85	75	NS	7,5	0,21	17,8		zácpa (27%) a neuropatie (18%), v rameni FAC 11% kardiálních příhod (G1/2)	23
	Kapecitabin 2510 D1-14	3	62	30		4,1		19,6			24
	Cyklofosfamid 600 + metotrexat 40 + 5-FU 600	3	33	16		3		17,2		nemocné ≥ 55 let	24
	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%.	25
	Docetaxel 100	3	256	30	0,006	4,2*	0,000	11,5	0,013	Při redukcí dávky kapecitabinu a/nebo docetaxelu pro toxicitu byla zachována účinnost	25
	Kapecitabin 2000 D1-14 nebo 1300 D1-21	3	325	21		HR 0,86	0,2	22		Mezi oběma režimy kapecitabinu nenalezen rozdíl v žádném z parametrů (p>0,4), proto hodnoceny společně	26
	Cyklofosfamid 100 p.o. D1-14 + 5-FU 600 D1, 8 + metotrexat 40 D1, 8	4	18	18	0,8			18			27
	Kapecitabin 2500 D1-14 + trastuzumab 6 mg/kg	3	78	48,1		8,2*	0,034	25,5		Nemocné s progresí při režimu s trastuzumabem. Studie ukončena předčasně po průběžné analýze při splnění primárního cíle (TTP), původní plán 482 nemocných	27
	Kapecitabin 2500 D1-14	3	78	27	0,01	5,6*		20,4			27

## Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu prsu – pokračování

REŽIM	Název studie	interval fáze (týdny)	n	ORR (%)	p	PFS, *TTP (měsíce)	p	OS (měsíce)	p	poznámka	citace
Kapacitabin 2000 D1-14 + lapatinib 1250 mg/den	EGF100151	3	198	13,9	0,017	6,2*	<0,001	15,6	0,177	Nemocné s progresí při režimu s trastuzumabem. Studie ukončena předčasně po průběžné analýze při splnění primárního cíle (TTP)	28
Kapacitabin 2500 D1-14		3	201	23,7		4,3*		15,3			
Trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně		1	114	26**		3,5		22,9		**ORR 35% při IHC 3+ a 0% při IHC 2+	29
Trastuzumab (8) 4 mg kg týdně		1				3,8		25,8			
Paklitaxel 175 + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně		3	92	17	<0,001	6,9*	<0,001	22,1	0,17**	** V této studii byly paklitaxelem (± trastuzumabem) léčeny nemocné předléčené antracykliny v adjuvanci, dalších 281 nemocných bylo léčeno režimem AC ± trastuzumab. V celé populaci 469 nemocných ve studii dosaženo signifikantního rozdílu přežití 25,1 vs 20,3 měsíce, p=0,046	30
Paklitaxel 175		3	96	41		3,0*		18,4			
Docetaxel 100 + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně	M77001	3	92	61		11,7*	0,000	31,2	0,033	53/94 nemocných v rameni se samotným docetaxelem bylo léčeno trastuzumabem v další linii (OS 30,3 měs.) a 41/94 trastuzumab v další linii nedostalo (OS 16,6 měs.)	31
Docetaxel 100		3	94	34		6,1		22,7			
Anastrozol 1 mg/den + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně	TAnDEM		103	20,3		4,8	0,002	28,5	0,325		
Anastrozol 1 mg/den			104	6,8		2,4		23,9			
Trastuzumab (8) 6 mg/kg		3	105	23		3,4*		nedosažen		Součástí studie byla farmakokinetická analýza se závěrem: 3-týdenní režim neovlivnil účinnost a bezpečnost, průměrná expozice byla stejná jako při týdenním režimu	33
Eribulin Léčba zvolena lékařem	Embrace	3	508 254	12 5	0,002	3,7 2,2	0,137	13,1 10,6	0,041	Neutropenie G4 24% vs 7% periferní neuropatie 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 či závažnost kardiálních příhod, byla častější incidence febrilní neutropenie (13 vs 7 %), avšak jen po dobu léčby docetaxelem.	35
Placebo + trastuzumab (8) 6 mg/kg + docetaxel 75 (100)	CLEOPATRA	3	406	69,3	0,0011	12,4	<0,0001	37,6	0,0008		

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

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

### 2.1 Nemalobuněčný karcinom

#### 1. linie:

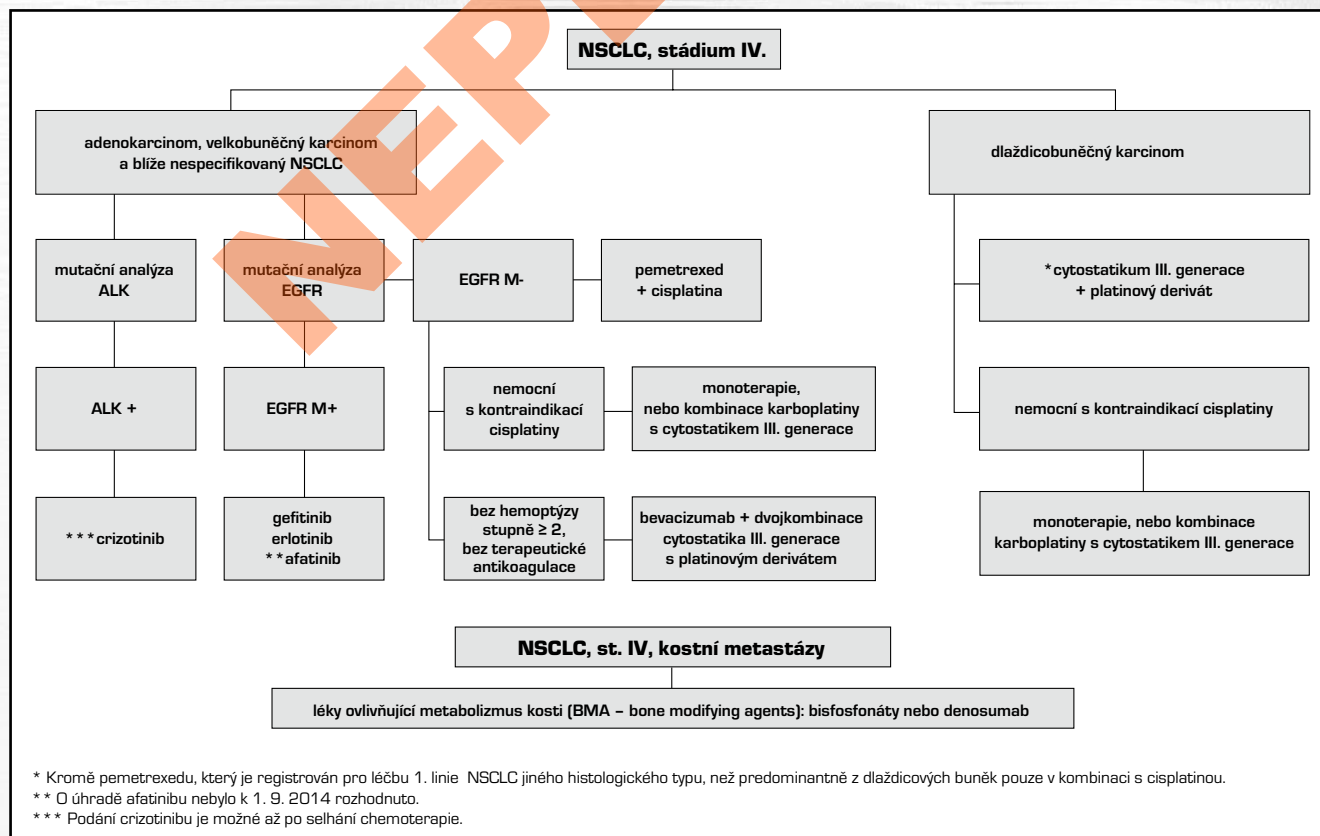
**2.1.1** Nádory klinického stadia IIA a IIB – pokud jsou kontraindikace chirurgické léčby. U těchto nemocných se chemoterapie kombinuje s radioterapií konkomitantně nebo sekvenčně. Výjimečně možno zvažovat neoadjuvantní chemoterapii.

**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 minimálně 2 cykly chemoterapie s bezprostřední časovou návazností radioterapie, konkomitantní chemoradioterapie by měla být podávána ve spolupráci radioterapeutického centra a pneumoonkologického pracoviště.

**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.



Tabulka se týká systémové paliativní léčby, stádium IIIB by mělo mít dle možnosti lokální léčbu.

**2. linie:**

**2.1.5** U vhodně indikovaných nemocných je prokázáno po chemoterapii prodloužení celkového přežití. Doporučena je monoterapie. Vhodné léky v této indikaci jsou docetaxel nebo pemetrexed nebo erlotinib, pokud nebyly podány v první linii.

U nemocných s adenokarcinomem a velkobuněčným karcinomem je vhodný pemetrexed, pokud nebyl podán v první linii.

Docetaxel a erlotinib jsou vhodné u všech histologických podskupin nemocných.

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 jejich onkogenních variant (ALK fúze a vybrané ALK mutace). Průkaz mutace EML4-ALK validovanou metodou je nezbytný pro podání crizotinibu u nemocných s NSCLC.

**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 přešetření 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>NSCLC – adjuvantní</b>				
<b>karboplatina/vinorelbin – p.o.</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
<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 přešetření 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 4–6 cyklů
<b>karboplatina/vinorelbin – p.o.</b>				
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny 1. cyklus
	+			
vinorelbin	80	p.o.	1., 8.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
<b>cisplatina/vinorelbin – p.o.</b>				
vinorelbin	80	p.o.	1., 8.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
<b>docetaxel/cisplatina</b>				
docetaxel	75	i.v.	1.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
<b>cisplatina/gemcitabin</b>				
gemcitabin	1200	i.v.	1., 8.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 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 4–6 cyklů
<b>cisplatina/pemetrexed</b>				
pemetrexed	500	i.v.	1.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 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 do progresse

	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 6 cyklů
	+			
bevacizumab	7,5 mg/kg	i.v. inf. (90 minut)	1.	à 3 týdny do progresse
<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 4–6 cyklů
<b>gemcitabin/karboplatina</b>				
gemcitabin	1200	i.v.	1., 8.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
<b>vinorelbin/karboplatina</b>				
vinorelbin	25	i.v.	1., 8.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
<b>karboplatina/paklitaxel</b>				
paklitaxel	90	i.v.	1., 8., 15.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 4 týdny 4–6 cyklů
<i>Dávkování karboplatiny: 5–6 AUC</i>				
<b>gefitinib</b>				
gefitinib	250 mg	p.o.	1.	denně do progresse
<b>erlotinib</b>				
erlotinib	150 mg	p.o.	1.	denně do progresse
<b>afatinib</b>				
afatinib	40 mg	p.o.	1.	denně do progresse
<b>NSCLC – paliativní: 2. linie</b>				
<b>docetaxel</b>				
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů

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

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den	opakování cyklu
<b>doxorubicin/docetaxel</b>				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny
<i>Nestandardní režim spíše pro resistantní a refrakterní formu</i>				
<b>Thymický karcinom 1. linie:</b>				
<b>PAC</b>				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
cisplatina	50	i.v.	1.	à 3 týdny 2–4 cykly
<b>CAPP</b>				
doxorubicin	20	i.v.	1.–3.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1	
cisplatina	30	i.v.	1.–3.	
prednison	0,6 mg/kg	p.o.	1.–5.	à 3 týdny 2–4 cykly
<b>CAV</b>				
doxorubicin	50	i.v. kont. inf.	1.	
cyklofosfamid	800	i.v.	1.	
vinkristin	1,4	i.v.	1.	à 3 týdny 2–4 cykly
<i>Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg</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 2–4 cykly
<b>CHOP</b>				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
vinkristin	1,4	i.v.	1.	
prednison	0,6 mg/kg	p.o.	1.–5.	à 3 týdny 2–4 cykly
<i>Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg</i>				

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den	opakování cyklu
<b>PACE</b>				
doxorubicin	45	i.v.	1.	
cyklofosfamid	800	i.v.	1.	
cisplatina	80	i.v.	1.	
etoposid	80	i.v.	1.-3.	à 3 týdny 2-4 cykly
<b>PE</b>				
cisplatina	60	i.v.	1.	
etoposid	120	i.v.	1.-3.	à 3 týdny 2-4 cykly
<b>Carbo-Px</b>				
paklitaxel	225	i.v.	1.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny 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 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 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 2-4 cykly
<b>PE</b>				
cisplatina	60	i.v.	1.	
etoposid	120	i.v.	1.-3.	à 3 týdny 2-4 cykly

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den	opakování cyklu
<b>Maligní mezoteliom</b>				
<b>cisplatina/pemetrexed</b>				
pemetrexed	500	i.v.	1.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů

*Dávkování cisplatinu: 75–80 mg/m<sup>2</sup>*

### 2.1.8 Postavení biologické léčby

Bevacizumab v 1. linii u NSCLC prokázaného 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 progresse nemoci.

U nemocných s prokázanou aktivační mutací EGFR jsou v 1. linii léčby indikovány inhibitory tyrozinkinázy EGFR – gefitinib, erlotinib a afatinib. V České republice je pro 1. linii léčby nemocných s prokázanou aktivační mutací stanovena úhrada pouze pro gefitinib a erlotinib. Afatinib k 1. 9. 2014 stanovenou úhradu v České republice nemá. Současné podávání chemoterapie s inhibitory TK EGFR není vhodné.

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

Crizotinib 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 jejich 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 progresse onemocnění u pacientů o výkonnostním stavu ECOG 0-1, kteří po 4 cyklech léčby 1. linie kombinací pemetrexedu a cisplatinu dosáhli objektivní odpovědi nebo stabilizace onemocnění. Léčba je hrazena do progresse onemocnění.

Po skončení chemoterapie s bevacizumabem se pokračuje v monoterapii bevacizumabem do progresse nemoci, pokud při ukončení chemoterapie byla prokázána parciální remise nebo stabilizace onemocnění.

### 2.1.10 Vybrané informace k biologické léčbě

#### 2.1.10.1 Bevacizumab v léčbě NSCLC

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

#### Kontraindikace

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

#### Upozornění

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

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

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

### Dávkování

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

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

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

**K 1. 9. 2014 není pro udržovací léčbu erlotinibem stanovena úhrada.**

### Kontraindikace

Vážná přecitlivělost na erlotinib nebo na kteroukoliv z pomocných látek.

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

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

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

### Dávkování

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

#### 2.1.10.3 Gefitinib v léčbě NSCLC

Gefitinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR-TK. 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 přípravku 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 Afatinib v léčbě NSCLC**

Afatinib je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI, nebo léčených pouze chemoterapií.

**Kontraindikace**

Hypersenzitivita na afatinib nebo na kteroukoli pomocnou látku.

**Zvláštní upozornění**

Při hodnocení mutačního stavu EGFR u pacienta je důležité zvolit dobře validovanou a komplexní metodologii, aby nedocházelo k falešně negativním nebo falešně pozitivním výsledkům.

Afatinib je substrátem P-gp a BCRP. Proto se doporučuje podávat dávku silných inhibitorů P-gp (včetně ritonaviru, cyklosporinu A, ketokonazolu, itraconazolu, erythromycinu, verapamilu, chinidinu, takrolimu, nel-finaviru, sachinaviru, amiodaronu a dalších) střídavě, nejlépe 6 hodin nebo 12 hodin od podání afatinibu.

Silné induktory P-gp (včetně rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu nebo třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) a dalších) mohou snížit expozici vůči afatinibu.

Afatinib je středně silným inhibitorem P-gp. Podle klinických údajů se však považuje za nepravděpodobné, že by léčba afatinibem vedla ke změnám plazmatických koncentrací jiných substrátů P-gp.

Afatinib je substrátem a inhibitorem transportního proteinu BCRP. Afatinib může zvýšit biologickou dostupnost perorálně podávaných substrátů pro BCRP (včetně rosuvastatinu, sulfasalazinu a dalších).

**Dávkování**

Léčba musí být zahájena a dozorována lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Před zahájením léčby je třeba určit mutační stav EGFR. Doporučená dávka je 40 mg jednou denně. Přípravek je nutno užívat bez potravy. Potrava nesmí být konzumována nejméně 3 hodiny před užitím přípravku a nejméně 1 hodinu po něm. V léčbě je nutno pokračovat až do případné progresy onemocnění nebo do vzniku nesnášenlivosti pacientem. Maximální denní dávka je 50 mg.

**K 1. 9. 2014 nebyla pro léčbu afatinibem stanovena úhrada.**

### 2.1.10.5 Crizotinib v léčbě NSCLC

Crizotinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s již dříve léčeným pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK. Jedná se o selektivní inhibitor ALK (anaplastic lymphoma kinase) a jejich onkogenních variant (ALK fuze a vybrané ALK mutace). Průkaz mutace EML4-ALK validovanou metodou je nezbytný pro podání crizotinibu u nemocných s NSCLC.

#### Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka crizotinibu je 250 mg dvakrát denně (500 mg denně) užívaná bez přerušení.

Léčba má pokračovat až do progresse onemocnění nebo dokud se nevyskytne netolerovatelná toxicita. Pokračování léčby po objektivní progresi onemocnění lze individuálně u vybraných pacientů zvažovat, avšak žádný další prospěch nebyl prokázán.

Pokud pacient vynechá dávku, měl by si ji vzít co nejdříve, jakmile si to uvědomí, pokud to není méně než 6 hodin do další dávky, v takovém případě by si pacient vynechanou dávku brát neměl. Pacienti by neměli užívat 2 dávky najednou jako náhradu za vynechanou dávku.

Je-li snížení dávky nezbytné, pak by měla být dávka přípravku XALKORI snížena na 200 mg dvakrát denně. Je-li nezbytné další snížení dávky, pak by měla být provedena úprava na 250 mg jednou denně na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti.

Tobolky se mají spolknout celé, nejlépe zapít sklenicí vody. Nesmí se drtit, rozpouštět nebo otvírat. Mohou se užívat s jídlem nebo bez jídla. Grapefruit nebo grapefruitová šťáva mohou zvýšit plazmatickou koncentraci crizotinibu, proto je třeba se jim vyhnout. Třezalka tečkovaná může snížit plazmatickou koncentraci crizotinibu a je třeba se jí vyhnout (viz bod 4.5).

#### Kontraindikace

Hypersensitivita na crizotinib nebo na kteroukoli pomocnou látku, závažná porucha funkce jater.

#### Zvláštní upozornění

Současné podávání crizotinibu se silnými inhibitory CYP3A může zvyšovat plazmatické koncentrace crizotinibu. Současné podání jednotlivé dávky crizotinibu 150 mg perorálně při podávání ketokonazolu (200 mg dvakrát denně), silného inhibitoru CYP3A, vedlo ke zvýšení systémové expozice crizotinibu, s hodnotami AUC<sub>inf</sub> a C<sub>max</sub>, které byly přibližně 3,2 násobek respektive 1,4 násobek hodnot, které byly zaznamenány, pokud byl crizotinib podáván samotný.

### 2.1.10.6 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 progresse 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 týdnu 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 cisplatiny 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 užívající pemetrexed musejí mít před každou dávkou monitorovaný celý krevní obraz, včetně diferenciálu a počtu destiček. Před každým podáním chemoterapie musí být provedeno biochemické vyšetření za účelem vyhodnocení funkce ledvin a jater. U pacientů s 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.

**2.2.2 Použitá cytostatika a délka léčby**

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,
- paklitaxel v monoterapii.

## 2.3 Maligní mezoteliom pleury

Standardní kombinace pro 1. linii je cisplatina + pemetrexed.

## 2.4 Doporučení

**2.4.1** Podávání chemoterapie a biologické léčby je možné 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 tyto rizikové pacienti měli podstoupit preventivní zubní prohlídku a stomatologické ošetření. Po dobu léčby by tyto 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.

#### 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. Ardizoni 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-naive 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-Naive 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).
27. Yang JCH, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Tony Mok T et al. LUX-Lung 3: a randomized, open-label, Phase III study of afatinib vs cisplatin/pemetrexed as 1st-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA7500).
28. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007 Aug 2; 448 (7153): 561-6.
29. Wong DW, Leung EL, SoKK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer* 2009 Apr 15; 115 (8): 1723-33.
30. NCCN Guidelines version 1. 2014 - Thymomas and Thymic Carcinomas.

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

Zahrnuje spinocelulární karcinom (lokalizován zejména v proximálních 2/3 jícnu) a adenokarcinom (v distálním jícnu a gastroezofageální junkci). U všech pacientů s karcinomem jícnu je nutné věnovat zvýšenou pozornost podpůrné léčbě, zejména zajištění nutriční podpory. Posouzení strategie léčby upfront cestou multidisciplinární komise. Kurativní strategie je určena pouze 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 resekcí (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:

- neoadjuvantní chemoradioterapie následovaná resekcí nádoru s disekcí lymfatických uzlin.

#### Adenokarcinom

- neoadjuvantní chemoradioterapie, následovaná resekcí nádoru jícnu s disekcí lymfatických uzlin, je preferovaným postupem v léčbě. Chemoterapie cDDP/5-FU v kombinaci s RT považována dosud za standardní, nově však dvě randomizované klinické studie potvrdily efektivitu a lepší toleranci režimů oxaliplatina/5-FU nebo karboplatina/paklitaxel s radioterapií,
- alternativou je perioperační chemoterapie ECF (a modifikace ECF: ECX, EOF, EOX) 3 cykly před a 3 cykly po operaci (viz karcinom žaludku).

#### 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 kapecitabin jsou volně zaměnitelné, stejně jako cisplatina a oxaliplatina. U adenokarcinomů gastroezofageální junkce s expresí HER2 prodlužuje přežití kombinace trastuzumabu a chemoterapie cisplatina/5-fluorouracil. Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou expresi HER2 s výsledkem IHC3+ a IHC2+ potvrzenou pozitivním výsledkem SISH nebo FISH.
- 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.

## 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
<i>** týden 1., 5., 8., 11.</i>				
cisplatina	30	i.v. inf.	1.	
*kapecitabin	800	p.o. 2x denně	1.–5.	weekly po dobu 5 týdnů
<i>Viz (8) Lee et al</i>				
*paklitaxel	50	i.v. inf.	1.	
karboplatina AUC	2	i.v. inf.	1.	weekly po dobu 5 týdnů
<i>Viz (7) Gaast et al</i>				
*oxaliplatina	85	i.v. inf.	1., 15., 29.	
5-FU	180	i.v. 24 hod. kont. inf.	1.–33.	
<i>Viz (9) Khushalani et al.</i>				
<b>paliativní léčba 1. linie</b>				
cisplatina	75–100	i.v. inf.	1.	à 4 týdny
5-FU	750–1000	24 hod. kont. inf.	1.–4.	à 4 týdny
<b>FOLFOX</b>				
*oxaliplatina	85	i.v. inf.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf.	1.	
5-fluorouracil	2600	46 i.v. inf	1.	à 2 týdny
<i>Viz (11) Conroy et al</i>				

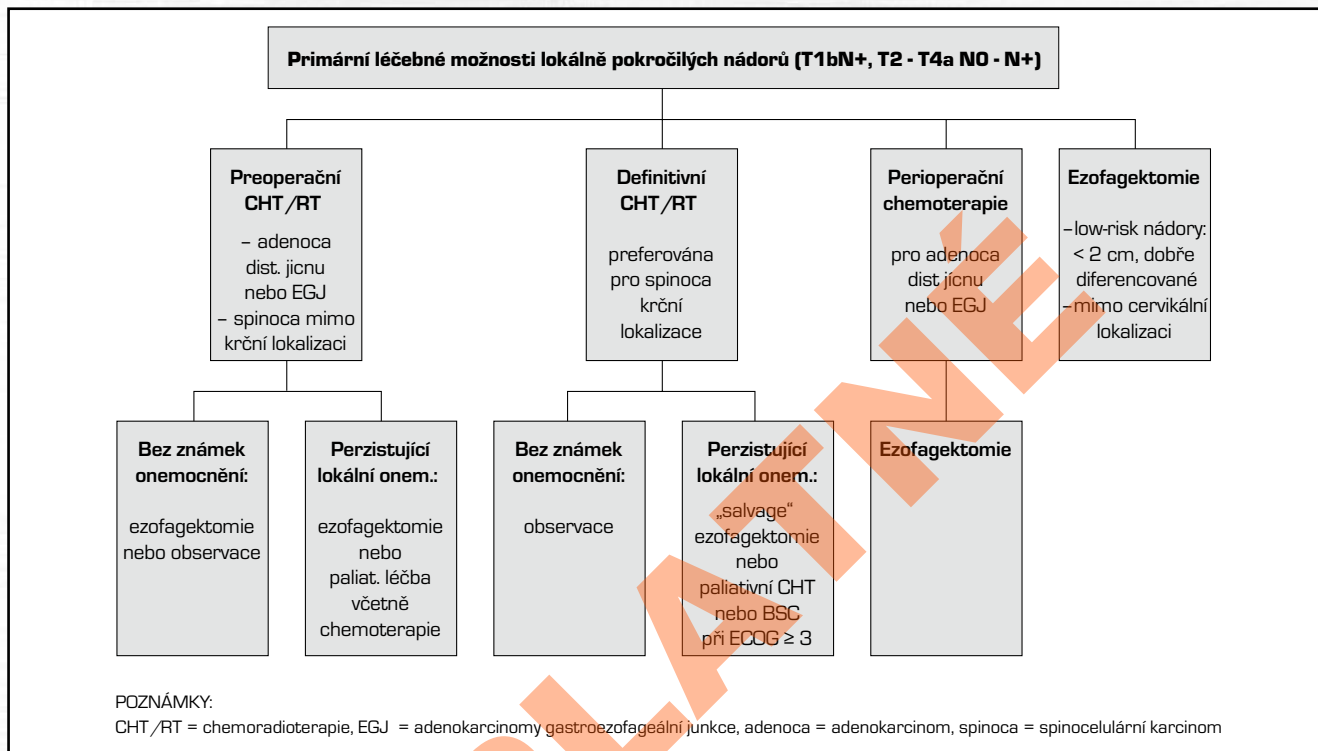
**\* O úhradě přípravků ze zdravotního pojištění nebylo v této indikaci k 1. 9. 2014 rozhodnuto Uvedená cytostatika jsou většinou podávána z paušálu pracoviště v souladu s registrací.**

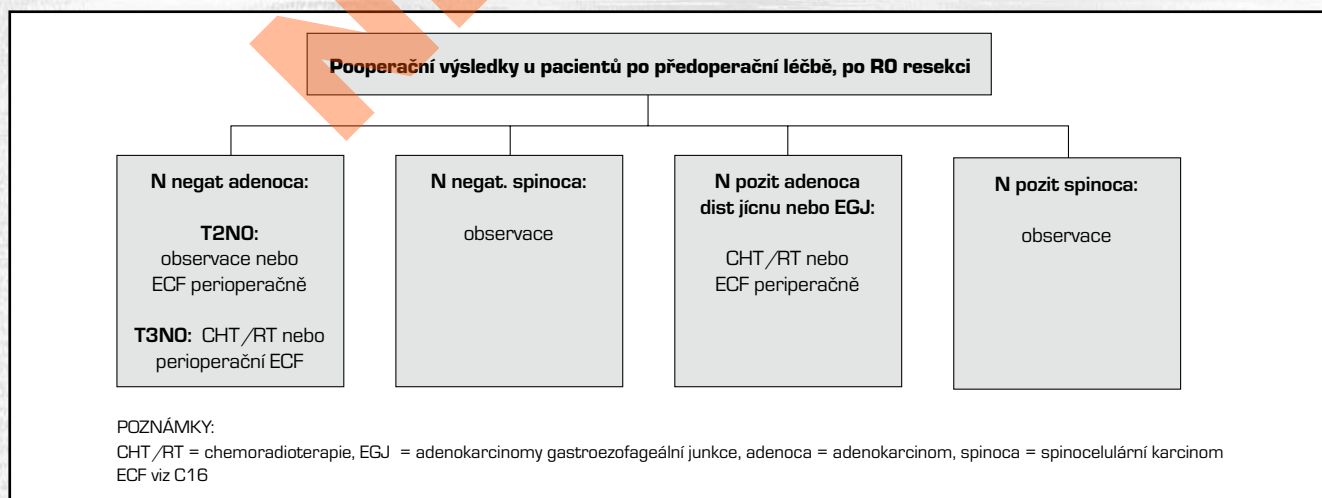
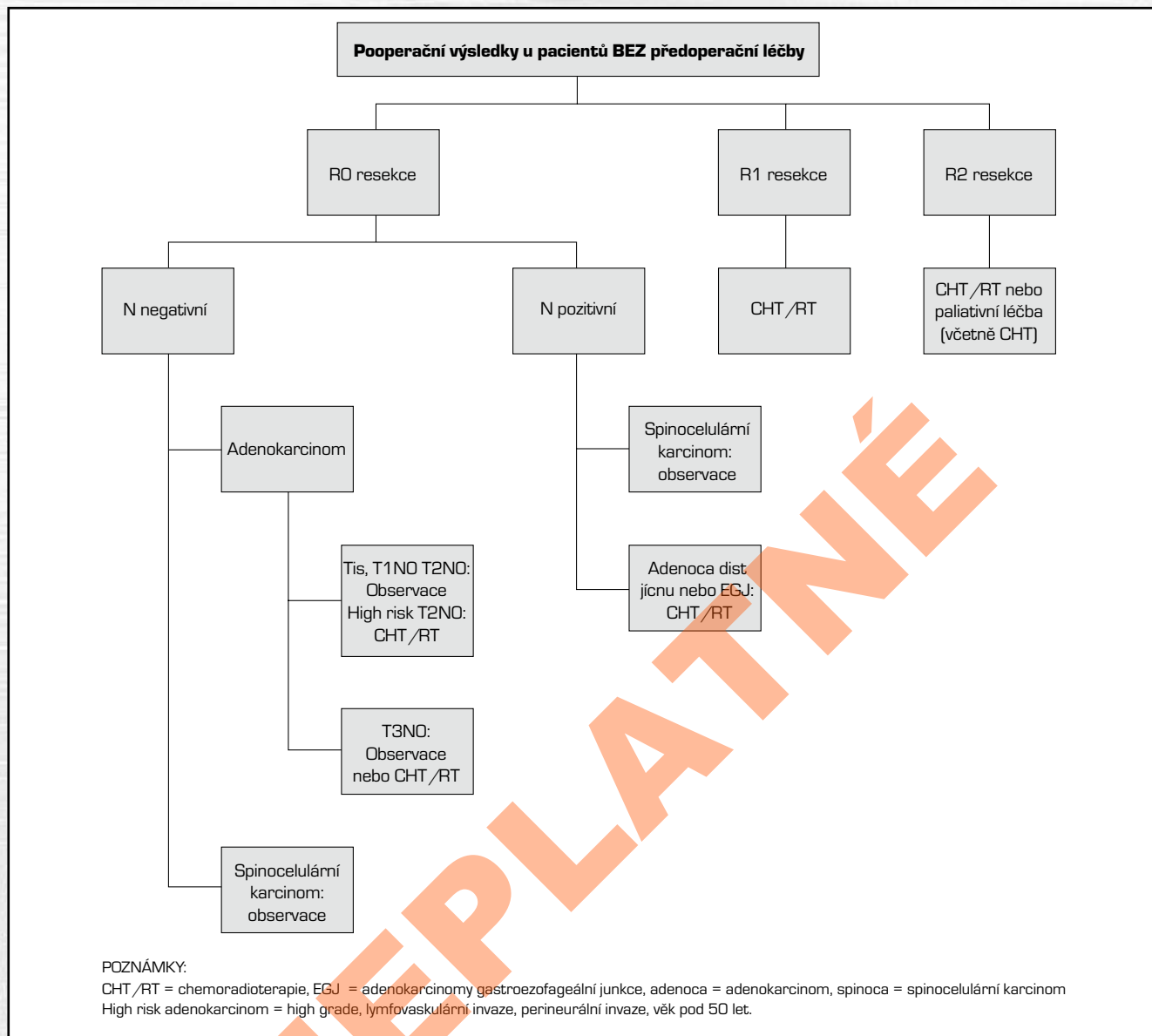
*Poznámka: léčebná schémata pooperační CHT/RT, ECF a modifikace, paliativní CHT II linie – viz kapitola č. 4 (C16).*

**Literatura:**

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 1.2014, dostupný z WWW: <http://www.nccn.org>.
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. Stahl M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Supplement 6): vi5.
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 cacrcinoma: 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 (3 cykly 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 oxaliplatinou + 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 oxaliplatinou. S ohledem na toxicitu bolusového fluorouracilu se doporučuje v konkomitanci s radioterapií 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 oxaliplatinou 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. Režim DCF je nejúčinnějším, ale zároveň nejtoxickéjším režimem používaným v první linii metastatického karcinomu žaludku. Vzhledem k jeho vysoké toxicitě je rezervován pro pacienty ve výborném výkonnostním a nutričním stavu. V praxi se spíše používají jeho modifikace, jednou z nich je režim FLOT. **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.

Teysuno (S1) je perorální složený přípravek obsahující tegafur, gimestat a kyselinu oxoniovou. Byl vyvinut a v praxi je již roky rutinně používán v Asii, převážně v Japonsku jak v adjuvanci, tak v paliativním podání. V Evropě jeho účinnost prokázala studie f.III FLAGS, na jejímž základě je i registrován a má úhradu k podání v I. linii paliativní chemoterapie v kombinaci s cisplatinou.

**Cílená biologická léčba 1. linie**

Trastuzumab v kombinaci s kapecitabinem nebo fluorouracilem a cisplatinou je indikován k léčbě pacientů s HER2-positivním 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 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.

**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.	à 4 týdny

*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. 2x denně	1.–14.	à 3 týdny, 1 cyklus před a 2 po CHTRT
kapecitabin	1650	p.o. denně v průběhu radioterapie		

**FU/FA de Gramont**

leukovorin	200	i.v. inf. 2 hod.	1.–2.	
fluorouracil	400	i.v. bolus	1.–2.	
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
cisplatina	60	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
*kapecitabin	2000	p.o. 2 cykly před a 2 cykly po radioterapii	1.–14.	à 3 týdny

*kapecitabin	1650	p.o. denně v průběhu radioterapie		
--------------	------	-----------------------------------	--	--

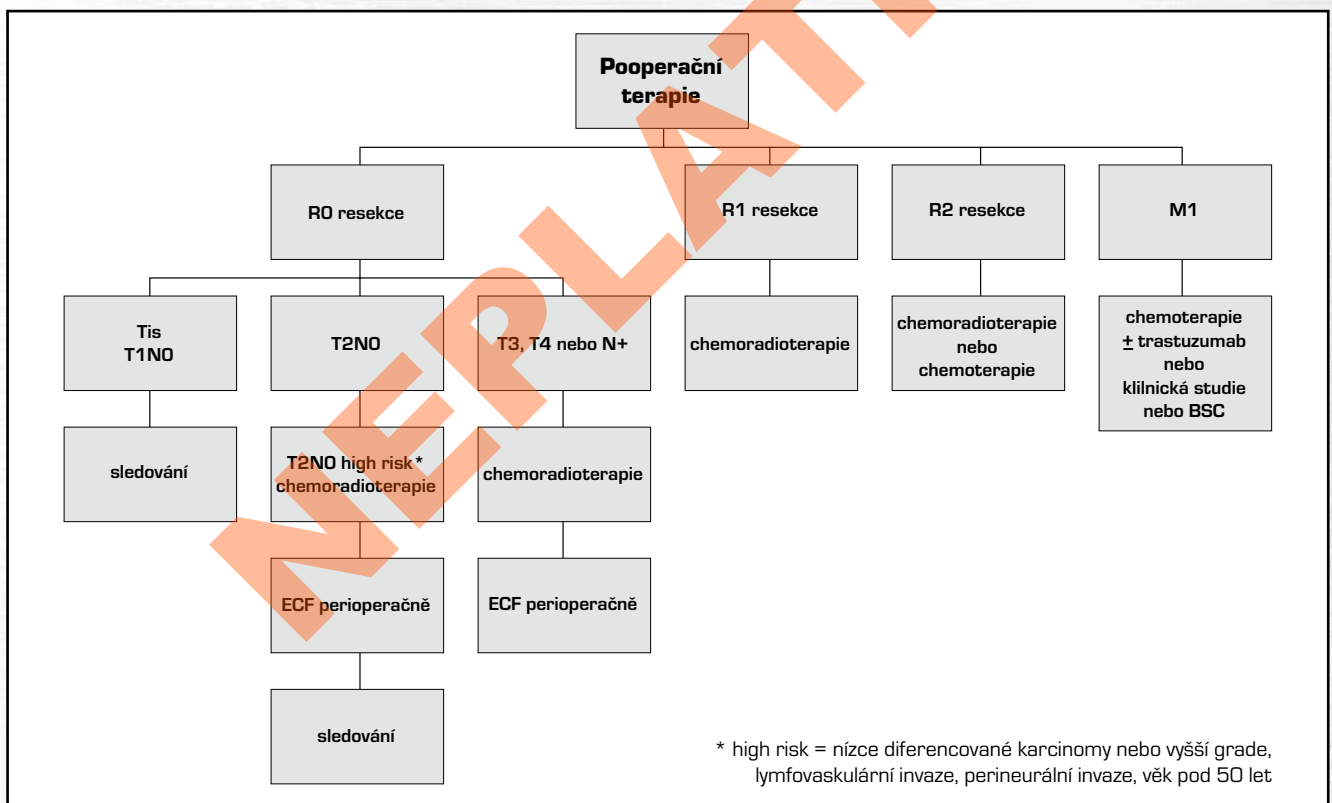
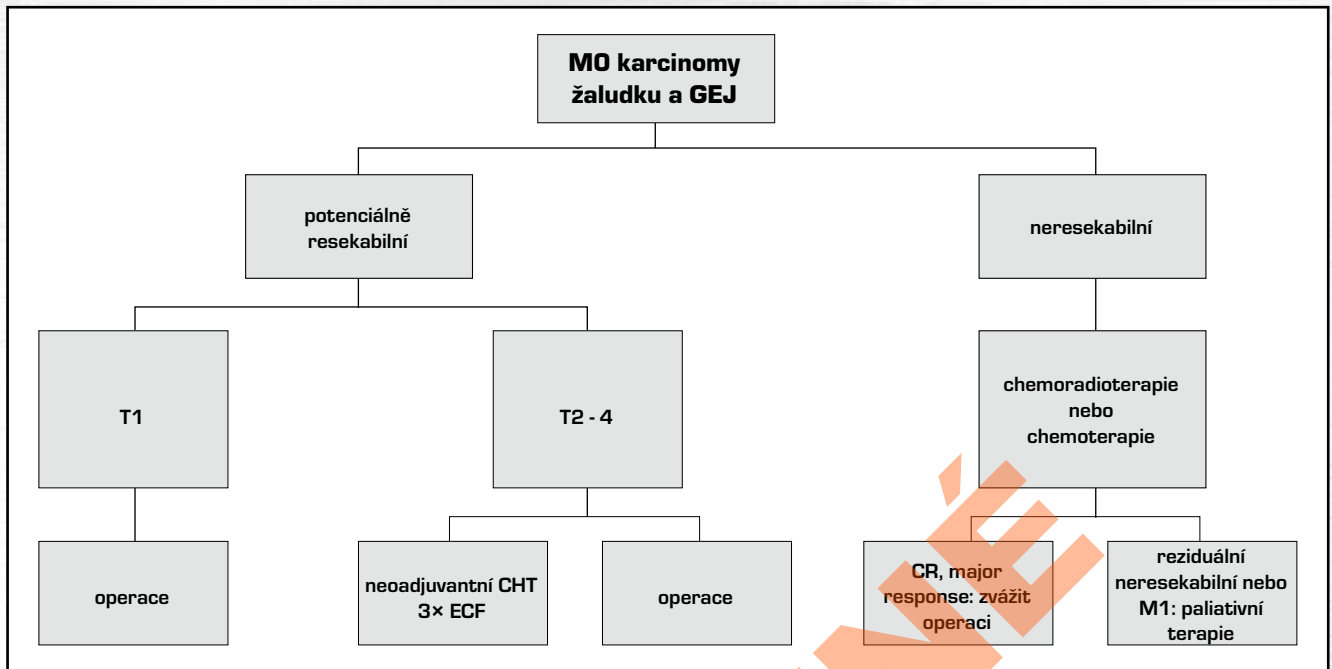
	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den	opakování cyklu
fluorouracil	200	i.v. kont.	1.-5. (7)	24 hodin denně v průběhu radioterapie
<b>perioperační chemoterapie</b>				
ECF – režim – viz níže				
3 cykly před a 3 cykly po operaci				
<b>paliativní chemo(bio)terapie</b>				
**trastuzumab	8 mg/kg nasyčovací dávka pokračující 6 mg/kg	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
**trastuzumab	6 mg/kg nasyčovací dávka pokračující 4 mg/kg	i.v. inf.	1.	à 2 týdny
*kapecitabin	1000	p.o. 2x 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. inf. 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. inf. kont.	1.	à 2 týdny
<b>ECF</b>				
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
<b>ECX</b>				
*kapecitabin	625	p.o. 2x denně	1.-21.	
cisplatina	60	i.v. inf.	1.	
epirubicin	50	i.v. bolus	1.	à 3 týdny
<b>DCF</b>				
*docetaxel	60	i.v. inf.	1.	
cisplatina	60	i.v. inf.	1.	
fluorouracil	750		1.-4.	à 3 týdny
<b>FLOT</b>				
*docetaxel	50	i.v. inf.	1.	
*oxaliplatina	85	i.v. inf.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf.	1.	
fluorouracil	2600	kont. i.v. inf. 24 hod.	1.	à 2 týdny

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den	opakování cyklu
<b>FLO</b>				
*oxaliplatin	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.	
*oxaliplatin	130	i.v. inf.	1.	
*kapecitabin	625	p.o. 2x denně	1.-21.	à 3 týdny
<b>Teysuno/DDP</b>				
Teysuno	25	p.o. 2x denně	1.-21.	
cisplatin	75	i.v.	1.	à 4 týdny
*paklitaxel	80	i.v. hodinová infuze	1., 8, 15	à 4 týdny
*irinotekan	150	i.v. inf.	1.	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.-2.	
fluorouracil	400	i.v. bolus	1.-2.	
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. 9. 2014 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.**



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

**Literatura:**

1. NCCN Guidelines-v.1.2014. 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, 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 gastrin and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the EORTC-gastrointestinal cancer group. *Eur J Cancer*. 2008 Jan; 44(2):182-94.
8. Ajani J. Review of capecitabine as oral treatment of gastrin, gastroesophageal cancers. *Cancer*. 2006;107:221-231.
9. Van Cutsem. *JCO Meeting Abstracts*. 2009; 27: LBA4509
10. Kang, ASCO2006. *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. *ASCO2009, JCO Meeting Abstracts*. 2009; 27: 4540.
15. Stahl M, Walz MK, Stuschke M et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J of 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 Wadsley 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).
22. Al-Batran et al.: Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Annals of Oncology* 19: 1882-1887, 2008 NCCN Gastric cancer Guidelines Version 2.2013.

## 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.

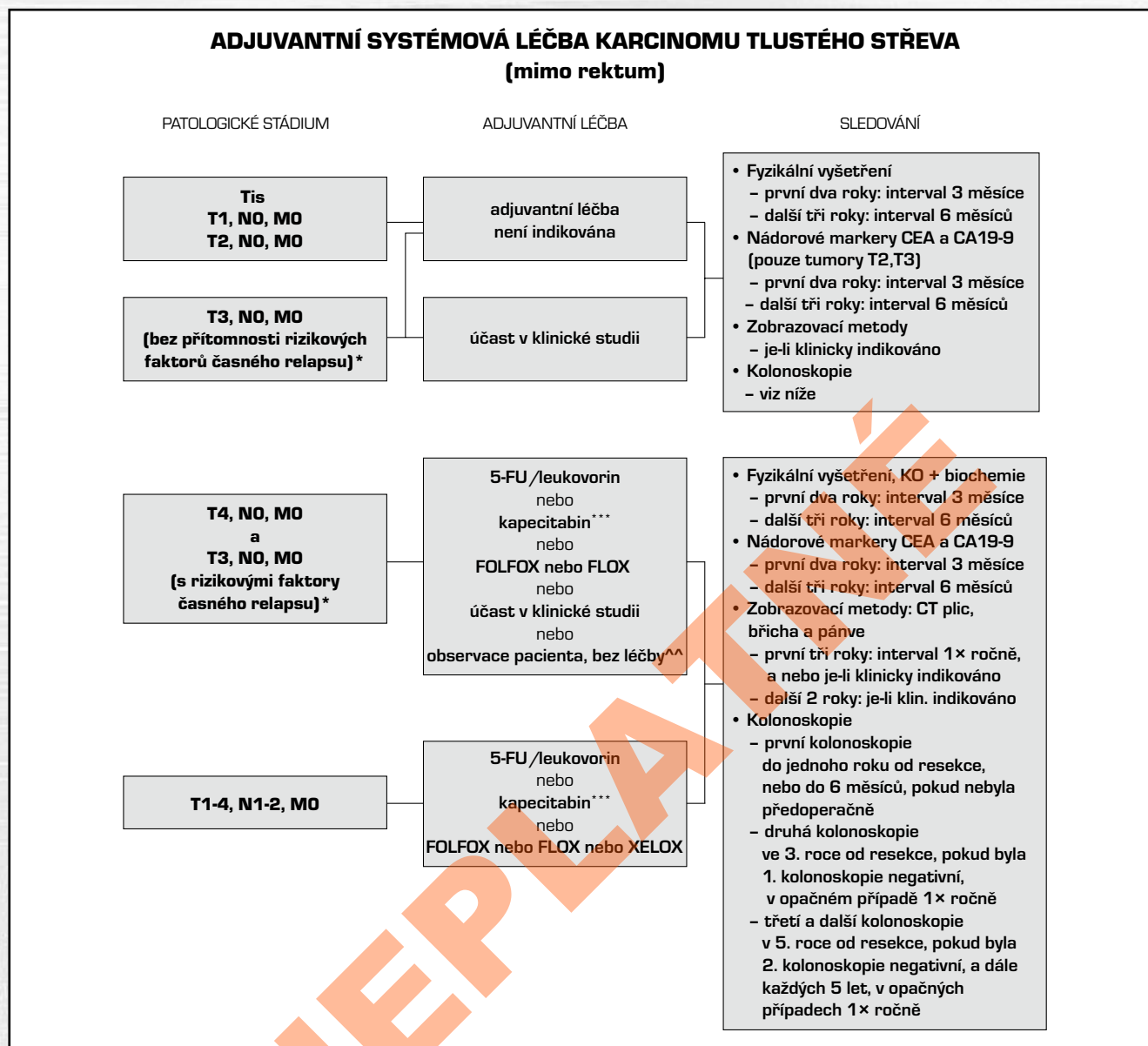
- rektum: chemoterapie s bolusovým nebo kontinuálním podáním 5-FU/LV nebo kapecitabin\* + radioterapie
- neoadjuvantní\*\* chemoterapie + radioterapie:
  - rektum: 5-FU nebo kapecitabin\*

### 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.**



Vysvětlivky:

\* High risk skupina: neznámé resekcční 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 negativní prediktivní marker pro použití cílené anti-EGFR léčby metastatického kolorektálního karcinomu. Účinnost inhibitorů EGFR, tj. cetuximabu a panitumumabu, je vázána na průkaz nemutovaného stavu (wild type) onkogenů RAS (KRAS a 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 měsících léčby v kompletní remisi (CR), parciální remisi (PR) nebo stabilní (SD), pak je možné v ní dále pokračovat. Ve studiích III. fáze s bevacizumabem, cetuximabem a panitumumabem bylo povoleno pokračovat v cílené léčbě i v případě, že bylo nutné přerušit nebo ukončit podávání chemoterapie. 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.

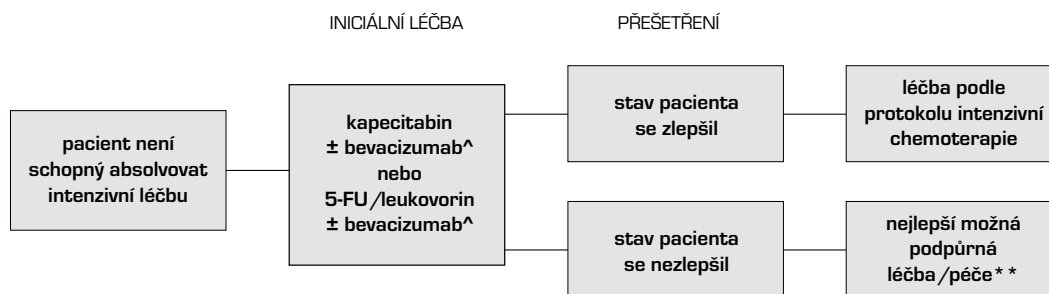
#### • 2. linie

- léčbu druhé linie je třeba posoudit individuálně s ohledem na PS ( $\leq 2$ ), rozsah onemocnění, předchozí odpověď na léčbu, výskyt nežádoucích účinků, komorbidity. V léčbě se pokračuje do progresse 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 progresse a přežití než 5-FU/LV. Další prodloužení v přežití bez progresse 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.

Kontinuální režimy s 5-FU jsou méně toxické a jsou více účinné proti režimům bolusovým, proto by měly být kontinuální režimy jednoznačně preferovány. Kontinuální 5-FU lze především v kombinaci s oxaliplatinou nahradit kapecitabinem (XELOX).

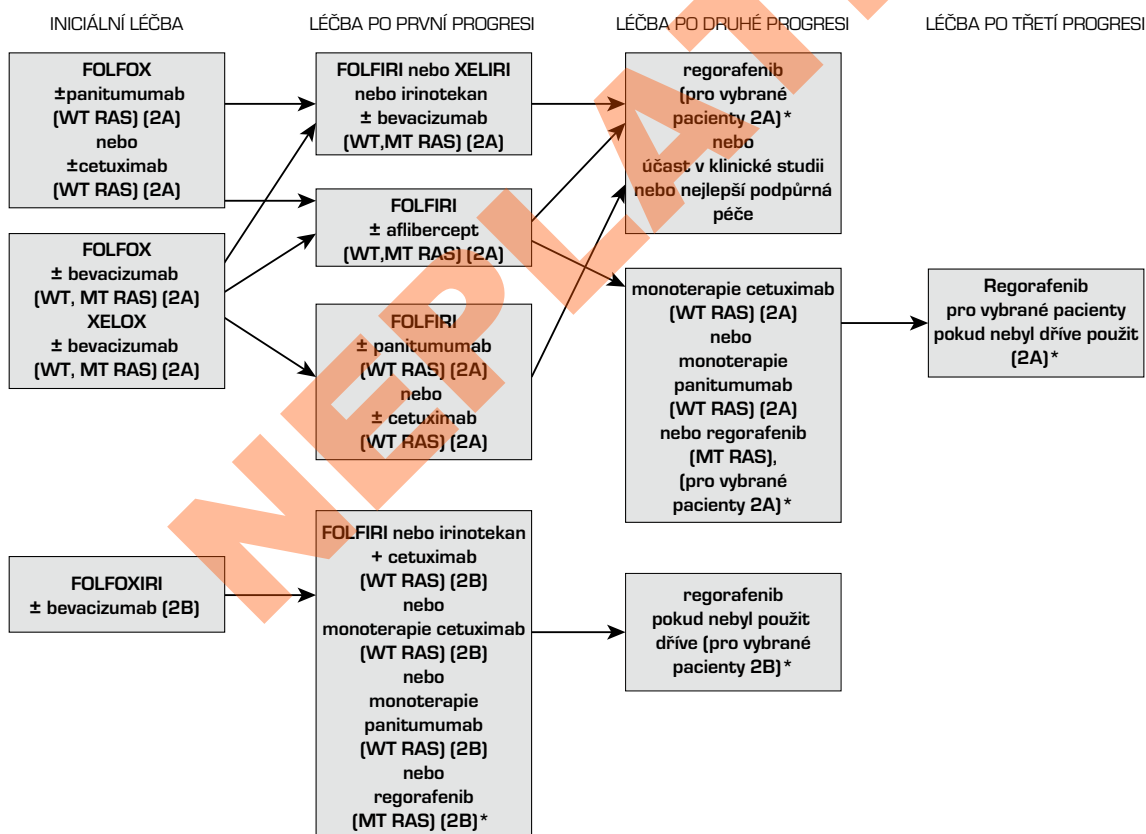
### PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU Pacient není schopen absolvovat intenzivní léčbu



**POZNÁMKA:**

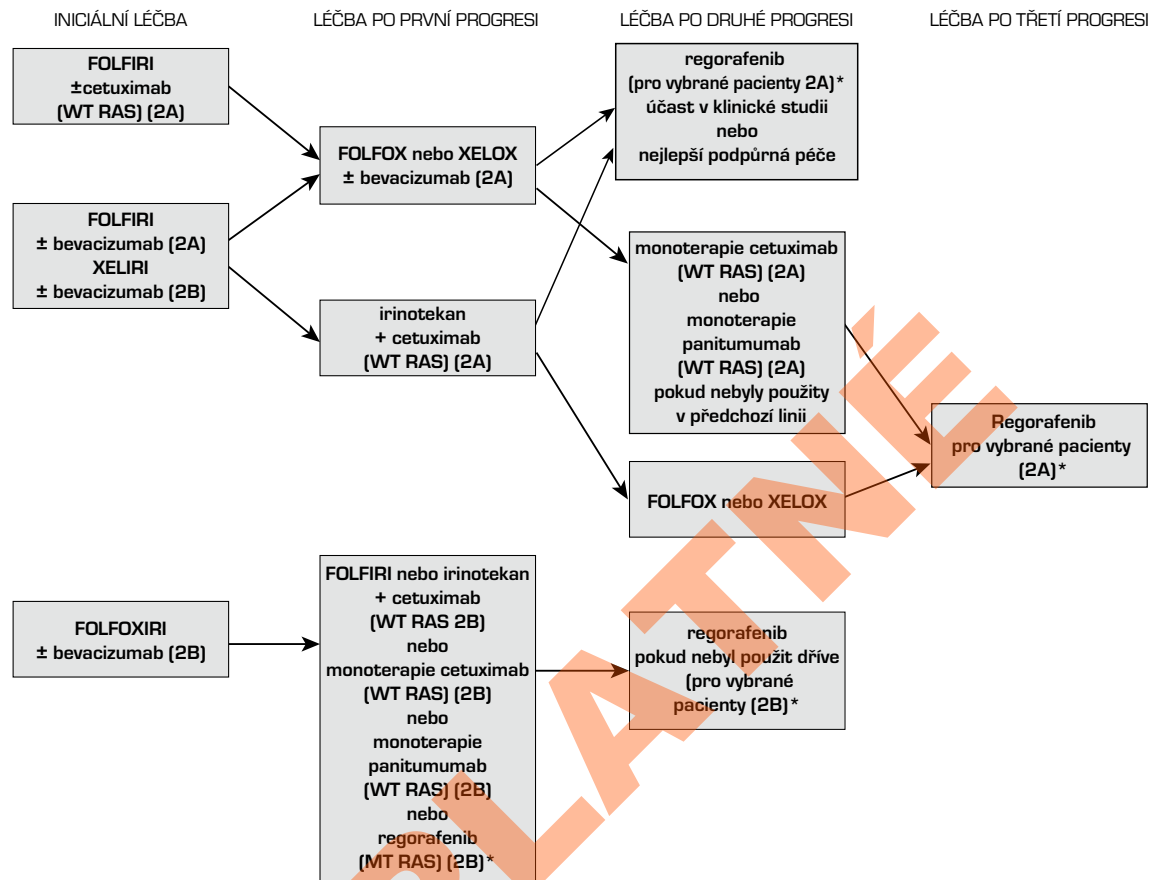
^Kontraindikace k podání bevacizumabu jsou: alergie na bevacizumab, těhotenství a kojení  
\*\*Při zvážení všech rizik a přínosu léčby, interkurencí, předpokládané délky života

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



**POZNÁMKA:**

Použití panitumumabu a cetuximabu je podmíněno vyloučením mutací RAS, použití bevacizumabu, afliberceptu a regorafenibu není vázáno na stav RAS. Monoterapie panitumumabem nebo cetuximabem je možná až po selhání chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů, oxaliplatinu a irinotekanu. Regorafenib je indikován k léčbě pacientů, kteří byli dříve léčeni obvyklými režimy protinádorové léčby, tedy standardní chemoterapií na bázi fluoropyrimidinů, anti-VEGF léčbou a anti-EGFR léčbou. Stupně doporučení se týkají cílené léčby k danému režimu chemoterapie.  
\*O úhradě léčby regorafenibem nebylo k 1. 9. 2014 rozhodnuto.

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

Použití panitumumabu a cetuximabu je podmíněno vyloučením mutací RAS, použití bevacizumabu a regorafenibu není vázáno na stav RAS.

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

Regorafenib je indikován k léčbě pacientů, kteří byli dříve léčeni obvyklými režimy protinádorové chemoterapie, anti-VEGF léčbou a anti-EGFR léčbou.

\*O úhradě léčby regorafenibem nebylo k 1. 9. 2014 rozhodnuto.

**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.

**5.5.2 Cílená biologická léčba**

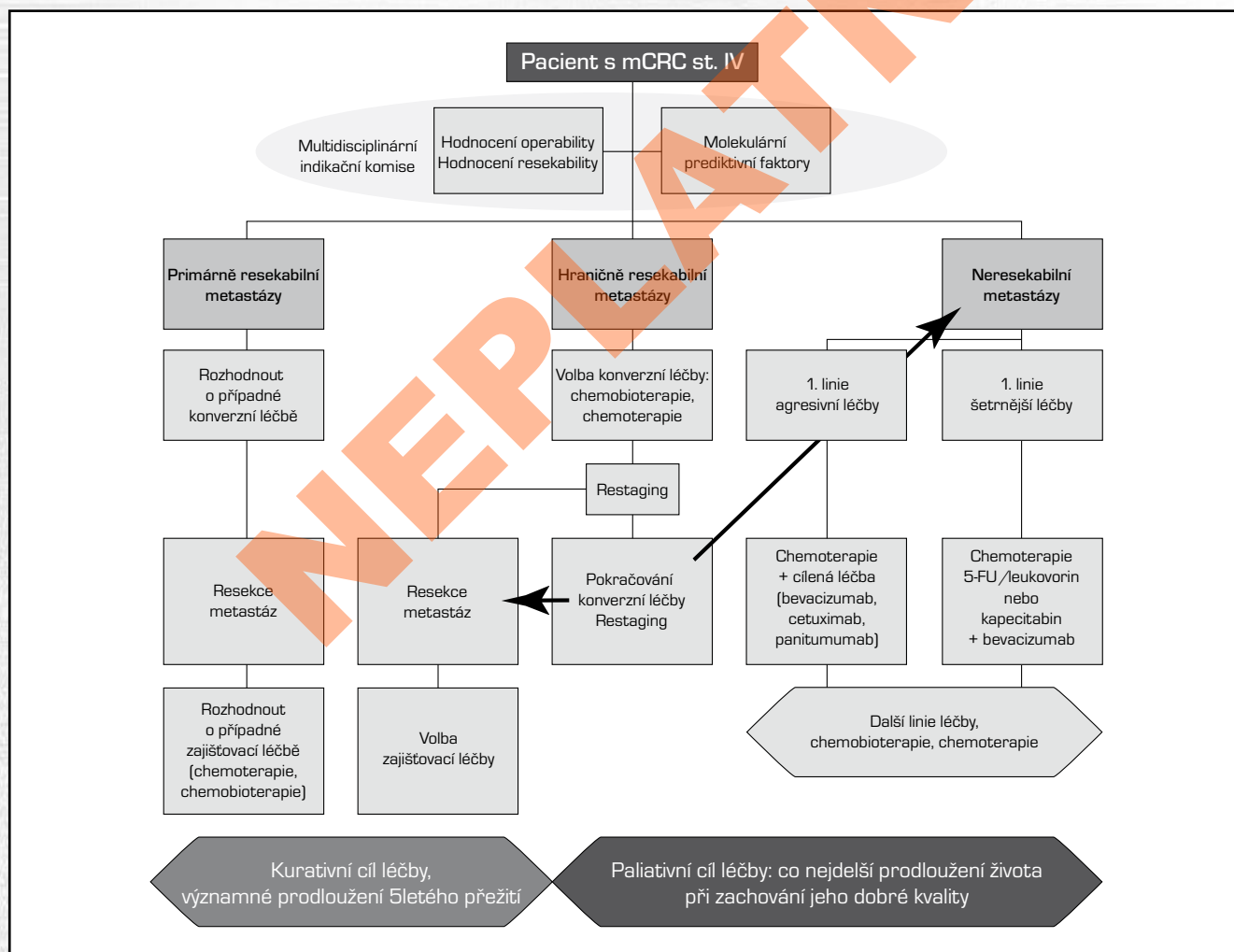
Je možné použít režimy s bevacizumabem, cetuximabem, panitumumabem a afliberceptem. U pacientů, kteří byli dříve léčeni dostupnými typy protinádorové léčby, tedy standardními režimy chemoterapie, anti-VEGF a anti-EGFR léčbou, ev. u pacientů kteří nejsou vhodni pro tyto dostupné terapie, lze použít regorafenib v monoterapii. Optimálním režimem pro kombinaci s cetuximabem je FOLFIRI, FOLFOX nebo irinotekan v monoterapii. Panitumumab je možné kombinovat v 1. linii s FOLFOX a v 2. linii s FOLFIRI. Nevhodná je kombinace cetuximabu a panitumumabu s kapecitabinem.

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 regorafenibem u pacientů, kteří byli dříve léčeni dostupnými typy léčby nebo kteří nejsou vhodnými pro dostupné typy léčby nebylo k 1. 9. 2014 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 symptomatice 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. Resekce primárního nádoru je nutné řešit individuálně.

#### 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 resekcí. Výjimku představují pacienti s více než třemi jaterními metastázami, kdy je vhodná neoadjuvantní chemoterapie či chemoterapie. I ta by však měla být limitována maximálně třemi měsíci, protože prodloužená cytotoxická léčba vede ke zvýšení morbidity resekcí a může vyústit i ve vymizení metastáz na zobrazovacích metodách (tzv. missing metastases) s velkým rizikem vitálního rezidua těchto ložisek.

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

#### 5.5.3.2

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

- chemoterapie na bázi oxaliplatinu 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 chemoterapie 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 následné adjuvantní chemoterapie je doporučováno maximálně do 6 měsí-

ců. V „adjuvanci“ po resekci jaterních metastáz se používá chemoterapie na bázi oxaliplatiny 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 RAS.

*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 min.	1.	à 3 týdny
irinotekan	125	i.v. inf. 60 min.	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, 2. dávka 60 min, dále 30 min		à 2 týdny do progresse
bevacizumab	7,5 mg/kg	i.v. inf. 90 min, 2. dávka 60 min, dále 30 min		à 3 týdny do progresse
*bevacizumab	10 mg/kg	i.v. inf. 90 min. 2. dávka 60 min, dále 30 min.		à 2 týdny do progresse

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

**cetuximab (v kombinaci s FOLFIRI nebo irinotekanem nebo FOLFOX nebo monoterapie, podle zvoleného**

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den podání	opakování cyklu
<b>režimu chemoterapie lze volit dávkování cetuximab à týden nebo à 2 týdny)</b>				
cetuximab	úvodní dávka 400 následující 250	i.v. inf. 120 min, dále 60 min		à 1 týden do progresse
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 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>Regorafenib (monoterapie)</b>				
	160 mg	p.o. denně	3 týdny denně 1 týden bez léčby	à 4 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.	1.–5.	
<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
<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	2400	i.v. inf. 46 hod.	1.	à 2 týdny
<i>*400 mg leukovorin (racemát) nebo 200 mg L-forma.</i>				
<b>Modified FOLFOX 6</b>				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5 fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5 fluorouracil	2400	i.v. inf. 46 hod.	1.	à 2 týdny
<b>FOLFOX 7</b>				

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den podání	opakování cyklu
oxaliplatina	130	i.v. inf. 120 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	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.–2.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.–2.	
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. 120 min.	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>				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	týdně 1, 3, 5	
leukovorin	500	i.v. inf. 120 min	týdně 6x	
5 fluorouracil	500	i.v. bolus	týdně 6x	à 8 týdnů, 3 cykly
		podat 1 hod po začátku leukovorinu		
<i>Poznámka: ke zvážení u st. III. a high risk skupiny st. II.</i>				
<b>FOLFOXIRI</b>				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
irinotekan	180	i.v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-FU	400	i.v. bolus	1.	
5-FU	2400	46 h. kont. inf.	1.	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.

### **SÚKL: Indikační omezení úhrady**

Bevacizumab je hrazen:

1. K léčbě pacientů se stavem výkonnosti (dle ECOG) 0–1 s metastatickým karcinomem tlustého střeva nebo rekta v první a druhé linii léčby v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Ve druhé linii mohou být léčeni pacienti bez ohledu na předléčení bevacizumabem. V případě odpovědi na léčbu u primárně metastatického onemocnění a následném operačním výkonu (resekce), lze v léčbě bevacizumabem pokračovat, podání bevacizumabu však musí být přerušeno nejpozději 6 týdnů před provedením zákroku a znovu zahájeno nejdříve 6 týdnů po zákroku.
2. V 1. linii léčby u pacientů s diagnózou metastatického karcinomu prsu v kombinaci s paklitaxelem, kteří jsou HER-2 negativní.
3. V 1. linii léčby pacientů s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic jiného typu než predominantně dlaždicobuněčného v kombinaci s režimem obsahujícím platinu.
4. 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. Pro indikace uvedené v bodech 1–4 platí, že pokud je z důvodu toxicity nutno přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je možno pokračovat v léčbě bevacizumabem, pokud je podávání bevacizumabu samotného dobře snášeno. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progresu či při netoleranci léčby bevacizumabem.
5. Bevacizumab je hrazen v 1. linii léčby dospělých pacientů s pokročilým karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobříšnice (stádia IV dle FIGO nebo stádia III u neoperovaných pacientů nebo stádia III s větším 1,0 cm residuem po operaci) v dávce 7,5 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem až po 6 léčebných cyklů, a následně se pokračuje v samostatné léčbě bevacizumabem. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progresu, či při netoleranci léčby bevacizumabem, nejdéle po 12 měsících (18 cyklech) léčby, dle toho, co nastane dříve.

Pro všechny výše uvedené indikace platí následující doporučení:

pacienti léčení bevacizumabem nesmí být dle platného SPC kontraindikováni a zároveň musí splňovat doporučení zmíněná v části „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“ SPC Avastin.

### **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 a žilní 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.

Léčba bevacizumabem podle dostupných klinických studií představuje vyšší riziko i žilní trombembolie (často asymptomatické!), rizikovým faktorem je zejména implantace/přítomnost centrálního žilního katetru

(CŽK). Doporučuje se odstup podání bevacizumabu od zavedení CŽK vzhledem k přítomné formaci trombu po zavedení.

Profylaktická antikoagulace je ke zvážení po zhodnocení všech rizikových faktorů, ačkoli není vždy rutinně doporučována.

Při výskytu žilní trombembolie G4 (život ohrožující TE nebo plicní embolizace) je nutné podání bevacizumabu přerušit. Opětné nasazení je nutné uvážit individuálně s ohledem na rizika a přínos pro pacienta. Použití bevacizumabu při antikoagulační léčbě (viz kapitola 33) je bezpečné.

Bezpečnostní okno před případnou operací je 4–8 týdnů, po operaci a v bezpečnostním odstupu 4–8 týdnů po zhojení ran je vhodné v léčbě bevacizumabem a chemoterapii pokračovat. Intaktní primární nádor není kontraindikací k léčbě bevacizumabem.

### Dávkování

5 mg/kg 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 k 1. 9. 2014

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

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

#### SÚKL: Indikační omezení úhrady

Cetuximab je indikován A. K léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu, exprimujícího receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícího gen KRAS divokého typu<sup>1</sup>) v léčbě první linie v kombinaci s režimy FOLFIRI a FOLFOX<sup>2</sup>) 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<sup>3</sup>) 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. B. K léčbě spinocelulárního karcinomu hlavy a krku v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým onemocněním. Léčba cetuximabem je indikována do progresu onemocnění.

#### Kontraindikace

Cetuximab je kontraindikovaný u pacientů s přecitlivělostí na preparát.

#### Vedlejší účinky

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

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 cetixumabem je indikována do progresu onemocnění.

### 5.6.3 Panitumumab v léčbě kolorektálního karcinomu

#### Indikace podle SPC k 1. 9. 2014

Vectibix je určen k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s divokým typem (wild-type) onkogenů RAS:

- 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.

#### SÚKL: Indikační omezení úhrady

Panitumumab je hrazen u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem vykazujícím expresi divokého typu (wild-type) onkogenů RAS: o v první linii v kombinaci s FOLFOX, o v druhé linii v kombinaci s FOLFIRI u pacientů, kteří dostali v první linii chemoterapii obsahující fluoropyrimidin (kromě irinotekanu) a nebyli dosud léčeni anti-EGFR terapií, o jako monoterapie po selhání léčby chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan. Mutační stav onkogenů RAS (KRAS a NRAS) na exonech 2,3,4 se stanovuje v referenční laboratoři validovanou metodou.

#### 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. 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 Aflibercept v léčbě kolorektálního karcinomu

#### Zaltrap (aflibercept)

Aflibercept, 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.

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

Aflibercept 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 afliberceptu. Nesnášenlivost jakékoli látky cytostatické kombinace FOLFIRI.

#### Upozornění

Užití afliberceptu přináší vyšší riziko hemorhagie, gastrointestinální perforace, hypertenze, arteriální a venózní tromboembolické příhody, zhoršení hojení ran (léčba afliberceptem 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

Aflibercept je podáván v dávce 4 mg/kg tělesné hmotnosti v jednododinové 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 progresu onemocnění či výskytu neakceptovatelné toxicity léčby.

### 5.6.5 Regorafenib v léčbě kolorektálního karcinomu

Regorafenib je perorálně podávaná látka (multikinázový inhibitor) deaktivující nádor, která blokuje vícečetné proteinkinázy, včetně kináz účastnících se nádorové angiogeneze (VEGFR1, 2, 3, TIE2), onkogeneze (KIT, RET, RAF 1, BRAF, BRAFV600E) a mikroprostředí nádoru (PDGFR, FGFR).

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku regorafenib byla hodnocena v mezinárodní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III (CORRECT) u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinodem, u kterých došlo k progresi po selhání standardní léčby.

#### Indikace dle SPC

Přípravek regorafenib je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinodem (CRC), kteří byli dříve léčeni dostupnými typy léčby nebo kteří nejsou vhodnými pro dostupné typy léčby. Tyto typy léčby zahrnují chemoterapii na bázi fluoropyrimidinů, anti VEGF léčbu a anti EGFR léčbu

#### Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

#### Upozornění

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

Doporučuje se provést vyšetření jaterních funkcí (ALT, AST a bilirubin) před zahájením léčby přípravkem Stivarga a sledovat je pečlivě (minimálně každé dva týdny) během prvních 2 měsíců léčby. Poté by mělo pokračovat pravidelné sledování minimálně každý měsíc a podle klinické potřeby. U pacientů s Gilbertovým syndromem se může vyskytnout mírná nepřímá (nekonjugovaná) hyperbilirubinémie.

Užití regorafenibu může vést k vyššímu riziku krvácení, gastrointestinálním perforacím, hypertenze, arteriální a venózní tromboembolické příhody, zhoršení hojení ran (doporučeno je dočasné přerušení léčby přípravkem Stivarga z preventivních důvodů u pacientů podstupujících větší chirurgický výkon).

#### Vedlejší účinky

Kožní reakce ruka–noha (HFSR) a vyrážka představují nejčastěji pozorované dermatologické nežádoucí účinky přípravku regorafenib. Dalšími nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky ( $\geq 30\%$ ) u pacientů léčených přípravkem regorafenib jsou astenie/únava, průjem a hypertenze.

Pacient musí být o možných vedlejších účincích informován.

#### Dávkování

Doporučená dávka regorafenibu je 160 mg (4 tablety obsahující 40 mg) užívaná jednou denně po dobu 3 týdnů s následujícím 1týdenním obdobím bez léčby. Toto 4týdenní období je považováno za léčebný cyklus. Podle potřeby lze dávku redukovat.

Pokud je dávka přípravku vynechána, měla by se užít ve stejný den, co nejdříve si pacient vzpomene. Pacient by neměl užít dvě dávky ve stejný den, aby nahradil vynechanou dávku.

Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován přínos nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita

**O úhradě léčby regorafenibem z prostředků zdravotního pojištění nebylo k 1. 9. 2014 rozhodnuto.**

## Vybrané klinické studie s bevacizumabem v I. linii léčby mCRC

CHT + bevacizumab	Název studie	fáze	RR%	PFS/ITP (měsíce)	OS (měsíce)	citace
FOLFIRI + bevacizumab	FIRE-3	III	WT RAS/MT RAS 59,6/58,1	WT RAS/MT RAS 10,2/12,2	WT RAS/MT RAS 25,6/20,6	1
FOLFIRI + bevacizumab	PACCE	III	WT RAS/MT RAS 48/38	WT RAS/MT RAS 12,5/11,9	WT RAS/MT RAS 19,8/20,5	2
IFL + bevacizumab	AVF 2107	III	60/40,3	13,5/9,3	27,7/19,9	3
XELOX/FOLFOX + bevacizumab	NO16966	III	všechny RAS 38	všechny RAS 10,4	všechny RAS 21,3	4
FOLFOX + bevacizumab	PACCE	III	WT KRAS/MT KRAS 56/44	WT RAS/MT RAS 11,5 / 11	WT RAS/MT RAS 24,5 / 19,8	2
XELOX + bevacizumab	BEAT	IV	NR	všechny RAS 11	všechny RAS 23	5
Kapecitabin + bevacizumab	AVEX (věk ≥ 70 let)	III	všechny RAS 19,3	všechny RAS 9,1	všechny RAS 20,7	6
FOLFIRI + bevacizumab	CALGB 80405	III	-	WT-KRAS 11,6	WT-KRAS 33,4	21
FOLFOX + bevacizumab	CALGB 80405	III	-	WT-KRAS 10,3	WT-KRAS 26,9	21

## Vybrané klinické studie s bevacizumabem v II. linii léčby mCRC

CHT + bevacizumab	Název studie	fáze	RR%	PFS/ITP (měsíce)	OS (měsíce)	citace
FOLFOX4 + bevacizumab	E3200	III	všechny RAS 22,7	všechny RAS 7,3	všechny RAS 12,9	7

## Léčba bevacizumabem po předchozí prvoliniové léčbě kombinací bevacizumab + CHT

CHT + bevacizumab	Název studie	fáze	RR%	PFS/ITP (měsíce)	OS (měsíce)	citace
Bevacizumab + CHT	ML18147	III	-	všechny RAS 5,7 (p < 0,0001)	všechny RAS 11,2 (p = 0,0062)	8

## Vybrané klinické studie s cetuximabem v I. linii léčby mCRC: WT-RAS

CHT + cetuximab	Název studie	fáze	RR% WT RAS	PFS/TTP (měsíce) WT RAS	OS (měsíce) WT RAS	citace
FOLFIRI + cetuximab	FIRE-3	III	65,5	10,4	33,1	1
FOLFOX + cetuximab	OPUS	II	57,9	12,0	19,8	9
FOLFIRI + cetuximab	CRYSTAL	III	66,3	11,4	28,4	24

## Vybrané klinické studie s cetuximabem v I. linii léčby mCRC: WT-KRAS

CHT + cetuximab	Název studie	fáze	RR% WT KRAS	PFS/TTP (měsíce) WT KRAS	OS (měsíce) WT KRAS	Resekabilita jaterních mts	citace
FOLFIRI + cetuximab	CRYSTAL	III	57,3	9,9	23,5		10
FOLFIRI/FOLFOX + cetuximab	Sdružená analýza CRYSTAL/OPUS	III/III	57,3	9,6	23,5		11
FOLFIRI/FOLFOX + cetuximab	CELIM (jen jaterní mts)	II	70			Před léčbou: 32 % Po léčbě: 60 %	12
FOLFOX/XELOX + cetuximab	COIN	III	WT-KRAS 64 %	WT-KRAS 8,6	WT-KRAS 17,0	II	22
Nordic FLOX + Cetuximab	NORDIC VII	III	WT-KRAS 46 %	WT-KRAS 7,9	WT-KRAS 20,1	II	23
FOLFIRI + cetuximab	CALGB 80405	III	-	WT-KRAS 10,3	WT-KRAS 28,9	II	21
FOLFOX + cetuximab	CALGB 80405	III	-	WT-KRAS 10,6	WT-KRAS 30,1	II	21

## Klinická studie s cetuximabem v monoterapii u předlčeného mCRC: WT KRAS

Účinná látka	Název studie	fáze	RR% WT KRAS	PFS/TTP (měsíce) WT KRAS	OS (měsíce) WT KRAS	citace
cetuximab	ASPECT	III	19,8	4,4	10,0	13

**Vybrané klinické studie s panitumumabem v I. linii léčby mCRC: WT-RAS**

CHT + panitumumab	Název studie	fáze	RR% WT RAS	PFS/TTP (měsíce) WT RAS	OS (měsíce) WT RAS	citace
FOLFOX4 + panitumumab	PRIME	III	55 (WT KRAS)	10,1	26	14, 15
FOLFOX6 + panitumumab	PEAK	II	64	13,0	41,3	16

**Klinická studie s panitumumabem v II. linii léčby mCRC: WT RAS**

CHT + panitumumab	Název studie	fáze	RR% WT RAS	PFS/TTP (měsíce) WT RAS	OS (měsíce) WT RAS	citace
FOLFIRI + panitumumab	20050181	III	41	6,4	16,2	17

**Klinická studie s panitumumabem v monoterapii u předlčeného mCRC: WT KRAS**

Účinná látka	Název studie	fáze	RR% WT KRAS	PFS/TTP (měsíce) WT KRAS	OS (měsíce) WT KRAS	citace
panitumumab	ASPECT	III	22,0	4,1	10,4	13

**Klinická studie s afliberceptem v II. linii léčby mCRC: všechny RAS**

CHT + aflibercept	Název studie	fáze	RR%	PFS/TTP (měsíce)	OS (měsíce) v 1. linii	citace
FOLFIRI + aflibercept	VELOUR	III	19,8	6,9	13,5	18

**Klinická studie s regorafenibem u pacientů po vyčerpání obvyklé léčby mCRC: všechny RAS**

Účinná látka	Název studie	fáze	DCR% (CR + PR + SD)	PFS/TTP (měsíce)	OS (měsíce)	citace
regorafenib	CORRECT	III	41	1,9	6,4	19, 20

Literatura:

1. Heinemann V, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014. Published Online August 1, 2014 ([http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4)).
2. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T et al. A randomized phase III trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 10;27(5):672-80.
3. Hurwitz HI, Yi J, Ince W, Novotny WF et al. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist*. 2009 Jan;14(1):22-8.
4. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 2013-2019.
5. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S. Safety and Efficacy of First-line Bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and Fluoropyrimidines in Metastatic Colorectal Cancer: The BEAT Study. *Annals of Oncology* 2009;20(11):1842-1847.
6. Cunningham D, Lang I, Lorusso V et al. Bevacizumab (bev) in combination with capecitabine (cape) for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results of a randomized international phase III trial (AVEX). *J Clin Oncol* 30: 2012 (suppl 34; abstr 337).
7. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ 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*. 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
8. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al.; ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2013 Jan;14(1):29-37.
9. Bokemeyer C, et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFOX4 with/without cetuximab. Oral presentation at ASCO 2014 June 2, Abstract No. 3505.
10. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):2011-9.
11. Bokemeyer C, Köhne C, Rougier P et al. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl. 15): Abstract No. 3506.
12. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO 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 Jan;11(1):38-47.
13. Price T, Peeters M, Kim TW et al. ASPECCT A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of panitumumab vs cetuximab for previously treated wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC), prezentováno na ECC 2013, Abstract LBA18.
14. Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4697-705.
15. Douillard JY, Siena S, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):1023-34.
16. Rivera F, Karthaus M, Fasola G et al.: KRAS/NRAS Mutations in PEAK: A Randomized Phase 2 Study of 1st-Line Treatment With FOLFOX6 + Panitumumab or Bevacizumab for Wild-Type KRAS mCRC, prezentováno na World GI 2013, Barcelona.
17. Peeters M, Oliner KS, Price TJ et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in phase 3 study 20050181 of panitumumab (pmab) plus FOLFIRI versus FOLFIRI for second-line treatment (tx) of metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 3; abstr LBA387).
18. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. 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. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1; 30(28):3499-506.
19. Wilhelm et al.; Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor; *International Journal of Cancer* 2011; pp245-255.
20. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.
21. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol* 32:5, 2014 (suppl; abstr LBA3).
22. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal (9783): 2103-2114. cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377.
23. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012;30:1755-62 and appendix.
24. Ciardiello F, et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. Oral presentation at ASCO 2014 June 2, Abstract No. 3506.

## 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.	à 4 týdny
cisplatina	100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	2.	
<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 žlučovodů (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. Thorakoabdominální 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.

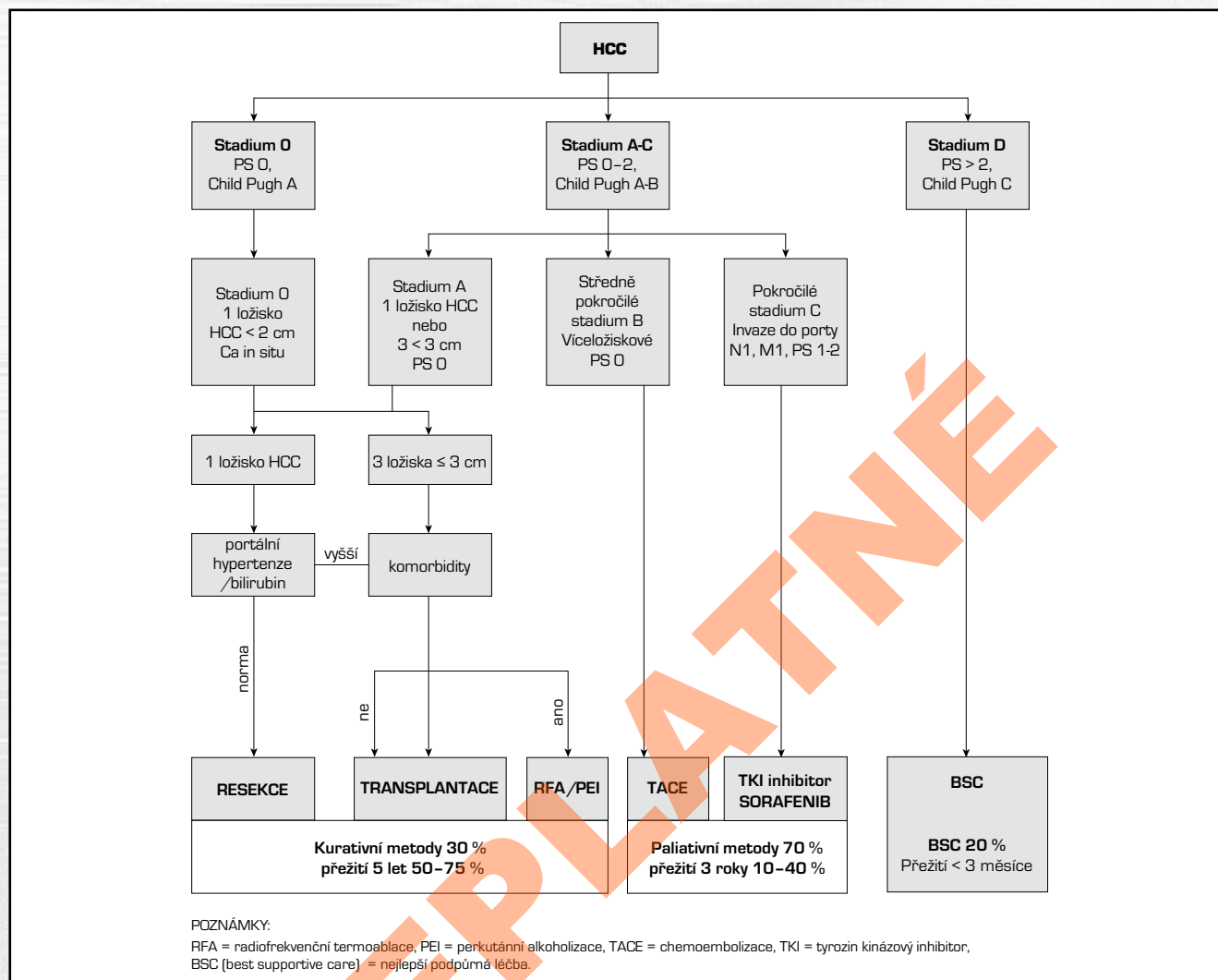
Při rozhodování o léčbě HCC nutno zvažovat hledisko onkologické – rozsah a lokalizace postižení nádorem a zároveň rozsah postižení jaterního parenchymu – Child Pugh skóre.

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

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

Podle mezinárodních doporučení (NCCN, 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 (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

Sorafenib je indikován v léčbě inoperabilního nebo metastazujícího hepatocelulárního karcinomu s omezením na Child-Pugh třídu A nebo B, u pacientů, u kterých lokoregionální léčba (TACE) nepředstavuje léčebnou možnost. Léčba je indikována do progresu onemocnění. Přípravek je podáván pacientům, kteří vykazují ECOG performance status 0–2.

##### 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**

Chirurgická resekce je jedinou, potenciálně kurativní metodou léčby nádorů žlučových cest. Onemocnění má nepříznivou prognózu s uváděným přežitím 5 let v 5–15 % případů. Důvodem je častý vznik lokální recidivy či generalizace onemocnění. Vzhledem k nízké incidenci tohoto typu nádoru a odlišné charakteristice jednotlivých podtypů (žlučník, intrahepatální karcinom, perihilární karcinom a distální karcinom žlučových cest) jsou jen velmi limitovaná data o efektivitě adjuvantní léčby. Většina studií je retrospektivních.

**7.2.1 Stadium I**

Po radikálním odstranění karcinomu žlučníku nebo žlučových cest u stadia I (T1N0M0) bez další léčby.

**7.2.2 Stadium II**

Po radikální resekci (R0) karcinomu žlučníku u stadia II (T2N0M0) je indikovaná adjuvantní chemoradioterapie s podáním 5-FU, alternativou je systémová chemoterapie. V případě intrahepatálního či extrahepatálního karcinomu žlučových cest je po R0 resekci standardem dispenzarizace. Chemoradioterapie není indikovaná.

**7.2.3 Stadium III**

Po zajištění derivace žluči je indikovaná paliativní chemoterapie založena na 5-FU nebo paliativní chemoradioterapie s podáním 5-FU. Z multivariační analýzy vyplynul největší benefit z adjuvantní léčby u pacientů s pozitivními lymfatickými uzlinami nebo zachyceným karcinomem v resekčním okraji (R1).

**7.2.4 Stadium IV**

U stadia IV je indikovaná paliativní chemoterapie založena na 5-FU. 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.

**Příklady léčebných schémat**

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den podání	opakování cyklu
<b>adjuvantní chemoradioterapie</b>				
5-FU	400mg (celková dávka)	i.v. bolus	1–4. a 17.–20. ozařování	
<b>nebo</b>				
5-FU	225	i.v. inf.	každý ozařovací den	

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den podání	opakování cyklu
<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.	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

**\* O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 9. 2014 rozhodnuto.**

### 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, No18S (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 advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008, 359, 378-390.
- Louafi S., Bojte V., et al.: Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients 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.
- Horgan AM, Amir E, Walter T and Knox J. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2012, 30, 1934-1940.
- NCCN Guidelines vision 2.2014.

## 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 resekovatelnosti, 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 vykonostním 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 + nab-paclitaxel\* (paclitaxel vázaný na albumin) – kombinace signifikantně prodloužila přežití oproti gemcitabinu samotnému.
- 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. 9. 2014 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.	à 4 týdny, 6x
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–5.	
5-FU	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny, 6x
<b>paliativní chemoterapie</b>				
<b>FOLFOXIRI</b>				
*oxaliplatin	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
*irinotekan	180	i.v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-FU	400	i.v. bolus	1.	
5-FU	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny do progresse
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8., 15.	
+ erlotinib*	100	per os	denně 1x	à 4 týdny do progresse
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8., 15.	
+ nab-paklitaxel (Abraxane)*	125	30 min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny do progresse

\* **O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 9. 2014 rozhodnuto.**

**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 progresse 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 indukory 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 současné 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. 9. 2014 rozhodnuto.**

## 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. 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).
6. Von Hoff D, Ervin T, Arena F, et al.: Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 369(18): 1691-1703, 2013.

NEPLATNÉ

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

### 9.1 Epiteliální

#### 9.1.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

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

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 5–7	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
<b>ICON 7</b>			
paklitaxel	175	1.	
CBDCA	AUC 5–6	1.	
*bevacizumab	7,5 mg/kg	1.	à 3 týdny
Chemoterapie 6 cyklů, od 2. cyklu k chemoterapii přidat bevacizumab – délka aplikace 12 měsíců			
paklitaxel	135	1.	ve 24 hod. i.v. infuze
cisplatina	75–100	2. i. p.	
paklitaxel	60	8. i. p.	à 3 týdny
Chemoterapie 6 cyklů			
<b>Standardní dávkování PAC a alternativní režimy</b>			
<b>PAC</b>			
cisplatina	50–75–100	1.	
doxorubicin	35–50	1.	
CFA (cyklofosamid)	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

**\* Bevacizumab je hrazen v 1. linii léčby dospělých pacientů s pokročilým karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem podbřišnice (stádía IV dle FIGO nebo stádía III u neoperovaných pacientů nebo stádía III s > 1,0 cm residuem po operaci) v dávce 7,5 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem až po 6 léčebných cyklů, a následně se pokračuje v samostatné léčbě bevacizumabem. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progresu, či při netoleranci léčby bevacizumabem, nejdéle po 12 měsících (18 cyklech) léčby, dle toho, co nastane dříve.**

**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 potenciálně 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 léčby. Kombinovaná chemoterapie založená na platinovém derivátu v této skupině dosahuje lepších výsledků než monoterapie.

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

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

**Navrhovaná schémata pro relaps onemocnění**

	dávka (mg/m <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
gemcitabin	1000	1., 8.	
CBDCA	AUC 5–6	1.	à 4 týdny
docetaxel	60–75	1.	
CBDCA	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
cisplatina	75–100	1.	
CFA	500–800	1.	à 3 týdny
CBDCA	5–6 AUC	1.	
CFA	500–800	1.	à 3 týdny

**Peglylovaný 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

Doporučený režim pro pacientky nepředlžené bevacizumabem.

gemcitabin	1000	1., 8.	
CBDCA	AUC 4	1.	
*bevacizumab	15 mg/kg	1.	à 3 týdny

Chemoterapie 6–10 cyklů a bevacizumab od 1. cyklu chemoterapie do progresu onemocnění.

### režimy pro monoterapii

topotekan	1,5	1.–5.	à 3 týdny
etoposid p.o.	25–50	1.–14.	à 3 týdny
gemcitabin	750–1000	1., 8., 15.	à 4 týdny
CBDCA	5–6 AUC	1.	à 3 týdny
cisplatina	75	1.	à 3 týdny
pegylovaný lipozomální doxorubicin (Caelyx)	50	1.	à 4 týdny
docetaxel	75–100	1.	à 3 týdny
paklitaxel weekly	80	1.	à 1 týden

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

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 9. 2014 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 1., 8., 15.	à 3 týdny

##### EP (etoposid, cisplatina)

DDP	20	1.–5.	
etoposid	100	1.–5.	à 3 týdny

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

### 9.2.1.2 Nádory ze zárodečných pruhů a stromatu gonád

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

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

Alternativní režimy

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

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

## 9.3 Vybrané informace k biologické léčbě

### 9.3.1 Yondelis® (trabektedin)

#### Indikace

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

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

#### Kontraindikace

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

#### Nežádoucí účinky

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

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

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

Poruchy jater a žlučových cest: střední doba do dosažení vrcholových hodnot byla 5 dnů jak pro AST, tak pro ALT. Většina hodnot poklesla na 1. stupeň nebo se upravila do 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. 9. 2014 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 vaječnicků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice.

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

Na rozdíl od všech ostatních indikací, kde je Avastin vždy podáván až do progrese nebo nepřijatelné toxicity, je u nádoru vaječnicku 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 vaječnicků, 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.

**\* Bevacizumab je hrazen v 1. linii léčby dospělých pacientů s pokročilým karcinomem vaječnicků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice (stadia IV dle FIGO nebo stadia III u neoperovaných pacientů nebo stadia III s > 1,0 cm residuem po operaci) v dávce 7,5 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem až po 6 léčebných cyklech, a následně se pokračuje v samostatné léčbě bevacizumabem. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progrese, či při netoleranci léčby bevacizumabem, nejdéle po 12 měsících (18 cyklech) léčby, dle toho, co nastane dříve.**

#### 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).

4. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361:2099-2106.
5. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1331-1338.
6. Strauss HG, Henze A, Teichmann A, et al. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:612-616.
7. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006;24:4699-4707.
8. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:3323-3329.
9. Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:18-22.
10. Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88:130-135.
11. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:405-410.
12. Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2811-2818.
13. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:890-896.
14. Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101:436-440.
15. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8.
16. Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: A randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:242-248.

#### 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 indikován 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, diarhea jsou časté a dobře reagují na adekvátní symptomatickou terapii.

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

**Dávkování**

U každého pacienta se vyhodnocují laboratorní parametry (jaterní, renální funkce), dále krevní tlak, hladina krevních 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. 9. 2014 rozhodnuto.**

NEPLATNĚ

## 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	1.	à 3 týdny
paklitaxel*	135–175	1.	
bavacizumab*	15	1.	à 3 týdny

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 9. 2014 rozhodnuto.**

V monoterapii lze použít: DDP, CBDCA, paklitaxel.

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

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. i.v. inf.	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:

1. 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.
2. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3113-3119.
3. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:299-303.
4. Long HJ, 3rd, Bundy BN, Grendys EC, Jr., et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:4626-4633.
5. Tewari KS, Sill M, Long HJ, et al. Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: A phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group [abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31: Abstract 3.
6. Brewer CA, Blessing JA, Nagourney RA, et al. Cisplatin plus gemcitabine in previously treated squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006;100:385-388.

## 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, 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	AUC 5–6	1.	à 21–24 dnů, 3–6 cyklů
*paklitaxel	175	1.	
karboplatina	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
docetaxel	75	1.	
*Tento režim zvážit v případě kontraindikace paklitaxelu			

**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 event. docetaxelem je nutné individuálně žádat revizního lékaře.

**13.1 Chemoterapie jako součást sekundární léčby**

Chemoterapie u recidiv prodlužuje přežití.

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

**Kombinovaná chemoterapie**

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

- neúčinnější monoterapie: doxorubicin, v případě kombinované terapie je preferovaným režimem kombinace docetaxel/gemcitabin,
- doporučení pro další 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), inhibitory aromatáz,
- 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		
gemcitabin	900	1., 8.	
docetaxel	100	8.	à 3 týdny
doxorubicin	60	1.	
dakarbazin	750	1.	à 3 týdny

Monoterapie: dakarbazin, doxorubicin, epirubicin, ifosfamid, gemcitabin.

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

Literatura:

1. Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study [abstract]. *Gynecol Oncol* 2012;125:771.
2. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2009;112:543-552.
3. Homesley HD, Filiaci V, Markman M, et al. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:526-531.

## 14. GESTAČNÍ TROFOBLASTICKÁ NEMOC (C58)

### 14.1 Chemoterapie jako součást léčby

Chemoterapie jako součást primární 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 D, metotrexát

#### 14.1.2 Režimy vysokého rizika:

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

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

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

NEPLATNÉ

## 15. ZHOUBNÉ NÁDORY KŮŽE (C43, C44)

### 15.1 Zhoubný melanom kůže (C43)

#### 15.1.1 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 (2B).** 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 (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) (2B).**

	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 úhrady Multiferonu dle SÚKL: léčba vysoce rizikových pacientů se stádiem IIB-III kožního melanomu po dvou počátečních cyklech dakarbazinem, u kterých není použití vysokodávkovaného rekombinantního interferonu vhodné.

#### 15.1.2 Neoadjuvantní léčba

Neoadjuvantní chemo či imunoterapie u melanomu není indikována.

#### 15.1.3 Paliativní léčba

Standardem léčby metastatického maligního melanomu se stává cílená léčba (vemurafenib, dabrafenib a trametinib u nemocných s mutací BRAF V600) a moderní imunoterapie (ipilimumab). Na rozdíl od cytotoxické chemoterapie bylo v randomizovaných klinických studiích u těchto léků prokázáno prodloužení přežití, a to v první i dalších liniích léčby.

Vemurafenib, dabrafenib a trametinib v monoterapii je registrován pro 1. a další linii systémové léčby.

Vemurafenib je dle SÚKL 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.

Dabrafenib a trametinib zatím nemají stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.

Ipilimumab má registraci pro 1. a další linii léčby. Úhrada ze zdravotního pojištění pro první linii léčby nebyla zatím stanovena.

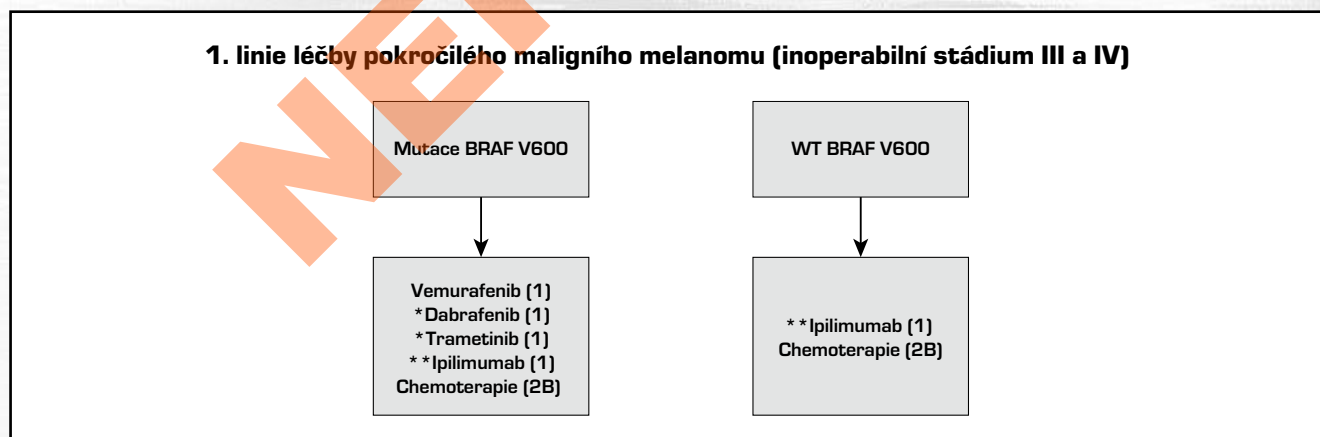
Ipilimumab je dle SÚKL hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění za těchto podmínek: Ipilimumab je v monoterapii indikován k léčbě pokročilého melanomu (neresekovatelného – stádia III nebo metastatického – stádia IV) u pacientů, kteří dostávali jedno nebo více léčiv ze skupiny chemoterapeutik 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.

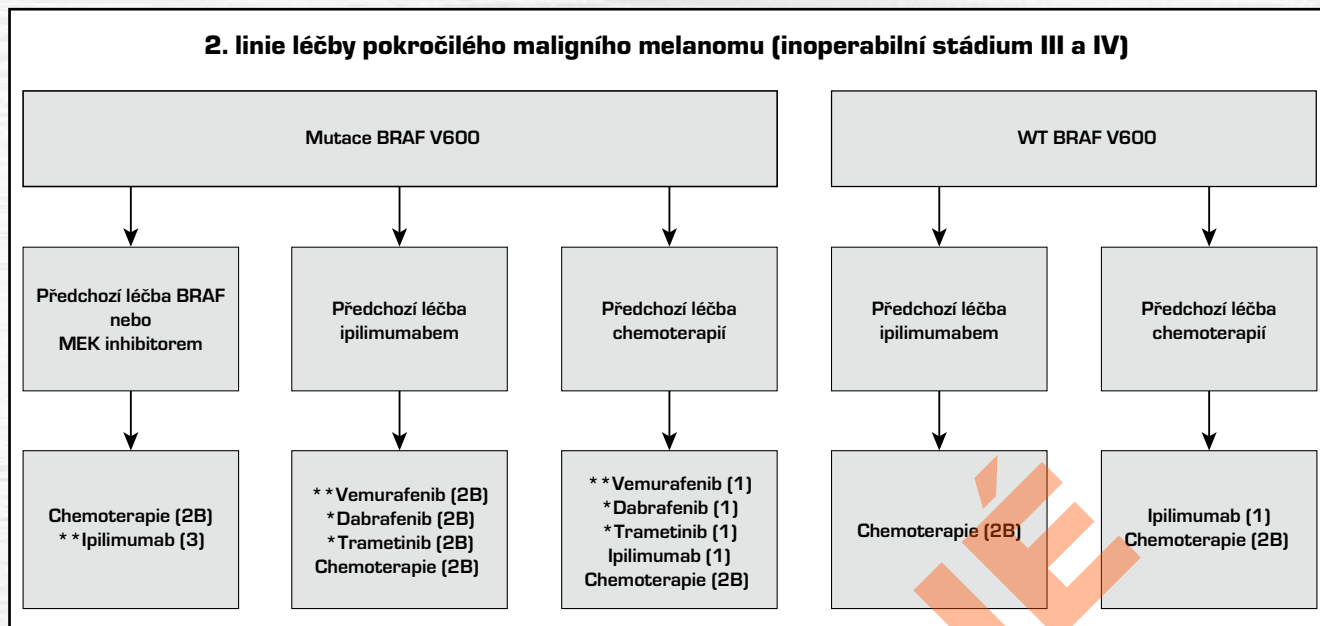
U pacientů, kteří nesplní indikační omezení úhrady pro vemurafenib nebo ipilimumab (viz. výše) je nadále indikována paliativní chemoterapie. Na rozdíl od předchozích preparátů jsou všechny režimy cytotoxické chemoterapie účinné jen omezeně a nebyl zde prokázán benefit v prodloužení celkového přežití.

#### 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.

#### Léčebné algoritmy u pokročilého maligního melanomu





\* O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 9. 2014 rozhodnuto.

\*\* O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo pro danou indikaci k 1. 9. 2014 rozhodnuto (indikační omezení úhrady dle SÚKL).

**Příklady léčebných paliativních schémat**

	dávka mg/m <sup>2</sup>	den aplikace	opakování cyklu
ipilimumab			
ipilimumab	3 mg/kg i.v. inf.	1.	à 3 týdny, 4x
vemurafenib			
vemurafenib	960 mg p.o.	2x denně	denně do progresu
*dabrafenib			
dabrafenib	150 mg p.o.	2x denně	denně do progresu
*trametinib			
trametinib	2 mg p. o.	1x denně	denně do progresu
<b>Vysokodávkovaný dakarbazin (HD DTIC)</b>			
DTIC	1200–1500	1.	à 4 týdny
nebo			
DTIC	1000	1.	à 3 týdny
CVD			
DDP	20	1.–4.	
VBL	1,5	1.–4.	
DTIC	800	1.	à 3 týdny

	dávka mg/m <sup>2</sup>	den aplikace	opakování cyklu
<b>kombinace BOLD</b>			
BLM	15 mg/den	1., 4.	
VCR	1,5 mg/den (max. 2 mg)	1., 5.	
CCNU	80	1.	
DTIC	200	1.–5.	à 4 týdny
<b>fotemustin</b>			
fotemustin	100	1., 8., 15.	4–5 týdnů interval bez terapie s následnou udržovací fází den 1., 22.

### 15.1.3.1 Vybrané informace k ipilimumabu

#### Indikace

Ipilimumab je indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých.

#### Kontraindikace

Přecitlivělost na složky přípravku.

#### Lékové interakce

Nebyly provedeny žádné studie.

#### Nežádoucí 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.

### 15.1.3.2 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, itrakonazol, 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.

### Nežádoucí 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 přerušování léčby jsou uvedeny v SPC.

### 15.1.3.3 Vybrané informace k dabrafenibu

#### Indikace

Dabrafenib je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací V600 genu BRAF.

#### Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

#### Lékové interakce

Dabrafenib je induktor enzymů a zvyšuje syntézu enzymů, které metabolizují léky včetně CYP3A4, CYP2C a CYP2B6 a může zvyšovat syntézu transportérů. Očekává se velký počet ovlivněných léčivých přípravků, i když rozsah interakcí se bude různit.

#### Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinky (s četností 15 % a více) hlášené v souvislosti s léčbou dabrafenibem byly hyperkeratóza, bolest hlavy, pyrexie, artralgie, únava, nauzea, papilom, alopecie, vyrážka a zvracení.

#### Dávkování

Doporučená dávka dabrafenibu je 150 mg (dvě 75mg tobolky) dvakrát denně (což odpovídá celkové denní dávce 300 mg). Dabrafenib je třeba užít nejméně 1 hodinu před jídlem nebo alespoň 2 hodiny po jídle a mezi jednotlivými dávkami je třeba ponechat interval přibližně 12 hodin. Pokud dojde k vynechání dávky, nemá se tato dávka užívat, pokud do další dávky zbývá méně než 6 hodin.

V léčbě se pokračuje dokud z ní má pacient prospěch nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita. Podrobné pokyny pro úpravu dávek nebo přerušování léčby jsou uvedeny v SPC.

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 9. 2014 rozhodnuto.**

#### 15.1.3.4. Vybrané informace k trametinibu

##### Indikace

Trametinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací V600 genu BRAF.

##### Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

##### Lékové interakce

Vzhledem k tomu, že trametinib je metabolizován především deacetylací za pomoci hydrolytických enzymů, je nepravděpodobné, že by jeho farmakokinetika byla ovlivněna jinými látkami přes metabolické interakce.

##### Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinky trametinibu ( $\geq 20\%$ ) zahrnovaly vyrážku, průjem, únavu, periferní edém, neaseu a dermatitis acneiform.

##### Dávkování

Doporučená dávka trametinibu je 2 mg jednou denně. V léčbě trametinibem je doporučeno pokračovat, dokud z ní má pacient prospěch, nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita.

Pacienti by měli užívat trametinib alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle, vzhledem k vlivu jídla na absorpci trametinibu.

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 9. 2014 rozhodnuto.**

#### Vybrané klinické studie u pokročilého maligního melanomu

preparát	Název studie	fáze	linie léčby	počet pacientů	design	RR (%)	PFS (měsíce)	OS (měsíce)	citace
vemurafenib	BRIM-2	II	2. a další	132	jednoramenná studie	53	6,8	15,9	6
vemurafenib	BRIM-3	III	1.	675	vem vs DTIC	48	6,9	13,6	7, 8
dabrafenib	BREAK-2	II	2. a další	76 (V600E) + 16 (V600K)	jednoramenná studie	59 13	6,3 4,5	13,1 12,9	9
dabrafenib	BREAK-3	III	1.	250	dabra vs DTIC	59	6,9	18,2	10
trametinib	METRIC	III	1. a 2.	322	tram vs DTIC nebo paclitaxel	22	4,8	NS	11
ipilimumab 10 mg/kg		III	1.	502	IPI + DTIC vs DTIC	15,2	NS	11,2	12
ipilimumab 3 mg/kg	MDX010-20	III	2. a další	676	ipilimumab vs ipilimumab + gp 100 vs gp 100	10,9	2,86	10,1	13

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, Suciú 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. 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.
7. 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.
8. McArthur GA, Chapman PB, Robert C et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):323-32.
9. Ascierto PA, Minor D, Ribas A, et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 10;31(26):3205-11.
10. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Jul 28;380(9839):358-65.
11. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2012;367(2):107-114.
12. 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.
13. 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.
14. Souhrn údajů o přípravku (SPC) Yervoy, Zelboraf, Tafinlar a Mekinist.

**15.2. Pokročilý bazocelulární karcinom (C44)****15.2.1 Lokálně pokročilý bazocelulární karcinom**

Lokálně pokročilý bazocelulární karcinom představují kožní léze, které nejsou vhodné k chirurgické léčbě (inoperabilní, opakovaně rekurentní, kde kurativní resekce není pravděpodobná nebo kde by chirurgické řešení vedlo k významné deformitě nebo morbiditě) a kde nebyla úspěšná radioterapie, nebo kde je tato léčba kontraindikovaná nebo nevhodná.

**15.2.2 Metastatický bazocelulární karcinom**

Metastatický bazocelulární karcinom je bazocelulární karcinom, který se rozšířil z kůže dále do jiných částí těla, včetně lymfatických uzlin, plic, kostí a/nebo vnitřních orgánů.

**15.2.3 Vybrané informace k vismodegibu****Indikace**

Přípravek Erivedge (vismodegib) je indikován k léčbě dospělých pacientů s:

- symptomatickým metastazujícím bazocelulárním karcinomem,
- lokálně pokročilým bazocelulárním karcinomem, který není vhodný k chirurgické léčbě nebo radioterapii.

**Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- Těhotné nebo kojící ženy.
- Ženy ve fertilním věku, které nesplňují požadavky Programu prevence početí (Erivedge Pregnancy Prevention Programme).

**Lékové interakce**

Léčivé přípravky, které ovlivňují pH horní části gastrointestinálního traktu (např. inhibitory protonové pumpy, antagonisty H<sub>2</sub>-receptorů a antacida), mohou ovlivňovat rozpustnost vismodegibu a snižovat jeho bio-

logickou dostupnost. Žádné formální klinické studie hodnotící vliv přípravků ovlivňujících žaludeční pH na systémovou expozici vismodegibu však zatím nebyly provedeny.

Studie in vitro naznačují, že vismodegib je substrátem efluxního transportéru pro P-glykoprotein a enzymů CYP2C9 a CYP3A4, které metabolizují lék. Pokud se vismodegib podává společně s léčivými přípravky, které inhibují P-glykoprotein (např. klaritromycin, erytromycin, azitromycin, verapamil, cyklosporin), CYP2C9 (amiodaron, flukonazol, mikonazol nebo oxandrolon) nebo CYP3A4 (boceprevir, klaritromycin, konivaptan, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sachinavir, telaprevir, telitromycin nebo vorikonazol) může dojít ke zvýšení systémové expozice vismodegibu a častějšímu výskytu nežádoucích příhod. Podobně, pokud je vismodegib podáván společně s induktory CYP (avasimib, rifampin, karbamazepin, fenytoin, třezalka tečkovaná (St. John's wort), může být expozice vismodegibu snížena.

### Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinky, které se objevily u  $\geq 30\%$  pacientů, byly svalové spasmy, alopecie, dysgeuzie, pokles tělesné hmotnosti, únava a nauzea.

### Dávkování

Doporučená dávka je jedna 150mg tobolka jednou denně. Léčba do progresu onemocnění nebo výskytu nepřijatelné toxicity.

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 9. 2014 rozhodnuto.**

### Literatura

1. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2171-2179.
2. Souhrn údajů o přípravku (SPC) Erivedge.

## 16. ZHOUBNÝ NOVOTVAR LEDVINY (C64)

### 16.1 Léčba lokalizovaného onemocnění

Základem je léčba chirurgická. U pacientů s T1 nádorem preferujeme ledvinu šetřící výkony, především u nádorů do 4 cm ve vhodné anatomické lokalizaci, u ostatních radikální nefrektomie. Přístupy otevřený, laparoskopický či robotický jsou srovnatelné. Podle situace preference miniinvazivního přístupu. U nádorů malého objemu (small renal mass) u pacientů s kratší předpokládanou dobou života je možné sledování nebo miniinvazivní postupy, např. RFA.

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.

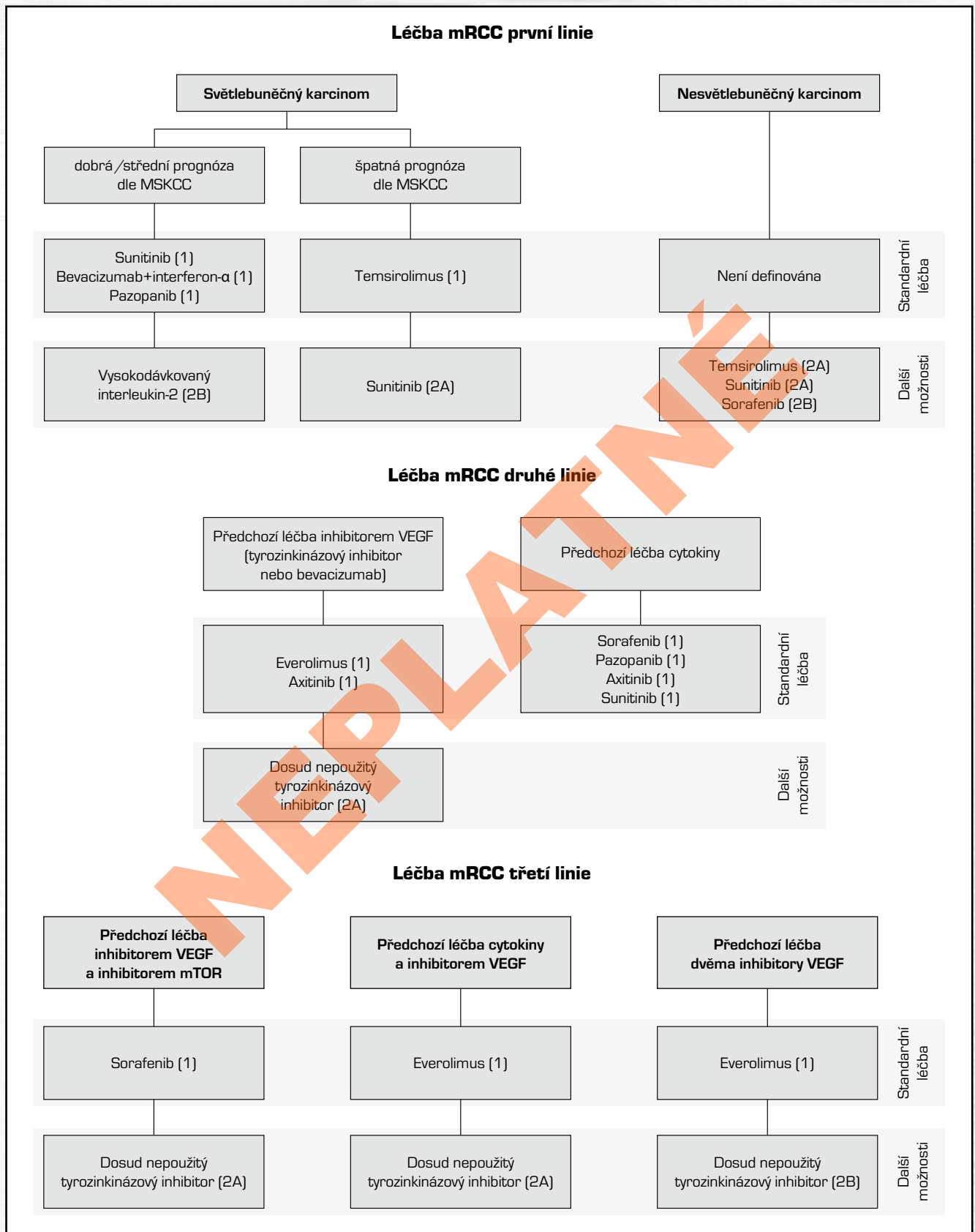
#### 16.2.2 Systémová léčba metastazujícího karcinomu ledviny

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 schématům**

- 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).
- Několik studií ukázalo, že na základě PFS v první linii léčby nelze předpovídat PFS na 2. linii terapie. Po předchozí léčbě některým z inhibitorů VEGF receptoru (VEGFRI) se doporučuje everolimus (1) či axitinib (1), u nichž byly pro tuto indikaci provedené úspěšné studie.
- Na základě dostupných údajů nelze upřednostnit sekvenci VEGFRI-mTOR-VEGFRI nebo VEGFRI-VEGFRI-mTOR. Rozhodování o nasazení léků se řídí komorbiditami daného nemocného a profilem toxicity léčby, který je odlišný pro inhibitory mTOR a TKI. U inhibitorů mTOR je potřeba vzít v úvahu vyšší výskyt hyperglykémie, hyperlipidémie, poškození plicních funkcí a imunosuprese, u TKI hypertenzi, průjem, mukositu, kožní toxicitu a kardiovaskulární příhody.
- U sarkomatoidního typu RCC lze zvážit chemoterapii v režimech jako pro sarkomy měkkých tkání (viz příslušná kapitola Modré knihy)(2B). Srovnání chemoterapie s cílenou léčbou u těchto pacientů nicméně nebylo provedeno.
- U nemocných s indolentním průběhem onemocnění je možné sledování bez systémové protinádorové léčby (2B).
- Počet linií léčby mRCC by neměl být limitován jinak než stavem nemocného a dostupností léků (2A). Vyšší počet použitých linií pozitivně koreloval v retrospektivních studiích s celkovým přežitím pacientů.

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 iniciálních dávek interferonu alfa na 6, popřípadě 3 MIU s. c. 3× týdně v kombinaci s bevacizumabem během léčby nevedlo ke zhoršení efektivity kombinace, ale vedlo ke snížení výskytu nežádoucích účinků spojených s léčbou.

**16.2.3.2 Aplikace inhibitorů tyrozinkináz: sunitinib, sorafenib, pazopanib a axitinib**

Léčba pokročilého či metastatického renálního karcinomu po selhání či intoleranci imunoterapie interferonem alfa či interleukinem 2 u pacientů s PS 0-1. Sunitinib, sorafenib, pazopanib a axitinib 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. Axitinib je indikován jen ve 2. linii léčby (po selhání cytokinů nebo sunitinibu).

Sunitinib je podáván v dávce 50 mg/den, den 1–28 v 6 týdenním cyklu, sorafenib v dávce 400 mg, 2x denně, kontinuálně, pazopanib v dávce 800 mg/den kontinuálně, úvodní dávka axitinibu je 5 mg 2x denně. Při dobré snášenlivosti může být dávka postupně zvýšena (pokud není krevní tlak pacienta >150/90 mmHg nebo pokud není pacient léčen antihypertenzními léky) na 7 mg 2x denně nebo na maximální dávku 10 mg 2x denně, 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 nesvětlebunčným 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. 1x 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 (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
axitinib	5 mg (dle tolerance navýšení na 10 mg)	2x denně	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 nebo toxicity 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 redukcí 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**

Bevacizumab je hrazen:

1. K léčbě pacientů se stavem výkonnosti (dle ECOG) 0–1 s metastatickým karcinomem tlustého střeva nebo rekta v první a druhé linii léčby v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Ve druhé linii mohou být léčeni pacienti bez ohledu na předléčení bevacizumabem. V případě odpovědi na léčbu u primárně metastatického onemocnění a následném operačním výkonu (resekce), lze v léčbě bevacizumabem pokračovat, podání bevacizumabu však musí být přerušeno nejpozději 6 týdnů před provedením zákroku a znovu zahájeno nejdříve 6 týdnů po zákroku.
2. V 1. linii léčby u pacientů s diagnózou metastatického karcinomu prsu v kombinaci s paklitaxelem, kteří jsou HER2 negativní.
3. V 1. linii léčby pacientů s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic jiného typu než predominantně dlaždicobuněčného v kombinaci s režimem obsahujícím platinu.
4. 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. Pro indikace uvedené v bodech 1–4 platí, že pokud je z důvodu toxicity nutno přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je možno pokračovat v léčbě bevacizumabem, pokud je podávání bevacizumabu samotného dobře snášeno. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progresu či při netoleranci léčby bevacizumabem.
5. Bevacizumab je hrazen v 1. linii léčby dospělých pacientů s pokročilým karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice (stádium IV dle FIGO nebo stádium III u neoperovaných pacientů nebo stádium III s většinou 1,0 cm residuem po operaci) v dávce 7,5 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem až po 6 léčebných cyklech, a následně se pokračuje v samostatné léčbě bevacizumabem.

Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progresu, či při netoleranci léčby bevacizumabem, nejdéle po 12 měsících (18 cyklech) léčby, dle toho, co nastane dříve.

Pro všechny výše uvedené indikace platí následující doporučení:

pacienti léčení bevacizumabem nesmí být dle platného SPC kontraindikováni a zároveň musí splňovat doporučení zmíněná v části „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“ SPC Avastin.

### 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, hypertermie 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 tolerance se mohou provádět úpravy dávky v přírůstcích po 12,5 mg. Denní dávka by neměla překročit 87,5 mg ani by neměla klesnout pod 37,5 mg. Sunitinib může, ale nemusí být užíván s jídlem.

#### Aktuální indikace stanovená dle SUKL

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 progresivní onemocnění. Nežádoucí účinky stupně 4 (závažná toxicita) jsou indikací k přerušování 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 předchozí 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 200 mg 2× denně ve stejném denním čase (800 mg denní dávka) bez jídla nebo s nízkotučným jídlem.

**Aktuální indikace stanovená dle SUKL**

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 progresu 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 započítáním léčby a datem diagnózy,
- dva a více metastaticky postižené orgány,
- Karnofsky index menší než 80,
- sérové kalcium > 2,5 mmol/l,
- hemoglobin pod dolní hranicí normy,
- LDH > 1,5 násobek horní hranice normy.

**Kontraindikace**

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

**Lékové interakce**

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

**Nežádoucí účinky**

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

**Dávkování**

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

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

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

**Aktuální indikace stanovená dle SUKL**

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 nepříjemné známky toxicity. Dávkování everolimu může být sníženo, nebo může být léčba dočasně přerušena (např. na jeden týden) s následným znovuzahájením dávkou 5 mg denně. Jestliže je nutné dávku snížit, doporučovaná dávka je 5 mg denně.

#### Aktuální indikace stanovená dle SUKL

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.

#### Léková interakce

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

#### Nežádoucí účinky

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

#### Dávkování

Doporučená dávka přípravku pazopanib je 800 mg denně perorálně v jedné denní dávce, nalačno, alespoň jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle. Zvyšování dávky se nedoporučuje. Léčba by měla pokračovat

tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví nepřijatelné známky toxicity. Dávkování může být sníženo, nebo může být léčba dočasně přerušena (např. na jeden týden) s následným znovuzahájením dávkou 200 mg denně a postupným zvyšováním o 200 mg podle individuální tolerance pacienta.

#### **Aktuální indikace stanovená dle SUKL**

Pazopanib je hrazen k léčbě pacientů s pokročilým nemetastatickým nebo metastatickým karcinomem ledvin:

1. V první linii u nemetastatického karcinomu ledviny T4, N0–1, M 0 inoperabilního či s ponechaným pooperačním nádorovým reziduem nebo u metastatického karcinomu ledviny s jakýmkoliv T i N a M 1. 2.
2. Ve druhé linii po selhání cytokinů. Pacienti musejí být ve výkonnostním stavu ECOG 0–1, bez CNS metastáz, mají nízké až střední riziko dle MSKCC kritérií. Kontrola léčby se provádí jakoukoli dostupnou zobrazovací technikou v tříměsíčních intervalech. Léčba je u obou linií hrazena do progresu onemocnění.

#### **16.3.7 Axitinib v léčbě karcinomu ledviny**

##### **Indikace dle SPC**

Axitinib je určen k léčbě dospělých pacientů s pokročilým renálním karcinomem (RCC) po selhání předchozí léčby sunitinibem nebo cytokiny.

##### **Kontraindikace**

Přecitlivělost na složky přípravku.

##### **Lékové interakce**

Současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4/5, jako je ketokonazol, může zvýšit koncentrace axitinibu v plazmě. Současné podávání se silnými induktory CYP3A4, jako je rifampicin, může snížit koncentrace axitinibu v plazmě.

##### **Nežádoucí účinky**

Nejvýznamnější závažné nežádoucí účinky: arteriální tromboembolické příhody, venózní tromboembolické příhody, krvácení (včetně gastrointestinálního krvácení, krvácení do mozku a hemoptýzy), gastrointestinální perforace a tvorba píštělí, hypertenzní krize, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie. Nejčastější (>20%) nežádoucí účinky: průjem, hypertenze, únava, dysfonie, nauzea, snížená chuť k jídlu, syndrom palmární-plantární erytrodysestezie.

##### **Dávkování**

Doporučená úvodní dávka je 5 mg 2× denně. Při dobré snášenlivosti může být dávka postupně zvýšena (pokud není krevní tlak pacienta >150/90 mmHg nebo pokud není pacient léčen antihypertenzními léky) na 7 mg 2× denně nebo na maximální dávku 10 mg 2× denně. Léčba některých nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné nebo trvalé vysazení a/nebo snížení dávky axitinibu. Dávka může být snížena na 3 mg 2× denně a dále na 2 mg 2× denně. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud se nevyskytne netolerovatelná toxicita, kterou nelze zvládnout souběžně podávanými léčivými přípravky nebo úpravou dávky.

Podrobné pokyny pro úpravu dávek nebo přerušování léčby jsou uvedeny v SPC.

#### **Aktuální indikace stanovená dle SUKL**

Axitinib je ve druhé linii terapie pokročilého karcinomu ledviny indikován pro léčbu pacientů, u kterých při předcházející léčbě sunitinibem došlo k progresi onemocnění. Pacienti musí být ve výkonnostním stavu ECOG 0–1, bez CNS metastáz. Léčivý přípravek je podáván do progresu onemocnění dle RECIST kritérií.

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

preparát	dávkování	studie/fáze	n pacientů	linie mRCC	design	RR + SD biol (%)	RR + SD IFN (%)	PFS nebo TTP (měs)	OS (měs)	rizikové skupiny
<b>Sunitinib</b>	intermit 4/2 1 x D p.o.	Motzer/III f	750 pac.	1. linie	Su vs IFN	47 (+40)	12 (+54)	11 vs 5 (IFN)	26,4 vs 21,8 (IFN)	nízké, střední, vysoké
<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>Bevacizumab</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 vysokorizikovní	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 (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, 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, 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 (Nex+INF)	nebylo dosaženo (Nex), 27 (Nex+INF)	nízké
<b>Sorafenib</b>	2 x D p.o.	Procopio/II f	128 pac.	N/A	Nex vs Nex + IL2	N/A	N/A	7 (28T) vs 8,3 (33 T, Nex+IL-2)	N/A	N/A
<b>Pazopanib</b>	800	III.	435	1.1 + 2.1 po cytokinech	pazo vs plac	30 + 38	plac 3 + 41	celková populace 9,2 vs 4,2 (plac) nepředléčení 11,1 vs 2,8 (plac) po cytokinech 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 p<0,001

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

Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu ledvin 2. linie

preparát	studie/fáze	n pacientů	linie mRCC	design	RR + SD zk.l. (%)	RR + SD plac. (%)	PFS (měs)	OS (měs)
<b>Sunitinib</b>	Motzer 2 studie/f. II	168	2. linie po cytokinech	poolovaná analýza 2 studií	pool. anal. 45 + 32	-	pool. anal. 8,4	pool. anal. 20 měs
<b>Sunitinib</b>	f II	105	2. linie po cytokinech	jednoramenná	49 + 28	-	8,8	24 měs
<b>Sunitinib</b>	f II	63	2. linie po cytokinech	jednoramenná	40 + 27	-	8,7	16,4 měs
<b>Sorafenib</b>	TARGET-1 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. I + 2. I po cytokinech	pazo vs plac	30 + 38	plac 3 + 41	9,2 vs 4,2 měs	22,9 vs 20,5
<b>Axitinib</b>	III.	723	2. I po cytokinech a sunitinibu	axitinib vs sorafenib	19 + 50	9 + 54 (sorafenib)	8,3 vs 5,7	20,1 vs 19,2

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

Literatura:

1. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, 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 randomized, double-blind phase III trial. AVOREN Trial investigators. Lancet. 2007 Dec 22;370(9605):2103-11. 2. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol. 2010 May 1;28(13):2137-43. 3. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, George DJ, Rini BI. Activity of 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. 4. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Merchan JR, Wilding G, Ginsberg MS, Bacik J, Kim ST, Baum CM, Michaelson MD. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA. 2006 Jun 7;295(21):2516-24. 5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, 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. 6. 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. 7. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. Global ARCC Trial. N Engl J Med. 2007 May 31;356(22):2271-81. 8. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, 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. Epub 2010 Jan 25. 9. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. TARGET Study Group. N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):125-34. 10. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, Negrier S, Lafertiere 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):1289-9. Epub 2009 Jan 26. Erratum in: J Clin Oncol. 2009 May 1;27(13):2305. 11. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, Dutcher JP, Knox JJ, Miller WH Jr, Hainsworth JD, Henderson CA, George JR, Hajdenberg J, Kindwall-Keller TL, Ernstoff MS, Drabkin HA, Curti BD, Chu L, Ryan CW, Hotte SJ, Xia C, Cupit L, Bukowski RM; ARCCS Study Investigators. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. Cancer. 2010 Mar 1;116(5):1272-80. 12. Beck J, Bajetta E, Escudier B, Negrier S, Keilholz U, Szczylik C, et al. A large open-label, non-comparative, phase III study of the multi-targeted kinase inhibitor Sorafenib in European patients with advanced renal cell carcinoma. European Journal of Cancer Suppl 2007; 5:300 (abstract 4506). 13. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. RECORD-1 Study Group. Lancet. 2008 Aug 9;372(9637):449-56. 14. Robert Motzer, studie COMPARZ, ESMO 2012. 15. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Oudard S, Gore ME, Tarazi J, Hariharan S, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Rini BI. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomized phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 May; 14 (6): 552-62.

## 17. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOČOVÉHO MĚCHÝŘE (C67)

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

#### 17.1.1

Základem léčby je transuretrální resekce (TUR).

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

Používaná cytostatika: mitomycin-C, epirubicin.

#### 17.1.2

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

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

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

#### 17.1.3

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

#### Konkrétní postup:

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

#### Používaná cytostatika:

mitomycin-C, epirubicin

Schéma: 4 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 měsících,

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

## 17.2 Stadium 0is (TisN0M0)

Intravezikální instilace BCG vakcínou\*.

Schéma: indukční fáze: 6 instilací v týdenních intervalech

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

\* BCG vakcína není v současné době dlouhodobě dostupná v ČR, neregistrovaný léčivý přípravek společnosti MEDAC je k dispozici v rámci specifického léčebného programu po schválení revizním lékařem.

## 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. V současnosti je neoadjuvantní systémová chemoterapie preferována před adjuvantní.

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 3 týdny + 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 (preference).

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. Schéma MVAC je pro svoji toxicitu považováno za obsolentní. 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. Po vyčerpání efektu první linie má data ze studie fáze III pouze vinflunin.

**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/cisplatina</b>			
gemcitabin	1000	1., 8.	
cisplatina	70	2.	à 3 týdny
<b>gemcitabin/karboplatina</b>			
gemcitabin	1000	1., 8.	
CBDCA	AUC 5–6		za 4 hod. po aplikaci gemcitabinu à 3 týdny

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

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

	dávka (mg/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>			
**vinflunin	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
<i>přešetření po 3 cyklech, pokud PD, pak ukončit</i>			
<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. 9. 2014 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 menší nebo roven 1, b) neprodělali neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapii, c) nebyli léčeni více než jednou linií chemoterapie. Léčba je hrazena do progresu základního onemocnění.

Literatura:

- 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.
- NCCN Guidelines v.1.2014, Bladder Cancer.
- 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.
- 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.
- 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.
- Soto Parra H, Cavina R, Latteri F, et al., Three-week versus four-week schedule of cisplatin and gemcitabine: results of a randomized phase I study. *Annals of Oncology* 2002; 13 (7): 1080-6.

## 18. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VARLETE (C62)

Základem léčby je chirurgická léčba, tedy radikální orchiektomie, u indikovaných pacientů ve výjimečných případech s T1 tumorem je možné provedení testes šetrícího výkonu.

### 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 (surveillance) – doporučeno pro nádory pT1 a pT2 (preferováno).
- 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! Vhodná kontrola nádorových markerů před léčbou.

#### 18.1.3 Stadium IIA

- Orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ipsilaterálních iliackých uzlin (preferováno).
- Orchiektomie a kurativní chemoterapie – 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 (preferováno).

#### 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. (6 týdnů týdnů po CHT – pro snížení četnosti falešně pozitivních výsledků po chemoterapii)
    - PET scan negativní – sledování.
    - PET scan pozitivní – RPLND nebo metastazektomie nebo vícečetné biopsie a salvage chemoterapie (viz. níže neseminomy) nebo kurativní RT (radioterapie).
  - PET není k dispozici
    - 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 II–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) Orchiektomie a následně přísné sledování (surveillance) – možnost pro low risk nádory (pT1, absence vaskulární invaze), podmínkou je spolupracující pacient.
- b) Orchiektomie a adjuvantní chemoterapie – 2 cykly BEP, pro pT2-4, dále pro pacienty nevhodné nebo odmítající surveillance, v Evropě přednost před RPLND (kromě teratomů varlete).
- c) Orchiektomie a primární nerve-sparing retroperitoneální lymfadenektomie (RPLND), následně při pN0 – sledování, pN1 – chemoterapie (2xBEP nebo 2xEP), sledování jen při záchytu zralého teratomu.

Cca 20–30% pac. s klinickým stadiem IA a IB má subklinickou diseminaci (až 30 % pac. má pozitivní lymfatické uzliny při primární RPLND). Při přítomnosti vaskulární invaze (lymfatické či venosní) je riziko diseminace až 50 %.

Cca 10 % pac. s pN0 po primární nerve-sparing RPLND zrelabuje ve vzdálených místech.

**18.2.2 Stadium IS**

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

**18.2.3 Stadium IIA a IIB**

- 1) negativní TM (po OE) – CHT má v Evropě přednost před primární nerve-sparing RPLND (kromě teratomů varlete)
  - a) kurativní CHT – 3xBEP nebo 4xEP (při KI bleomycinu)
    - po CHT při negativních TM a bez rezidua na CT – sledovat, při reziduu na CT – RPLND (nad 1 cm).
  - 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 2xVeIP nebo 2xTIP),
- c) inkompletní odpověď (PD – progrese nemoci, SD – stabilizace nemoci, chirurgicky neřešitelné PR – parciální remise nebo pozitivní TM) – indikace k salvage Th.

**Indikace retroperitoneální lymfadenektomie a/nebo metastazektomie**

- operabilní zbytkový nádor nebo lymfadenopatie při normálních nebo stabilních markerech

U neseminomů je indikací k resekci reziduální tumor jakékoli velikosti – riziko teratomu je zvýšeno již u lézí větších než 1 cm. Negativita PET nevyklučuje 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 (Masařkův onkologický ústav v Brně a Fakultní Thomayerova nemocnice v Praze).

**18.2.5.1 Konvenční chemoterapie 2. linie**

- VelP × 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 (VelP, 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
<b>VeIP (2. linie)</b>				
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
<b>TIP (2. linie)</b>				
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
<b>CBDCA (seminomy st. IA a IB)</b>				
karboplatina	AUC 7 (1–2 série)	i.v.	1.	à 3 týdny

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

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

**Paklitaxel, gemcitabin ani 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 (vysoce paliativní)

Literatura:

1. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997;337:242-253.
7. Jones RH, Vasey PA. Part I: Testicular cancer management of early disease. *The Lancet Oncology* 2003a;4(12):730-737.
2. Gospodarowicz M, Sturgeon JFG, Jewitt MAS. Early stage and advanced seminoma: Role of radiation therapy, surgery, and chemotherapy. *Semin Oncol* 1998;25:160-173.
3. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, et al. Management of residual mass in advanced seminoma: Results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1998;14:454-460.
4. Hoskin P, Dilly S, Easton D et al. Prognostic factors in stage I non-seminomatous germ-cell testicular tumors managed by orchiectomy and surveillance: Implications for adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1031-1036.
5. Sheinfeld J, Herr H. Role of surgery in management of germ-cell tumors. *Semin Oncol* 1998;25:203-209.
6. Foster R, Bihle R. Current status of retroperitoneal lymph node dissection and testicular cancer: When to operate. *Cancer control* 2002;9(4):277-83.
7. International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International germ-cell consensus classification: A prognostic factorbased staging system for metastatic germ-cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603.
8. Oldenburg J et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(17):3310-3317.
9. Jones RH, Vasey PA. Part I: Testicular cancer management of early disease. *The Lancet Oncology* 2003b;4(12): 738-47.
10. Toner GC, Motzer RJ. Poor prognosis germ-cell tumors: Current status and future directions. *Semin Oncol* 1998;25:194-202.
11. McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF et al. Ifosfamide + cisplatin regimens as first-line salvage therapy in germ-cell tumors: Response and survival (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;14:250.
12. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germcell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-2504.
13. Beyer J, Kramer A, Mandanas R et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ-cell tumors: A multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1996;14:2638-2645.
14. Rick O, Kollmannsberger C, Hartmann JT, et al. The role of high-dose chemotherapy in relapsed germ cell tumors. *World J Urol (Germany)*, Apr 2004;22(1) p25-32.
15. Kollmannsberger Ch., Nichols C., Bokemyer C., Recent advances in management of patients with platinum-refractory testicular germ cell tumors, *Cancer* 2006;106:1217-26.
16. Hinton S., Catalano Pj, Einhorn L., Phase II trial of paklitaxel and gemcitabine in refractory germ cell tumors, *J Clin Oncol* 2001;20:1859-1963.
17. Kollmannsberger C., Beyer J., Liersch R et al, Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer:A study of the German Testicular Cancer Study Group, *J Clin Oncol*. 2004; 22:108-114.
18. Pectasides D., Pectasides M., Farmakis D et al., Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:493-497.
19. Oliver RT, Mason M, Mead GM et al, Radiotherapy versus single dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma, a randomized trial, *Lancet* 2005;366:293-300.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, *Testicular Cancer* v. 1. 2014.
21. European Association of Urology (EAU), *Guidelines on Testicular Cancer* 2011.
22. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, Laguna MP, Horwich A, Fizazi K, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Testicular seminoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009 May; 20 Suppl 4: 83-8.
23. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, Laguna MP, Horwich A, Fizazi K, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Testicular non-seminoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009 May; 20 Suppl 4: 89-96.

## 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), trvalá intersticiální brachyterapie je od 1. 1. 2014 hrazena z v. z. p.
- 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 prolongovaná na 18 měsíců (event. 3 roky),

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

##### 4. androgenní deprivace pacientů s vyšší hodnotou PSA (primárně monoterapie – LHRH analogy/antagonisté 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 mg, v případě pN1 LHRH analoga/antagonisté 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 vysoce rizikových 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 nadir po radioterapii.

Zvažované možnosti léčby:

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

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

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

- 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),
- estrogény – nejsou dostupné v ČR.

Po selhání II. linie hormonální léčby nutno zvážit existenci kastračně rezistentní formy onemocnění.

**19.4 Léčba metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty (CRPC)**

Kastračně rezistentní karcinom prostaty je definován kastračními hladinami testosteronu (< 50 ng/ml nebo 1,7 nmol/l) a jedním z následujících kritérií:

- Biochemická progresa: tři následné vzestupy PSA v odstupu jednoho týdne; výsledné zvýšení PSA je 2x o 50 % nad nadir (při PSA > 2 ng/mL), a to minimálně 4 týdny po vysazení flutamidu či cyproteronacetátu nebo 6 týdnů po vysazení bicalutamidu

nebo

- Radiologická progresa: výskyt dvou nebo více kostních lézí nebo progresa v měkkých tkáních podle RECIST U všech nemocných je indikováno zajištění kastračních hladin LHRH analogy nebo chirurgickou kastrací.(1)

**Léčba u asymptomatických či mírně symptomatických metastatických onemocnění (mCRPC):**

- sledování (1),
- prevence SRE (1),
- abirateron + prednison (1).

**Léčba u symptomatických metastatických onemocnění (mCRPC):**

- chemoterapie docetaxel + prednison ve třítydenním režimu, u které bylo prokázáno prodloužení celkového přežití a paliativní efekt ve srovnání s chemoterapií mitoxantron + prednison (1),
- Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz), u kterého bylo prokázáno prodloužení celkového přežití ve srovnání s placebem (1).

**Následná léčba:**

Pro pacienty ECOG 0-2 předlžené režimem obsahujícím docetaxel:

- chemoterapie kabazitaxel + prednison (1),
- inhibitor androgenní biosyntézy abirateron acetát + prednison (1),
- inhibitor signalizace androgenních receptorů enzalutamid (1),
- radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz).

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

V případě kabazitaxelu bylo provedeno srovnání s režimem mitoxantron + prednison, u abirateron acetátu, enzalutamidu a radia-223 s placebem.

Z jiných dříve uváděných možností následné léčby pro pacienty ECOG 1-2 není mitoxantron (v kombinaci mitoxantron + prednison) k dispozici, navíc se tato kombinace ukázala v prospektivní randomizované studii jako méně účinná než kabazitaxel. Vinorelbin v této indikaci nemá úhradu. Použití docetaxelu (docetaxel retreatment) a estramustinu v této indikaci není ověřeno na základě prospektivních dat, je založeno převážně na retrospektivních datech, která jsou v řadě aspektů inkonsistentní (3). Vzhledem k dostupnosti léčebných postupů po selhání docetaxelu, které jsou podpořeny daty randomizovaných studií (kabazitaxel, abirateron, enzalutamid nebo radium-223), je další používání retreatment docetaxelu a estramustinu v této situaci obhajitelné pouze v případě nedostupnosti nebo vyčerpání jiných léčebných možností.

Standardní léčebný postup po selhání kabazitaxelu, abirateronu a enzalutamidu není definován.

*Poznámka: Nutno respektovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanovené SUKL. <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.ph>.*

**19.5 Léčba kostního postižení**

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

- bisfosfonáty (zoledronát, klodronát),
- denosumab.

U metastatického karcinomu prostaty byl prokázán vliv na přežití u klodronátu, na oddálení kostních komplikací u zoledronátu a denosumabu. Ve studii fáze III prokázal denosumab v přímém srovnání se zoledronátem superioritu, když vedl ke snížení rizika vzniku první i následných kostních komplikací. K paliativnímu ošetření kostních metastáz je možné použít zevní záření postiženého místa.

Při algickém syndromu při kostním postižení je možno zvážit podání  $\beta$ -emitérů záření (radionuklidů  $^{153}\text{sa}$ -marium nebo  $^{89}\text{str}$ oncium).

Z  $\alpha$ -emitérů je k dispozici radium-223. Je indikován u pacientů se symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz. Radium-223 prokázalo ve srovnání s placebem zlepšit i celkové přežití a oddálit závažné kostní příhody. (1)

## 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.	
triprorelin	11,25 mg	i.m.	
<b>LHRH antagonisté</b>			
degarelix	240 mg iniciálně, 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
enzalutamid	160 mg	p.o.	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
radium-223	50 kBq/kg**	i.v.	à 4 týdny

\* preferovány jsou 3 měsíční formy

\*\* celkem 6 injekcí

**Komentář k léčebným schématům**

Uvedená doporučení jsou založena na nejnovějších medicínských poznatcích a nemusí se vždy shodovat s pravidly úhrady léku od plátce péče.

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.

**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. Alpha Emitter radium-223 and Survival in Metastatic prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–23.
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. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS et al: Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol.* 2014 Mar 6. doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.056. [Epub ahead of print.]
13. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *NEJM* 2012; 367(13):1187–97. DOI 10.1056/NEJMoa1207506.
14. C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich et al: Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer, *N Engl J Med* 2013; 369:213-223 July 18, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.

**19.6 Vybrané informace k léčbě CRPC****19.6.1 Enzalutamid v léčbě CRPC****Indikace podle SPC**

Přípravek Xtandi je indikován k léčbě dospělých mužů s metastatickým kastracně rezistentním karcinomem prostaty, u jejichž onemocnění došlo k progresi při nebo po léčbě docetaxelem.

**Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku.

**Interakce**

Během léčby enzalutamidem je třeba se vyhnout silným inhibitorům (např. gemfibrozil) nebo induktorům (např. rifampicin) CYP2C8, nebo je používat s opatrností. Pokud pacientům musí být současně podáván silný inhibitor CYP2C8, má být dávka enzalutamidu snížena na 80 mg jednou denně. Při podávání Xtandi současně s inhibitory nebo induktory CYP3A4 není nutná žádná úprava dávky. Může být indukován také transportní protein P-gp a pravděpodobně i jiné transportéry, např. multirezistentní protein 2 (MRP2), protein rezistence karcinomu prsu (BCRP) a polypeptidový transportér organických aniontů 1B1 (OATP1B1). Studie in vivo ukázaly, že enzalutamid je silný induktor CYP3A4 a středně silný induktor CYP2C9 a CYP2C19, UGT1A1 mohou být indukovány také. U pacientů užívajících léčivé přípravky, které jsou substráty CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 nebo UGT1A1 by měla být hodnocena případná ztráta farmakologických účinků (nebo zvýšení účinků v případech, kdy dochází k tvorbě aktivních metabolitů).

**Nežádoucí účinky**

K epileptickému záchvatu došlo u 0,8 % pacientů, kteří dostávali enzalutamid. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly návaly horka a bolest hlavy.

**Dávkování**

Doporučená dávka je 160 mg enzalutamidu (čtyři 40 mg tobolky) jako jedna denní perorální dávka bez závislosti na podané stravě. Nastavení medikace je vhodné po 24 hodinách a užívat v pravidelnou dobu.

**19.6.2 Abirateron v léčbě CRPC****Indikace podle SPC**

Přípravek Zytiga je indikován spolu s prednisonem nebo prednisolonem:

- k léčbě metastazujícího karcinomu prostaty rezistentního na kastraci u dospělých mužů, kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatictí po selhání androgenní deprivace léčby a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována (o této indikaci není rozhodnuto o úhradě z v.z.p.),
- k léčbě metastazujícího karcinomu prostaty rezistentního na kastraci u dospělých mužů, jejichž onemocnění progredovalo při chemoterapeutickém režimu založeném na docetaxelu nebo po něm.

**Indikační omezení úhrady**

Abirateron acetát v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem je hrazen v terapii druhé linie metastazujícího kastročně rezistentního karcinomu prostaty pacientům se stavem výkonnosti ECOG 0-1 dříve léčeným režimem obsahujícím docetaxel, u kterých došlo k progresi onemocnění v průběhu terapie docetaxelem v první linii či do 3 měsíců od jejího ukončení. V terapii druhé linie je abirateron acetát rovněž hrazen pacientům, u kterých není možné v terapii druhé linie použít taxany (zejména z důvodu jejich nežádoucích účinků). Zdůvodnění musí být uvedeno v dokumentaci pacienta. Léčba je hrazena pouze do progresse onemocnění.

**Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět. Závažná porucha jater (Child-Pugh třídy C).

**Interakce**

Přípravek Zytiga je inhibítoem jaterního enzymu CYP2C8 metabolizujícího léčivé přípravky. Mezi léčivé přípravky metabolizované CYP2C8 patří například paklitaxel a repaglinid. Současně je Zytiga substrátem CYP3A4. Během léčby je nutno se podávání silných inhibitorů nebo induktorů CYP3A4 vyvarovat nebo je používat s opatrností. Opatrnost je nutná při současném podávání s léčivými přípravky aktivovanými nebo metabolizovanými CYP2D6, je nutno zvážit snížení dávek léčivých přípravků metabolizovaných CYP2D6 s úzkou terapeutickou šíří.

**Nežádoucí účinky**

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky jsou periferní otok, hypokalemie, hypertenze a infekce močových cest. Další závažné nežádoucí účinky zahrnují srdeční onemocnění, hepatotoxicitu a zlomeniny.

**Dávkování**

Doporučená dávka je 1 000 mg (čtyři 250 mg tablety) jako jednorázová denní dávka alespoň dvě hodiny po jídle a po užití tablet se nesmí nic jíst po dobu alespoň jedné hodiny. Zytiga se užívá s nízkou dávkou prednisonu nebo prednisolonu. Doporučená dávka prednisonu nebo prednisolonu je 10 mg denně. U pacientů bez chirurgické kastrace musí léková kastrace pomocí analog LHRH během léčby pokračovat.

### 19.6.3 Kabazitaxel v léčbě CRPC

#### Indikace podle SPC

Přípravek Jevtana v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem je indikován k léčbě pacientů s metastazujícím karcinomem prostaty refrakterním na hormonální léčbu dříve léčených režimem obsahujícím docetaxel.

#### Indikační omezení úhrady

Kabazitaxel v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem je hrazen v terapii druhé linie metastazujícího kastračně rezistentního karcinomu prostaty pacientům se stavem výkonnosti ECOG 0-1 dříve léčeným režimem obsahujícím docetaxel, u kterých došlo k progresi onemocnění v průběhu terapie docetaxelem v první linii či do 3 měsíců od jejího ukončení. Ze zdravotního pojištění je hrazeno maximálně 10 podaných cyklů léčivého přípravku, pokud dojde k progresi před 10. cyklem, je léčba hrazena pouze do progresse onemocnění. Přípravek není hrazen pacientům s periferní neuropatií nebo stomatitidou 2. či vyššího stupně a pacientům se závažnými komorbiditami (včetně duplicitních malignit).

#### Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo a jiné taxany nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Počet neutrofilů menší než 1500/mm<sup>3</sup>. Porucha funkce jater (bilirubin  $\geq$  1x norma nebo AST a/nebo ALT  $\geq$  1,5x norma). Souběžné očkování vakcínou proti žluté zimnici.

#### Interakce

Je třeba vyvarovat se současného podávání se silnými inhibitory či induktory CYP3A, které mohou zvyšovat či snižovat plazmatické koncentrace kabazitaxelu. Před podáním substrátů OATP1B1 se doporučuje dodržet odstup 12 hodin před aplikací infuze a nejméně 3 hodiny po ukončení infuze.

#### Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky všech stupňů, které se vyskytly nejčastěji ( $\geq$  10 %), byly anémie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie a průjem.

#### Dávkování

Doporučená dávka přípravku JEVTANA je 25 mg/m<sup>2</sup> podávaná formou jednohodinové intravenózní infuze každé 3 týdny v kombinaci s 10 mg prednisonu nebo prednisolonu perorálně jednou denně po celou dobu léčby.

Doporučená premedikace má být podána alespoň 30 minut před každým podáním přípravku Jevtana ke zmírnění rizika a závažnosti hypersenzitivity mají být intravenózně podány následující léčivé přípravky:

- antihistaminikum (dexchlorfenyramin 5 mg nebo difenhydramin 25 mg nebo ekvivalent),
- kortikosteroid (dexametazon 8 mg nebo ekvivalent) a
- antagonistu H<sub>2</sub> (ranitidin nebo ekvivalent)

Doporučuje se profylaxe antiemetiky, která lze podle potřeby podat perorálně nebo intravenózně.

Doporučuje se profylakticky podávat G-CSF ke snížení rizika nebo ke zvládnutí neutropenických komplikací. Primární profylaxi G-CSF je třeba uvážit u pacientů z vysoce rizikových klinických skupin (věk > 65 let, špatný celkový stav, prodělané epizody febrilní neutropenie, rozsáhlá dřívější radiace, špatný stav výživy nebo jiné závažné komorbidity), které jsou predispozicí k častějším komplikacím z dlouhodobé neutropenie.

#### 19.6.4 Denosumab v léčbě CRPC

##### Indikace podle SPC

Přípravek Xgeva je indikován v prevenci kostních příhod (skeletal related events, SRE) (patologické fraktury, míšní komprese, stavy vyžadující radiační léčbu kostí či kostní operaci) u dospělých s metastázami solidních nádorů do kostí.

##### Indikační omezení úhrady

Denosumab je předepisován k prevenci kostních příhod u dospělých pacientů s nádorovým onemocněním s osteolytickými, osteoblastickými nebo smíšenými kostními metastázami solidních tumorů.

##### Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těžká, neléčená hypokalcémie.

##### Interakce

Nejsou známy.

##### Nežádoucí účinky

Mezi nejčastější patří diarea, dyspnoe, hypokalcémie, hypofosfatémie, osteonekróza čelisti.

##### Dávkování

Doporučená dávka přípravku XGEVA je 120 mg, podává se 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.

#### 19.6.5 Radium-223 v léčbě CRPC

##### Indikace podle SPC

Přípravek Xofigo je indikován k léčbě dospělých mužů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty, symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz.

##### Kontraindikace

Pro podání přípravku Xofigo neexistují žádné známé kontraindikace.

##### Interakce

Protože nemůže být vyloučena interakce s vápníkem a fosfáty, podávání přípravků s těmito látkami a/nebo vitamínem D by mělo být několik dnů před zahájením léčby přípravkem Xofigo přerušeno.

##### Nežádoucí účinky

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky ( $\geq 10\%$ ) u pacientů léčených přípravkem Xofigo byly průjem, nevolnost, zvracení a trombocytopenie.

##### Dávkování

Přípravek Xofigo je podáván v dávce o aktivitě 50 kBq na kilogram tělesné hmotnosti ve 4-týdenních intervalech. Je podáváno 6 injekcí přípravku Xofigo.

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

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

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

### Indikace konkomitantní chemoradioterapie

- kurativní – místně pokročilé nádory, inoperabilní,
- kurativní – místně pokročilé nádory, operabilní, jako orgán zachovávající postup nebo v případě, že je operace kontraindikována (komorbidity, nesouhlas pacienta...),
- adjuvantní – přítomnost jednoho hlavního nebo 2 a více vedlejších rizikových faktorů dle zvážení multidisciplinární komise (hlavní rizikové faktory: R1,R2 resekce, extrakapsulární šíření, vedlejší rizikové faktory: pN2b,c, pN3 (t.j. 2 a více postižených ipsilaterálních nebo kontralaterálních uzlin, postižení více než jedné uzlinové skupiny, paket uzlin větší 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 – komorbidity, přání pacienta), u pacientů s KI  $\leq$  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, komorbidity 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 nebo 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 + cisplatina 75 mg/m <sup>2</sup> + fluorouracil 750 mg/m <sup>2</sup> kont. infuze, den 1–5, à 3 týdny, 3 cykly

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 9. 2014 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 vyjímečně (bleomycin, ifosfamid, kapecitabin), 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. 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 cisplatina	1000 100	i.v. kont. inf. i.v. inf.	den 1.–4. den 1.	à 4 týdny, 6x
fluorouracil karboplatina	1000 AUC 5–6	i.v. kont. inf. i.v. inf.	den 1.–4. den 1.	à 4 týdny, 6x
cisplatina *paklitaxel	75 175	i.v. inf. inf. 3 hod.	den 1. den 1.	à 3–4 týdny 4–6x
karboplatina *paklitaxel	AUC 5–6 175	i.v. inf. i.v. inf. 3 hod.	den 1. den 1.	à 3–4 týdny 4–6x
cisplatina *docetaxel	75 75	i.v. inf. i.v. inf. 1 hod.	den 1. den 1.	à 3–4 týdny 4–6x
karboplatina *docetaxel	AUC 5–6 75	i.v. inf. i.v. inf. 1 hod.	den 1. den 1.	à 3–4 týdny 4–6x
cisplatina fluorouracil *cetuximab	100 1000 400 a pak 250	i.v. inf. i.v. kont. inf. i.v. inf.	den 1. den 1.–4. den 1.	à 3 týdny, 6x à 3 týdny, 6x týdně, 6x

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 9. 2014 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 – jednoznačně preferovaný režim nebo cisplatina 40 mg/m <sup>2</sup> i.v. týdně po dobu radioterapie nebo *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, *vinorelbin, cisplatina nebo karboplatina. Event. kombinace: *docetaxel/cisplatina/fluorouracil, cisplatina/fluorouracil

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 9. 2014 rozhodnuto.**

## 20.3 Vybrané informace k biologické léčbě

### 20.3.1 Cetuximab v léčbě karcinomu hlavy a krku

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

#### Kontraindikace

Cetuximab je kontraindikovaný u pacientů s přecitlivělostí na preparát.

#### Vedlejší účinky

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

#### Dávkování

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

Cetuximab se podává jednou týdně. První dávka cetuximabu je 400 mg/m<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. Pssyri 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 1.2014.

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 dlaždícobuněčného 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 chemoreadiotherapy 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 OP07*.
12. Leemans CR, Bpoudewijn 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, Loriggian 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.

NEPLA

## 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(1) – HD methotrexát, cisplatina, adriamycin (MAP, „EURAMOS1“), při riziku podání MTX (věk, interkurence) pouze dvojkombinace AP,
- adjuvantní chemoterapie(1) – MAP ± mifamurtide\*,
- pacienti vyššího věku mohou profitovat z primárně chirurgického výkonu s následnou adjuvantní chemoterapií (AP(1)).

2. linie – individuální přístup dle předlčení, PS (ifosfamid/etoposid, cyclofosfamid/etoposid, cyclofosfamid/topotecan\*\*, gemcitabin\*\*, sorafenib\*\*, ifosfamid/carboplatina/etoposid, bisfosfonáty, aplikace samaria).

### 21.2 High grade pleimorfnní kostní sarkomy (extrémně vzácné)

- neoadjuvantní chemoterapie (2B) – pouze v indikovaných případech na základě rozhodnutí multioborového týmu se záměrem provedení končetinu šetřícího výkonu – adriamycin, cisplatina,
- adjuvantní chemoterapie možná (2B) – adriamycin, cisplatina.

### 21.3 Chondrosarkom

- adjuvantní chemoterapii lze zvážit (3) u dediferencovaného typu chondrosarkomu (adriamycin, cisplatina), v případě mesenchymálního typu chondrosarkomu chemoterapeutické režimy jako u Ewingova sarkomu (2A), v ostatních případech není indikována,
- paliativní chemoterapie při klinickém stadiu IV možná (3).

### 21.4 Nádory skupiny Ewingova sarkomu

- indukční chemoterapie (1) – vinkristin, ifosfamid s mesnou, (cyklofosfamid), adriamycin, etoposid („EWING 2008“),
- konzolidační chemoterapie (1) – složení dle histopatologické odezvy na předchozí chemoterapii a dalších faktorů dle protokolu (vinkristin, aktinomycin D, ifosfamid s mesnou, cyklofosfamid, busulfan/melfalan).

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

**\* O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění bylo rozhodnuto – statut VILP- centrová léčba.**

**\*\* 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 adjuvantní 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>(7)</sup>.

#### Literatura:

1. NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology, Bone Cancer, V. 2/2014, [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
2. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practise Guidelines for diagnosis, treatment and follow up, *Annals of Oncology*, 2012, Oct Vo 23/ Supplement 7I, vii 100-109.
3. Cancer management: A multidisciplinary Approach, 12 th edition, edited by Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ, 2009, Chapter 21, 569-583.
4. [www.euramos.org](http://www.euramos.org).
5. Bielack SS et al.: MAP plus maintenance pegylated interferon a-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, ad 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: the addition of muramyl tripeptid to chemotherapy improves overall survival - a report from the Childrens Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:633-638.
8. 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.
9. Navid F, Willert JR, McCarville MB et al. Combination of gemcitabin and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer*.2008, 113:419-425.
10. Grignari 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.
11. Loeb DM, Garrettt- Mayer E, Hobbs RF, et al. Dose finding study of Sm-EDTMP in patients with poor-prognosis osteosarcoma. *Cancer*. 2009. 115:2514-2522.
12. Gill J et al. New targets and approaches in osteosarcoma. *Pharmacology & Therapeutics* 2013 Jan;137(1):89-99.
13. 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.
14. EWING 2008 treatment manual, [ewing@uni-muenster.de](mailto:ewing@uni-muenster.de).
15. 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.
16. 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.
17. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, et al. Topotecan and cyclofosamid in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2006. 47:795-800.
18. Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, et al. Irinotecan and temozolomid for Ewing sarcoma. The Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2009. 53:1029-1034.
19. Wagner LM, McAlliser N, Goldsby RE, et al. Temozolomid and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007. 48:132-139.

## 22. 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 (1)

### 22.2 Stadium IIB, III (pouze končetinové sarkomy s předpokládanou chemosenzitivitou)

– neoadjuvantní chemoterapie (2B) není standardním léčebným postupem, pouze v indikovaných případech na základě rozhodnutí multioborového týmu se záměrem provedení končetinu šetřícího výkonu ADM/IFO),  
– adjuvantní chemoterapie není standardním léčebným postupem, pro high grade končetinové sarkomy větší než 5 cm možná (2B) - po dohodě s pacientem.

### 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.– 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>trabektedin</b> <i>Pouze při kontraindikaci podání ADM ± IFO</i>	1,5 mg/m <sup>2</sup>	v kont. 24 hod. infuzi cestou CVK	à 3 týdny
<b>další linie: individuální přístup</b>			
<b>IFO</b>			
ifosfamid	3 g/m <sup>2</sup>	1.–3. + mesna	à 3 týdny
<b>trabektedin</b>	1,5 mg/m <sup>2</sup>	v kont. 24 hod. infuzi cestou CVK	à 3 týdny
<b>gemcitabin/docetaxel**</b>			
gemcitabin	900 mg/m <sup>2</sup>	1. a 8.	à 3 týdny
docetaxel ( <i>leiomyosarkom</i> )	75 mg/m <sup>2</sup>	8.	
<b>gemcitabin**</b> ( <i>leiomyosarkom</i> )	1000 mg/m <sup>2</sup>	1. a 8.	à 3 týdny
<b>paklitaxel**</b> ( <i>angiosarkom</i> )	80 mg/m <sup>2</sup> v 60 min. infuzi	1., 8., 15.	à 4 týdny
<b>dakarbazin</b> ( <i>leiomyosarkom</i> )	1200 mg/m <sup>2</sup>	1.	à 3 týdny
<b>pazopanib*</b> ( <i>vyjma liposarkomu</i> )	800 mg/den	(PS O, max. 1)	

**ILP:** mimotělní oběh, izolovaný kompartment postižené končetiny, po dosažení cílové teploty tkání TNF- $\alpha$  (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. 9. 2014 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>(19)</sup>.

##### Literatura:

1. NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology, STS, V. 2/2014, www.nccn.org.
2. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practise Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2012 Oct, 23 /Supplement 7I, 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. Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas. A randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 2012 Mar 10, 30(8):850-856.
8. 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.
9. 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.
10. Ray-Coquard I. An Increasing Role for Trabectedin in Gynecological Cancers: Efficacy in Uterine Sarcomas. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(10 Suppl 1):S3-5.
11. Scurr M. Histology-Driven Chemotherapy in Soft Tissue Sarcomas. *Current treatment Options in Oncology.* 2011;12:32-45.
12. Matushansky I, Dela Cruz F, Insel BJ, et al. Chemotherapy Use in Elderly Patients with Soft Tissue Sarcoma: A Population-based Study. *Cancer Invest.* 2013 Feb;31(2):83-91. doi: 10.3109/07357907.2012.756112. Epub 2013 Jan 15.
13. 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.
14. Hensley ML. Update of gemcitabine and docetaxel combination therapy for primary and metastatic sarcomas. *Curr Opin Oncol.* 2010 Jul;22(4):356-361.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Wilky BA, Meyer CF, Trent JC. Pazopanib in sarcoma: expanding the PALETTE. *Curr Opin Oncol* 2013, 25(4):373-378.
21. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ. Imatinib Mesylate in Advanced Dermatofibrosarcoma Protuberans: Pooled Analysis of Two Phase II Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2010 Mar 1.
22. 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.
23. 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. explorační.

**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 40x (celková plocha 5 mm<sup>2</sup> v 50 polích).

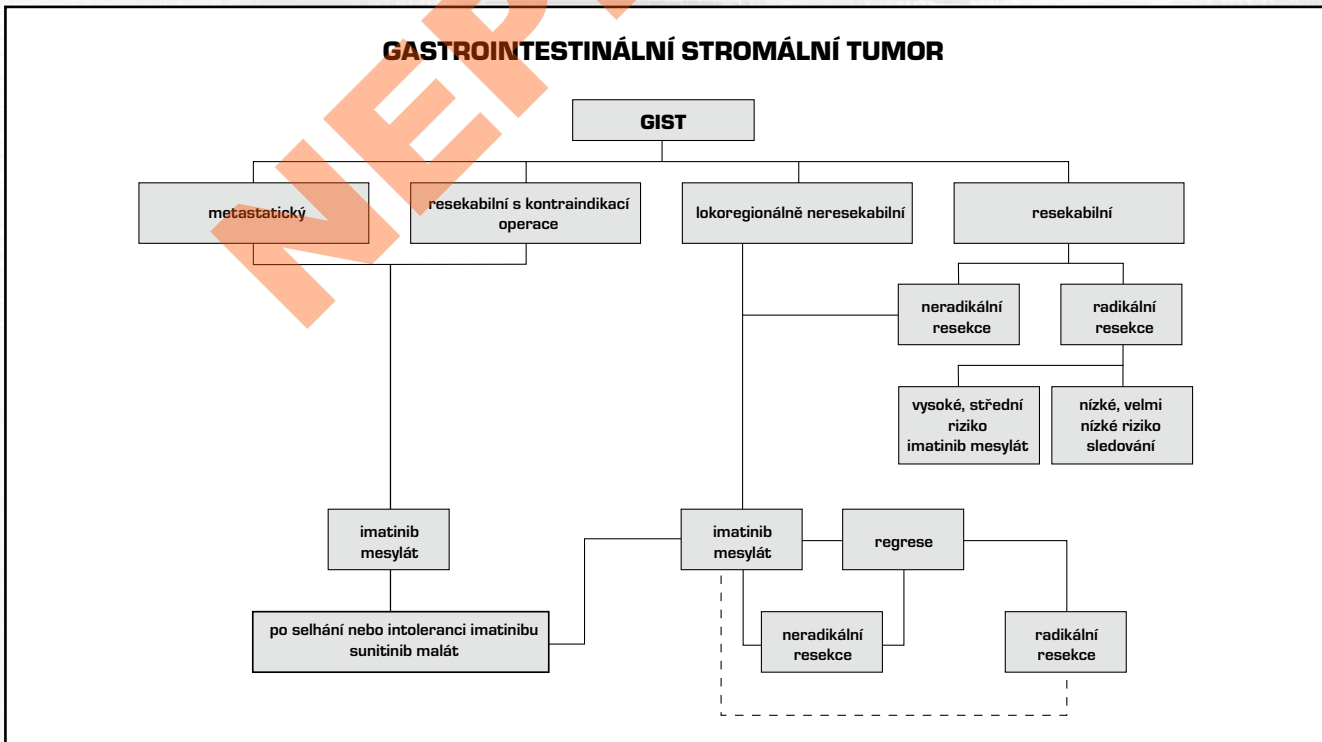
**ROZDĚLENÍ DO STADIÍ**

**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



**I. Imatinib mesylát (IM) je indikován:**

- k léčbě pacientů s nově diagnostikovaným lokálně pokročilým, inoperabilním a/nebo metastatickým maligním stromálním nádorem zažívacího traktu s pozitivním Kit (CD 117),
  - po nekompletní resekci GIST u pacientů bez předchozí terapie IM,
  - po nekompletní resekci GIST(R2) po předchozí neoadjuvantní léčbě IM,
  - u pacientů s lokalizovaným GIST, kde je pro komorbidity vysoké riziko pooperační morbidity a mortality,
  - u pacientů po kompletní resekci GIST po předchozí efektivní neoadjuvantní terapii IM,
  - k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s významným rizikem recidivy po resekci Kit pozitivního GIST.
- Pacienti s nízkým a velmi nízkým rizikem by neměli léčbu podstoupit (tabulka str. 160)

**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

**Aktuální podmínky úhrady adjuvantní léčby GIST stanovené SÚKL**

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 Imatinib v léčbě GIST****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 PDGFRA 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 nesoucí mutaci v exonu 9 KIT receptoru převažují mezi pacienty, kteří zprogreďovali během prvních 6 měsíců léčby imatinibem (primární rezistence k imatinibu). V klinických studiích bylo dále prokázáno, že pacienti s GIST nesoucí 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 A LOKALIZACE NÁDORU					
VELIKOST A POČET MITÓZ		LOKALIZACE NÁDORU			
		ŽALUDEK (1055 pac.)	JEJUNUM/ ILEUM (629 pac.)	DUODENUM (144 pac.)	REKTUM (111 pac.)
<5 na 50 HPF	≤2 cm	ŽÁDNÉ	ŽÁDNÉ	ŽÁDNÉ	ŽÁDNÉ
	>2 ≤ 5 cm	VELMI NÍZKÉ	NÍZKÉ	NÍZKÉ	NÍZKÉ
	>5 ≤ 10 cm	NÍZKÉ	STŘEDNÍ	VELMI VYSOKÉ	VELMI VYSOKÉ
	>10 cm	STŘEDNÍ	VELMI VYSOKÉ		
>5 na 50 HPF	≤ 2 cm	ŽÁDNÉ	VELMI VYSOKÉ	NEZNÁMÉ	VELMI VYSOKÉ
	>2 ≤ 5 cm	STŘEDNÍ	VELMI VYSOKÉ	VELMI VYSOKÉ	VELMI VYSOKÉ
	>5 ≤ 10 cm	VELMI VYSOKÉ	VELMI VYSOKÉ	VELMI VYSOKÉ	VELMI VYSOKÉ
	>10 cm	VELMI VYSOKÉ	VELMI VYSOKÉ		

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

### 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 současné podávání se silnými CYP3A4 induktory a inhibitory.

#### Vedlejší účinky

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

#### Dávkování

Doporučená dávka přípravku sunitinib je 50 mg denně perorálně po dobu 4 po sobě následujících týdnů, dále následuje 2 týdenní 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, Zalberg J, et al. (2004): Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet*, 364: 1127-1134.
5. Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD, et al. (2004): NCCN Task Force Report : Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)---Expansion and Update of NCCN Clinical Practice Guidelines. *JNCCN*, 2: S1-S26.
6. Demetri GD, Desai J, Fletcher JA, et al. (2004): SU11248, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, can overcome imatinib (IM) resistance cause by diverse genomic mechanisms in patients (pts) with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 22 (14 Suppl): 3001.
7. Maki RG, Fletcher JA, Heinrich MC, et al. (2005): Results from a continuation trial of SU11248 in patients (pts) with imatinib (IM)-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 23 (16 Suppl): 9011.
8. Demetri G, van Oosterom A, Garrett C, et al. (2006): Improved survival and sustained clinical benefit with SU11248 (SU) in pts with GIST after failure of imatinib mesylate (IM) therapy in a phase III trial. 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract No: 8.
9. Casali PG, Garrett CR, Blackstein ME, et al. (2006): Updated results from a phase III trial of sunitinib in GIST patients (pts) for whom imatinib (IM) therapy has failed due to resistance or intolerance. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 24(18 suppl):9513.
10. Ronald P. DeMatteo, Karla V. Ballman, Cristina R. Antonescu, et. al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stroma tumor: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 2009, 373: 1058-1060.
11. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA Activating Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Science* 299:708-710, 2003.
12. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J.Clin Oncol* 24:4764-4774, 2006.
13. Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, et al. Use of c-KIT/PDGFRA mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur.J Cancer* 40:689-695, 2004.
14. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le CA, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur.J.Cancer* 42:1093-1103, 2006.
15. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin.Cancer Res.* 11:4182-4190, 2005.
16. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 26(33):5352-9. 2008.

## 23. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOZKU (C71)

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

#### 23.1.2 Adjuvantní chemoterapie

- možno zvážit u vysoce rizikových pacientů\* (stále má přednost adjuvantní radioterapie před chemoterapií),
- ve vybraných případech možno podat 6x PCV po proběhlé radioterapii (neradikální resekce nebo věk nad 40 let, spíše u oligodendrogliomu), studie RTOG 9802,
- u oligodendrogliomu vyšetřovat delecí 1p/19q (marker příznivé prognózy a chemosenzitivity),
- PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin),
- \*temozolomid v monoterapii,
- + vysoké riziko (3 a více faktorů): astrocytom, věk  $\geq 40$ , KPS  $< 70$  %, nádor  $\geq 6$  cm, přechod přes střední čáru a neurologický deficit před operací.

#### 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  $\geq 70$

#### 23.2.2 Adjuvantní chemoterapie

- po provedené konkomitantní chemoradioterapii s temozolomidem nebo po radioterapii nebo jen po operaci,
- temozolomid 150–200 mg/m<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 astrocytomy 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.	
CCNU – lomustin	130	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	à 6 týdnů, 4 cykly před radioterapií
<b>PCV (EORTC 26951)</b>				
prokarbazin	60	p.o.	8.–21.	
CCNU – lomustin	110	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	à 6 týdnů, 6 cyklů po radioterapii
<b>temozolomid s konkomitantní RT a následnou aplikací temozolomidu (glioblastoma multiforme)</b>				
temozolomid	75	p.o.	1.–42. (po celou dobu RT, včetně víkendů) pauza 4 týdny, poté	
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	à 4 týdny, 6 cyklů nebo do progresse onemocnění
<b>temozolomid (po samostatné RT nebo operaci)</b>				
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	à 4 týdny 6 cyklů nebo do progresse onemocnění

režim	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den	opakování cyklu
<b>Paliativní chemoterapeutické režimy</b>				
<b>PCV</b>				
prokarbazin	60	p.o.	8.–21.	
CCNU – lomustin	110	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	à 6–8 týdnů 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
<b>CCNU v monoterapii</b>				
CCNU–lomustin	110	p.o.	1.	à 6–8 týdnů 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
<b>BCNU v monoterapii</b>				
BCNU – karmustin	80	i.v.	1.–3.	à 6–8 týdnů 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
<b>temozolomid v monoterapii</b>				
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	à 4 týdny dle efektu a tolerance
<b>PEI</b>				
ifosfamid	750–1200	i.v.	1.–3.	à 4 týdny 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
karboplatina	75	i.v.	1.–3.	
etoposid	75	i.v.	1.–3.	
<b>EP</b>				
karboplatina	400	i.v.	1.	à 4 týdny 4–6 cyklů dle efektu 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 dle efektu a tolerance

### 23.3 Ependymomy

Možno zvážit paliativní chemoterapii na basi derivátů nitrosourey, temozolomidu, 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 mozkomíšni 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 mozkomíšni 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
<b>vinkristin konkomitantně s RT</b>				
<b>a následným režimem s DDP/CCNU/VCR</b>				
vinkristin	1,5 (max. 2 mg)	i.v.	1., 8., 15., 22., 29., 36.	
konkomitantně s radioterapií				
pauza 6 týdnů, následně				
cisplatina	75	i.v.	1.	
CCNU – lomustin	75	p.o.	1.	à 6 týdnů
vinkristin	1,5 (max. 2 mg)	i.v.	1., 8., 15.	

### 23.5 Primární lymfomy CNS

- u pacientů s KI 40 % a více indikována high-dose chemoterapie s metotrexátem ± radioterapie. Při postižení mening zvážit intrathekální chemoterapii,
- 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. 1. 2014.
- Šlampa P., *konkomitantní radiochemoterapie solidních nádorů*, 1.vydání, Brno 2004.
- Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. et al., *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant Temozolomide for Glioblastoma*, *N Engl J Med*, 2005, vol. 352, no.10, s. 987-996.
- Hegi, M.E., Diserens, Gorlia T. et al., *MGMT gene silencing and benefit from Temozolomide in Glioblastoma*, *N Engl J Med*, 2005, vol. 352, no. 10, s. 997-1003.
- Athanassiou H., Synodinou M et al., *Randomized Phase II. Study of Temozolomide and Radiotherapy Compared with Radiotherapy Alone in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme*, *J Clin Oncol*, 2005, vol. 23, no 10, s. 2372-2377.
- Brandes A.A., Tosoni A., Basso U., et al., *Second Line Chemotherapy With Irinotecan plus Carmustine in Glioblastoma recurrent or Progressive After First Line Temozolomide Chemotherapy*, *J Clin Oncol*, 2004, vol. 22, no. 23.
- 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.

14. 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.
15. HYPERLINK „[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=van%20den%20Bent%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=16782911](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](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](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.
16. 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>“ ve „*Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*.“ *J Clin Oncol*. 2012 Oct 15. [Epub ahead of print].
17. 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.
20. Buckner JC, Pugh SL, Shaw EG, et al. Phase III study of radiation therapy (RT) with or without procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) in low-grade glioma: RTOG 9802 with Alliance, ECOG, and SWOG. *J Clin Oncol* 32: 5s, 2014 (suppl; abstr 2000).

NEPLATNE

## 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 – nejnovější 7. aktualizovaná verze je k dispozici od června 2013. Je doporučeno orientovat se zejména podle nich. Dostupná jsou v elektronické podobě na www stránkách: [www.lymphoma.cz](http://www.lymphoma.cz).

Péče o nemocné s lymfomy probíhá na řadě pracovišť, ale ve své komplexnosti je soustředěna do center intenzivní hematologické péče – CIHP (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 významný 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 CT/PET).

### 24.1 Hodgkinův lymfom – C81

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

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

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

#### 24.1.1 Principy léčby 1. linie

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

2x ABVD + radioterapie IF 20 Gy

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

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

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

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

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

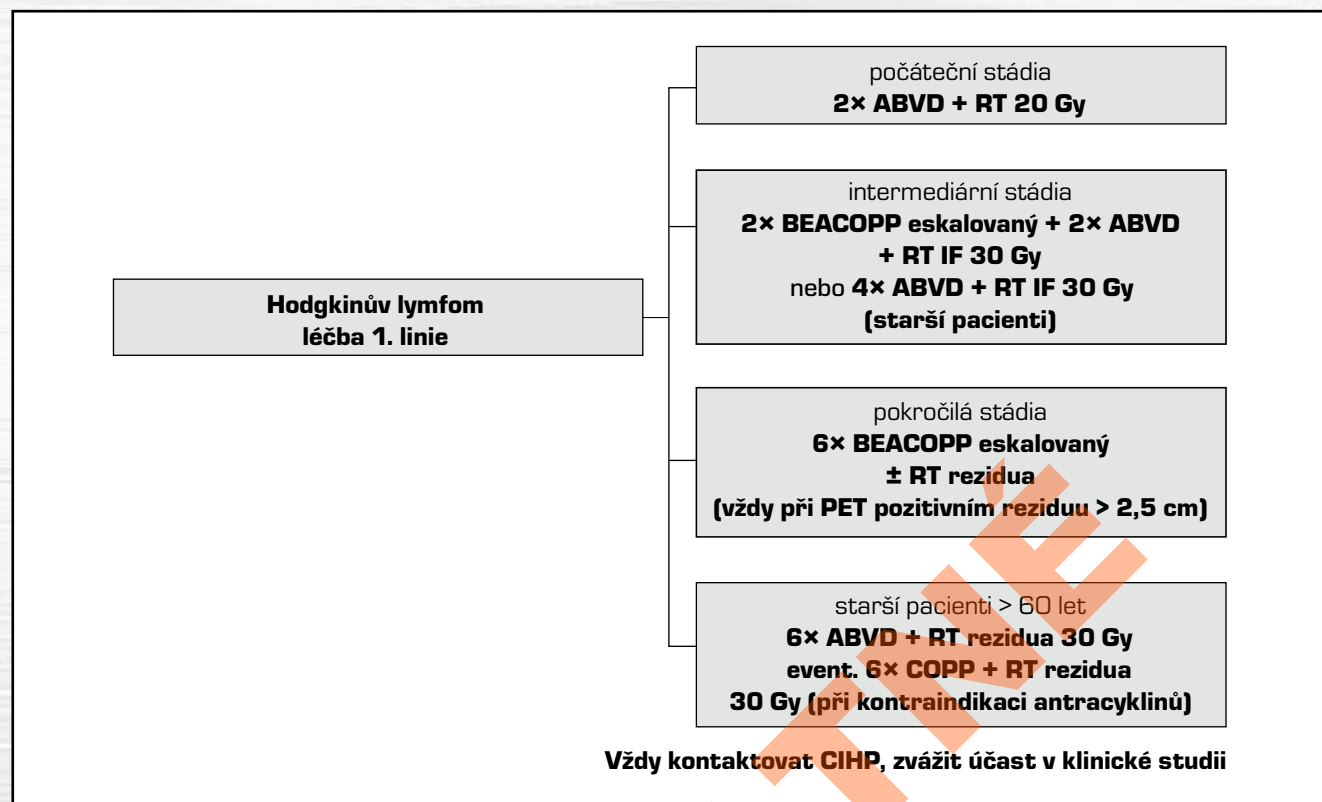
Radioterapie PET pozitivního rezidua > 2,5cm;

(vždy 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)

\* dle biologického věku



### 24.1.2 Principy léčby relapsů:

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

Mladší pacienti (do 65 let): Záchranná chemoterapie (např. DHAP, ESAP, GDP) s vysokodávkovanou léčbou (autologní transplantací) – vždy kontaktovat CIHP, event. brentuximab vedotin\*.

Starší pacienti (nad 65 let): Záchranná léčba chemoterapií (např. COPP, platinový režim – DHAP, ESAP, 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 klasifikace.

**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,
- hemoglobin < 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,
- hemoglobin < 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  
 monoterapie rituximabem  
 – 4 dávky po týdnu

Lokalizované onemocnění  
 – stádia I, II (nesplňující žádné z GELF kritérií)

radioterapie IF 24–30 Gy + zvážít  
 4 cykly rituximabu po týdnu  
 (event. 4x R-CHOP)  
 v indikovaných případech možno zvážít  
 „watch and wait“ přístup

Lokalizované či pokročilé onemocnění splňující  
 některé z GELF kritérií pro zahájení léčby

8 cyklů rituximabu + chemoterapie  
 (CHOP, event.COP) + udržovací léčba  
 rituximabem po 2M po 2 roky\*

\* Udržovací léčba rituximabem je indikována jen u nemocných, kde indukční terapii 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 ne Hodgkinův 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/HRDLBCL (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).

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

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

#### 24.3.1.1 Principy léčby 1. linie

Zvážit zařazení pacienta do klinických studií – kontaktovat CIHP.

Základem léčby je 6–8 cyklů chemoterapie s antracykliny CHOP 21 (nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin) s rituximabem.

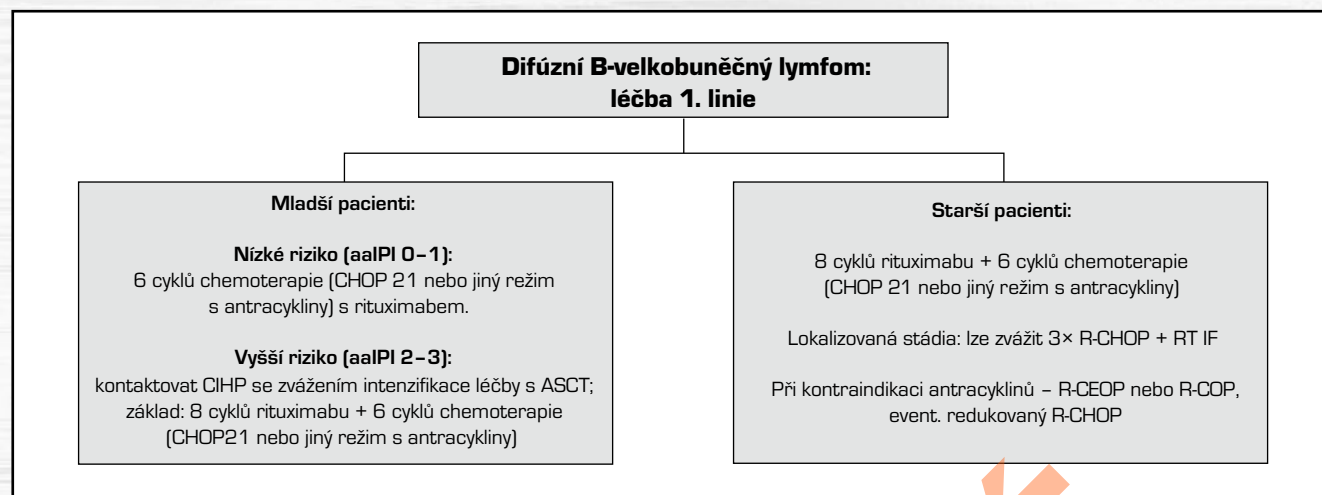
U mladších nemocných s vyšším rizikem (aalPI 2-3) je možné zvážit intenzifikaci léčby a konsolidaci vysokodávkovanou terapií.

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

- u pacientů s nízkým rizikem (aalPI 0–1): 6 cyklů chemoterapie CHOP 21 nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin s rituximabem,
- 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  $\pm$  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 dávek 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 3 $\times$  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 pláštových 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 krvetvorných buněk; zvážit udržovací léčbu rituximabem\* po 2–3M po dobu 2 let

Pacienti starší nad 60–65 let: péče o pacienta musí probíhat ve spolupráci s CIHP  
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 pozitivitu 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 FCR)

(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 a klinických studií.

##### 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 krevtorných 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.

\* Brentuximab 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 ± cyklofosfamid,
- u mladších nemocných (do 60 let) je vhodné po selhání dvou liniích 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.

### 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 (např. ICE, ESHAP, GDP) v relapsu difúzního B-velkobuněčného lymfomu. Současně je indikován pro udržovací léčbu relabujícího/refrakterního folikulárního lymfomu, který odpověděl na úvodní léčbu minimálně PR (1× každé 3 měsíce po dobu 2 let) a v rámci udržovací léčby v 1. linii (po 2 měsících po dobu 2 let), dále pak k monoterapii folikulárního lymfomu v relapsu onemocnění. Dále je indikován v 1. linii léčby nemocných s lymfomem z buněk plášťové zóny, kde po režimu R-CHOP bylo dosaženo CR či PR, a to 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 4×10<sup>9</sup>/l

nebo

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

**R-CHOEP 14** při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 2 týdny

Stejně jako R-CHOP 14 (včetně G-CSF) +

etoposid	100	i.v.	1.-3.
----------	-----	------	-------

**FCR i.v.**, interval à 4 týdny

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

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

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

režim	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den
<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.
<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.
uoprotekce 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	
<b>nebo</b>			
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			
<b>nebo</b>			
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.
methylprednisolon	500 mg fixní dávka	i.v.	1.–4.
rituximab	375	i.v.	1.

režim	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den
<b>G-CSF obligatorně</b>			
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.			
<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.
<b>BEACOPP bazální, interval à 3 týdny</b>			
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.
<b>BEACOPP eskalovaný, interval à 3 týdny</b>			
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.
<b>G-CSF obligatorně</b>			
filgrastim			
pacient do 75 kg: filgrastim 30 MU s.c. od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 2×10 <sup>9</sup> /l pacienti nad 75 kg: filgrastim 48 MU s.c. od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 2×10 <sup>9</sup> /l nebo pegfilgrastim 6 mg s. c. jednorázově 4. den cyklu. (další cyklus podat, až klesne počet leukocytů pod 15×10 <sup>9</sup> /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 Trnety, Kevin Imrie, David Ma, Devinder Gill, Jan Walewski, Pier-Luigi Zinzani, Rolf Stahel, Stein Kvaloy, Ofer Shpilberg, Ulrich Jaeger, Mads Hansen, Tuula Lehtinen, Armando López-Guillermo, Claudia Corrado, Adriana Scheliga, Noel Milpied, Myriam Mendila, Michelle Rashford, Evelyn Kuhnt, Markus Loeffler, for the MabThera International Trial (MInT) Group: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379-91
11. Geisler CH, Elonen E, Kolstad A et al. Nordic Mantle Cell Lymphoma (MCL) Project: Prolonged Follow-Up of 86 Patients Treated with BEAM/BEAC + PBSCT Confirms That Addition of High-Dose Ara-C and Rituximab to CHOP Induction + In-Vivo Purging with Rituximab Increases Clinical and Molecular Response Rates, PCR-Neg. Grafts, Failure-Free, Relapse-Free and Overall Survival. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2004;104:8.
12. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol*. 2005;23:7013-7023.
13. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N et al. Combined Immunochemotherapy with Rituximab Improves Overall Survival in Patients with Follicular and Mantle Cell Lymphoma: Updated Meta-Analysis Results. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2006;108:2760.
14. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-Helicobacter pylori therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:1979-1983.
15. Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood*. 2003;102:2741-2745.
16. Thomas D. A., M.D. et al.: Chemoimmunotherapy with Hyper-CVAD plus Rituximab for the Treatment of Adult Burkitt and Burkitt-Type Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia, *Cancer* April 1, 2006, Volume 106, Number 7, 1569-1580.
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. Ardeshtna 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, přištitná tělíska, paraganglia a dřeň nadledvin. Tyto nádory jsou extrémně vzácné a tudíž prakticky neexistují randomizované klinické studie stran jejich terapie. Častěji se vyskytují neuroendokrinní nádory vycházející z difúzních neuroendokrinních buněk diseminovaných 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\*.

Antiproliferativní efekt přípravku Somatuline® Autogel® 120 mg byl prokázán v mezinárodní multicentrické studii CLARINET. Výsledky studie poukazují na signifikantní snížení rizika progresse onemocnění nebo smrti (PFS). Antiproliferativní efekt u lanreotidu byl potvrzen u pacientů s nefunkčními GEP NET grade G1, ale i G2 (proliferační index Ki67 < 10 %), se střední (≤ 25 %) a vysokou (> 25 %) jaterní tumorózní náloží.

**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 analogu 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 progredující nádory. Asymptomatické nádory často dlouhodobě stabilní i bez terapie.

### Biologická léčba

Sunitinib\* může být indikován k léčbě dospělých pacientů s inoperabilním dobře diferencovaným NET pankreatu lokálně pokročilým nebo metastatickým, musí být dokumentována **progrese nemoci** (dynamika růstu).

Dávkování: sunitinib 37,5 mg/den p.o. kontinuálně do progrese

Raymondova studie fáze III prokázala efekt sunitinibu v dávce 37,5 mg kontinuálně versus placebo v prodloužení času do progrese 11,4 versus 5,5 měsíce [HR=0,418 (95% CI 0,263, 0,662) p=0,0001] u dobře diferencovaných progredujících pankreatických NET předlých 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 předlých i nepředlých 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 ablaci hepatální metastázy v předchozích 2 měsících nebo být dlouhodobě léčení 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	30	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.	

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 9. 2014 rozhodnuto, nutno žádat RL.**

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

#### Literatura:

1. Plockinger U., Wiedenmann B.: Treatment of gastroenteropancreatic tumors. *Virchows Arch* (451 (Suppl 1): S71-S80, 2007.
2. Righi L., Volante M., Rapa I., Scagliotti G.V., Papotti M.: Neuroendocrine tumours of the lung. A review of relevant pathological and molecular data. *Virchows Arch* 451 (Suppl 1): S51-S59, 2007.
3. Arnold R., Rinke A. et al.: Placebo-controlled, double-blind, prospective, Randomized study on the effect of Octreotid LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine MIDgut tumors: a report from the PROMID Study Group, ENETS Conference, Granada 2009.

4. ENETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumors, *Neuroendocrinology* 87(1) 1-64 (2008).
5. Oberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group: [HYPERLINK „http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/20555086“](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/20555086) Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v223-7.
6. Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011 Feb 10; 364 (6): 501-13.
7. Yao JC, Manisha HS, Tetsuhide I. et al: Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2011 Feb 10; 364 (3). 514-523.

NEPLATNÉ

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

Přes významné pokroky v prevenci a léčbě nevolnosti a zvracení po protinádorových lécích 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, předcházejí 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 do- stává 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 předléčení.

### 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 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	Nížší riziko
mladý pacient < 50 roků	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 hod.	Jednotlivá dávka		Interval podání hod.
		perorálně	intravenózně	
		mg	mg	
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 významně 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 inhibítozem 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.

**Profylaxe zvracení po jednodenní vysoce emetogenní chemoterapii**

Medikace	Profylaxe akutního zvracení (den 1)	Profylaxe opožděného zvracení
5-HT <sub>3</sub> inhibitor (setron)	ondansetron 16–24 mg p.o. nebo 8–16 mg i.v. nebo granisetron 2 mg p.o. nebo 1 mg i.v. nebo palonosetron 0,25 mg i.v. 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. nebo ondansetron 16 mg p.o. nebo 8–12 mg i.v. 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> (riziko > 90%)	celotělové ozáření	ondansetron 8 mg p.o.	2× denně
	total body irradiation, TBI	<i>nebo</i> granisetron 2 mg p.o.	1× denně
		vždy + dexametazon 4 mg p.o.	2× denně
<b>Střední</b> (riziko 60–90%)	horní oblast břicha	ondansetron 8 mg p.o./i.v.	1× denně
		± dexametazon 4 mg p.o.	1× denně
<b>Nízká</b> (riziko 30–60%)	dolní hrudník, pánev,	ondansetron 8 mg p.o.	1× denně
	kraniospinální oblast	( <i>nebo</i> léčba až při potížích)	
<b>Minimální</b> (riziko < 30%)	kranium, hlava a krk, prs, končetiny	léčba až při potížích 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. //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.

NEPLATNÉ

## 27. FARMAKOTERAPIE KOSTNÍ NÁDOROVÉ NEMOCI

### 27.1 Kostní nádorová nemoc

Kostěný skelet je jedním z nejčastějších míst nádorové diseminace. Kostní metastázy jsou zdrojem závažné morbidity: působí bolest, omezují hybnost, snižují celkovou kvalitu života. Mohou vést k patologickým frakturám, syndromu míšní komprese a 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 = 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 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 podání	subkutánní podání	perorální podání
<b>Bisfosfonáty</b>			
klodronát	900 mg/ 4 h, každé 3–4 týdny (používá se výjimečně)	–	1024–2400 mg/den (nejčastěji 1600 mg/den)
pamidronát	90 mg/2 h, každé 3–4 týdny	–	–
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 nevyskytla.<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 na 90 mg/4 h	4 mg/15 min	Plná dávka
30–60		3 mg/15 min	Plná dávka
< 30	Podání se nedoporučuje	Podání se nedoporučuje	Redukce dávky na 2 mg/1h

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

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

### 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 vyskytla u 8,7%.<sup>18</sup>

### 27.4.3 Nežádoucí účinky na GIT

Při perorálním podání BF se mohou vyskytnout pocity břišního diskomfortu, flatulence a průjmy, vzácněji ulcerace jícnu, žaludku a tlustého střeva. Absorpce BF je výrazně snížena při současném příjmu tekutin a potravy. Proto je nutné BF užívat nalačno, zapíjet dostatečným množstvím vody (150–250 ml) a stravu přijímat nejdříve za 30–60 minut (v závislosti na volbě preparátu). Z publikovaných studií vyplývá, že klinicky významné GIT nežádoucí účinky (především průjem) se vyskytují v 3–10% při léčbě 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 6mg	i.v.	0	+	0	0	+
ibandronát 50 mg	p.o.	0	0	+	0	0
zoledronát 4 mg	i.v.	++	++	0	0	++
pamidronát 90 mg	i.v.	++	++	0	0	++
<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 studii 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 významnému 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.

#### 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.

NEPLAT

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 zolodronová u karcinomu prsu <i>Kohno JCO 2005</i>	Random. multicentrická dvojitě slepá, placebem kontrolovaná	Karcinom prsu s meta do kosti	zolodronát 4 mg vs placebo	228	Zol ↓ výskyt SRE v 1. roce o 39% [HR = 0,61; p = 0,027]	Zol ↓ o 20% (29,8% vs 49,6%; p = 0,003)	Zol NA vs 364 dní u plac.; p = 0,007	Zol ↓ SRE o 41%; [HR = 0,59; p = 0,027]	Zol ↓ BPI ve všech měřených obdobích P < 0,05
Srovnání kyseliny zolodronové a pamidronátu <i>Rosen LS, Cancer 2003 (studie 010)</i>	Studie f. III, random. multicentrická, dvojitě slepá	Karcinom prsu, mnohočet. myelom	zolodronát 4 mg vs pamidronát 90 mg	1130	Zol ↓ celkový roční výskyt SRE o 25% p = 0,084	Zol celkově ↓ o 51% vs pam 47%; (SRE kromě hyperCa p = 0,047)	Celkově podobně Zol 376 dní vs pam 356 dní, p = 0,151 Zol oddálil SRE u pacientek s karcinomem prsu a HR+; 415 dní vs 370 dní; p = 0,047	Zol oproti pam ↓ SRE: Celkem o 16%, p = 0,03 U pacientek s karcinomem prsu o 20%, p = 0,025 U pacientek s karcinomem prsu a HR+ o 30%, p = 0,009	NE
Kyselina zolodronová u metastatického hormon refrakterním ca prostaty <i>Saad F, J Nat Cancer Institute 2004 (studie 039)</i>	Studie f. III, random. multicentrická dvojitě slepá	Karcinom prostaty	zolodronát 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 placebo 38%; p = 0,028	Zol 488 dní vs placebo 321 dní HR = 0,67; p = 0,009	Zol oproti placebo ↓ SRE o 36% HR = 0,64; p = 0,002	18 měsíců: 0,58 vs 0,95 p = 0,075 21 měsíců: 0,56 vs 1,07 p = 0,014 24 měsíců: 0,58 vs 1,05 p = 0,024
Kyselina zolodronová vs placebo v léčbě kostních metastáz u ca plic a jiných solidních nádorů <i>Rosen LS, JCO 2003 (studie 011)</i>	Studie f. III, random. multicentrická dvojitě slepá	Ca plic (SCLC, NSCLC), ca ledvin, močového měchýře, št. žlázy, kolorekt. jícnu, žaludku, hlava/krk melanom, jiné solid. nádory	zolodronát 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 placebo ↓ SRE o 27% HR = 0,732; p = 0,017	NE
Orální klodronát u metastatického karcinomu prostaty: vliv na celkové přežití. Analýza studie MRC PR05 (1994-1998) <i>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 Souběžně s hormonální léčbou	311	5-leté přežití OS: Klodronát: 30% Placebo: 21% (HR=0,77, p=0,032)				

Vybrané klinické studie – pokračování

Název Autor	Typ studie	Indikace	Schéma studie	N	Četnost SRE	% pac. $\geq 1$ SRE	Čas do vzniku SRE	Multiple- event analýza	Analget. účinek
Denosumab versus kyselina zoledronová u pokročilého karcinomu prsu A.T.Stopeck JCO 2010	Randomizovaná, multicentrická, dvojitě zaslepená, dvojitě maskovaná* studie fáze III s aktivním komparátorem	Pokročilý karcinom prsu s kostními metastázami	denosumab 120mg 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 kastrace rezistentního karcinomu prostaty K. Fizazi Lancet 2011	Randomizovaná, multicentrická, dvojitě zaslepená* studie maskovaná* studie fáze III s aktivním komparátorem	Karcinom prostaty s kostními metastázami	denosumab 120mg 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 D.H. Henry JCO 2011	Randomizovaná, multicentrická, dvojitě zaslepená, dvojitě maskovaná* studie fáze III s aktivním komparátorem	Pacienti s kostními metastázami u solidních nádorů (kromě karcinomu prsu nebo prostaty), mnohočetného myelomu	denosumab 120mg s.c. + placebo i.v. Q4W vs. placebo s.c. + zoledronát 4mg 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 dvojitě zaslepených, dvojitě maskovaných studií fáze III s aktivním komparátorem Lipton	Kostní metastázy u solidních nádorů nebo mnohočetného myelomu	denosumab 120mg s.c. + placebo i.v. Q4W vs. placebo s.c. + zoledronát 4mg 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 = o > 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 (léčba bolesti, deprese, zácpy, anorexie)	lékař-onkolog
2	dietní rada (edukace pacienta, výživná strava)	nutriční terapeut (NT) částečně lékař-onkolog, tištěné materiály
3	perorální nutriční suplementy (sipping)	lékař-držitel licence F016 (úhrada ZP) onkolog nebo NT (úhrada pacientem)
4	umělá klinická výživa (enterální výživa, parenterální výživa)	lékař-nutriční specialista (úhrada ZP)

V současné době má onkolog možnost předepsat na recept dvě skupiny přípravků tekuté výživy pro sipping s částečnou úhradou zdravotní pojišťovny, za přesně stanovených podmínek:

1. Předpis specifických přípravků obohacených o omega-3 polynenasycené mastné kyseliny nebo standardní polymerní hyperkalorické přípravky.
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 přípravků referenční skupiny SÚKL 108/9, které mají specifické složení doporučené pro onkologické pacienty a dále referenční skupiny SÚKL 108/2, kde se jedná o standardní polymerní hyperkalorické přípravky. 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.

**Od 1. 5. 2014** je rozšířeno spektrum přípravků, které může onkolog předepsat na recept o polymerní hyperkalorické přípravky s vysokým obsahem bílkovin referenční skupina SÚKL 108/6.

„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.

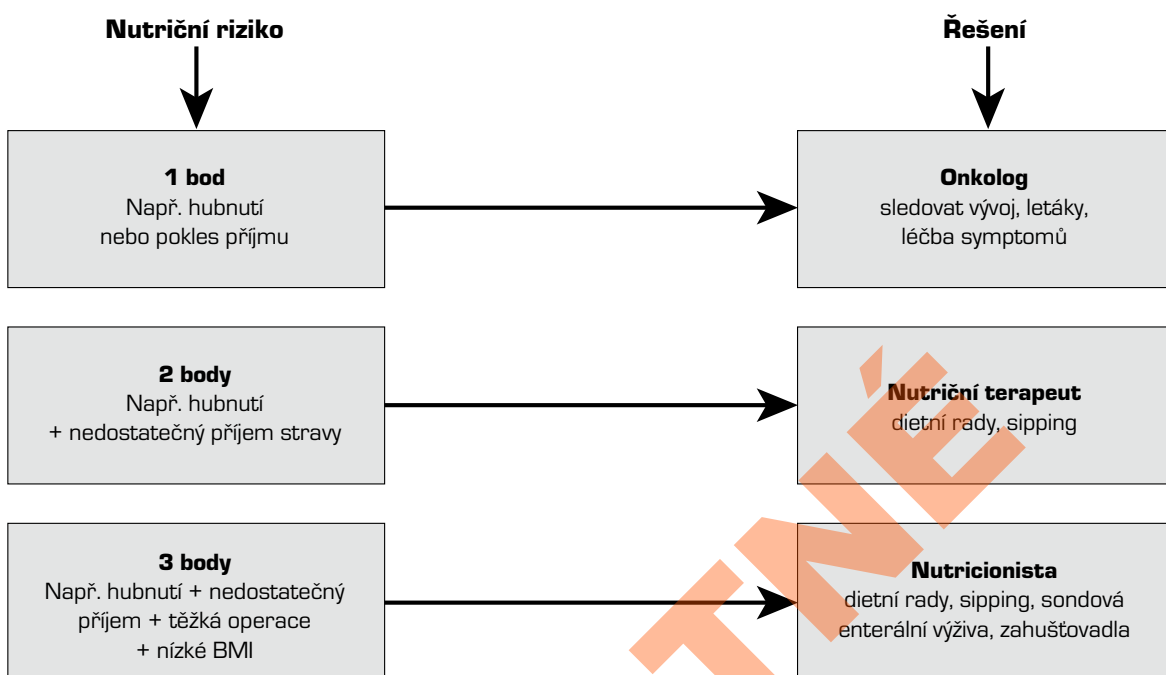
### Minimální standard nutriční péče v onkologii

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

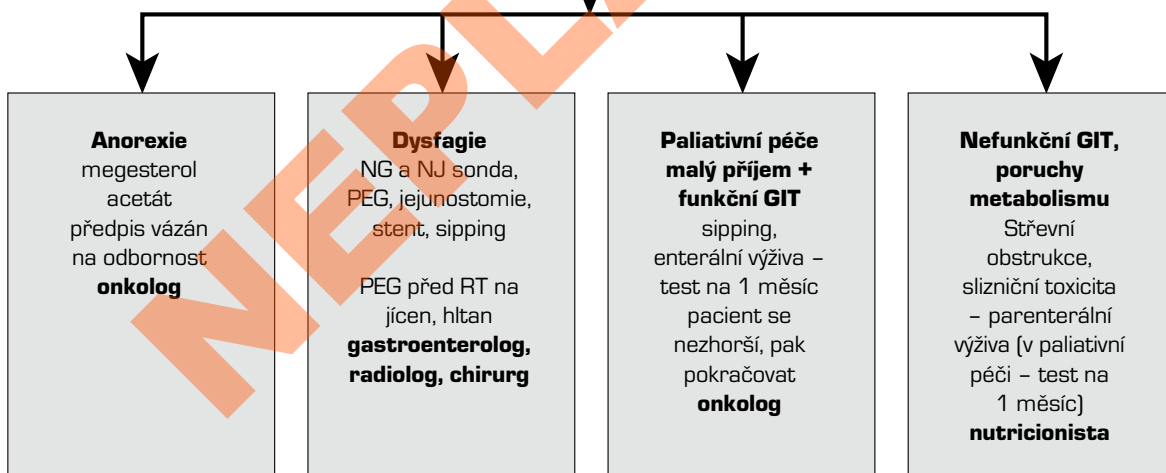
### Měřené výstupy nutriční podpory

- **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



Literatura:

1. Deutz NEP, Safar A, Schutzler S et al.: Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. *Clinical Nutrition* (2011) 30: 759-768.
2. Mariani L, Lo Vullo S, Bozzetti F: on behalf of the SCRINIO Working Group: Weight loss in cancer patients: a plea for a better awareness of the issue, *Support Care Cancer* (2012) 20:301–309.
3. Faber J, Berkhout M, Fiedler U, Avlar M, Witteman BJ, Vos AP, Henke M, Garssen J, van Helvoort A, Otten MH, Arends: Rapid EPA and DHA incorporation and reduced PGE2 levels after one week intervention with a medical food in cancer patients receiving radiotherapy, a randomized trial. *Clin Nutr.* 2012, Jun;32(3):338-45. doi: 10.1016/j.clnu.2012.09.009. Epub 2012 Sep 28.
4. Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA. Cancer cachexia: impact, mechanism and emerging treatments, *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2013 June;4(2): 95-109.
5. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Oncology/hematology* 2013;87: 172-200.

## 29. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU HEMATOLOGICKÝCH TOXICIT

### 29.1 Doporučení pro léčbu anémie u onkologických pacientů erythropoezu stimujícími 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 vyskytujícími komorbiditami 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. **Potřebná dávka Fe (mg) = (150 – pacientův Hb g/l) × tělesná hmotnost (kg) × 3.**

#### Literatura:

1. Bokemeyer C, Aapro MS, et al.: EORTC guidelines for use of erythropoietic proteins in anaemic 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 - neoncologická 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 spjaty s pacientem nebo souviset s aplikovanou léčbou. Profylaktickým použitím G-CSF je možné snížit riziko vzniku těžké neutropenie G4 a zkrátit dobu jejího trvání. V důsledku použití G-CSF může být celková incidence FN významně snížena. Relativní riziko vzniku FN u pacientů, jenž měli v primární profylaxi G-CSF, je oproti kontrolní skupině nižší, a pohybuje se nejčastěji v rozmezí 0,43 až 0,67. S tím souvisí i omezení nutnosti hospitalizace pacienta, aplikace empirické antibiotické léčby a další podpůrné léčby a v neposlední řadě i vznik život ohrožujících komplikací. Na straně druhé není rutinní použití G-CSF za účelem primární profylaxe FN opodstatněné, a to z několika důvodů: a) většina běžně používaných chemoterapeutických režimů není spojena s vyšším rizikem vzniku FN než 20 %, b) riziko vzniku FN je možné individualizovat na základě rizikových faktorů, c) finanční náklady spojené 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:

- protražovaná ( $\geq 10$  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 µg)/kg/den. Z důvodů růstové stimulace myeloidních buněk by první dávka filgrastimu neměla být podána v rozmezí 24 hodin před a 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. Filgrastim může být podáván denně, upřednostňována je aplikace podkožní injekcí. Denní podávání filgrastimu by mělo pokračovat až do doby, než byla překonána nejnižší očekávaná hranice množství (nadir) neutrofilů a než se jejich počet vrátil zpět do normálního rozmezí. Pegfilgrastim (Neulasta®), lipegfilgrastim (Lonquex®): 6 mg/cyklus chemoterapie. U osob s hmotností 45 kg a vyšší je doporučena jednorázová podkožní aplikace pegylovaných filgrastimů 6 mg na jeden cyklus chemoterapie. Pegylovaný filgrastim 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 pegylovaného filgrastimu nebylo studováno u pacientů, kterým byla podávána chemoterapie s cytostatiky s pozdním myelosupresivním účinkem (např. nitrosurea, mitomycin C). Použití filgrastimu nebylo studováno u pacientů, kterým byly podávány antimetabolity v myelosupresivních dávkách. Stejně tak nebylo studováno podávání filgrastimu konkomitantně s radioterapií a podávání pegylovaného filgrastimu konkomitantně s radioterapií a/nebo konkomitantně s 5-fluorouracilem nebo jinými antimetabolity. Samotný faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) může podporovat růst myeloidních buněk in vitro a podobné účinky lze pozorovat i u některých nemyeloidních buněk in vitro. Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu a pegylovaného filgrastimu pacientům s myelodysplastickým syndromem nebo chronickou myelogenní leukémií nebyla dosud stanovena. Použití filgrastimu a pegylovaného filgrastimu není u těchto indikováno.

#### Souhrn doporučení:

1. **Febrilní neutropenie** je závažná komplikace onkologické léčby, vyžadující prevenci a léčbu.
2. V prevenci je pegylovaný filgrastim účinnější než filgrastim.
3. Je možné definovat úzkou skupinu pacientů, u nichž je indikován v **primární prevenci pegylovaný filgrastim**.

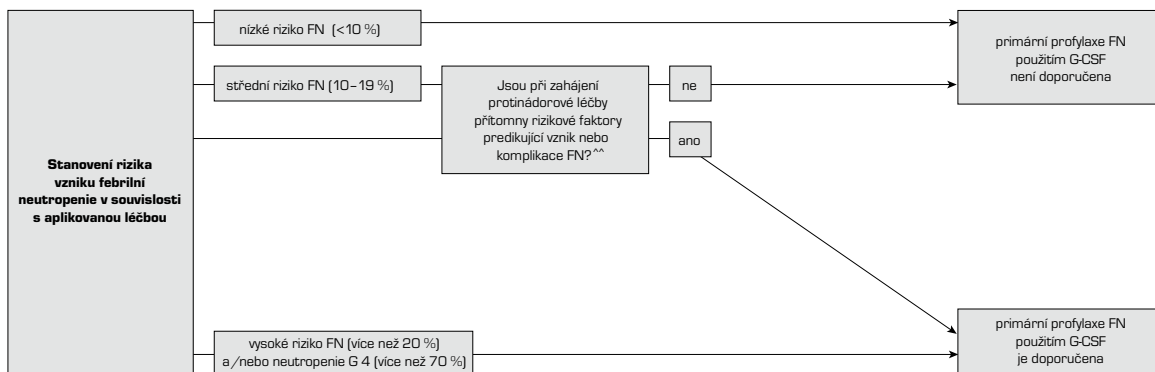
Kritériem pro její určení je:

**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)**



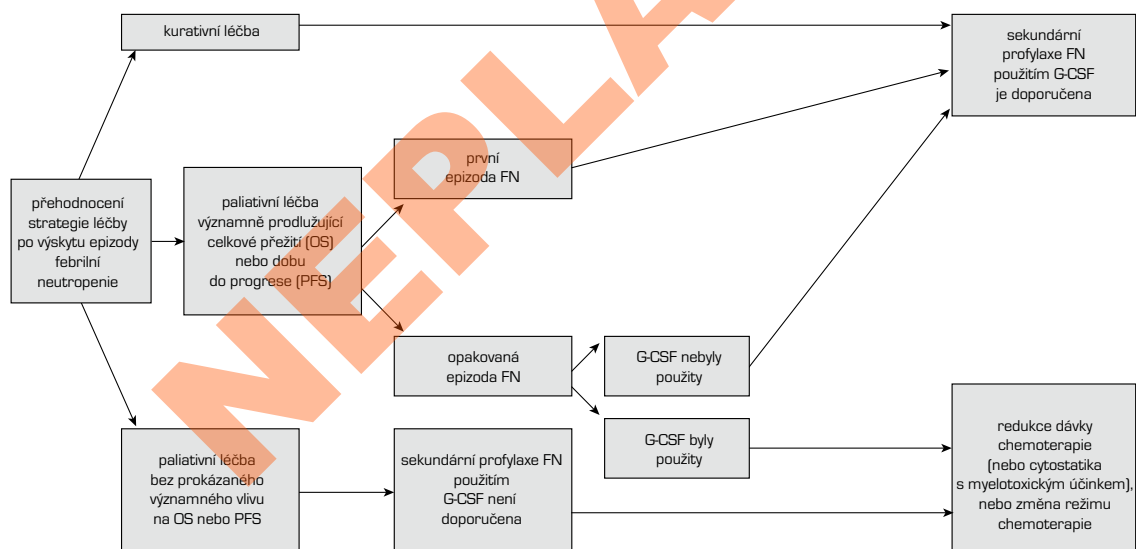
**POZNÁMKY:**

^^ 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



## Vybrané klinické studie

autor	design	schéma	pacientská populace	n	režim	riziko FN	primární cíl	incidence FN G-CSF vs. placebo		p-value/RR
								všechny cykly	1. cyklus	
Crawford	multicentrická, randomizovaná, dvojitě zasklepená, placeboem 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
Trillet-Lenoir	randomizovaná dvojitě zasklepená placeboem kontrolovaná studie f. III	G-CSF d.4-17 vs. placebo; filgrastim 230 µg/m <sup>2</sup>	SCLC	130	CDE	≥ 40%	incidence FN	26 vs. 53%	20 vs. 41%	p<0,002
Vogel	multicentrická, randomizovaná, dvojitě zasklepená, placeboem 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, PS 0-3	175	CDE	29-53%	incidence FN v cyklu 1	18 vs. 32%	10 vs. 24%	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, placeboem 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	BEPEP;BOPVIP-B	10-46%	dávková intenzita, toxicita	20 vs. 30%		
Martín	multicentrická, otevřená, kontrolovaná studie, metaanalýza	G-CSF vs. bez G-CSF(ATB); lenograstim 263 µg/d nebo filgrastim 300µg/d d.4-10	karcinom prsu T1-3, PS 0-1	1059	adjuvanční TAC:TAC: docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> cyklofosamid 500 mg/m <sup>2</sup>	>20%	toxická a HRQOL	7,5 vs. 27,2%		p<0,0001
Kudrier	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, BEPEP 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-CSF 2,5,6 µg/kg/d	NHL pokročilé stádium	779	VAPEC-B, COP-BLAM, ESAP, m-BECCOD, MVPP-Bleo, P-VEBEC, CEOP/MVP-dexa, LNH-84, VNCOP-B	30-44%	účinnost G-CSF a GM-CSF v PP			
Sung	148 RKS	G-CSF(57,6%) n. GM-CSF vs. bez G-CSF n. placebo	ST, lymfomy, leukemie, transplantace kmen.b.	16839		25-44%	mortalita	25,3 vs. 44,2%; RR=0,71		p<0,001

Vybrané klinické studie – pokračování

autor	design	schéma	pacientská populace	n	režim	riziko FN	primární cíl	incidence FN G-CSF vs. placebo všechny cykly	1. cyklus	všechny cykly	p-value/RR	1. cyklus
Balducci	multicentrická, prospektivní randomizovaná odevřená placebo kontrolovaná studie	pegf vs. placebo; PPP vs. SP	pac. >65 let s karcinoměm plic (46%), prsu (22%), vaječnicků (14%), NHL (18%), PS 0-2	852	carbop-paklitaxel n, etoposid n, docetaxel; a cyklofosfamid+doxorubicin; docetaxe; CHOP-R	21-47%	incidence FN	ST 4 vs.10%; NHL 15 vs. 37%	ST 3 vs. 7%; NHL 7 vs. 25%	ST p=0,001; NHL p=0,004		
Shayne	prospektivní studie	G-CSF 96%	pacienti s ≥ 70 let; s karcinoměm plic; vaječnicků s lymfomy, s kolorektálním a uroteliálním karcinoměm a lymfomy	976		17-48%	závažná neutropenie a FN (4 cykly)	2,2% vs. 7,1%	1,5% vs. 3,7%	p=0,02		p=0,14
Papaldo	prospektivní studie	filgrastim 300 µg/d n, 480 µg/d d. 8-14 n. d. 8, 10, 12 a 14	karcinom prsu stádium I,II	506	epirubicin 120 mg/m <sup>2</sup> + cyclofosfamid 600 mg/m <sup>2</sup> d.1 ± filgrastim; a 21 dhi; 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, Depliere 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* 2002;20:727-31.
- 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; 112: 406-411.
- Hackshaw A, Sweeterham 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, Aibhai 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, Cuiakova 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:

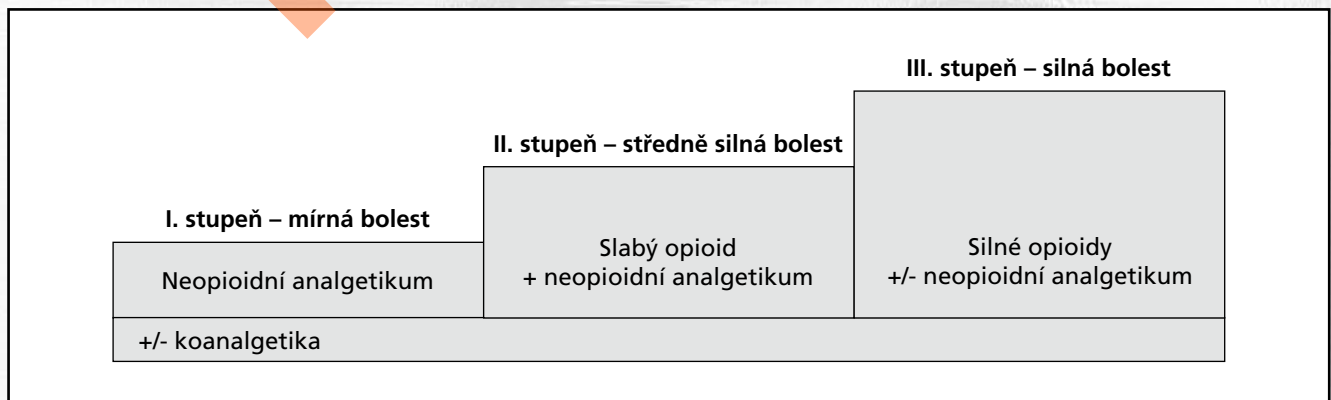
- příčina bolesti (je bolest vyvolána nádorem, protinádorovou léčbou, nemá souvislost s nádorem?),
- typ bolesti: somatická, viscerální, neuropatická, smíšená,
- časový průběh bolesti: trvalá stabilní, trvalá s kolísavou intenzitou, intermitentní,
- intenzita bolesti.

### 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	4x 30	240 mg
Dihydrokodein	p.o.	2–3 h	2x 60	240 mg
Tramadol	p.o., p.r., i.v., i.m., s.c.	20–30 min	4x 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. Přepočítání 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: p.o.: p.r. = 1 : 1 p.o.: s.c. = 2–3 : 1 p.o.: i.v. = 3 : 1
Morfin s řízeným uvolňováním	p.o., p.r.	3–5 h	12 h	30 mg à 12 h	Není stanovena	
Fentanyl TTS	náplast	8–12 h	72 h	25 µg/h	Není stanovena	
Fentanyl citrát k transmukózní aplikaci	Tablety k bukální a sublingvální 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, tablety k bukální a 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 Jurnista 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 Piritramid Sufentanil Remifentanil						

Tab. 4: Ekvianalgetické dávky opioidů

Tabulka porovnává ekvianalgetické denní dávky opioidů. Celkovou denní dávku je třeba přepočítat na jednotlivou dávku s ohledem na lékovou formu a její poločas účinku. (např. 60 mg morfinu/24h kontinuálně s.c. odpovídá 24 mg hydromorfonu/24h. Tuto dávku lze podat jako Palladone 12 mg 2x denně, nebo Journista 24 mg 1x 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 (15)	40 (30)	60 (45)	80 (60)	100 (75)	120 (90)	160 (120)	200 (150)	400 (300)
Buprenorfin TDS µg/h	17,5	35	52,5	70	87,5	105	140		
Hydromorfon mg p.o.	4	8	12	16	20	24	32	40	80
Petidin mg i.m.	100 (75)								
Piritramid mg i.m.	15	30	45						

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

### Léčba průlomové bolesti

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

#### Podle charakteru a trvání bolesti volíme jednu z následujících strategií:

1. Zvýšení dávky základní analgetické medikace.
2. Podání záchranné dávky neopioidního analgetika (např. paracetamol 1 g, diclofenac 50 mg, ibuprofen 400 mg, metamizol 500–1000 mg). Nevýhodou je poměrně pomalý nástup účinku (u perorálních forem za 20–40 minut) a při opakovaném podání riziko překročení denních bezpečných dávek.
3. Podání záchranné dávky opioidů. Velikost jednotlivé záchranné dávky je individuální, obvykle ale v rozmezí 5–15 % celkové denní dávky. Při parenterálním podání (i.v., s.c.) nastupuje analgetický účinek za 3–10 minut. Při perorálním podání opioidů (např. tramadol kapky, morfin tbl) s rychlým uvolňováním nastupuje účinek po 20–40 minutách, dosahuje maxima až za 60 minut a trvá 4–6 hodin. U velmi krátkých epizod průlomové bolesti v délce několika minut až půl hodiny nejsou perorální lékové formy účinné. U pacientů dlouhodobě léčených silnými opioidy je v této situaci indikované podání preparátů transmuózního fentanylu – TMF: sprej k intranazální aplikaci (Instanyl) a tablety k sublingvální aplikaci (Lunaldin) nebo bukální aplikaci (Effentora). 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 neopoidních 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 pánevi) 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.
	Denusumab	120mg/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 2.2013 www.nccn.org.

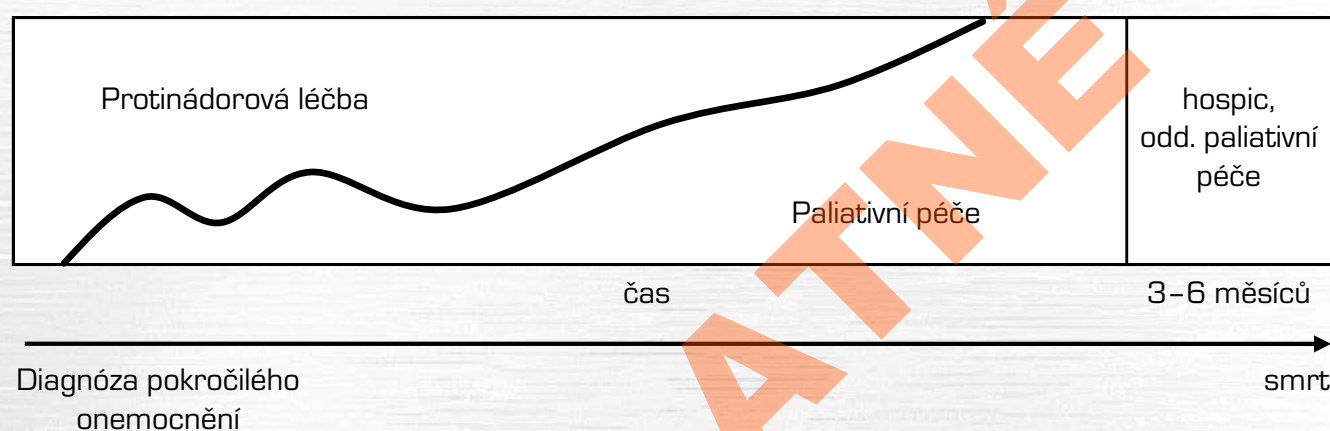
## 31. PALIATIVNÍ PÉČE

### 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 spojená 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, karcinomatosisní 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

Chrčivé dýchání v terminální fázi

- Butylskopolamin (Buscopan) 10 mg s.c. 3–6× denně p.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 postižení 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**

- Vyhnout 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) levopromazin (Tizercin) thiethylperazin (Torecan) chlorpromazi (Plegomazin)	2–20 mg p.o., s.c., i.v. 5–25 mg p.o., s.c. 20 mg p.o., p.r., s.c., i.v. 50–100 mg p.o., i.v., i.m.
Metabolická hyperkalcémie	zoledronát (Zometa)	4 mg i.v. à 28 dní
Nitrolební hypertenze	dexamethason (Dexona) manitol 20%	4–16 mg i.v., p.o. 250 ml i.v.
Chemoterapie Radioterapie	Viz kapitola 26 Zásady prevence a léčby nevolnosti a zvracení po protinádorové léčbě	
Zpomalená evakuace žaludku	metoclopramid (Cerucal, Degan) domperidon (Motilium)	40–120 mg p.o., 30–120 mg s.c. 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) diazepam (Apaurin, Seduxen)	0,5–1 mg à 8 hodin p.o. 5–10 mg à 12 hodin p.o.
Střevní obstrukce	metoclopramid (Cerucal, Degan) butylscopolamin (Buscopan) dotaverin (No-Spa) metamizol (Novalgin)	40–120 mg p.o., s.c. 20 mg s.c., i.v., s.c. à 4 hodiny 40 mg s.c., i.v. à 8 hodin 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 lžička (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****Docusatam 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

- **Přímý efekt nádoru a nádorové masy**
- **Komorbidity** – anémie, malnutrice, hypofunkce štítné žlázy, infekce, renální, hepatální, kardiální a plicní dysfunkce
- **Exacerbace jiných symptomů** – chronická bolest, spánkové poruchy, celková dekonidice
- **Psychosociální faktory** – maladaptace, úzkost, deprese, delirium
- **Léčba a NÚ** – chemoterapie, radioterapie, chirurgie, nežádoucí účinky léků (opioidy, kortikoidy, interferon, antidepresiva a jiné)

**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 deprese. 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 antidepressiv (mirtazapin, amitriptylin) a antipsychotik (olanzapin, quetiapin) je vyhrazeno rezistentním stavům, dále v případě že je pacient potřebovuje 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 linií 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>Antidepressiva 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 projev, 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 2–3x denně	Antiemetický	
alprazolam	0,25	0,5 mg 2–3x denně	Minimálně sedativní	
<b>Antipsychotika</b>				
olanzapin	2,5–5	5–10 mg 1x denně večer	Dobrá tolerovatelnost, zlepšení chuti k jídlu	Sedativní ve vysokém dávkování
quetiapin	25	25–50 mg 1x denně večer	Sedativní	Sedativní
haloperidol	0,5	0,5–1 mg 2x denně	Málo sedativní	Extrapyramidová symptomatologie (dystonie, akatizie)
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, abusus, nestabilita chůze, ztráta sebekontroly (disinhibice)</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 spánek – 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 senzoryckých deficitů a jejich korekce (sluch, zrak)
- Vyhnout se imobilizaci, podpora časně 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 každých 2–12 hodin	p.o., i.v., s.c., i.m.,	Zlatý standard, možno přidat benzodiazepiny u agitace	Extrapyramidové příznaky, monitorace QT intervalu
levomepromazin	12,5–50 mg každých 4–6 hodin	i.v., i.m., s.c.		Sedace, anticholinergní projevy
chlorpromazin	12,5–50 mg každých 4–6 hodin	p.o., i.v., i.m.,	Vhodnější u agitace pro sedativní účinky	Sedace, anticholinergní projevy, hypotenze
<b>Atypická antipsychotika</b>				
olanzapin	2,5–5 mg každých 12–24 hodin	p.o., i.m.	Starší, hypoaktivní a dementní hůře reagují na terapii	Sedace
risperidon	0,25–1 mg každých 12–24 hodin	p.o.		Extrapyramidové příznaky, ortostatická hypotenze
quetiapin	12,5–100 mg každých 12–24 hodin	p.o.	Sedativní účinek pomáhá při spánkových problémech	Sedace, ortostatická 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 zvládnání 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 zvládnání 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 zvládnání 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 nevyлéčitelně 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. Přání 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. 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/standards-paliativnich-postupulstandards-paliativni-pece-2013>.

NEPLATNÉ

## 32. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU KOŽNÍCH ZMĚN V DŮSLEDKU TERAPIE INHIBITORY EGFR

### Úvod

- Kožní změny v důsledku protinádorové léčby na podkladě blokády EGFR patří k nejčastějším nežádoucím účinkům. Objevují se většinou již během prvních týdnů léčby. Projevy tzv. kožní toxicity u inhibitorů EGFR zahrnují především akneiformní exantém papulopustulózního typu. Dále pak suchost kůže (xeróza), tvorbu fisur a ragád, paronychia, poruchy růstu vlasů, pruritus, pozánětlivé hyperpigmentace, teleangiektazie a slizniční změny.
- Pro nežádoucí kožní změny vyvolané inhibitory EGFR se používá také název **PRIDE syndrom** (z angl. **P**apulopustules and/or **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. emoliencia), např. Infadolan, Bepanthen, Vitella, obsah 2–5 % močoviny v přípravku je výhodou – široký sortiment je dostupný v lékárnách,
- na podrážděnou kůži aplikovat hojivé antibakteriální krémy (volně prodejné v lékárnách – např. Dermalibour, Cicabio krém, Cicaplast krém, Cicalfate krém a další),
- nutná je důsledná ochrana před UV zářením partií vystavených slunci (fotoprotekce), vyhovují přípravky s SPF 50+, vhodné jsou přípravky s minerálními filtry nebo s lipozómy (volně prodejné v lékárnách).

#### A. Akneiformní exantém (podle klasifikace NCI-CTC verze 4):

##### Stupeň 1 (papuly a/nebo pustuly) - rozsah postižení <10 % BSA

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

**Stupeň 3 (papuly a/nebo pustuly) – rozsah postižení  $\geq 30\%$  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)**

- přerušeni 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 prodejné 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 doporučovaná (1A).**

Také rutinní profylaxi u pacientů s centrálním žilním katétrem nelze paušálně doporučit (1A).

Nicméně vždy je nutno individuálně zvážit riziko vzniku tromboembolických komplikací na základě podrobných znalostí anamnézy a přítomných rizikových faktorů (předchozí anamnéza trombózy, trombofilie atd.). U nejčastějších nádorových diagnóz spojených s vysokým rizikem hluboké žilní trombózy (karcinom pankreatu, ovaria, mozkové nádory), nebo při léčbě výrazně zhoršující toto riziko (anti VEGF léčba, terapie 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 1x 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** –  $5000 \text{ j. s.c.}$  a 8–12 hod.
2. **Středně-dávkovaný UFH** – subkutánní aplikace dvou denních dávek dosahujících cílového nastavení antiXa aktivity  $0,1\text{--}0,3 \text{ IU}/\text{ml}$ .
3. **Adjustovaná dávka UFH** – subkutánní aplikace dvou denních dávek dosahujících cílového nastavení terapeutických hodnot APTT.
4. **Profylaktické dávkování LMWH** – dalteparin  $5000 \text{ j. s.c.}$  a 24 hod.denně či enoxaparin  $40 \text{ mg s.c.}$  a 24 hod., nadroparin  $0,3 \text{ ml s.c.}$  a 24 hod. (event. modifikace dávky zmíněných LMWH přepočtem na  $\text{kg}$  tělesné hmotnosti –  $100 \text{ j.}/\text{kg}$  těl. hm. a 24 hod.).
5. **Středně-dávkovaný LMWH** – dalteparin  $5000 \text{ j.s.c.}$  a 12 hod.denně či enoxaparine  $40 \text{ mg s.c.}$  a 12, nadroparine  $0,3 \text{ ml s.c.}$  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 1x 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 (přibližně dle váhy pacienta)
dalteparin (fragmin)	100 IU anti Xa /kg váhy 2 denně nebo 200 IU anti Xa /kg váhy 1× denně	5000 IU 1x denně
enoxaparin (clexan)	1 mg /kg váhy 2x denně nebo 1,5 mg /kg váhy 1× denně	20–40mg 1× denně
nadroparin (fraxiparin)	100 IU anti Xa /kg váhy 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 antikoagulantia (LMWH, fondaparinux).

### 33.8 Antikoagulační léčba při léčbě bevacizumabem

Užití profylaktické antikoagulační léčby (LMWH) nebo terapeutické antikoagulační léčby (warfarinizace nebo LMWH) je bezpečné. V dostupných klinických studiích nebylo riziko krvácení signifikantně zvýšeno, ani nebylo závažné (mimo výše uvedené). Použití antiagregační léčby (ASA) je bezpečné.

Poznámky k riziku krvácení viz SPC.

#### 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.
5. Suenaga M, Mizunuma N, Kobayashi K, et al. Management of venous thromboembolism in colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *Med Oncol* (2010) 27:807–814.
6. NB Leigh NB, Bennouna J, Yi J, et al. Bleeding events in bevacizumab-treated cancer patients who received full-dose anticoagulation and remained on study. *British Journal of Cancer* (2011) 104, 413–418.
7. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(19):2277–85.
8. Hambleton J, Skillings J, Kabbinnavar F, et al: Safety of low-dose aspirin (ASA) in a pooled analysis of 3 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 23:259s, 2005 (suppl 16S, abstr 3554).
9. Hambleton J, Novotny WF, Hurwitz H, et al: Bevacizumab does not increase bleeding in patients with metastatic colorectal cancer receiving concurrent anticoagulation. *J Clin Oncol* 22:252s, 2004 (suppl 14S, abstr 3528).
10. Byun JY, Mousa SA, Thromboprophylaxis in Cancer Patients Receiving Bevacizumab. *J Appl Hem* 2011, Vol 2, Issue 4, s. 273-279.

## 34. PREDIKTIVNÍ VYŠETŘENÍ SOLIDNÍCH NÁDORŮ

### Hormonální 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 hormonální 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 cyklin D1 – pozitivní nádory mají preferenční účinnost inhibitorů aromátázy.

### Cílená léčba anti-Her-2 (trastuzumab, lapatinib, pertuzumab) u karcinomu prsu

#### Nepodkročitelné minimum:

- vyšetření HER-2/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 HER-2/neu k počtu signálů centromerické části chromosomu 17 < 2, pozitivní je nádor s poměrem  $\geq 2$  nebo nádor s poměrem < 2 ale současně s absolutním počtem signálů genu HER2 > 6; pokud je při poměru < 2 absolutní počet signálů HER2 v rozmezí 4–6, je výsledek považován za neurčitý. U těchto případů je třeba postupovat dle doporučení výrobce použité ISH metody (např. hodnotit větší počet buněk), event. ISH vyšetření zopakovat z jiného bloku tkáně, případně je vhodné pozitivitu confirmovat IHC.
- k indikaci léčby anti-HER2 léčby (trastuzumab, lapatinib, pertuzumab) je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří\*.

#### Doporučená vyšetření

- amplifikace genu TOP2A – pozitivní nádory mají preferenční odpověď na kombinaci trastuzumabu s anticyklinovým režimem, je-li tato kombinace klinicky možná.

### 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

- u adenokarcinomů, NSCLC spíše adenokarcinom a NSCLC NOS – vyšetřit kromě 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 (crizotinib) 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 ALK přestavbou léčení crizotinibem mají delší dobu přežití.

**Cílená léčba anti-EGFR (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 resektů s nádorem klinického stadia III automaticky, u ostatních stádií (zejména st. IV) na vyžádání onkologa.

**Doporučená vyšetření**

- aktivační mutace genu BRAF u nádorů s RAS wt – pacienti mají obecně horší prognózu.

**Biologická léčba maligního melanomu****Nepodkročitelné minimum:**

- vyšetření mutace BRAF V600 – predikce odpovědi pro terapii vemurafenibem nebo dabrafenibem – vyšetření indikuje onkolog.

**Biologická léčba gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST)****Doporučená vyšetření:**

- 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 PDGFRa 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-HER-2 (trastuzumab) u karcinomu žaludku****Nepodkročitelné minimum**

- vyšetření HER-2/neu na vyžádání onkologem v jedné z referenčních laboratoří\*. IHC výsledek 2+ a 3+ musí být vždy potvrzen 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 impregnační stříbrem; IHC – imunohistochemie; PCR – polymerázová řetězová reakce; PR – progesteronový receptor; TOP2A – gen pro topoizomerázu Iialfa; 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 tato specializovaná pracoviště pro prediktivní onkologickou diagnostiku:

- Bioptická laboratoř, s.r.o., Mikulášské nám. 4, 326 00 Plzeň (HER2 IHC3+a/nebo FISH+, RAS, EGFR, BRAF)
- Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové (HER2 IHC3+ a/nebo FISH+, RAS, EGFR, BRAF)
- Referenční laboratoř pro stanovení c-erb B2 LF UP, Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc (společné pracoviště Ústavu patologie a Laboratoře experimentální medicíny LF UP a FN Olomouc) (HER2 IHC3+ a/nebo FISH+, RAS, EGFR, BRAF)
- Masarykův onkologický ústav, Patologicko-anatomické oddělení, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno (HER2 IHC3+ a/nebo FISH+, RAS, EGFR, BRAF)
- Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FNM, V Úvalu 84, 150 00 Praha 5-Motol (HER2 IHC3+ a/nebo FISH+, RAS, EGFR, BRAF)
- Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Studničkova 2, 128 00 Praha 2 (HER2 IHC3+ a/nebo FISH+, RAS, EGFR, BRAF)
- Odd. Patologie, Thomayerova nemocnice, Praha (RAS, EGFR)
- Biolab, Praha (HER2 IHC3+ a/nebo FISH+)
- Fakultní nemocnice Brno (RAS, EGFR)
- Laboratoře Agel, Nový Jičín (RAS, EGFR, BRAF)
- CGB, Ostrava (HER2 IHC3+a/nebo FISH+, KRAS, EGFR, BRAF)

Upozorňujeme, že tento seznam se může v průběhu času měnit. Sledujte stránky Společnosti českých patologů a České onkologické společnosti, kde vždy najdete aktuální seznam laboratoří prediktivní patologie s výčtem markerů, které jsou jednotlivá pracoviště oprávněna vyšetřovat.

**Redakční poznámka:** Všechna pracoviště nemají oprávnění provádět všechny výkony. Podívejte se na seznam laboratoří prediktivní patologie s výčtem výkonů, které jsou oprávněny provádět.

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

### 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 žlučových cest vyvolávají. Např. tumory slinivky břišní, žlučníku a jater.

- V případě dilatace žlučových cest provázené klinickým a laboratorním nálezem, lze těmto nemocným nabídnout perkutánní drenáž (PTD). Metoda je výhodná především u nemocných s vysokou stenózou žlučových cest. Na provedenou PTD drenáž můžeme navázat biopsii ze žlučových cest. Histologická verifikace stenózy je nezbytně nutná pro naplánování další léčby především v případech, kdy chirurgický resekční výkon není možný. Pomocí endoskopických klíštěk můžeme odebrat perkutánní cestou vzorek tkáně ze stěny stenotického úseku žlučového. 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 prováděná zatím pouze v rámci studií a nejedná se zatím o standardní léčbu.

### Maligní stenóza jícnu

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

- Stent může být jak krytý, tak nekrytý, kovový, 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 pístěle resp. riziko vzniku pístěle,
  - 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, skioskopickou či UZ kontrolou. Po zavedení stentu je nemocného nutné sledovat, hlídat průchodnost stentu stejně jako eventuální hyperplazii sliznice, vznik pístěle 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 pelvokalicelárního 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 považovaný za paliativní a v literatuře byly opakovaně publikované údaje, že tento výkon prodlužuje život nemocných.

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

Závěrem lze shrnout, že především u malých tumorů především jater, plic a ledvin je RFA metodou s kurativním potenciálem a tudíž silným nástrojem onkointervenční radiologie. Chemoembolizace je indikovaná 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 cívku či portkatétrem zavedeným do tepenného řečiště je především indikovaný 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. Vascul. Intervent. Radiol.*, 1996, 7, s. 751–756.
3. Soehendra N.: Common Areas of Interest Between Interventional Biliary Radiology and Endoscopy. *AJR*, 1995, 164, s. 547–551.
4. Golfieri R., Giampalma E., Muzzi C., et al.: Unresectable hilar cholangiocarcinoma: combined percutaneous and 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. Léč.*, 2001, 47, s. 829–833.
12. Černá M., Köcher M., Švėbišová H., et al. Dvouleté zkušenosti s chemoembolizací inoperabilních maligních tumorů jater. *Čes. Radiologie*, 2002, 56, s. 151–157.

13. Gates J., Hartnell GG., Stuart KE., et al. Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications, and when to worry. *RadioGraphics*, 1999, 19, p. 399–414.
14. Válek VA., Boudný J. Intervenční metody v léčbě maligních procesů jater. *Čas. Lék. Čes.*, 2002, 141, s. 471–478.
15. Gillams AR, Lees WR.: Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur. Radiol.*, 2009;19: 1206–1213.
16. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J.: Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 2003; 362: 1907–1917.
17. Matsui O: Interventional oncology: new options for interstitial treatments and intravascular approaches : Superselective TACE using iodized oil for HCC: rationale, technique and outcome. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 2009; 3: [Epub ahead of print].
18. Lammer J., Malagari K., Vogl T., et al: Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 2009; 12: [Epub ahead of print].
19. Laspas F., Sotiropoulou E: Computed tomography-guided radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment efficacy and complications. *J. Gastrointest. 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, bakteriemie. 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 bakteriemie 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 0,5ml s jednorázovým přeočkováním jednou dávkou 0,5ml 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 0,5ml intramuskulárně. Potřeba revakcinace následnou dávkou přípravku Prevenar 13 nebyla stanovena.

### 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 indikovaná 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 indikovaná 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.

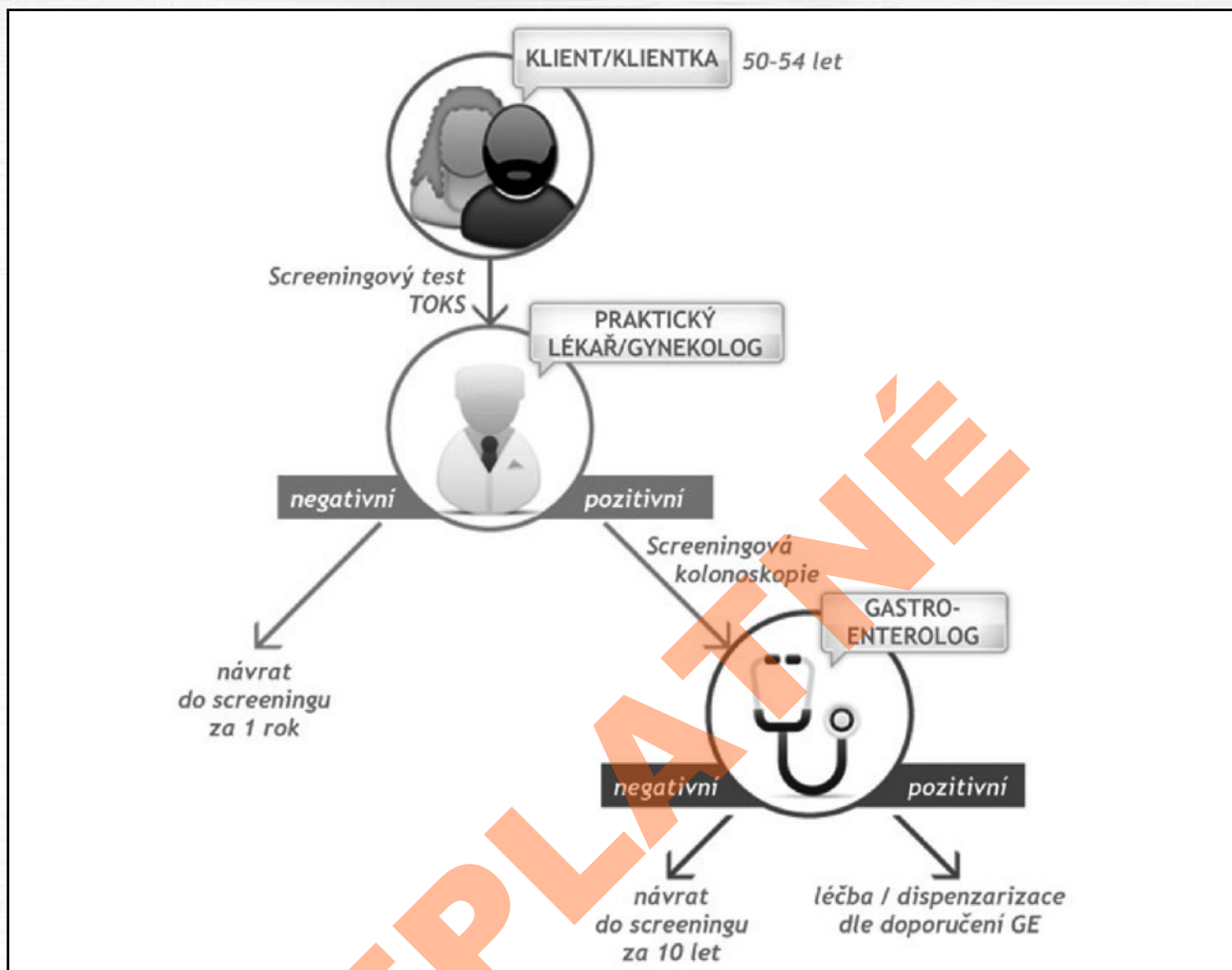
### Screening kolorektálního karcinomu

Jedinci zahrnuti do screeningového programu nesmí splňovat kritéria 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.

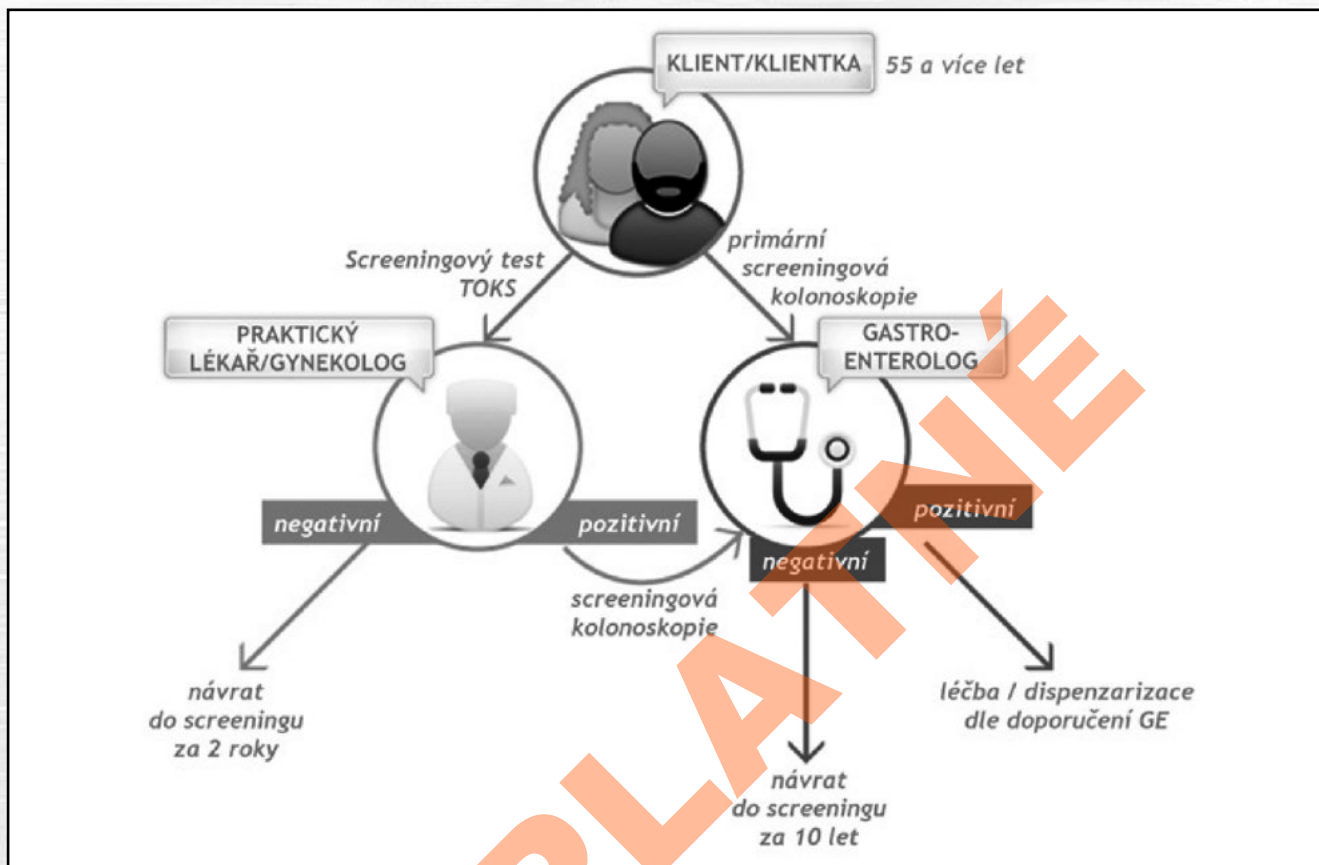
## A. Asymptomatictí jedinci ve věku 50–54 let:



**B. Asymptomatické 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 uvedena výzva zaslána každý následující rok.

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

Literatura: stránky ministerstva zdravotnictví  
 Pro mamární screening: věstník č.4/2010  
 Pro screening kolorektálního karcinomu: www.kolorektum.cz  
 Pro screening karcinomu hrdla děložního: věstník č. 9/2005

## 38. DIGITÁLNÍ KNIHOVNA CHEMOTERAPEUTICKÝCH REŽIMŮ – VERZE

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

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

V současnosti jsou definice režimů dostupné buď v tištěné podobě formou knižních publikací a odborných článků v recenzovaných časopisech, nebo elektronicky jako doporučené postupy (guidelines). Elektronická podoba publikací usnadňuje distribuci informací o nových režimech. Budovaná digitální knihovna navazuje na tyto informační zdroje a dále rozšiřuje jejich možnosti. Knihovna nabízí on-line přístup přímo ke konkrétnímu režimu a uživateli nabízí vznést k němu připomínku či dotaz, který je automaticky přeposlán na garanty dané diagnózy. Informace uložené v knihovně jsou tak neustále upřesňovány či korigovány. Základní struktura chemoterapeutických režimů je v knihovně ukládána tak, aby bylo možné definice využívat přímo v počítačových aplikacích. Každý přidávaný režim je nejprve dokomponován na jednotlivé elementy, které jsou přepsány do struktur XML jazyka. Základní elementy režimu jsou popsány v tabulce 1.

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

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

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

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

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

Digitální knihovna může být využita aplikacemi třetích stran jako jsou například nemocniční informační systémy, které by knihovnu mohli využívat jako zdroj aktuálních chemoterapeutických schémat ve specifických

modulech pro plánování, administraci a hodnocení chemoterapie.

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

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

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

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

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

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

### Výzva ke spolupráci

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

The screenshot displays the DIOS website interface. At the top, it features the logo 'DIOS' and the title 'PROJECT DIOS® - DOSE INTENSITY AS ONCOLOGY STANDARD'. Below this, there is a navigation menu with items: 'PROJEKT DIOS', 'MAPA PORTÁLU', 'METODICKÉ GUIDELINES', 'VÝSLEDKY A REPORTY', 'SOFTWAREVÉ NÁSTROJE', and 'AKTUALITY'. The main content area is titled 'SOFTWAREVÉ NÁSTROJE' and contains three sections:

- DIOS & EORTC guidelines:** Includes 'Centrální knihovna chemoterapeutických režimů se zobrazením rizika febrilní neutropenie' and 'Plánovač terapie umožňuje napláňovat terapii pro konkrétního pacienta včetně dávkování CSF'. Reference: EORTC guidelines - Aapro MS, et al. Eur J Cancer 2006;42(15):2433-2453.
- DIOS:** Includes 'Centrální knihovna chemoterapeutických režimů', 'Plánovač terapie umožňuje napláňovat terapii pro konkrétního pacienta', 'Protokol intenzity dávky', and 'Kalkulátor intenzity dávky umožňuje vypočítat a srovnání dosažené intenzity u konkrétní terapie s intenzitou standardního režimu'. Reference: Zásady cytostatické léčby maligních onemocnění - 6. vydání, Česká onkologická společnost ČLS JEP, 2008. ISBN: 978-80-86793-10-8. Brno.
- Další nástroje:** Includes 'Registr DIOS - databázový nástroj pro multicentrický sběr klinických dat'.

At the bottom, it lists 'Projekt DIOS: Mapa portálu, Metodické guidelines, Výsledky a reporty, Softwareové nástroje, Aktuality' and mentions support from the Ministry of Education, Youth and Sports, Czech Republic, and AMGEN, s.r.o. The footer also includes the IBA logo and a list of authors: D. Křemáček, L. Dušek, J. Fínek, M. Kubáček, J. Kozlová, L. Šnajdrová, P. Brázdil, J. Novotný, R. Vyzula, J. Abrámová, L. Pavučková. Elektronická knihovna chemoterapeutických režimů a její portálová část, 2007. ISBN: 978-80-7393-002-9. Brno, 104. 2008-05-21. Copyright © 2007. [www.dios.registry.cz](http://www.dios.registry.cz)

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

NEPLATNÉ

## 39. ČÍSELNÉ PODKLADY PRO PLÁNOVÁNÍ NÁKLADŮ LÉČEBNÉ PÉČE V ONKOLOGII – ANALÝZY DOSTUPNÝCH POPULAČNÍCH DAT A PREDIKCE PRO ROK 2014

### Souhrn

Článek shrnuje analýzy dostupných populačních dat ČR provedené s cílem predikovat incidenci a prevalenci pacientů s vybranými onkologickými diagnózami pro rok 2014. 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 2014 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 léčebných 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.; prof. 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.; prof. 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.;  
doc. 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 2010, 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

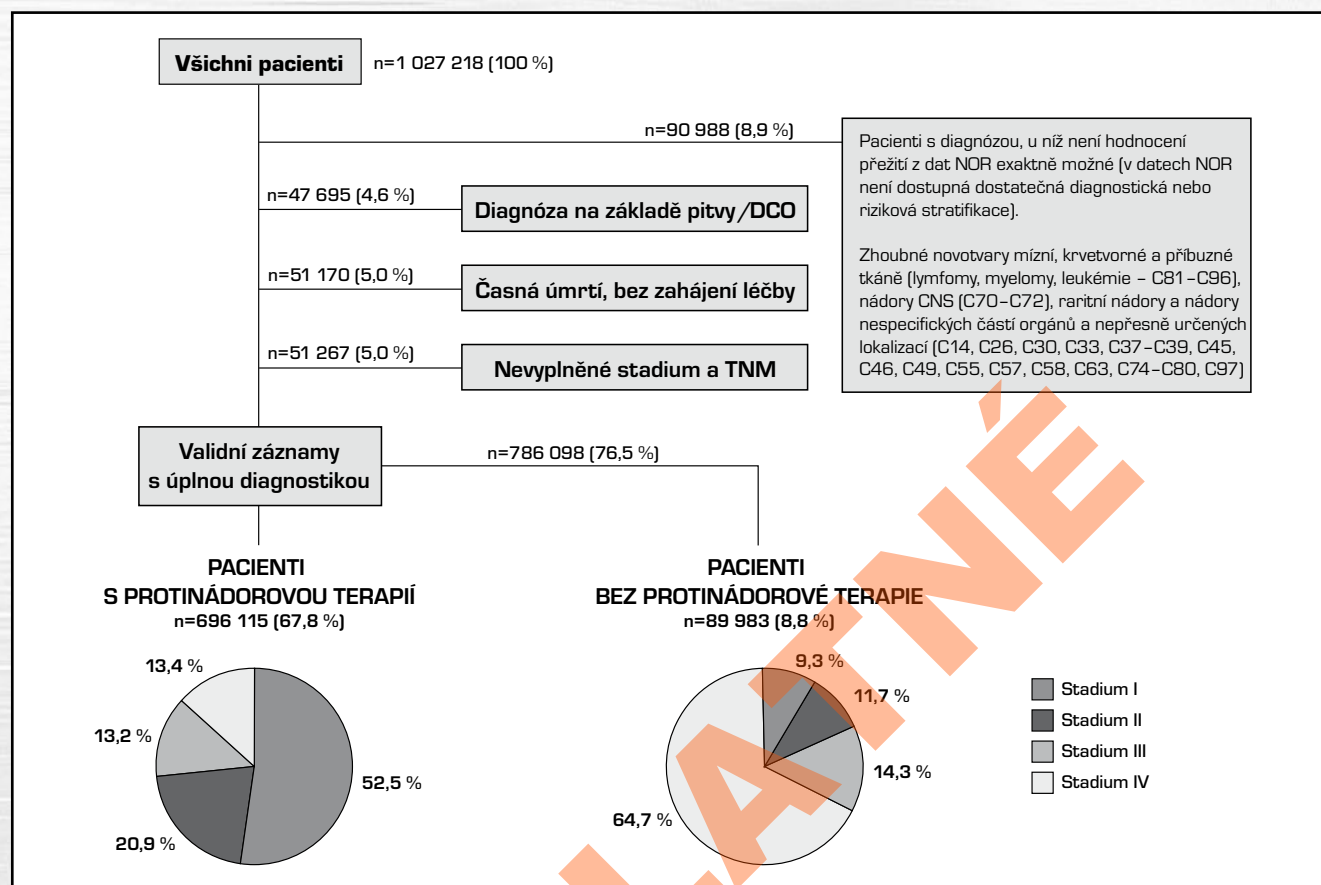
Korektní definice referenčních dat je základem věrohodnosti analýz, což je zvláště významné u prediktivních modelů. Chceme-li populační data využít pro hodnocení výsledků a nákladů péče, musíme z dostupných zdrojů čerpat údaje s jistým omezením:

- 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 1995–2010, 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, 1995–2010)



### Stručný metodický popis provedených výpočtů

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

- 1. Odhady incidence a mortality.** Odhady byly provedeny jednak pro celková data (dle onkologických diagnóz) a jednak odděleně pro klinická stadia. Metodika vychází z epidemiologických trendů za známé období a koriguje je s ohledem na pravděpodobné demografické změny populace. Byl použit Poissonův regresní model s odhady doplněnými intervaly spolehlivosti.
- 2. Odhad prevalence pacientů s protinádorovou terapií.** Výpočet kombinuje odhady počtu nově diagnostikovaných pacientů v budoucích letech a pravděpodobnost x-letého přežití u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech. Jde o vícesložkový model kombinující regresní odhady incidence a analýzy x-letého přežití s tím, že pouze určitá část pacientů diagnostikovaných v minulých letech přežije do hodnoceného roku (celková prevalence) a dále pouze určitá část z nich prodělá relaps nebo progresi onemocnění, a je tedy v daném roce opět protinádorově léčena.
- 3. Odhad x-letého 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 2013.

### 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 EURO-CARE-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 2014

### 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–4b 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 2014

Diagnóza	Prediktivní odhady celkové incidence v roce 2014 <sup>1</sup>						CELKEM
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo		
					objektivní důvody	neúplný záznam	
Karcinom prsu (C50) – ženy	3307 (2994; 3621)	2250 (2064; 2437)	1130 (1011; 1250)	524 (451; 596)	68 (39; 97)	34 (19; 48)	<b>7313</b> (6578; 8049)
Karcinom tlustého střeva (C18–C19)	1405 (1293; 1518)	1506 (1419; 1592)	1545 (1444; 1645)	1570 (1453; 1687)	191 (129; 255)	50 (34; 67)	<b>6267</b> (5772; 6764)
Karcinom konečníku (C20)	686 (625; 749)	428 (377; 478)	716 (662; 770)	560 (503; 618)	65 (36; 94)	21 (12; 31)	<b>2476</b> (2215; 2740)
Nemalobuněčný karcinom plic (C34; 64 % všech ZN plic)	644 (587; 703)	232 (199; 265)	1111 (996; 1228)	2412 (2250; 2573)	244 (167; 321)	118 (81; 155)	<b>4761</b> (4280; 5245)
Renální karcinom (C64) (75 % všech ZN ledvin)	1886 (1725; 2045)		328 (286; 371)	389 (335; 442)	25 (10; 41)	6 (2; 10)	<b>2634</b> (2358; 2909)
Karcinom prostaty (C61)	6624 (6213; 7035)		1194 (1088; 1301)	1042 (979; 1105)	154 (79; 229)	58 (30; 87)	<b>9072</b> (8389; 9757)
ZN močového měchýře (C67)	1622 (1475; 1769)	446 (398; 494)	146 (116; 177)	322 (263; 380)	36 (19; 52)	24 (13; 35)	<b>2596</b> (2284; 2907)
ZN varlat (C62)	363 (311; 416)	84 (49; 117)	63 (39; 86)	–	4 (1; 6)	12 (3; 22)	<b>526</b> (403; 647)
ZN jícnu (C15)	37 (26; 49)	172 (141; 201)	198 (166; 231)	282 (246; 318)	37 (23; 53)	9 (5; 12)	<b>735</b> (607; 864)
ZN žaludku (C16)	349 (305; 393)	165 (129; 201)	229 (176; 283)	759 (672; 846)	125 (76; 173)	29 (17; 40)	<b>1656</b> (1375; 1936)
ZN slinivky břišní (C25)	533 (428; 637)		182 (118; 246)	1269 (1053; 1484)	265 (112; 416)	37 (16; 59)	<b>22086</b> (1727; 2842)
Zhoubný melanom kůže (C43)	1759 (1613; 1904)	404 (354; 455)	122 (89; 154)	103 (85; 120)	17 (11; 24)	34 (22; 46)	<b>2439</b> (2174; 2703)
ZN děložního hrdla (C53)	508 (454; 561)	119 (88; 149)	212 (178; 246)	150 (121; 180)	21 (13; 28)	12 (7; 17)	<b>1022</b> (861; 1181)
ZN těla děložního (C54)	1295 (1187; 1404)	207 (164; 250)	228 (181; 275)	100 (75; 124)	65 (43; 87)	150 (100; 199)	<b>2045</b> (1750; 2339)
ZN vaječníku (C56)	211 (174; 249)	89 (69; 110)	412 (370; 453)	348 (311; 385)	43 (28; 58)	23 (15; 31)	<b>1126</b> (967; 1286)

<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. Nemí-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 2014

Diagnóza	Prediktivní odhady celkové prevalence v roce 2014 <sup>1</sup>					CELKEM
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo	
Karcinom prsu (C50) – ženy	34198 (33894; 34502)	29883 (29599; 30167)	8282 (8132; 8432)	3541 (3443; 3639)	1834 (1764; 1904)	<b>77738</b> (76832; 78644)
Karcinom tlustého střeva (C18–C19)	12889 (12702; 13076)	13501 (13310; 13692)	9157 (9000; 9314)	5468 (5346; 5590)	1641 (1574; 1708)	<b>42656</b> (41932; 43380)
Karcinom konečníku (C20)	6356 (6225; 6487)	3685 (3585; 3785)	3798 (3697; 3899)	2134 (2058; 2210)	772 (726; 818)	<b>16745</b> (16291; 17199)
Nemalobuněčný karcinom plic (C34; 64 % všech ZN plic)	3549 (3451; 3647)	1019 (966; 1072)	2566 (2483; 2649)	5200 (5081; 5319)	956 (905; 1007)	<b>13290</b> (12886; 13694)
Renální karcinom (C64) (75 % všech ZN ledvin)	16987 (16773; 17201)		2728 (2642; 2814)	1723 (1655; 1791)	875 (826; 924)	<b>22313</b> (21896; 22730)
Karcinom prostaty (C61)	40228 (39898; 40558)		7037 (6899; 7175)	5508 (5386; 5630)	3472 (3375; 3569)	<b>56245</b> (55558; 56932)
ZN močového měchýře (C67)	13860 (13666; 14054)	3103 (3011; 3195)	642 (600; 684)	1277 (1218; 1336)	2388 (2308; 2468)	<b>21270</b> (20803; 21737)
ZN varlat (C62)	5960 (5833; 6087)	1696 (1628; 1764)	827 (780; 874)	–	<b>846</b> (798; 894)	<b>9329</b> (9039; 9619)
ZN jícnu (C15)	150 (130; 170)	470 (434; 506)	383 (351; 415)	622 (581; 663)	110 (93; 127)	<b>1735</b> (1589; 1881)
ZN žaludku (C16)	2433 (2352; 2514)	1015 (963; 1067)	794 (748; 840)	1708 (1640; 1776)	555 (516; 594)	<b>6505</b> (6219; 6791)
ZN slinivky břišní (C25)	1126 (1071; 1181)		303 (274; 332)	2171 (2094; 2248)	542 (504; 580)	<b>4142</b> (3943; 4341)
Zhoubný melanom kůže (C43)	19138 (18910; 19366)	3563 (3465; 3661)	1117 (1062; 1172)	727 (683; 771)	746 (701; 791)	<b>25291</b> (24821; 25761)
ZN děložního hrdla (C53)	12437 (12254; 12620)	2362 (2282; 2442)	1976 (1903; 2049)	593 (553; 633)	1204 (1147; 1261)	<b>18572</b> (18139; 19005)
ZN těla děložního (C54)	19305 (19076; 19534)	2060 (1985; 2135)	1362 (1301; 1423)	682 (639; 725)	2618 (2534; 2702)	<b>26027</b> (25535; 26519)
ZN vaječníku (C56)	4366 (4257; 4475)	932 (882; 982)	2329 (2250; 2408)	1520 (1456; 1584)	690 (647; 733)	<b>9837</b> (9492; 10182)

<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 2014 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 Nově diagnost. Stadium IV	Stadium IV Relapsy a progresse u pacientů z předchozích let	
Karcinom prsu (C50) – ženy	3262 (2954; 3572)	2200 (2018; 2383)	1084 (970; 1199)	408 (351; 464)	1398 (1292; 1504)	<b>8352</b> (7585; 9122)
Karcinom tlustého střeva (C18–C19)	1241 (1142; 1341)	1416 (1334; 1497)	1448 (1354; 1542)	1047 (969; 1125)	1250 (1156; 1344)	<b>6402</b> (5955; 6849)
Karcinom konečníku (C20)	607 (553; 663)	392 (345; 437)	672 (622; 723)	384 (345; 424)	604 (537; 670)	<b>2659</b> (2402; 2917)
Nemalobuněčný karcinom plic (C34; 64 % všech ZN plic)	534 (487; 583)	185 (159; 211)	904 (811; 999)	1597 (1489; 1703)	1185 (1099; 1272)	<b>4405</b> (4045; 4768)
Renální karcinom (C64) (75 % všech ZN ledvin)	1770 (1619; 1919)		317 (277; 359)	319 (275; 362)	468 (413; 523)	<b>2874</b> (2584; 3163)
Karcinom prostaty (C61)	5615 (5267; 5963)		1133 (1033; 1235)	842 (791; 892)	1308 (1219; 1396)	<b>8898</b> (8310; 9486)
ZN močového měchýře (C67)	1566 (1424; 1708)	410 (366; 454)	124 (98; 150)	228 (187; 270)	435 (380; 491)	<b>2763</b> (2455; 3073)
ZN varlat (C62)	362 (310; 415)	84 (49; 117)	61 (38; 84)	–	12 (4; 20)	<b>519</b> (401; 636)
ZN jícnu (C15)	26 (18; 34)	134 (110; 157)	157 (132; 183)	167 (145; 188)	147 (118; 176)	<b>631</b> (523; 738)
ZN žaludku (C16)	260 (227; 292)	132 (103; 161)	175 (134; 216)	382 (339; 426)	269 (232; 305)	<b>1218</b> (1035; 1400)
ZN slinivky břišní (C25)	334 (268; 399)		110 (71; 149)	486 (403; 568)	232 (206; 258)	<b>1162</b> (948; 1374)
Zhoubný melanom kůže (C43)	1755 (1610; 1900)	404 (354; 454)	122 (89; 154)	89 (73; 103)	332 (278; 385)	<b>2702</b> (2404; 2996)
ZN děložního hrdla (C53)	494 (442; 546)	113 (84; 142)	196 (165; 228)	109 (88; 131)	170 (134; 207)	<b>1082</b> (913; 1254)
ZN těla děložního (C54)	1266 (1161; 1373)	199 (158; 241)	216 (172; 261)	69 (51; 85)	251 (210; 291)	<b>2001</b> (1752; 2251)
ZN vaječníku (C56)	207 (170; 244)	83 (64; 102)	382 (343; 420)	236 (211; 261)	286 (244; 328)	<b>1194</b> (1032; 1355)

<sup>1</sup> Tabulka shrnuje predikované počty léčených pacientů odvozené z trendů incidence, prevalence a z populačních modelů přežití pro rok 2014. 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, 2006–2010), 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 2014

4A. Léky s platnou kategorizací – nově indikovaní pacienti v roce 2014

Lék – diagnóza	Klinicky korigovaná predikce incidence léčených pro celou populaci ČR	Incidence léčených predikovaná pro VZP (kalkulováno jako 60 % populačních odhadů)
<b>HERCEPTIN (Trastuzumab)</b> – (neo)adjuvance – karcinom prsu	667 (625; 711)	400 (375; 427)
<b>HERCEPTIN (Trastuzumab)</b> – 1. linie léčby – metastatický karcinom prsu	212 (189; 238)	127 (113; 143)
<b>HERCEPTIN (Trastuzumab)</b> – 2. a vyšší linie léčby – metastatický karcinom prsu	79 (65; 95)	47 (39; 57)
<b>TYVERB (Lapatinib)</b> – 1. linie léčby – metastatický karcinom prsu	11 (6; 18)	7 (4; 11)
<b>TYVERB (Lapatinib)</b> – 2. linie léčby – metastatický karcinom prsu	40 (30; 52)	24 (18; 31)
<b>AVASTIN (Bevacizumab)</b> – 1. linie léčby – metastatický karcinom prsu	373 (342; 406)	224 (205; 244)
<b>PERJETA (Pertuzumab)</b> – 1. linie léčby – metastatický karcinom prsu	156 (136; 178)	94 (82; 107)
<b>KADCYLA (trastuzumab emtansin)</b> – 2. linie léčby – metastatický karcinom prsu	40 (30; 52)	24 (18; 31)
<b>HALAVEN (eribulin mesilat)</b> – 2. a vyšší linie léčby – metastatický karcinom prsu	225 (201; 251)	135 (121; 151)
<b>AVASTIN (Bevacizumab)</b> – 1. linie léčby – karcinom kolorekta	1880 (1809; 1953)	1128 (1085; 1172)
<b>AVASTIN (Bevacizumab)</b> – 2. a vyšší linie léčby – karcinom kolorekta	441 (399; 487)	265 (239; 292)
<b>ERBITUX (Cetuximab)</b> – 1. linie léčby – karcinom kolorekta	513 (476; 552)	308 (286; 331)
<b>ERBITUX (Cetuximab)</b> – 2. a vyšší linie léčby – karcinom kolorekta	288 (253; 327)	173 (152; 196)
<b>VECTIBIX (Panitumumab)</b> – 1. linie léčby – karcinom kolorekta	513 (476; 552)	308 (286; 331)

Lék – diagnóza	Klinicky korigovaná <u>predikce incidence</u> <u>lěčených</u> pro celou populaci ČR	Incidence léčených predikovaná pro VZP (kalkulováno jako 60 % populačních odhadů)
<b>VECTIBIX (Panitumumab)</b> – 2. a vyšší linie léčby – karcinom kolorekta	267 (235; 303)	160 (141; 182)
<b>ZALTRAP (aflibercept)</b> – 2. a vyšší linie léčby – karcinom kolorekta	246 (213; 283)	148 (128; 170)
<b>STIVARGA (regorafenib)</b> – vyšší linie léčby – karcinom kolorekta	246 (221; 273)	148 (133; 164)
<b>TARCEVA (Erlotinib)</b> – 1. linie léčby – nemalobuněčný karcinom plic	38 (28; 50)	23 (17; 30)
<b>TARCEVA (Erlotinib)</b> – maintenance po 1. linii – nemalobuněčný karcinom plic	144 (125; 165)	86 (75; 99)
<b>TARCEVA (Erlotinib)</b> – 2. a vyšší linie léčby – nemalobuněčný karcinom plic	1086 (1011; 1166)	652 (607; 700)
<b>ALIMTA (Pemetrexed)</b> – 1. linie léčby – nemalobuněčný karcinom plic	483 (447; 521)	290 (268; 313)
<b>ALIMTA (Pemetrexed)</b> – maintenance po 1. linii – nemalobuněčný karcinom plic	281 (254; 310)	169 (152; 186)
<b>ALIMTA (Pemetrexed)</b> – 2. linie léčby – nemalobuněčný karcinom plic	363 (332; 396)	218 (199; 238)
<b>AVASTIN (Bevacizumab)</b> – 1. linie léčby – nemalobuněčný karcinom plic	218 (194; 244)	131 (116; 146)
<b>IRESSA (Gefitinib)</b> – 1. linie léčby – nemalobuněčný karcinom plic	151 (131; 173)	91 (79; 104)
<b>GIOTRIF (Afatinib)</b> – 1. linie léčby – nemalobuněčný karcinom plic	76 (62; 92)	46 (37; 55)
<b>XALKORI (Crizotinib)</b> – 2. a vyšší linie léčby – nemalobuněčný karcinom plic	33 (21; 49)	20 (13; 29)
<b>ALIMTA (Pemetrexed)</b> – maligní mezoteliom pleury	32 (25; 41)	19 (15; 25)
<b>AVASTIN (Bevacizumab)</b> – 1. linie léčby – renální karcinom	69 (56; 84)	41 (34; 50)

**ČÍSELNÉ PODKLADY PRO PLÁNOVÁNÍ NÁKLADŮ LÉČEBNÉ PÉČE V ONKOLOGII  
- ANALÝZY DOSTUPNÝCH POPULAČNÍCH DAT A PREDIKCE PRO ROK 2014**

Lék – diagnóza	Klinicky korigovaná <u>predikce incidence</u> <u>lécených</u> pro celou populaci ČR	Incidence léčených predikovaná pro VZP (kalkulováno jako 60 % populačních odhadů)
<b>SUTENT (Sunitinib)</b> – 1. linie léčby – renální karcinom	384 (352; 418)	230 (211; 251)
<b>SUTENT (Sunitinib)</b> – 2. linie léčby – renální karcinom	100 (84; 118)	60 (50; 71)
<b>INLYTA (Axitinib)</b> – 2. linie léčby – renální karcinom	90 (75; 107)	54 (45; 64)
<b>NEXAVAR (Sorafenib)</b> – 2. linie léčby – renální karcinom	24 (17; 34)	14 (10; 20)
<b>TORISEL (Temsolimus)</b> – 1. linie léčby – renální karcinom	138 (119; 159)	83 (71; 95)
<b>AFINITOR (Everolimus)</b> – 2. linie léčby – renální karcinom	114 (97; 133)	68 (58; 80)
<b>VOTRIENT (Pazopanib)</b> – 1. linie – renální karcinom	207 (184; 232)	124 (110; 139)
<b>VOTRIENT (Pazopanib)</b> – 2. linie – renální karcinom	24 (17; 34)	14 (10; 20)
<b>TARCEVA (Erlotinib)</b> – 1. linie – zhoubný nádor pankreatu	375 (344; 408)	225 (206; 245)
<b>ERBITUX (Cetuximab)</b> – nádory hlavy a krku	266 (221; 321)	160 (133; 193)
<b>GLIVEC (Imatinib)</b> – 1. linie léčby – GIST	254 (224; 289)	152 (134; 173)
<b>SUTENT (Sunitinib)</b> – 2. linie léčby – GIST	38 (27; 51)	23 (16; 31)
<b>NEXAVAR (Sorafenib)</b> – hepatocelulární karcinom	122 (103; 145)	73 (62; 87)
<b>JAVLOR (Vinflunine)</b> – 2. linie léčby – karcinom močového měchýře	278 (251; 307)	167 (151; 184)
<b>ZELBORAF (Vemurafenib)</b> – 1. linie léčby – zhoubný melanom kůže	212 (189; 238)	127 (113; 143)

Lék – diagnóza	Klinicky korigovaná <u>predikce incidence</u> <u>lěčených</u> pro celou populaci ČR	Incidence léčených predikovaná pro VZP (kalkulováno jako 60 % populačních odhadů)
<b>YERVOY (Ipilimumab)</b> – 2. a vyšší linie léčby – zhoubný melanom kůže	53 (42; 67)	32 (25; 40)
<b>ERIVEDGE (Vismodegib)</b> – bazocelulární karcinom	49 (38; 62)	29 (23; 37)
<b>AVASTIN (Bevacizumab)</b> – 1. linie léčby – karcinom ovária	213 (190; 239)	128 (114; 143)
<b>AVASTIN (Bevacizumab)</b> – 2. linie léčby – karcinom ovária	102 (86; 120)	61 (52; 72)
<b>XTANDI (Enzalutamid)</b> – noví pacienti, 2. linie – karcinom prostaty	73 (60; 89)	44 (36; 53)
<b>XTANDI (Enzalutamid)</b> – prevalence z předchozích let – karcinom prostaty	62 (50; 77)	37 (30; 46)
<b>JEVTANA (Cabazitaxel)</b> – noví pacienti, 2. linie – karcinom prostaty	48 (37; 61)	29 (22; 37)
<b>JEVTANA (Cabazitaxel)</b> – prevalence z předchozích let – karcinom prostaty	41 (31; 53)	25 (19; 32)
<b>ZYTIGA (Abiraterone)</b> – noví pacienti, 2. linie – karcinom prostaty	72 (59; 88)	43 (35; 53)
<b>ZYTIGA (Abiraterone)</b> – prevalence z předchozích let – karcinom prostaty	62 (50; 77)	37 (30; 46)
<b>AVASTIN (Bevacizumab)</b> – glioblastom	151 (131; 173)	91 (79; 104)

4B. Onkologické diagnózy souhrnně – nově indikovaní pacienti v roce 2014

Diagnóza a linie léčby	Klinicky korigovaný epidemiologický odhad pro celou populaci ČR	Počet pacientů predikovaných pro VZP pro rok 2014 (60 % populačních odhadů)
karcinom prsu – (neo)adjuvance	667 (625; 711)	400 (375; 427)
karcinom prsu – 1. linie léčby	752 (673; 840)	452 (404; 505)
karcinom prsu – 2. a vyšší linie léčby	384 (326; 450)	230 (196; 270)
karcinom kolorekta – 1. linie léčby	2906 (2761; 3057)	1744 (1657; 1834)
karcinom kolorekta – 2. a vyšší linie léčby	1488 (1321; 1673)	894 (793; 1004)
nemalobuněčný karcinom plic – 1. linie léčby	1391 (1241; 1555)	836 (744; 933)
nemalobuněčný karcinom plic – 2. a vyšší linie léčby	1482 (1364; 1611)	890 (819; 967)
maligní mezoteliom pleury	32 (25; 41)	19 (15; 25)
renální karcinom – 1. linie léčby	798 (711; 893)	478 (426; 535)
renální karcinom – 2. linie léčby	352 (290; 426)	210 (173; 255)
zhoubný nádor pankreatu	375 (344; 408)	225 (206; 245)
nádory hlavy a krku	266 (221; 321)	160 (133; 193)
hepatocelulární karcinom	122 (103; 145)	73 (62; 87)
GIST	292 (251; 340)	175 (150; 204)
karcinom močového měchýře	278 (251; 307)	167 (151; 184)
zhoubný melanom kůže	265 (231; 305)	159 (138; 183)
bazocelulární karcinom	49 (38; 62)	29 (23; 37)
karcinom ovaria	315 (276; 359)	189 (166; 215)
karcinom prostaty – noví pacienti, 2. linie	193 (156; 238)	116 (93; 143)
karcinom prostaty – prevalence z předchozích let	165 (131; 207)	99 (79; 124)
glioblastom	151 (131; 173)	91 (79; 104)

Tab. 5: Predikce měsíční prevalence onkologických pacientů na cílené léčbě pro rok 2014 – celopopulační data

Diagnóza/indikace	Predikce měsíční prevalence léčených pacientů (90% IS) <sup>1</sup>
<i>Hodnoty vyplývající z analýzy dat NOR a dat klinických registrů ČOS ČLS JEP</i>	
ZN prsu	1930 (1858; 2002) <sup>a</sup>
(neo) adjuvance	767 (721; 813)
metast. – 1. linie	817 (770; 864)
metast. – vyšší linie	346 (315; 377)
ZN kolorekta	2169 (2092; 2246) <sup>b</sup>
metast. – 1. linie	1543 (1478; 1608)
metast. – vyšší linie	626 (585; 667)
ZN ledvin	631 (590; 672) <sup>c</sup>
metast. – 1. linie	449 (414; 484)
metast. – vyšší linie	182 (160; 204)
ZN plic	580 (540; 620) <sup>d</sup>
ZN slinivky břišní	163 (142; 184)
<i>Hodnoty získané jednorázovým sběrem podkladů z center</i>	
GIST	131 (112; 150)
ORL – Erbitux	46 (35; 57)
Hepatom – Nexavar	10 (5; 15)

<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 i 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.

<sup>a</sup> predikce na rok 2014 zahrnuje přípravky Herceptin, Tyverb, Avastin, Perjeta, Kadcyła, Halaven

<sup>b</sup> predikce na rok 2014 zahrnuje přípravky Avastin, Erbitux, Vectibix, Zaltrap, Stivarga

<sup>c</sup> predikce na rok 2014 zahrnuje přípravky Sutent, Nexavar, Torisel, Avastin, Afinitor, Votrient, Inlyta

<sup>d</sup> predikce na rok 2014 zahrnuje přípravky Tarceva, Alimta, Avastin, Iressa, Giotrif, Xalkori

Příloha 1. Lokalizace populačních predikcí pro regiony ČR

Příloha 1–1: Karcinom prsu u žen (C50) – predikce incidence a prevalence v roce 2014<sup>1</sup>

Karcinom prsu (C50) – ženy	Predikce celkové incidence v roce 2014						Predikce celkové prevalence v roce 2014						
	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	
	HI. m. Praha	478	319	141	78	19	3	1038	5357	4261	1034	447	416
Středočeský kraj	393	248	103	62	10	3	819	4000	3170	839	498	188	8695
Jihočeský kraj	186	118	73	30	4	1	412	2040	1627	549	171	63	4450
Plzeňský kraj	223	134	64	34	1	1	457	2127	1504	387	208	32	4258
Karlovarský kraj	125	59	34	17	0	0	235	1115	711	218	105	44	2193
Ústecký kraj	249	189	96	39	2	2	577	2445	2375	670	230	59	5779
Liberecký kraj	136	97	35	24	2	2	296	1355	1217	319	162	45	3098
Královéhradecký kraj	178	120	63	26	2	1	390	1838	1519	420	184	203	4164
Pardubický kraj	140	108	50	20	4	2	324	1596	1432	362	154	157	3701
kraj Vysočina	144	99	57	26	3	2	331	1420	1383	405	198	63	3469
Jihomoravský kraj	377	257	160	57	6	8	865	4037	3670	1159	461	166	9493
Olomoucký kraj	210	129	58	30	6	3	436	2078	1787	449	176	100	4590
Zlínský kraj	130	110	64	19	2	1	326	1486	1637	507	141	42	3813
Moravskoslezský kraj	338	263	132	62	7	5	807	3304	3590	964	406	256	8520
Česká republika	3307	2250	1130	524	68	34	7313	34198	29883	8282	3541	1834	77738

<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 9,2 % uvedeného počtu u stadia I, 9,2 % u stadia II, 9,1 % u stadia III, 9,9 % u stadia IV a 13,6 % u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 5,2 %, 4,3 %, 3,1 %, 4,4 %, 4,4 % a 3,2 %.

<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 uvedení stadia onemocnění považováno za chybné 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 pacientek léčených v roce 2014 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

Karcinom prsu (C50) – ženy	Nově diagnostikovaní pacienti			Klinické stadium I – III celkem	Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním		Potenciálně léčení CELKEM	
	Stadium I	Stadium II	Stadium III		Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progresy u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech		Pokročilá stadia celkem
HI. m. Praha	471	313	135	919	62	171	233	1152
Středočeský kraj	388	243	99	730	49	162	211	941
Jihočeský kraj	184	115	70	369	23	75	98	467
Pizeňský kraj	220	131	61	412	26	123	149	561
Karlovarský kraj	123	58	32	213	13	44	57	270
Ústecký kraj	245	184	92	521	30	114	144	665
Liberecký kraj	134	94	34	262	19	63	82	344
Královéhradecký kraj	176	118	60	354	20	78	98	452
Pardubický kraj	138	106	48	292	16	51	67	359
kraj Vysočina	142	96	55	293	20	55	75	368
Jihomoravský kraj	372	251	154	777	44	165	209	986
Olomoucký kraj	207	126	56	389	23	96	119	508
Zlínský kraj	128	107	62	297	15	84	99	396
Moravskoslezský kraj	334	258	126	718	48	117	165	883
Česká republika	3262	2200	1084	6546	408	1398	1806	8352

<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 neeternální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2006–2010): stadium I 98,7 %, stadium II 97,8 %, stadium III 96,0 %, stadium IV 77,8 %.

Příloha 1–3: Karcinom tlustého střeva (C18–C19) – predikce incidence a prevalence v roce 2014<sup>1</sup>

Karcinom tlustého střeva (C18–C19)	Predikce celkové incidence v roce 2014						Predikce celkové prevalence v roce 2014						
	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	
	HI. m. Praha	140	183	187	173	37	6	726	1290	1630	1110	677	244
Středočeský kraj	152	147	161	164	27	7	658	1238	1462	959	575	198	4432
Jihočeský kraj	106	80	95	93	14	1	389	997	793	606	312	74	2782
Pišeňský kraj	101	129	101	103	2	1	437	798	969	556	300	49	2672
Karlovarský kraj	47	48	48	52	1	0	196	339	430	244	152	28	1193
Ústecký kraj	80	135	123	130	8	2	478	850	1093	658	438	93	3132
Liberecký kraj	64	62	54	54	7	3	244	577	538	304	153	52	1624
Královéhradecký kraj	77	70	96	91	8	2	344	598	636	496	316	115	2161
Pardubický kraj	60	74	73	74	9	4	294	612	682	473	260	94	2121
kraj Vysočina	62	68	85	87	6	1	309	670	627	531	286	69	2183
Jihomoravský kraj	147	153	142	176	27	12	657	1500	1322	905	631	264	4622
Olomoucký kraj	96	100	98	95	13	3	405	918	866	610	377	103	2874
Zlínský kraj	91	83	84	92	9	2	361	763	777	586	320	77	2523
Moravskoslezský kraj	182	174	198	186	23	6	769	1739	1676	1119	671	181	5386
Česká republika	1405	1506	1545	1570	191	50	6267	12889	13501	9157	5468	1641	42656

<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 17,4 % uveřejněného počtu u stadia I, 15,1 % u stadia II, 13,9 % u stadia III, 14,2 % u stadia IV a 18,0 % u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 3,9 %, 2,4 %, 2,0 %, 1,7 % 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 uvedeno stadium onemocnění, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protnádorovou léčbou.

Příloha 1–4: Karcinom tlustého střeva (C18–C19) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2014 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

Karcinom tlustého střeva (C18–C19)	Nově diagnostikovaní pacienti				Klinické stadium I–III celkem	Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním			Potenciálně léčení CELKEM
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium I–III celkem		Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progresy u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem	
Hl. m. Praha	123	172	177	472	115	130	245	717	
Středočeský kraj	134	138	150	422	109	129	238	660	
Jihočeský kraj	93	76	89	258	62	79	141	399	
Plzeňský kraj	90	121	94	305	69	119	188	493	
Karlovarský kraj	42	45	45	132	35	42	77	209	
Ústecký kraj	70	127	115	312	87	106	193	505	
Liberecký kraj	57	58	51	166	36	57	93	259	
Královéhradecký kraj	68	66	90	224	61	74	135	359	
Pardubický kraj	53	69	68	190	49	53	102	292	
kraj Vysočina	55	64	79	198	58	55	113	311	
Jihomoravský kraj	130	144	134	408	117	125	242	650	
Olomoucký kraj	85	94	92	271	64	83	147	418	
Zlínský kraj	80	78	79	237	61	74	135	372	
Moravskoslezský kraj	161	164	185	510	124	124	248	758	
Česká republika	1241	1416	1448	4105	1047	1250	2297	6402	

<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 2006–2010): stadium I 88,3 %, stadium II 94,0 %, stadium III 93,7 %, stadium IV 66,7 %.

Příloha 1–5: Karcinom konečníku (C20) – predikce incidence a prevalence v roce 2014<sup>1</sup>

Karcinom konečníku (C20)	Predikce celkové incidence v roce 2014						Predikce celkové prevalence v roce 2014						
	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	70	55	65	50	12	1	253	622	441	355	186	90	1694
Středočeský kraj	74	54	62	72	9	3	274	617	509	342	274	130	1872
Jihočeský kraj	38	30	44	33	5	1	151	412	244	242	134	42	1074
Pišeňský kraj	50	24	48	39	1	1	163	436	209	222	127	19	1013
Karlovarský kraj	31	14	21	19	0	0	85	251	132	105	54	22	564
Ústecký kraj	51	45	49	44	3	2	194	446	315	248	149	40	1198
Liberecký kraj	27	18	25	25	2	2	99	228	173	128	98	23	650
Královéhradecký kraj	36	19	46	31	2	1	135	279	172	235	140	46	872
Pardubický kraj	27	17	36	21	4	1	106	274	163	166	87	41	731
kraj Vysočina	32	22	38	34	2	1	129	350	194	223	131	38	936
Jihomoravský kraj	72	33	85	54	9	3	256	710	322	524	241	113	1910
Olomoucký kraj	44	23	38	36	6	1	148	448	186	202	140	52	1028
Zlínský kraj	47	19	53	23	3	1	146	455	193	273	103	37	1061
Moravskoslezský kraj	87	55	106	79	7	3	337	828	432	533	270	79	2142
Česká republika	686	428	716	560	65	21	2476	6356	3685	3798	2134	772	16745

<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 17,5 % uvezeného počtu u stadia I, 13,1 % u stadia II, 12,5 % u stadia III, 14,3 % u stadia IV a 18,4 % u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 0,4 %, 0,1 %, 0,1 %, 0,1 % a 0,3 %.

<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 uvedení 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 konečnicku (C20) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2014 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

Karcinom konečnicku (C20)	Nově diagnostikovaní pacienti				Klinické stadium I – III celkem	Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním				Potenciálně léčení CELKEM
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium I – III celkem		Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progresse u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem		
Hl. m. Praha	60	48	60	168	35	51	86	254		
Středočeský kraj	65	50	59	174	49	65	114	288		
Jihočeský kraj	34	27	41	102	23	40	63	165		
Pišeňský kraj	45	22	45	112	27	55	82	194		
Karlovarský kraj	28	13	20	61	13	24	37	98		
Ústecký kraj	45	42	46	133	30	53	83	216		
Liberecký kraj	24	16	23	63	17	32	49	112		
Královéhradecký kraj	32	18	43	93	21	33	54	147		
Pardubický kraj	24	16	34	74	14	22	36	110		
kraj Vysočina	29	20	36	85	23	28	51	136		
Jihomoravský kraj	64	31	79	174	37	62	99	273		
Olomoucký kraj	39	21	36	96	25	40	65	161		
Zlínský kraj	41	18	50	109	16	33	49	158		
Moravskoslezský kraj	77	50	100	227	54	66	120	347		
Česká republika	607	392	672	1671	384	604	988	2659		

<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 2006–2010): stadium I 88,5 %, stadium II 91,5 %, stadium III 93,9 %, stadium IV 68,6 %.

Příloha 1–7: Nematlobuněčný karcinom plic (C34, NSCLC) – predikce incidence a prevalence v roce 2014<sup>1</sup>

Nematlobuněčný karcinom plic (64 % všech ZN plic)	Predikce celkové incidence v roce 2014						Predikce celkové prevalence v roce 2014						
	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	
	HI. m. Praha	83	28	128	306	52	7	604	453	131	290	641	101
Středočeský kraj	84	38	112	309	23	8	574	464	161	317	716	110	1768
Jihočeský kraj	37	12	67	149	22	4	291	227	54	157	322	50	810
Pizeňský kraj	56	16	74	157	6	5	314	240	53	157	319	38	807
Karlovarský kraj	25	6	52	82	2	1	168	130	34	112	172	18	466
Ústecký kraj	64	24	127	241	23	28	507	395	102	289	505	129	1420
Liberecký kraj	27	12	53	100	6	7	205	161	44	121	239	26	591
Královéhradecký kraj	26	12	64	121	11	3	237	141	51	132	258	27	609
Pardubický kraj	26	10	38	70	12	4	160	160	44	80	153	34	471
kraj Vysočina	24	9	48	113	7	7	208	141	35	96	251	31	554
Jihomoravský kraj	59	21	106	232	21	11	450	288	92	264	494	111	1249
Olomoucký kraj	41	11	62	169	14	9	306	245	62	143	365	74	889
Zlínský kraj	27	10	45	104	15	6	207	139	47	103	225	50	564
Moravskoslezský kraj	65	23	135	259	30	18	530	365	109	305	540	157	1476
Česká republika	644	232	1111	2412	244	118	4761	3549	1019	2566	5200	956	13290

<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 20,7 % uvedeného počtu u stadia I, 17,5 % u stadia II, 14,3 % u stadia III, 13,6 % 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 1,9 %, 0,4 %, 0,6 %, 0,4 % a 0,6 %.

<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 onemocnění považováno za chybné neuplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–8: Nematlobuněčný karcinom plic (C34, NSCLC) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2014 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

Nematlobuněčný karcinom plic (64% všech ZN plic)	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	69	23	107	199	201	127	527
Středočeský kraj	69	30	91	190	205	135	530
Jihočeský kraj	31	10	55	96	99	76	271
Plzeňský kraj	47	12	60	119	104	93	316
Karlovarský kraj	21	5	42	68	54	47	169
Ústecký kraj	53	19	103	175	160	137	472
Liberecký kraj	23	10	43	76	66	59	201
Královéhradecký kraj	21	10	52	83	80	64	227
Pardubický kraj	21	8	31	60	46	41	147
kraj Vysočina	20	7	39	66	75	47	188
Jihomoravský kraj	49	17	86	152	154	109	415
Olomoucký kraj	34	8	50	92	112	80	284
Zlínský kraj	22	8	36	66	69	58	193
Moravskoslezský kraj	54	18	109	181	172	112	465
Česká republika	534	185	904	1623	1597	1185	4405

<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 2006–2010): stadium I 82,9 %, stadium II 79,7 %, stadium III 81,4 %, stadium IV 66,2 %.

Příloha 1–9: Renální karcinom (C64) – predikce incidence a prevalence v roce 2014<sup>1</sup>

Renální karcinom (C64) (75 % všech ZN ledvín)	Predikce celkové incidence v roce 2014					Predikce celkové prevalence v roce 2014					
	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	192	41	47	4	0	284	1755	309	185	117	2366
Středočeský kraj	215	39	45	2	0	301	2026	321	194	67	2608
Jihočeský kraj	155	19	24	5	0	203	1422	188	104	33	1747
Pizeňský kraj	150	36	27	1	0	214	1133	301	124	20	1578
Karlovarský kraj	48	6	7	0	0	61	406	53	37	21	517
Ústecký kraj	129	27	29	0	1	186	1017	204	119	73	1413
Liberecký kraj	64	11	16	0	0	91	580	101	70	14	765
Královéhradecký kraj	105	12	18	1	0	136	1003	107	78	61	1249
Pardubický kraj	76	11	17	4	1	109	875	122	78	80	1155
kraj Vysočina	122	19	27	2	0	170	1016	154	124	42	1336
Jihomoravský kraj	217	32	44	2	2	297	1997	240	222	102	2561
Olomoucký kraj	107	22	19	2	1	151	1036	182	91	65	1374
Zlínský kraj	110	20	20	1	0	151	926	169	91	29	1215
Moravskoslezský kraj	196	33	49	1	1	280	1795	277	206	151	2429
Česká republika	1886	328	389	25	6	2634	16987	2728	1723	875	22313

<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+II, 12,7 % u stadia III, 10,3 % u stadia IV a 26,1 % u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 2,2 %, 1,6 %, 1,2 % a 2,0 %.

<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). Nemí-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–10: Renální karcinom (C64) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2014 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

Renální karcinom (C64) (75 % všech ZN ledvin)	Nově diagnostikovaní pacienti			Klinické stadium I – III celkem	Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progresy u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem	Potenciálně léčení CELKEM
	Stadium I+II	Stadium III	Stadium I – III celkem					
Hl. m. Praha	181	37	218	38	51	89	307	
Středočeský kraj	202	38	240	37	54	91	331	
Jihočeský kraj	145	19	164	20	29	49	213	
Plzeňský kraj	141	35	176	22	44	66	242	
Karlovarský kraj	45	6	51	6	10	16	67	
Ústecký kraj	121	26	147	24	37	61	208	
Liberecký kraj	60	11	71	13	19	32	103	
Královéhradecký kraj	98	12	110	15	31	46	156	
Pardubický kraj	71	11	82	14	18	32	114	
kraj Vysočina	114	19	133	22	24	46	179	
Jihomoravský kraj	204	31	235	36	46	82	317	
Olomoucký kraj	101	21	122	16	29	45	167	
Zlínský kraj	103	19	122	16	31	47	169	
Moravskoslezský kraj	184	32	216	40	45	85	301	
Česká republika	1770	317	2087	319	468	787	2874	

<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 2006–2010): stadium I+II 93,8 %, stadium III 96,7 %, stadium IV 82,0 %.

Příloha 1–11: Karcinom prostaty (C61) – predikce incidence a prevalence v roce 2014<sup>1</sup>

Karcinom prostaty (C61)	Predikce celkové incidence v roce 2014					Predikce celkové prevalence v roce 2014				
	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	897	228	104	37	4	1270	5294	1192	633	7696
Středočeský kraj	672	120	107	22	1	922	3873	724	345	5473
Jihočeský kraj	348	43	71	11	7	480	2322	287	216	3170
Plzeňský kraj	310	67	58	1	0	436	1891	475	48	2685
Karlovarský kraj	216	17	26	0	0	259	1159	94	31	1404
Ústecký kraj	536	93	81	2	2	714	3068	532	130	4122
Liberecký kraj	245	45	47	3	3	343	1620	265	83	2204
Královéhradecký kraj	381	89	61	7	0	538	2229	432	268	3252
Pardubický kraj	262	59	60	13	8	402	1686	366	315	2696
kraj Vysočina	387	52	59	4	2	504	2353	318	141	3172
Jihomoravský kraj	841	138	114	15	11	1119	5559	829	348	7354
Olomoucký kraj	364	73	75	15	7	534	2300	426	317	3450
Zlínský kraj	376	51	61	7	9	504	2172	351	177	3030
Moravskoslezský kraj	789	119	118	17	4	1047	4702	746	420	6537
Česká republika	6624	1194	1042	154	58	9072	40228	7037	3472	56245

<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 14,1 % uvedeného počtu u stadia I+II, 12,3 % u stadia III, 14,1 % u stadia IV a 18,0 % 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 vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protnádorovou léčbou.

Příloha 1–12: Karcinom prostaty (C61) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2014 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

Karcinom prostaty (C61)	Nové diagnostikovaní pacienti			Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním			Potenciálně léčení CELKEM
	Stadium I-II	Stadium III	Klinické stadium I–III celkem	Nové diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progresy u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem	
Hl. m. Praha	761	217	978	86	122	208	1186
Středočeský kraj	569	114	683	86	128	214	897
Jihočeský kraj	295	41	336	57	82	139	475
Plzeňský kraj	262	63	325	47	125	172	497
Karlovarský kraj	183	16	199	21	47	68	267
Ústecký kraj	455	88	543	65	98	163	706
Liberecký kraj	208	43	251	38	64	102	353
Královéhradecký kraj	323	85	408	49	75	124	532
Pardubický kraj	222	56	278	48	55	103	381
kraj Vysočina	328	49	377	48	71	119	496
Jihomoravský kraj	713	131	844	92	157	249	1093
Olomoucký kraj	309	69	378	61	84	145	523
Zlínský kraj	318	48	366	49	90	139	505
Moravskoslezský kraj	669	113	782	95	110	205	987
Česká republika	5615	1133	6748	842	1308	2150	8898

<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 neferminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2006–2010): stadium I-II 84,8 %, stadium III 94,9 %, stadium IV 80,8 %.

Příloha 1–13: ZN močového měchýře (C67) – predikce incidence a prevalence v roce 2014<sup>1</sup>

ZN močového měchýře (C67)	Predikce celkové incidence v roce 2014						Predikce celkové prevalence v roce 2014						
	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	
	HI. m. Praha	198	53	21	49	8	1	330	1763	371	88	185	409
Středočeský kraj	195	61	17	40	4	2	319	1579	472	92	159	244	2546
Jihočeský kraj	124	25	5	17	3	0	174	1141	141	21	65	117	1485
Pizeňský kraj	139	28	7	14	0	0	188	1065	177	39	36	49	1366
Karlovarský kraj	65	15	4	6	0	0	90	566	76	12	29	60	743
Ústecký kraj	141	32	12	27	2	1	215	1276	229	51	109	162	1827
Liberecký kraj	74	24	12	19	1	2	132	677	180	42	65	56	1020
Královéhradecký kraj	95	26	9	19	2	0	151	711	162	25	84	156	1138
Pardubický kraj	70	23	5	19	2	3	122	601	170	30	90	163	1054
kraj Vysočina	72	29	7	15	1	0	124	484	206	36	79	71	876
Jihomoravský kraj	129	30	11	30	6	10	216	1233	281	48	136	290	1988
Olomoucký kraj	68	27	10	18	3	2	128	692	177	40	63	186	1158
Zlínský kraj	98	25	6	12	1	2	144	695	171	38	52	91	1047
Moravskoslezský kraj	154	48	20	37	3	1	263	1377	290	80	125	334	2206
Česká republika	1622	446	146	322	36	24	2596	13860	3103	642	1277	2388	21270

<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 17,7 % uvedeného počtu u stadia I, 19,9 % u stadia II, 20,1 % u stadia III, 17,7 % u stadia IV a 22,6 % u onemocnění s neznámým stadiem. Nejsou uvažovány druhé a další zhoubné nádory močového měchýře.

<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 neuvedeno stadium onemocnění, je záznam považován za chybné 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 2014 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

ZN močového měchýře (C67)	Nově diagnostikovaní pacienti				Klinické stadium I – III celkem	Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním			Potenciálně léčení CELKEM
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium I – III celkem		Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progresy u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem	
Hl. m. Praha	191	49	19	259	32	54	86	345	
Středočeský kraj	189	56	15	260	29	47	76	336	
Jihočeský kraj	120	23	4	147	12	26	38	185	
Plzeňský kraj	135	25	6	166	10	43	53	219	
Karlovarský kraj	63	14	3	80	5	14	19	99	
Ústecký kraj	136	30	10	176	19	43	62	238	
Liberecký kraj	71	22	10	103	14	24	38	141	
Královéhradecký kraj	91	24	7	122	13	30	43	165	
Pardubický kraj	67	21	4	92	14	18	32	124	
kraj Vysočina	70	26	6	102	11	18	29	131	
Jihomoravský kraj	124	28	10	162	21	38	59	221	
Olomoucký kraj	66	25	8	99	13	20	33	132	
Zlínský kraj	95	23	5	123	9	26	35	158	
Moravskoslezský kraj	148	44	17	209	26	34	60	269	
Česká republika	1566	410	124	2100	228	435	663	2763	

<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 2006–2010): stadium I 96,5 %, stadium II 91,9 %, stadium III 84,7 %, stadium IV 70,9 %.

Příloha 1–15: ZN žaludku (C16) – predikce incidence a prevalence v roce 2014<sup>1</sup>

ZN žaludku (C16)	Predikce celkové incidence v roce 2014						Predikce celkové prevalence v roce 2014					
	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	31	16	21	69	17	2	156	79	72	167	61	596
Středočeský kraj	44	20	25	70	15	4	178	122	96	184	69	729
Jihočeský kraj	27	8	14	49	12	1	111	62	45	110	34	458
Pízeňský kraj	23	13	15	46	2	1	100	63	40	86	10	336
Karlovarský kraj	16	5	7	30	1	0	59	35	24	47	10	213
Ústecký kraj	29	14	22	69	5	2	141	67	49	129	29	462
Liberecký kraj	13	7	10	32	5	2	69	39	37	69	15	249
Královéhradecký kraj	16	8	13	41	5	2	85	50	38	105	33	329
Pardubický kraj	10	8	12	34	9	2	75	40	39	67	30	267
kraj Vysočina	11	6	12	36	2	1	68	40	32	82	19	246
Jihomoravský kraj	26	16	18	78	17	6	161	107	77	197	84	666
Olomoucký kraj	23	9	14	55	11	1	113	66	54	123	40	453
Zlínský kraj	23	10	15	44	7	2	101	69	57	110	35	454
Moravskoslezský kraj	57	25	31	106	17	3	239	176	134	232	86	1047
Česká republika	349	165	229	759	125	29	1656	1015	794	1708	555	6505

<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 16,3 % uvezeného počtu u stadia I, 15,9 % u stadia II, 12,7 % u stadia III, 15,5 % u stadia IV a 20,9 % u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 0,3 %, 0,4 %, 0,4 %, 0,1 % 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 uvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–16: ZN žaludku (C16) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2014 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

ZN žaludku (C16)	Nově diagnostikovaní pacienti			Klinické stadium I – III celkem	Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním			Potenciálně léčení CELKEM
	Stadium I	Stadium II	Stadium III		Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progresse u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem	
Hl. m. Praha	23	11	13	47	36	24	60	107
Středočeský kraj	33	16	19	68	35	27	62	130
Jihočeský kraj	20	7	11	38	25	18	43	81
Plzeňský kraj	17	11	12	40	23	20	43	83
Karlovarský kraj	12	4	6	22	15	11	26	48
Ústecký kraj	22	11	17	50	35	23	58	108
Liberecký kraj	10	6	8	24	16	12	28	52
Královéhradecký kraj	12	7	10	29	21	16	37	66
Pardubický kraj	8	6	9	23	17	9	26	49
kraj Vysočina	8	5	10	23	18	12	30	53
Jihomoravský kraj	19	13	14	46	39	28	67	113
Olomoucký kraj	17	7	11	35	27	20	47	82
Zlínský kraj	17	8	11	36	22	16	38	74
Moravskoslezský kraj	42	20	24	86	53	33	86	172
Česká republika	260	132	175	567	382	269	651	1218

<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 2006–2010): stadium I 74,4 %, stadium II 80,0 %, stadium III 76,4 %, stadium IV 50,4 %.

Příloha 1–17: ZN slinivky břišní (C25) – predikce incidence a prevalence v roce 2014<sup>1</sup>

ZN slinivky břišní (C25)	Predikce celkové incidence v roce 2014					Predikce celkové prevalence v roce 2014					
	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	
	HI. m. Praha	58	21	130	56	4	269	126	34	224	63
Středočeský kraj	82	21	123	27	4	257	159	31	211	64	465
Jihočeský kraj	30	14	74	21	1	140	62	22	123	32	239
Píseňský kraj	49	10	107	5	2	173	94	27	131	20	272
Karlovarský kraj	12	8	57	1	0	78	30	11	92	7	140
Ústecký kraj	36	16	97	7	3	159	75	23	158	27	283
Liberecký kraj	18	12	52	12	1	95	31	26	101	17	175
Královéhradecký kraj	35	23	68	13	2	141	72	35	149	21	277
Pardubický kraj	34	8	52	20	3	117	90	10	69	41	210
kraj Vysočina	31	5	72	5	2	115	68	9	101	17	195
Jihomoravský kraj	45	8	146	32	4	235	84	19	270	70	443
Olomoucký kraj	26	9	83	16	3	137	51	7	125	37	220
Zlínský kraj	23	7	80	13	1	124	56	15	166	27	264
Moravskoslezský kraj	54	20	128	37	7	246	128	34	251	99	512
Česká republika	533	182	1269	265	37	2286	1126	303	2171	542	4142

<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 16,0 % uvezeného počtu u stadia I+II, 14,6 % u stadia III, 14,5 % 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 0,2 %, 0,0 %, 0,2 % a 0,0 %.

<sup>2</sup> Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy DCO nebo při pitvě, velmi častá 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 2014 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

ZN slinivky břišní (C25)	Nové diagnostikované pacienty		Klinické stadium I – III celkem		Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním		Potenciálně léčení CELKEM
	Stadium I+II	Stadium III	Nové diagnostikované pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progresy u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem		
Hl. m. Praha	37	12	49	25	74	123	
Středočeský kraj	51	13	64	20	67	131	
Jihočeský kraj	19	8	27	16	44	71	
Plzeňský kraj	31	6	37	19	60	97	
Karlovarský kraj	8	5	13	8	30	43	
Ústecký kraj	23	10	33	18	55	88	
Liberecký kraj	11	8	19	10	30	49	
Královéhradecký kraj	22	14	36	18	44	80	
Pardubický kraj	21	5	26	12	32	58	
kraj Vysočina	19	3	22	13	41	63	
Jihomoravský kraj	28	5	33	25	81	114	
Olomoucký kraj	16	5	21	14	46	67	
Zlínský kraj	14	4	18	15	46	64	
Moravskoslezský kraj	34	12	46	19	68	114	
Česká republika	334	110	444	232	718	1162	

<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 2006–2010): stadium I+II 62,7 %, stadium III 60,5 %, stadium IV 38,3 %.

Příloha 1–19: Zhoubný melanom kůže (C43) – predikce incidence a prevalence v roce 2014<sup>1</sup>

Zhoubný melanom kůže (C43)	Predikce celkové incidence v roce 2014						Predikce celkové prevalence v roce 2014						
	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	
	HI. m. Praha	264	56	17	15	3	2	357	3042	512	148	140	135
Středočeský kraj	212	41	11	13	2	4	283	2182	326	112	103	86	2809
Jihočeský kraj	110	34	6	4	1	2	157	1194	294	74	43	33	1638
Pizeňský kraj	138	20	5	7	0	0	170	1123	191	58	31	25	1428
Karlovarský kraj	49	12	3	4	0	0	68	470	92	14	16	13	605
Ústecký kraj	106	26	8	10	1	2	153	1155	216	64	68	45	1548
Liberecký kraj	75	13	2	4	1	1	96	895	97	26	29	16	1063
Královéhradecký kraj	105	21	4	8	1	1	140	1013	165	35	49	52	1314
Pardubický kraj	116	18	5	7	1	3	150	1231	137	46	43	41	1498
kraj Vysočina	83	21	8	6	1	1	120	870	176	57	31	29	1163
Jihomoravský kraj	135	45	19	9	2	10	220	1888	416	180	56	128	2668
Olomoucký kraj	120	26	8	2	1	2	159	1304	266	78	29	40	1717
Zlínský kraj	79	23	6	6	1	2	117	963	210	63	23	35	1294
Moravskoslezský kraj	167	48	20	8	2	4	249	1808	465	162	66	68	2569
Česká republika	1759	404	122	103	17	34	2439	19138	3563	1117	727	746	25291

<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 15,2 % uvezeného počtu u stadia I, 17,7 % u stadia II, 11,9 % u stadia III, 15,7 % 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 4,5 %, 2,8 %, 2,5 %, 2,6 % a 2,3 %.

<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 2014 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

Zhoubný melanom kůže (C43)	Nově diagnostikovaní pacienti				Klinické stadium I – III celkem	Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním			Potenciálně léčení CELKEM
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV		Diseminované relapsy a progresse u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem		
Hl. m. Praha	264	56	17	14	337	43	57	394	
Středočeský kraj	211	41	11	11	263	34	45	308	
Jihočeský kraj	110	34	6	4	150	19	23	173	
Plzeňský kraj	138	20	5	6	163	33	39	202	
Karlovarský kraj	49	12	3	3	64	13	16	80	
Ústecký kraj	105	26	8	8	139	23	31	170	
Liberecký kraj	75	13	2	3	90	15	18	108	
Královéhradecký kraj	105	21	4	7	130	22	29	159	
Pardubický kraj	116	18	5	6	139	14	20	159	
kraj Vysočina	83	21	8	5	112	17	22	134	
Jihomoravský kraj	135	45	19	8	199	34	42	241	
Olomoucký kraj	120	26	8	2	154	20	22	176	
Zlínský kraj	78	23	6	5	107	17	22	129	
Moravskoslezský kraj	166	48	20	7	234	28	35	269	
Česká republika	1755	404	122	89	2281	332	421	2702	

<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 2006–2010): stadium I 99,8 %, stadium II 99,9 %, stadium III 99,7 %, stadium IV 86,1 %.

Příloha 1-21: ZN hrdla děložního (C53) – predikce incidence a prevalence v roce 2014<sup>1</sup>

ZN děložního hrdla (C53)	Predikce celkové incidence v roce 2014						Predikce celkové prevalence v roce 2014						
	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	
	HI. m. Praha	62	19	27	23	4	0	135	1806	381	221	107	188
Středočeský kraj	55	13	18	17	6	1	110	1350	277	138	66	160	1991
Jihočeský kraj	25	6	12	7	1	0	51	831	142	135	53	32	1193
Píseňský kraj	35	5	13	5	0	0	58	888	99	111	6	53	1157
Karlovarský kraj	21	4	11	6	0	0	42	625	92	91	24	47	879
Ústecký kraj	50	16	20	20	1	1	108	1342	255	173	69	95	1934
Liberecký kraj	21	5	8	7	1	1	43	558	89	61	16	26	750
Královéhradecký kraj	23	10	13	8	0	1	55	516	127	85	33	132	893
Pardubický kraj	34	4	9	7	1	1	56	449	78	76	24	91	718
kraj Vysočina	16	6	10	5	0	0	37	330	80	112	26	30	578
Jihomoravský kraj	48	11	25	16	2	4	106	1207	262	322	70	139	2000
Olomoucký kraj	26	5	11	6	1	1	50	566	115	117	34	53	885
Zlínský kraj	27	5	8	6	0	1	47	600	109	123	21	47	900
Moravskoslezský kraj	65	10	27	17	4	1	124	1369	256	211	44	111	1991
Česká republika	508	119	212	150	21	12	1022	12437	2362	1976	593	1204	18572

<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 6,4 % uvezeného počtu u stadia I, 7,9 % u stadia II, 6,4 % u stadia III, 7,5 % u stadia IV a 12,1 % u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 0,2 %, 0,0 %, 0,2 %, 0,0 % a 0,3 %.

<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 2014 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

ZN děložního hrdla (C53)	Nově diagnostikovaní pacienti			Klinické stadium I – III celkem	Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním			Potenciálně léčení CELKEM
	Stadium I	Stadium II	Stadium III		Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progresse u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem	
Hl. m. Praha	61	17	24	102	17	24	41	143
Středočeský kraj	53	13	17	83	13	17	30	113
Jihočeský kraj	25	6	11	42	5	9	14	56
Plzeňský kraj	34	5	12	51	4	11	15	66
Karlovarský kraj	20	4	10	34	4	8	12	46
Ústecký kraj	49	16	18	83	14	25	39	122
Liberecký kraj	20	5	8	33	5	8	13	46
Královéhradecký kraj	22	9	12	43	6	9	15	58
Pardubický kraj	33	4	9	46	5	5	10	56
kraj Vysočina	16	5	9	30	4	6	10	40
Jihomoravský kraj	47	10	23	80	11	16	27	107
Olomoucký kraj	25	5	10	40	4	10	14	54
Zlínský kraj	26	5	8	39	5	8	13	52
Moravskoslezský kraj	63	9	25	97	12	14	26	123
Česká republika	494	113	196	803	109	170	279	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 2006–2010): stadium I 97,3 %, stadium II 95,1 %, stadium III 92,6 %, stadium IV 72,8 %.

Příloha 1–23: ZN těla děložního (C54) – predikce incidence a prevalence v roce 2014<sup>1</sup>

ZN těla děložního (C54)	Predikce celkové incidence v roce 2014						Predikce celkové prevalence v roce 2014					
	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
	HI. m. Praha	128	24	31	13	11	22	2153	319	179	64	373
Středočeský kraj	129	23	20	10	9	14	2236	229	141	72	322	3000
Jihočeský kraj	77	11	15	6	5	7	1200	111	88	44	76	1519
Pišeňský kraj	96	9	9	8	1	2	1265	73	48	59	91	1536
Karlovarský kraj	39	4	6	4	1	2	513	47	41	20	37	658
Ústecký kraj	95	13	12	6	3	21	1393	139	67	39	201	1839
Liberecký kraj	57	11	9	3	2	1	802	73	38	20	46	979
Královéhradecký kraj	69	8	8	4	6	15	997	103	47	37	256	1440
Pardubický kraj	74	10	11	3	4	11	996	94	63	37	227	1417
kraj Vysočina	75	9	10	4	2	7	1041	102	67	31	119	1360
Jihomoravský kraj	156	28	29	13	5	12	2255	288	220	61	229	3053
Olomoucký kraj	83	20	17	8	4	6	1194	138	95	50	161	1638
Zlínský kraj	66	10	19	5	3	6	1111	94	91	50	102	1448
Moravskoslezský kraj	151	27	32	13	9	24	2149	250	177	98	378	3052
Česká republika	1295	207	228	100	65	150	19305	2060	1362	682	2618	26027

<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 9,4% uveřejněného 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 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 1–24: ZN těla děložního (C54) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2014 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 progresy u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	
Hl. m. Praha	125	20	30	175	10	26	211
Středočeský kraj	126	22	19	167	7	33	207
Jihočeský kraj	76	11	14	101	4	12	117
Plzeňský kraj	93	9	8	110	5	28	143
Karlovarský kraj	38	4	5	47	3	8	58
Ústecký kraj	93	13	12	118	4	21	143
Liberecký kraj	55	11	8	74	2	14	90
Královéhradecký kraj	67	8	7	82	2	13	97
Pardubický kraj	72	10	11	93	2	10	105
kraj Vysočina	74	8	9	91	3	10	104
Jihomoravský kraj	153	27	28	208	9	28	245
Olomoucký kraj	81	20	16	117	5	14	136
Zlínský kraj	65	10	18	93	4	14	111
Moravskoslezský kraj	148	26	31	205	9	20	234
Česká republika	1266	199	216	1681	69	251	2001

<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 2000–2004): stadium I 97,8 %, stadium II 96,3 %, stadium III 94,8 %, stadium IV 68,7 %.

Příloha 1–25: ZN vaječníku (C56) – predikce incidence a prevalence v roce 2014<sup>1</sup>

ZN vaječníku (C56)	Predikce celkové incidence v roce 2014						Predikce celkové prevalence v roce 2014					
	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
	HI. m. Praha	25	12	59	40	8	0	144	129	305	177	100
Středočeský kraj	22	12	50	32	5	2	123	120	279	155	83	1103
Jihočeský kraj	14	4	30	21	3	1	73	58	205	69	23	644
Pišeňský kraj	17	6	27	32	1	1	84	44	105	103	17	540
Karlovarský kraj	6	2	8	11	0	0	27	21	46	42	5	220
Ústecký kraj	14	5	26	31	2	1	79	51	137	134	38	688
Liberecký kraj	8	2	15	14	2	1	42	35	93	68	15	377
Královéhradecký kraj	12	5	24	27	1	1	70	50	98	119	59	544
Pardubický kraj	9	3	20	17	3	2	54	26	126	67	50	440
kraj Vysočina	10	4	19	19	1	1	54	38	114	80	22	455
Jihomoravský kraj	25	11	42	35	5	6	124	119	290	188	75	1188
Olomoucký kraj	14	6	22	16	4	3	65	69	122	75	54	613
Zlínský kraj	12	5	24	21	2	1	65	60	137	90	21	583
Moravskoslezský kraj	23	12	46	32	6	3	122	112	272	153	128	1175
Česká republika	211	89	412	348	43	23	1126	932	2329	1520	690	9837

<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 14,6 % uvedeného počtu u stadia I, 13,9 % u stadia II, 12,6 % u stadia III, 15,1 % u stadia IV a 16,9 % u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 0,6 %, 2,4 %, 1,1 %, 0,8 % a 0,2 %.

<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 1–26: ZN vaječnicku (C56) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2014 protinádorovou terapií<sup>1</sup>

ZN vaječnicku (C56)	Nově diagnostikovaní pacienti			Klinické stadium I – III celkem	Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním		Potenciálně léčení CELKEM
	Stadium I	Stadium II	Stadium III		Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progresy u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	
Hl. m. Praha	22	11	55	88	27	30	145
Středočeský kraj	22	11	46	79	21	29	129
Jihočeský kraj	14	4	28	46	14	20	80
Pizeňský kraj	17	5	25	47	22	24	93
Karlovarský kraj	6	2	8	16	8	9	33
Ústecký kraj	14	5	24	43	21	24	88
Liberecký kraj	8	2	14	24	10	13	47
Královéhradecký kraj	12	4	22	38	18	17	73
Pardubický kraj	9	3	18	30	11	16	57
kraj Vysočina	10	4	18	32	13	13	58
Jihomoravský kraj	24	10	39	73	24	32	129
Olomoucký kraj	14	6	20	40	11	17	68
Zlínský kraj	12	5	22	39	14	18	71
Moravskoslezský kraj	23	11	43	77	22	24	123
Česká republika	207	83	382	672	236	286	1194

<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 2006–2010): stadium I 97,9 %, stadium II 92,9 %, stadium III 92,6 %, stadium IV 67,7 %.

**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	350 (319; 381)	142 (122; 162)
KOC FN Na Bulovce + VFN + FTN			
FN Na Bulovce			
VFN Praha			
FTN Praha			
Nem. Na Homolce			
KOC Nemocnice České Budějovice	JCK	97 (81; 113)	39 (29; 49)
KOC Fakultní nemocnice Plzeň	PLK+KVK	157 (136; 178)	64 (51; 77)
KOC Masarykova n. Ústí n.L.	ULK	118 (100; 136)	47 (36; 58)
Masarykova n. Ústí n.L.			
Chomutov – ORO			
KOC Krajská nemocnice Liberec	LBK	60 (47; 73)	25 (17; 33)
KOC FN Hradec Král. + Multiscan, s.r.o.			
FN Hradec Králové	HKK	78 (63; 93)	32 (23; 41)
Multiscan, s.r.o.	PAK	71 (57; 85)	29 (20; 38)
KOC Nemocnice Jihlava	VYS	77 (63; 91)	31 (22; 40)
KOC MOÚ Brno + FN Brno + FNusA	JMK	161 (140; 182)	66 (53; 79)
MOÚ Brno			
FN Brno			
FNusA Brno			
KOC Fakultní nemocnice Olomouc	OLK	94 (78; 110)	38 (28; 48)
KOC Nemocnice Zlín	ZLK	85 (70; 100)	34 (24; 44)
KOC Nový Jičín	MSK	195 (172; 218)	79 (64; 94)
KOC Fakultní nemocnice Ostrava			
<b>CELKEM</b>	<b>ČR</b>	<b>1543 (1478; 1608)</b>	<b>626 (585; 667)</b>

*Predikce zahrnuje přípravky Avastin, Erbitux, Vectibix, Zaltrap, Stivarga. Odhady vycházejí z klinicky korigovaných populačních predikcí (prevalence léčených při 100% dostupnosti léčby).*

**Příloha 2-2: Karcinom prsu u žen (C50) – predikce měsíční prevalence pacientů léčených cílenou terapií  
– dle jednotlivých linií léčby**

Pracoviště	Kraj	Měsíční prevalence léčených – predikce		
		(Neo)adjuvance	Pokročilý ZN – 1. linie léčby	Pokročilý ZN – vyšší linie léčby
KOC FN v Motole	PHA+STC	197 (174; 220)	204 (181; 227)	88 (73; 103)
KOC FN Na Bulovce + VFN + FTN				
FN Na Bulovce				
VFN Praha				
FTN Praha				
Nem. Na Homolce				
KOC Nemocnice České Budějovice	JCK	46 (35; 57)	48 (37; 59)	20 (13; 27)
KOC Fakultní nemocnice Plzeň	PLK+KVK	68 (54; 82)	72 (58; 86)	30 (21; 39)
KOC Masarykova n. Ústí n.L.	ULK	60 (47; 73)	65 (52; 78)	28 (19; 37)
Masarykova n. Ústí n.L.				
Chomutov – ORO				
KOC Krajská nemocnice Liberec	LBK	32 (23; 41)	35 (25; 45)	15 (9; 21)
KOC FN Hradec Král. + Multiscan, s.r.o.	HKK	40 (30; 50)	44 (33; 55)	19 (12; 26)
FN Hradec Králové				
Multiscan, s.r.o.				
KOC Nemocnice Jihlava	VYS	35 (25; 45)	37 (27; 47)	15 (9; 21)
KOC MOÚ Brno + FN Brno + FNusA	JMK	87 (72; 102)	93 (77; 109)	39 (29; 49)
MOÚ Brno				
FN Brno				
FNusA Brno				
KOC Fakultní nemocnice Olomouc	OLK	44 (33; 55)	49 (37; 61)	20 (13; 27)
KOC Nemocnice Zlín	ZLK	38 (28; 48)	41 (30; 52)	18 (11; 25)
KOC Nový Jičín	MSK	85 (70; 100)	91 (75; 107)	39 (29; 49)
KOC Fakultní nemocnice Ostrava				
<b>CELKEM</b>	<b>ČR</b>	<b>767 (721; 813)</b>	<b>817 (770; 864)</b>	<b>346 (315; 377)</b>

*Predikce zahrnuje přípravky Herceptin, Tyverb, Avastin, Perjeta, Kadcyła, Halaven. Odhady vycházejí z klinicky korigovaných populačních predikcí (prevalence léčených při 100% dostupnosti léčby).*

**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	100 (84; 116)	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)	18 (11; 25)
KOC Masarykova n. Ústí n.L.	ULK	30 (21; 39)	12 (6; 18)
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)	10 (5; 15)
Multiscan, s.r.o.	PAK	23 (15; 31)	9 (4; 14)
KOC Nemocnice Jihlava	VYS	27 (18; 36)	11 (6; 16)
KOC MOÚ Brno + FN Brno + FNusA	JMK	54 (42; 66)	22 (14; 30)
MOÚ Brno			
FN Brno			
FNusA Brno			
KOC Fakultní nemocnice Olomouc	OLK	26 (18; 34)	10 (5; 15)
KOC Nemocnice Zlín	ZLK	23 (15; 31)	10 (5; 15)
KOC Nový Jičín	MSK	47 (36; 58)	19 (12; 26)
KOC Fakultní nemocnice Ostrava			
<b>CELKEM</b>	<b>ČR</b>	<b>449 (414; 484)</b>	<b>182 (160; 204)</b>

*Predikce zahrnuje přípravky Sutent, Nexavar, Avastin, Torisel, Afinitor, Votrient, Inlyta. Odhady vycházejí z klinicky korigovaných populačních predikcí (prevalence léčených při 100% dostupnosti léčby).*

**Příloha 2-4: Nemaalobuněčný karcinom plic (C34, NSCLC) – predikce měsíční prevalence pacientů léčených cílenou terapií**

Pracoviště	Kraj	Měsíční prevalence léčených – predikce
Všeobecná FN Praha	PHA + STC + ULK + LBK	231 (206; 256)
FN Motol, Praha		
FN Na Bulovce, Praha		
FTN, Praha		
Nem. Na Homolce		
FN Plzeň	PLK + KVK + JCK	95 (79; 111)
FN Hradec Králové	HKK + PAK	44 (33; 55)
FN Olomouc	OLK + ZLK	62 (49; 75)
FN Ostrava-Poruba	MSK	66 (53; 79)
FN Brno	JMK + VYS	82 (67; 97)
MOÚ Brno		
<b>CELKEM</b>	<b>ČR</b>	<b>580 (540; 620)</b>

*Predikce zahrnuje přípravky Tarceva, Alimta, Avastin, Iressa, Giotrif, Xalkori. Odhady vycházejí z klinicky korigovaných populačních predikcí (prevalence léčených při 100% dostupnosti léčby).*

## 40. FARMAKOEKONOMIKA ONKOLOGICKÉ LÉČBY

### I. Pilotní část: Cena biologické léčby vybraných diagnóz

V aktuálním vydání Modré knihy jsme připravili pilotní část nové kapitoly věnované farmakoeconomice onkologické léčby. Cílem ČOS je, aby veškerá indikovaná léčba byla pro onkologické pacienty v České republice dostupná, a to i v tomto případě biologické léčby hrazené v režimu léčby centrové nebo i v režimu VILP. Cílem této kapitoly je, aby si všichni uvědomili o jak nákladnou léčbu se jedná a indikace byly opravdu racionální, medicínské, se zohledněním klinického stavu pacienta.

Cílem není ovlivňovat výběr jednotlivých léčebných režimů z ekonomického hlediska, k tomu by bylo potřeba podrobné kalkulace nákladové efektivity, tedy se zohledněním léčebných výsledků (např. sekundární operabilita), způsobů aplikace (ambulantní, hospitalizační, četnost návštěv, požadavek na infuzní pumpy, zavedení centrálního katetru či i.v. portu) až po cestovní náklady (např. převozy sanitním vozem apod.).

V následujícím vydání Modré knihy doplníme tento přehled biologické léčby o další diagnostické skupiny.

**Cena je počítána dle úhrady stanovené SÚKLeM, včetně 15 % DPH, částka nezahrnuje cenu chemoterapie. Dávka počítána na průměrnou hmotnost 80kg a BSA 2m<sup>2</sup>.**

**Kalkulace nejčastěji používaných režimů léčby.**

Diagnóza	Režim	Cena za 1 cyklus	Cena za 3 měsíce léčby (84 dnů)
Kolorektální karcinom	Bevacizumab 5 mg/kg/CHT à 2 týdny (např. FOLFOX4)	32 632	195 797
	Cetuximab 500 mg/m <sup>2</sup> /CHT à 2 týdny (např. FOLFIRI)	61 195	367 173
	Panitumumab 6 mg/kg/CHT à 2 týdny (např. FOLFOX4)	58 731	352 386
	Bevacizumab 7,5 mg/kg/CHT à 3 týdny (např. XELOX)	48 949	195 797
	Aflibercept 4 mg/kg/CHT à 2 týdny (např. FOLFIRI)	26 560	159 360
Renální karcinom	Bevacizumab 10 mg/kg à 2 týdny do progrese/Roferon 9 MU 3x týdně	65 265 4409/týden	391 595 52 917 444 513
	Sutent 50 mg/den 4 týdny Interval opakování 6 týdnů	125 855	251 710
	Votrient 800 mg/den	2 753/den	231 309
	Afinitor 10 mg/den	3 128/den	262 824
	Axitinib 10 mg/den	2 996/den	251 685
	Nexavar 800 mg/den	3 409/den	286 429
	Temsirolimus 25 mg 1x týdně do PD	22 328	267 947

## 41. ZÁVĚRY Z PORADNÍCH DISKUZÍ ODBORNÍKŮ

### 41.1 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 resekcí jaterních metastáz chemobioterapie s bevacizumabem, především otázky volby režimu po případné resekcí bylo odročeno na další setkání.

#### Závěr

V případě nutnosti redukce, modifikace, přerušování chemoterapie v kombinované léčbě s bevacizumabem je klinicky vhodné pokračovat v léčbě pacienta bevacizumabem bez/s FUFA – **jedná se o pokračující kombinovaný redukováný režim.**

## 41.2 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 vyhybat 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).

### 41.3 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).

## 42. STUPNĚ DOPORUČENÍ LÉČEBNÝCH POSTUPŮ

### Stupně doporučení léčebných postupů

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.

#### Poznámka:

*Závažná změna zdravotního stavu u onkologicky nemocného (z onkologické příčiny) je definována jako relaps či progresse nádorového onemocnění, neakceptovatelná toxicita léčby, úmrtí nemocného. Následkem této závažné změny zdravotního stavu je nutnost změny léčebného postupu, či jeho ukončení.*



