

2017

# MODRÁ KNIHA

## ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

**23. aktualizace**



Platnost od 1. 3. 2017

**NEPLATNÉ**

**NEPLATNÉ**

# **MODRÁ KNIHA**

## **ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI**

**23. aktualizace**

**Česká  
onkologická  
společnost ČLS JEP**

**2017**

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, 2017

**ISBN 978-80-86793-42-9**

## VEDOUCÍ AUTORSKÉHO TÝMU

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

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

## SPOLUAUTOŘI

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D.

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA

prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.

MUDr. David Belada, Ph.D.

doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.

doc. MUDr. Marián Hajdúch, CSc.

MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

MUDr. Miloš Holánek

MUDr. Andrea Jurečková

MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

MUDr. Jana Kleinová

RNDr. Daniel Klimeš

doc. MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.

MUDr. Marta Krásenská

MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

MUDr. Michaela Matoušková

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.

doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D.

MUDr. Radka Obermannová, 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.

doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

MUDr. Mária Zvaríková

## PRACOVNÍ SKUPINA PRO UROONKOLOGII

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.

doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.

MUDr. Jaroslav Hájek

MUDr. Petra Holečková

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.

doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

## PRACOVNÍ SKUPINA PRO KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM A KARCINOMY ŘITI A ŘITNÍHO KANÁLU

prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.  
prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.  
prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.  
MUDr. Igor Kiss, Ph.D.  
doc. MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.  
MUDr. Iveta Kolářová, Ph.D.  
MUDr. Radka Obermannová, Ph.D.  
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.

doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA  
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc.  
doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA  
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 NÁDORY KŮŽE

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA  
doc. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.  
MUDr. Ivana Březinová  
MUDr. Milan Kohoutek  
MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.  
MUDr. Ivana Krajsová, MBA

MUDr. Eugen Kubala  
MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.  
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.  
MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.  
MUDr. Jarmila Prošvicová

## PRACOVNÍ SKUPINA PRO NÁDORY CNS

MUDr. Tomáš Kazda  
MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.  
MUDr. Běla Malinová  
MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

MUDr. Petr Pospíšil  
MUDr. Markéta Pospíšková  
prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.  
MUDr. Ferdinand Třebický

## PRACOVNÍ SKUPINA PRO GIT KROMĚ CRC

MUDr. Beatric Bencsiková, Ph.D.  
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.  
MUDr. Petr Karásek  
MUDr. Radka Obermannová, Ph.D.

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

**PRACOVNÍ SKUPINA PRO PALIATIVNÍ LÉČBU**

MUDr. Petra Garnolová

MUDr. Marek Sochor

MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.

**PRACOVNÍ SKUPINA PRO NÁDORY ORL**

MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D.

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.

prof. MUDr. Jan Klozar, Ph.D.

MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.

**PRACOVNÍ SKUPINA PRO NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY**

MUDr. Viera Bajčiová, CSc.

MUDr. Hana Šiffnerová

MUDr. Jaroslava Barkmanová

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

MUDr. Beatrix Bencsiková, Ph.D.

MUDr. Pavel Vítek, Ph.D., MBA

prim. MUDr. Eva Sedláčková, MBA

**PRACOVNÍ SKUPINA NUTRIČNÍ PÉČE V ONKOLOGII**

Věra Andrášková

MUDr. Martina Pleskačová

MUDr. Petr Beneš

MUDr. Milana Šachlová, Ph.D., CSc.

MUDr. Věra Benešová

MUDr. Denisa Šmejkalová Musilová

MUDr. Petra Holečková, Ph.D.

MUDr. Hana Švébišová

MUDr. Viktor Maňásek

doc. MUDr. Miroslav Tomáška, CSc.

MUDr. Gabriela Pazdrová

MUDr. Štěpán Tuček, Ph.D.

**PRACOVNÍ SKUPINA PRO ONKOGYNEKOLOGII**

prof. MUDr. David Cibula, CSc.

doc. MUDr. Michal Zikán, Ph.D.

MUDr. Lenka Kristková

MUDr. Mária Zvaríková

MUDr. Josef Chovanec, Ph.D.

Brno 1. 3. 2017

Vážené kolegyně a kolegové,

na základě rozhodnutí výboru České onkologické společnosti vychází další vydání naší tzv. Modré knihy. Na jejím zpracování se podílí stále více lidí, odborníků z celé naší republiky. Je vidět, že si drží svůj standard a své původní poslání – informovat naše onkology o současných možnostech onkologické léčby, v našem společenském prostředí. Napomáhá orientovat se ve složité problematice stanovení cen léků, úhrad léků a moderních trendech v onkologické léčbě, zatím stále stavěné na základech Evidence based Medicine. Je potěšující vidět neustálý pokrok v léčbě onkologických onemocnění a i to, že naše země si tento pokrok může stále dovolit. Bereme to jako samozřejmost, ale do budoucna to nemusí platit.

Rád bych touto cestou poděkoval všem spoluautorům a editorům, kteří se na novém vydání podíleli a věřím, že vám všem bude opět oporou a relevantním pomocníkem při stanovení strategie léčby – věřím, že nejdůležitějším kroku v práci každého lékaře.

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

NEPLATNÉ

## Obsah

|                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Zhoubné novotvary hlavy a krku (C00-14, C30-32).....                 | 11  |
| 2. Zhoubný novotvar jícnu a gastroezofageální junkce (C15, C16.0) ..... | 17  |
| 3. Zhoubný novotvar žaludku (C16) .....                                 | 19  |
| 4. Zhoubný novotvar kolorekta (C18-20).....                             | 25  |
| 5. Zhoubný novotvar řiti a řitního kanálu (C21) .....                   | 36  |
| 6. Primární nádory jater, žlučníku a žlučových cest (C22-24).....       | 37  |
| 7. Zhoubný novotvar slinivky břišní (C25).....                          | 42  |
| 8. Zhoubný novotvar bronchu a plic (C34) .....                          | 45  |
| 9. Zhoubný novotvar měkkých tkání (C36, C38, 47-49).....                | 56  |
| 10. Zhoubný novotvar kosti (C40-41).....                                | 62  |
| 11. Zhoubné novotvary kůže (C43-44) .....                               | 65  |
| 12. Zhoubný novotvar prsu (C50).....                                    | 70  |
| 13. Zhoubný novotvar vulvy (C51).....                                   | 89  |
| 14. Zhoubný novotvar pochvy (C52).....                                  | 91  |
| 15. Zhoubný novotvar hrdla děložního (C53) .....                        | 92  |
| 16. Zhoubný novotvar těla děložního (C54) .....                         | 95  |
| 17. Zhoubný novotvar ovarií a tuby (C56-57) .....                       | 99  |
| 18. Gestační trofoblastická nemoc (C58) .....                           | 106 |
| 19. Zhoubný novotvar prostaty (C61) .....                               | 107 |
| 20. Zhoubný novotvar varlete (C62).....                                 | 111 |
| 21. Zhoubný novotvar ledviny (C64).....                                 | 116 |
| 22. Zhoubný novotvar močového měchýře (C67).....                        | 120 |
| 23. Zhoubný novotvar mozku (C71) .....                                  | 125 |
| 24. Zhoubný novotvar štítné žlázy (C73) .....                           | 132 |
| 25. Zhoubný novotvar bez určení lokalizace (C80) .....                  | 137 |
| 26. Zhoubné novotvary lymfatických tkání (C81-86) .....                 | 143 |
| 27. Neuroendokrinní nádory.....                                         | 167 |

### Poznámka:

**Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady léků stanované SÚKL.**

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

**NEPLATNÉ**

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

Léčba nádorů hlavy a krku je komplexní. Volba léčebné strategie závisí na lokalizaci a rozsahu primárního nádoru, jeho histologickém typu, přítomnosti regionálních nebo vzdálených metastáz, celkovém stavu pacienta, včetně nutrice, přítomnosti komorbidit, věku a preferencích pacienta. O způsobu léčby vždy rozhoduje multidisciplinární tým složený z otorinolaryngologa – chirurga, maxilofaciálního chirurga, radiačního a klinického onkologa, radiologa a dalších odborníků. Velký význam v kurativní i paliativní terapii má zajištění podpůrné léčby, které zahrnuje nutriční podporu, včetně případného včasného zavedení perkutánní gastrostomie, péči o chrup (sanace chrupu před radioterapií i poléčebná stomatologická péče), zajištění volných dýchacích cest (zvážení tracheostomie) atd.

Doporučení zahrnuje strategii léčby jednotlivých nádorů hlavy a krku a onkologickou léčbu s důrazem na léčbu systémovou. Podrobná doporučení pro jednotlivé indikace a provádění chirurgického výkonu a radioterapie jsou v kompetenci České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku a Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky.

Nádory hlavy a krku zahrnují především karcinomy vycházející z epitelu horních dýchacích a polykacích cest – spinocelulární karcinomy s různým stupněm diferenciací. Nově se významně oddělují od skupiny spinocelulárních karcinomů hlavy a krku karcinomy orofaryngu HPV pozitivní, jejichž incidence výrazně narůstá. HPV pozitivita je v této lokalitě spojena s lepší prognózou. Nicméně dosud není HPV pozitivita uznána za prediktivní faktor pro léčbu.

### 1.1 Léčebná strategie nádorů hlavy a krku (vyjma nádorů nosohltanu a nádorů slinných žláz)

#### 1.1.1 Lokalizované karcinomy (časné stadium)

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

Radikální radioterapie u časných stadií znamená v mnoha případech rovnocennou alternativu radikálního chirurgického výkonu; přednost má v případech, kde od chirurgického výkonu lze očekávat větší mutilaci. Naopak chirurgický výkon je preferován u pacientů, kde je riziko mutilace minimální (kvalitu života může naopak zhoršit radioterapie) a určitě v případech, kde přináší lepší lokální kontrolu.

Podle rizika subklinického postižení spádových lymfatických uzlin je nutné při primární operační i radiační léčbě zvážit elektivní uzlinovou disekci či radioterapii.

Je-li po primárním operačním výkonu evidentní vyšší riziko recidivy (těsný či pozitivní resekční okraj, angio-/lymfangioinvaze, perineurální šíření, nedostatečné zhodnocení lymfatických uzlin), je nutné zvážit reoperaci či indikaci pooperační radioterapie.

#### 1.1.2 Lokálně a regionálně pokročilé karcinomy

V dalším textu jsou lokálně a regionálně pokročilé nádory děleny na operabilní a inoperabilní. Obecně je však ústup od tohoto striktního rozdělení, zda nádor lze či nelze resekovat. Vždy je nutné přihlídnout k rozsahu resekce a možným následkům operačního výkonu. Definitivní rozhodnutí, zda rozsah chirurgického výkonu je pro pacienta akceptovatelný, záleží na samotném pacientovi.

##### 1.1.2.1 Operabilní

Pro léčbu lokálně pokročilých, resekabilních onemocnění T3-4a nebo jakékoliv T, N1-3 je více možností:

- chirurgická resekce + adjuvantní radioterapie (bližší indikace adjuvantní radioterapie v jednotlivých lokalitách viz standardy SROBF ČLS JEP),
- chirurgická resekce + adjuvantní chemoradioterapie, indikace pro přidání konkomitantní chemoterapie: pozitivní resekční okraje, extrakapsulární uzlinové šíření, případně vícečetné uzlinové postižení, angioinvaze, lymfangioinvaze, perineurální šíření,
- primární konkomitantní chemoradioterapie: chirurgický výkon je ponechán v případě rezidua nebo recidivy jako záchranná léčba,

- u karcinomu hypofaryngu je možný larynx záchovný postup: indukční chemoterapie 2–3 cykly se zhodnocením odpovědi po druhém cyklu, při dobré odpovědi nádoru radoterapie, při stabilním onemocnění či progresi nádoru indikace chirurgického výkonu,
- u pacientů v horším biologickém stavu je volen postup individuálně.

### 1.1.2.2 Inoperabilní

#### Standard

Chemoradioterapie – jako konkomitantní režim chemoterapie je preferována cisplatina v monoterapii. Indikaci konkomitantní chemoterapie je nutné zvážit s ohledem na celkový biologický stav pacienta (PS 0-1) a vedlejší onemocnění. Metaanalýzy neprokázaly přínos přidání chemoterapie nad 70 let věku pacienta.

#### Alternativy

- radioterapie s použitím různých frakcionačních schémat (hyperfrakcionace, concomitant boost apod.),
- radioterapie s konkomitantním podáním cetuximabu. Pozn. v subanalýze přínos konkomitantního cetuximabu nebyl prokázán u pacientů s KI  $\leq 80\%$  ve věku 65 let a starších, přínos nebyl signifikantní ani při použití normofrakcionačního režimu RT (preferován alternativní frakcionační režim),
- indukční chemoterapie + s následnou radioterapií samotnou nebo v konkomitanci s chemoterapií či cetuximabem. Tento postup nutno zvážovat individuálně – např. při primárně rozsáhlém uzlinovém postižení N3 s nutností okamžité léčby,
- u pacientů v horším biologickém stavu je volen postup individuálně.

### Možné režimy chemoterapie v kombinaci s radioterapií (PS 0-1)

|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Konkomitantní chemoradioterapie</b>                    | cisplatina 100 mg/m <sup>2</sup> inf, den 1, 22 a 43<br>nebo<br>cisplatina 30–50 mg/m <sup>2</sup> inf den 1, týdně<br>nebo<br>CBDCA AUC 1,5 1× týdně (v případě, že předcházela indukční chemoterapie)                                                                                                                                    |
| <b>Cílená (bio) radioterapie</b>                          | 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                                                                                                                                                                                               |
| <b>Indukční chemoterapie<br/>(ve vybraných případech)</b> | docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. den 1<br>+ cisplatina 75 mg/m <sup>2</sup> inf. den 1<br>+ fluorouracil 750 mg/m <sup>2</sup> kont. infuze, den 1–5,<br>à 3–4 týdny, 2–3 cykly<br>nebo<br>cisplatina 80–100 mg/m <sup>2</sup> inf. den 1<br>+ fluorouracil 800–1000 mg/m <sup>2</sup> kont. infuze, den 1–5,<br>à 3–4 týdny, 2–3 cykly |

### 1.1.3 Recidivující a metastatické karcinomy

Před zahájením terapie nutno zvážit možný přínos a účelnost jednotlivých léčebných modalit a jejich toxicitu s ohledem na celkový biologický stav, věk a morbiditu pacienta.

#### Lokální a/nebo regionální recidiva:

- operační řešení (kurativní možnost),
- paliativní operační řešení (např. zavedení tracheostomie),
- radioterapie nebo chemoradioterapie (kurativní možnost, pokud nebyla indikována v rámci primární léčby),
- reozáření (kurativní nebo paliativní) má smysl, pokud je relativně malý rozsah recidivy, recidiva se objeví minimálně 12 měsíců po primární radioterapii, není závažná pozdní toxicita po primární radioterapii,
- paliativní chemoterapie,
- paliativní biochemoterapie\*,
- symptomatická léčba.

**Metastatické postižení**

Paliativní chemoterapie, biochemoterapie\*, operační řešení, radioterapie (např. stereotaktické ozáření solitární metastázy), paliativní zákroky, symptomatická léčba.

**Paliativní chemoterapie**

Při volbě režimu paliativní chemoterapie (monoterapie, kombinovaný režim) je nutné přihlídnout k celkovému stavu pacienta, vedlejším onemocněním, terapeutickému cíli i preferenci pacienta. Přínos chemoterapie pouze ve smyslu prodloužení života je obecně velmi sporný. Rozdíly mezi jednotlivými režimy jsou pouze v toxicitě. Jediným režimem, který prokázal v randomizované studii fáze III (EXTREME) prodloužení celkového přežití je kombinace cisplatina – 5-fluorouracil-cetuximab, (medián OS 10,1 vs 7,4 měsíce).

**Možné režimy chemoterapie (bioterapie)****Monoterapie (pro 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.         | à 1 týden             | 4–6x                      |
| docetaxel      | 100                     | i.v. inf.         | à 3 týdny             |                           |
| paklitaxel     | 80                      | i.v. inf.         | à 1 týden             | 6x potom<br>2 týdny pauza |
| 5-fluorouracil | 1000                    | kont. inf. 24 hod | den 1.–4. à 3–4 týdny | 4–6x                      |
| metotrexát     | 40–60                   | i.v.              | à 1 týden             | 6x                        |

**Kombinovaná léčba (pro PS 0 nebo 1)**

| kombinace      | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání    | režim podání | trvání léčby  |
|----------------|----------------------------|------------------|--------------|---------------|
| 5-fluorouracil | 800–1000                   | i.v. kont. inf.  | den 1.–4.    | à 4 týdny, 6x |
| cisplatina     | 80–100                     | i.v. inf.        | den 1.       |               |
| 5-fluorouracil | 800–1000                   | i.v. kont. inf.  | den 1.–4.    | à 4 týdny, 6x |
| karboplatina   | AUC 5-6                    | i.v. inf.        | den 1.       |               |
| cisplatina     | 75                         | i.v. inf.        | den 1.       | à 3–4 týdny   |
| paklitaxel     | 175                        | i.v. 3 hod.      | den 1.       | 4–6x          |
| karboplatina   | AUC 5-6                    | i.v. inf.        | den 1.       | à 3–4 týdny   |
| paklitaxel     | 175                        | i.v. inf. 3 hod. | den 1.       | 4–6x          |
| cisplatina     | 75                         | i.v. inf.        | den 1.       | à 3–4 týdny   |
| docetaxel      | 75                         | i.v. inf. 1 hod. | den 1.       | 4–6x          |
| karboplatina   | AUC 5-6                    | i.v. inf.        | den 1.       | à 3–4 týdny   |
| docetaxel      | 75                         | i.v. inf. 1 hod. | den 1.       | 4–6x          |

| přípravek      | dávka mg/m <sup>2</sup> | způsob podání   | režim podání | trvání léčby                      |
|----------------|-------------------------|-----------------|--------------|-----------------------------------|
| cisplatina     | 100                     | i.v. inf.       | den 1.       | à 3–4 týdny, 6x                   |
| 5-fluorouracil | 1000                    | i.v. kont. inf. | den 1.–4.    | à 3–4 týdny, 6x                   |
| *cetuximab     | 400 a pak 250           | i.v. inf.       | den 1.       | týdně,<br>do progrese či toxicity |

**\*Úhrada se vztahuje pouze na skupinu pacientů s rekurentním nebo metastatickým nádorem dutiny ústní.**

## 1.2 Léčebná strategie nádorů nosohltanu

Nádory nosohltanu jsou samostatnou nosologickou jednotkou pro odlišné biologické chování. Jsou charakteristické vysokou chemo a radiosenzitivitou. Na druhou stranu je u nich vyšší riziko vzdálené diseminace, proto je kladen větší důraz na systémovou léčbu než u ostatních nádorů hlavy a krku.

### 1.2.1 Časné stádium

– pro stádium T1 N0 M0 je dostatečná léčba samostatnou radioterapií.

### 1.2.2 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 – preferovaný postup,  
– konkomitantní chemoradioterapie bez adjuvantní chemoterapie – lze akceptovat u pacientů s horší tolerancí chemoterapie.

### 1.2.3 Lokálně recidivující a metastatické nádory

Postup se určuje individuálně podle rozsahu a lokality postižení, celkového stavu pacienta a předchozí léčby:

– paliativní chemoterapie,  
– chemoradioterapie s paliativním záměrem, pokud již nebyla použita,  
– reiradiace,  
– záchranná chirurgie.

### Možné režimy chemoterapie

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

#### konkomitantní kurativní chemoradioterapie

cisplatina 100 mg/m<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

#### + adjuvantní chemoterapie – 3 cykly

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 (preferovaný režim)  
nebo  
karboplatina AUC 5-6 i.v. den 1 + fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup> kont. inf. den 1–4 à 4 týdny (alternativa)

#### Léčba metastatických nádoru nosohltanu

cisplatina 80–100 mg/m<sup>2</sup> i.v. den 1 + fluorouracil 800–1000 mg/m<sup>2</sup> kont. inf. den 1–4 à 4 týdny  
nebo  
karboplatina AUC 5-6 i.v. den 1 + fluorouracil 800–1000 mg/m<sup>2</sup> kont. inf. den 1–4 à 4 týdny

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2017 rozhodnuto.**

### 1.3 Léčebná strategie nádorů slinných žláz

Jako základní léčebný postup u nádorů slinných žláz je obvykle preferován radikální chirurgický výkon. V závislosti na rozsahu tumoru, histologickém typu, radikalitě výkonu a přítomnosti regionální lymfadenopatie je indikována pooperační radioterapie.

#### 1.3.1 Operabilní lokální nebo lokoregionální onemocnění

- operace +/- stejnostranná disekce krčních uzlin,
- bez přítomnosti rizikových faktorů: benigní a nádory s nízkým maligním potenciálem, bezpečně negativní resekční okraje  $\geq 5$  mm, bez známek prorůstání mimo slinnou žlázu a perineurálního šíření,
- v případě pozitivních a těsných resekčních okrajů (méně než 5 mm) zvážit reoperaci,
- v případě rizikových faktorů – pozitivní, těsné (méně než 5 mm) nebo nejisté resekční okraje (pokud není možná reoperace), prorůstání mimo slinnou žlázu, postižení lícního nervu, perineurální šíření, postižené lymfatické uzliny, histologicky adenoidně cystický, nebo high grade mukoepidermoidní, spinocelulární, adenokarcinom nebo nediferencovaný karcinom pooperační radioterapie.

#### 1.3.2 Inoperabilní lokoregionální onemocnění

- radioterapie, případně chemoradioterapie,
- paliativní postupy.

#### 1.3.3. Metastatické onemocnění

- při operabilní solitární metastáze (např. játra, plíce, mozek) je preferována resekce metastázy,
- při inoperabilním postižení - paliativní postupy, vycházející z rozsahu a lokality postižení, histologické charakteristiky nádoru i celkového stavu pacienta. Při indikaci systémové terapie nejsou jednoznačně doporučené režimy vzhledem k nedostatku studií a heterogenitě jednotlivých nádorů. Obvykle jsou zvažovány režimy na bázi cisplatinu a/nebo antracyklinů,
- u pacientů s pomalu progredujícím inoperabilním metastatickým postižením (např. adenoidně cystický karcinom) je zvažováno dlouhodobé sledování s indikací paliativní léčby při symptomech či hrozících symptomech. Metastázy mohou být asymptomatické i několik let.

Národní radiologické standardy – radioterapie, Věstník MZ ČR, 2016, částka 2 // [www.srobf.cz/](http://www.srobf.cz/)“[www.srobf.cz/](http://www.srobf.cz/)

Literatura:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers, Version 2.2014.
2. Gregoire 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.
3. Chan AT, Grégoire V, Lefebvre JL, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: 83-85.
4. Národní radiologické standardy – radiační onkologie (revize 2012).
5. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1310-1317.
6. Bernier J, Dornge C, Ozsahin M, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945-1952.
7. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 2005; 27: 843-850.
8. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-578.
9. 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.
10. Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 145-153.
11. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: 1937-1944.
12. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; 25: 231-241.
13. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 890-899.
14. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:153-159
15. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 933-940.
16. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92: 4-14.
17. 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.
18. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1705-1715.
19. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357 (17): 1695-1704.
20. Catimel G, Verweij J, Mattijssen V, et al. Docetaxel (Taxotere): an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *EORTC Early Clinical Trials Group. Ann Oncol* 1994; 5: 533-537.
21. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2071-2076.

## 2. 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 probíhá cestou multidisciplinární komise. Primární léčba je založena na lokalizaci a rozsahu nádoru, histologickém typu, komorbiditách/PS pacienta. Doporučené léčebné postupy jsou kategorie 2A, není-li uvedeno jinak.

### „Limitované onemocnění“ (cT1-T2cN0M0)

Základem je chirurgická léčba. U pacientů s T1a adenokarcinomem je preferována endoskopická resekce. U pacientů s nádorem T1/T2N0 je primární léčba chirurgická, bez neoadjuvantní léčby. Není-li operace možná z důvodu komorbidit nebo nesouhlasu pacienta, tak je preferována kombinovaná chemoradioterapie, která má lepší výsledky než radioterapie samotná. Standardním chemoterapeutickým režimem k radioterapii je podání 4 cyklů cisplatina/5-FU, alternativou je 6 cyklů FOLFOX, v rámci definitivní chemoradioterapie.

### „Lokálně pokročilé onemocnění“ (cT3-T4 nebo cN1-3 M0)

Neoadjuvantní léčba je indikována u operabilních pacientů.

U pacientů se *spinocelulárním karcinomem* je preferována chemoradioterapie než pouze chemoterapie (dosažení vyššího počtu radikálních resekcí, lepší lokální kontroly a přežívání). Standardem léčby pacientů se spinocelulárním lokálně pokročilým karcinomem jícnu je tedy konkomitantní chemoradioterapie: karboplatina a paklitaxel týdně celkem 5 aplikací, následně operace.

Definitivní kurativní chemoradioterapie se doporučuje v případě krční lokalizace nádoru. Definitivní chemoradioterapie je volbou u pacientů bez možnosti chirurgické léčby (T4b, nerezekabilní nádor, komorbidita, odmítnutí pacientem).

Pro *adenokarcinomy jícnu a gastroezofageální junkce* je indikována perioperativní chemoterapie, která je založena na kombinaci platinového derivátu a fluoropyrimidinu, v celkové délce 8–9 týdnů před a 8–9 týdnů po operaci. Alternativou je neoadjuvantní chemoradioterapie. Chemoterapie cDDP/5-fluorouracil v kombinaci s RT je dosud považována za standardní. Klinické studie potvrdily efektivitu a lepší toleranci režimů karboplatina/paklitaxel nebo oxaliplatin/5-fluorouracil s radioterapií. Neoadjuvantní chemo (radio) terapie je následována resekci nádoru jícnu s disekcí lymfatických uzlin.

### Léčba pokročilého/metastatického onemocnění

Chemoterapie je indikována zejména pro léčbu pacientů s adenokarcinomem jícnu a dobrým PS. Význam kombinované paliativní chemoterapie v léčbě pacientů se spinocelulárním karcinomem jícnu je méně prokázáný, tudíž je preferována léčba monoterapií nebo pouze BSC.

- chemoterapie 1. linie pro pokročilý a metastatický karcinom jícnu. Výběr chemoterapeutického režimu závisí na celkovém stavu pacienta, komorbiditách, profilu nežádoucích účinků léčby. Preferována je kombinace na bázi fluorouracilu a platinového derivátu (1). Infuzní fluorouracil a kapecitabin jsou volně zaměnitelné, stejně jako cisplatina a oxaliplatin (1). U adenokarcinomu – efektivita a dobrá tolerance irinotekanu byla prokázána ve francouzské studii F.III (French Intergroup Study). FOLFIRI je léčebnou alternativou k platinovému režimu v první linii metastatického onemocnění. U adenokarcinomů gastroezofageální junkce s expresí HER2 prodlužuje přežití kombinace trastuzumabu a chemoterapie cisplatina/5-fluorouracil (1). Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou expresi HER2 s výsledkem IHC3+ potvrzenou pozitivním výsledkem SISH nebo FISH.
- chemoterapie dalších linií závisí na celkovém stavu pacienta a předchozí chemoterapii. Studie REGARD a RAINBOW zavedly standardní léčbu 2. linie – důkaz o prodloužení přežití v randomizované studii fáze III oproti placebo (2A) – na základě těchto studií je ramucirumab (CYRAMZA)\* od 12/2014 registrován EMA v této indikaci samostatně nebo v kombinaci s paklitaxelem. 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-fluorouracil          | 750–1000                   | 24 hod. kont. inf.      | 1.–4.        | à 4 týdny              |
| ** týden 1., 5., 8., 11.  |                            |                         |              |                        |
| cisplatina                | 30                         | i.v. inf.               | 1.           |                        |
| kapecitabin               | 800                        | p.o. 2× denně           | 1.–5.        | weekly po dobu 5 týdnů |
| Viz (8) Lee et al         |                            |                         |              |                        |
| paklitaxel                | 50                         | i.v. inf.               | 1.           |                        |
| karboplatina AUC          | 2                          | i.v. inf.               | 1.           | weekly po dobu 5 týdnů |
| Viz (7) Gaast et al       |                            |                         |              |                        |
| oxaliplatina              | 85                         | i.v. inf.               | 1., 15., 29. |                        |
| 5-fluorouracil            | 180                        | i.v. 24 hod. kont. inf. | 1.–33.       |                        |
| Viz (9) Khushalani et al. |                            |                         |              |                        |

**Poznámka:** léčebná schémata pooperační CHT/RT, perioperační a paliativní chemoterapie – viz (C16).

## Literatura:

1. F. Lordick, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v50–v57, 2016
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 2.2016, [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf)
3. Cunningham D, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for resectable gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11–20.
4. 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).
5. Gaast AV, 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.
6. Lee SS, 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.
7. Khushalani NI, 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.
8. Gebbski V, et al.: Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. (2007) Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 8(3), 226–234.
9. TNM klasifikace zhoubných novotvarů 7. vydání, 2009.
10. Okines AF, Cunningham D. Multimodality treatment for localized gastro-oesophageal cancer. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 7: vii286–93.
11. Wilke HJ, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet.* Volume 15, No. 11, p1224–1235, 2014.
12. Fuchs CHS, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial *The Lancet* Volume 383, No. 9911, p31–39, 4 2014.
13. Wilke HJ, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet.* Volume 15, No. 11, p1224–1235, 2014.
14. Guimbaud R, et al: Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: A French Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3520–3526.

### 3. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŽALUDKU (C16)

#### Tis, T1a

- primární léčba je endoskopická, případně chirurgická.

#### T1b N0, M0

- primární léčba je chirurgická (1).

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

- perioperační chemoterapie nebo primárně chirurgická léčba. Cílem je R0 resekce. Perioperační chemoterapie zvyšuje počet radikálních operací. Efektivitu neoadjuvantní chemoterapie na bázi fluorouracil/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, adekvátní alternativou je režim bez epirubicinu (1-2A),
- nádory T2N0 high risk skupina: po radikální operaci adjuvantně chemoradioterapie s využitím fluorouracilu a leukovorinu nebo E (CF) v případě perioperační chemoterapie. Bez přítomnosti rizikových faktorů dále sledování,
- rizikové faktory: lymfovaskulární invaze, špatně diferencovaný typ nebo high grade, neurální invaze, méně než D2 lymfadenektomie, věk pod 50 let,
- T3,T4 nebo N+: po radikální operaci,
- adjuvantní 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)(2A),
- nebo E (CF) v případě perioperační chemoterapie (2A),
- 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 (není survival benefit) (2B),
- studie f.III CRITICS srovnávala efekt perioperační chemoterapie versus předoperační chemoterapie a pooperační chemoradioterapie a nepotvrdila přínos radioterapie u pacientů po D1 lymfadenektomii (publikována pouze abstraktem),
- adjuvantní chemoterapie – asijská studie f.III CLASSIC u klinického stádia II-IIIb – po radikální resekci včetně D2 lymfadenektomie, prokázala, že adjuvantní chemoterapie (oxaliplatina + kapecitabin- XELOX 8 cyklů), signifikantně prodlužuje 3letý a medián OS (2B),
- 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 (1). Single agent chemoterapie nemá vliv na přežívání. Preferovaná je dvojkombinace na bázi fluorouracilu a platinového derivátu (1). Cisplatina i oxaliplatina stejně jako infuzní fluorouracil a capecitabin jsou volně zaměnitelné (1). Z dalších cytostatik je možno použít epirubicin, docetaxel, etoposid, irinotekan (2B). Preferuje se účast v klinické studii.

#### Chemoterapie 1. linie

Základním chemoterapeutickým režimem je kombinace založená na fluorouracilu a cisplatině (1), ev. režim FOLFOX (1). Epirubicin může být součástí paliativního režimu I. linie. Režim DCF (2) je nejtoxičtější režimem a proto je rezervován pro pacienty ve výborném výkonostním a nutričním stavu (PS0) (2B). V praxi se proto používají jeho modifikace, jednou z nich je režim FLOT (2B). **Kapecitabin** – efektivita a dobrá tolerance byla prokázána ve studiích fáze III (REAL-2 a ML17032). Metaanalýza prokázala superioritu v přežívání ve srovnání s kontinuálním fluorouracilem (2A). 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 (2B).

Irinotekan – efektivita a dobrá tolerance byla prokázána ve francouzské studii f.III (French Intergroup Study). Režim FOLFIRI (2A) byl srovnáván s režimem ECF. Medián TTF byl signifikantně delší v rameni s FOLFIRI (5,1 vs 4,2 měs,  $p=0,008$ ), režim FOLFIRI byl také lépe tolerován, i když medián PFS a OS byl srovnatelný. FOLFIRI je léčebnou alternativou k platinovému režimu v první linii metastatického onemocnění.

### Cílená léčba 1. linie

Trastuzumab v kombinaci s kapecitabinem nebo fluorouracilem a cisplatinou (1) je indikován k léčbě pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastroesofageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění. V případě kontraindikace je možno použít režim s oxaliplatinou.

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 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 trastuzumab aplikovat i v 2. linii\*.

### 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, paklitaxelu a docetaxelu (2A).

### Cílená léčba 2. linie

Ramucirumab je lidská monoklonální protilátka proti VEGFR-2 receptoru vedoucí k blokádě vazby ligandů VEGF A, VEGF B a aktivací molekulární cesty k inhibici angiogeneze. Ramucirumab je indikován v kombinaci s paklitaxelem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem žaludku nebo adenokarcinomem gastroesofageální junkce s progresí choroby po předchozí chemoterapii platinou a fluoropyrimidinem. V monoterapii je indikován ve stejné indikaci u pacientů, u kterých není vhodná léčba v kombinaci s paklitaxelem. Studie fáze III REGARD prokázala hraniční efekt monoterapie ramucirumabem versus placebo v léčbě druhé linie metastatického karcinomu žaludku a GEJ. Medián OS byl 5,2 v 3,8 ( $p = 0,047$ ). (2A) Kombinace paklitaxelu s ramucirumabem prodloužila medián OS 9,6 versus 7,4M ( $p < 0,0001$ ) při mediánu follow up 7,9M. (2A) Na základě těchto studií je ramucirumab (CYRAMZA)\* od 12/2014 registrován EMA v této indikaci.

**\*O úhradě ramucirumabu v této indikaci z prostředků zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2017 rozhodnuto.**

### Adjuvantní chemoradioterapie

|                              | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání                     | den    | opakování cyklu                             |
|------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|--------|---------------------------------------------|
| <b>Modifikace INT – 0116</b> |                            |                                   |        |                                             |
| kapecitabin                  | 750–1000                   | p.o. 2× denně                     | 1.–14. | à 3 týdny,<br>1 cyklus před<br>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. |           |
| 5-fluorouracil | 400 | i.v. bolus              | 1.–2. |           |
| 5-fluorouracil | 600 | kont. i.v. inf. 22 hod. | 1.–2. | à 2 týdny |

**Poznámka:** první 2 cykly před zahájením ozařování, cykly 4–6 v jeho průběhu, cykly 7–10 po jeho skončení.

|                |     |                               |       |                        |
|----------------|-----|-------------------------------|-------|------------------------|
| 5-fluorouracil | 200 | i.v. kont. 1.–5. (7) 24 hodin | denně | v průběhu radioterapie |
|----------------|-----|-------------------------------|-------|------------------------|

**Poznámka:** první 2 cykly de Gramont před zahájením ozařování, kontinuální 5FU kontinuálně s radioterapií, 4 cykly po jeho skončení.

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

**Perioperační chemoterapie**

Možno použít tyto režimy ECF, ECX, EOF, EOX, 5- fluorouracil/cisplatina

3 cykly před a 3 cykly po operaci

**ECF**

|                |     |                          |        |           |
|----------------|-----|--------------------------|--------|-----------|
| epirubicin     | 50  | 15 min i.v. inf.         | 1.     | à 3 týdny |
| cisplatina     | 60  | i.v. inf.                | 1.     |           |
| 5-fluorouracil | 200 | 24 hodin kont. i.v. inf. | 1.–21. |           |

**ECX**

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

**EOF**

|                |     |                          |        |           |
|----------------|-----|--------------------------|--------|-----------|
| epirubicin     | 50  | i.v.                     | 1.     | à 3 týdny |
| oxaliplatin    | 130 | i.v. inf.                | 1.     |           |
| 5-fluorouracil | 200 | 24 hodin kont. i.v. inf. | 1.–21. |           |

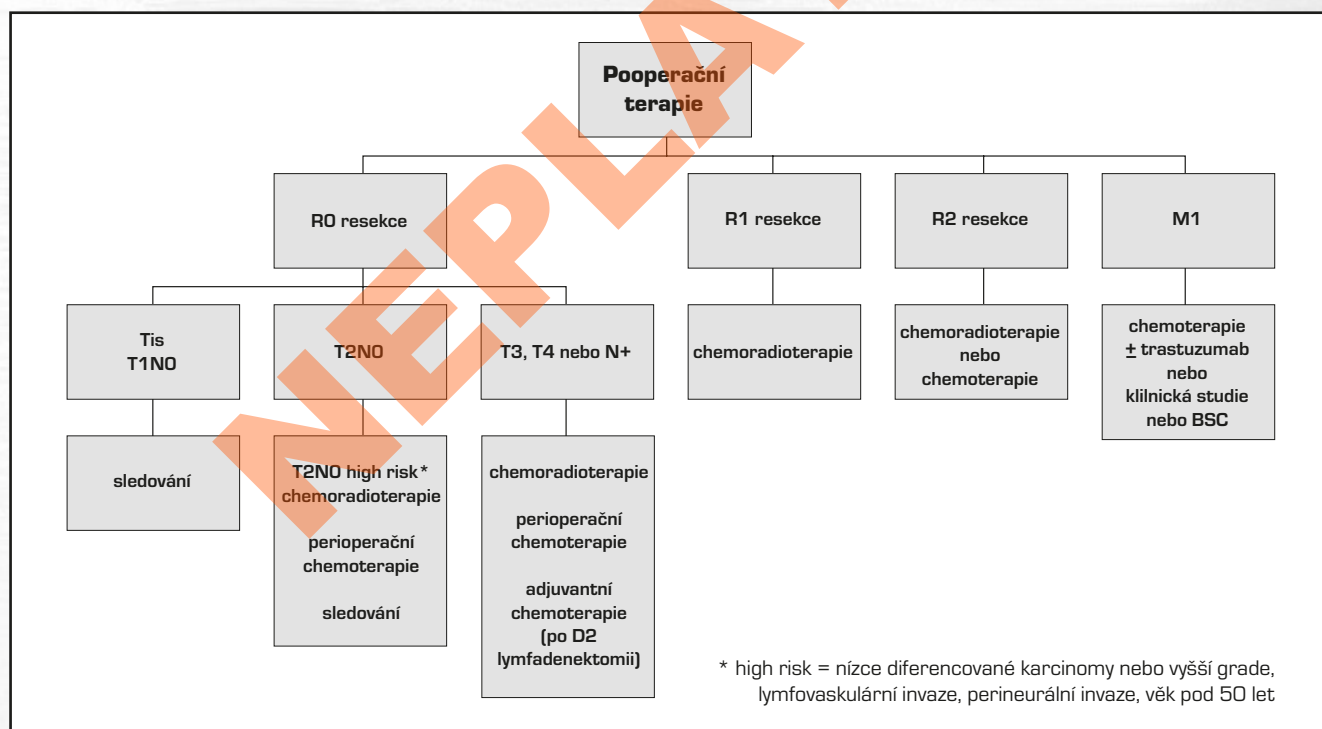
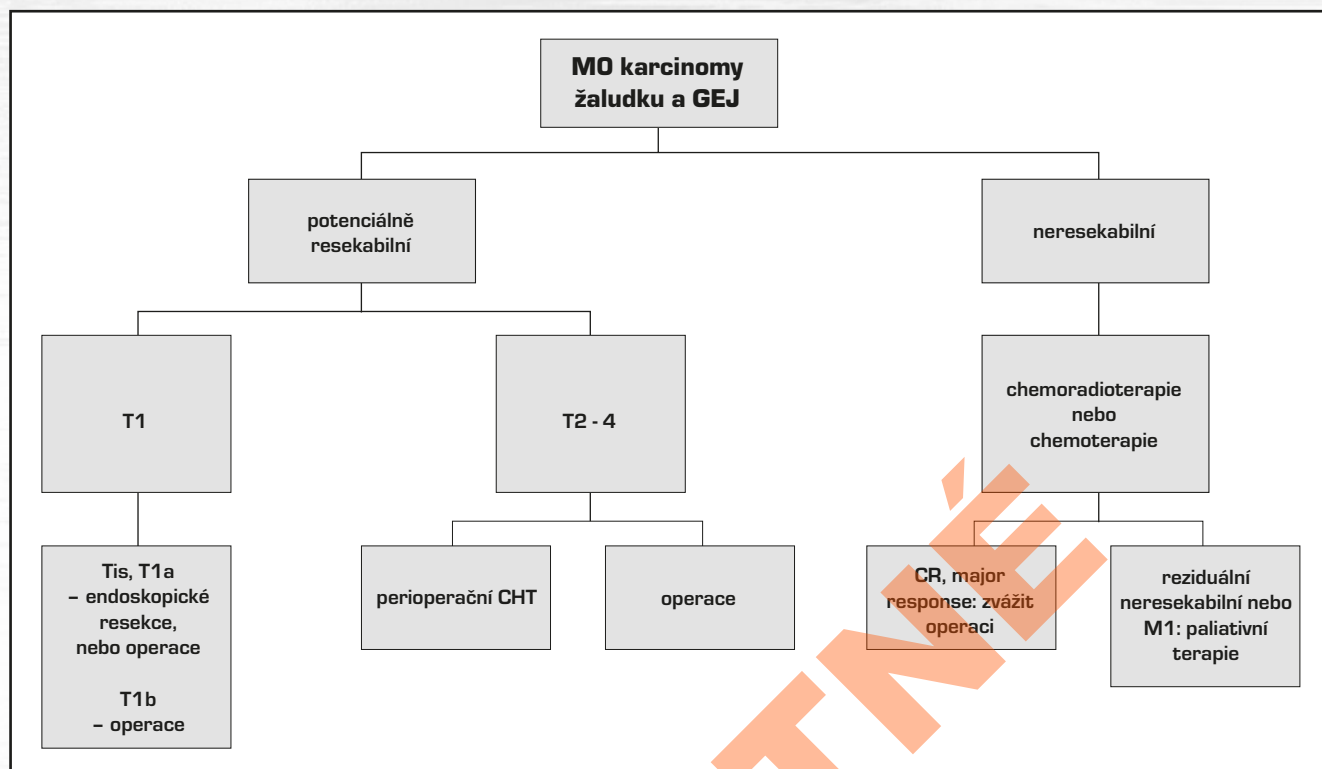
**EOX**

|             |     |               |        |           |
|-------------|-----|---------------|--------|-----------|
| epirubicin  | 50  | i.v.          | 1.     | à 3 týdny |
| oxaliplatin | 130 | i.v. inf.     | 1.     |           |
| kapecitabin | 625 | p.o. 2× denně | 1.–21. |           |

**Paliativní chemo(bio)terapie**

|                |                                                    |                          |        |           |
|----------------|----------------------------------------------------|--------------------------|--------|-----------|
| trastuzumab    | 8 mg/kg<br>nasyčovací dávka<br>pokračující 6 mg/kg | i.v. inf.                | 1.     | à 3 týdny |
| trastuzumab    | 6 mg/kg<br>nasyčovací dávka<br>pokračující 4 mg/kg | i.v. inf.                | 1.     | à 2 týdny |
| kapecitabin    | 1000                                               | p.o. 2× denně            | 1.–14. | à 3 týdny |
| cisplatina     | 80                                                 | i.v. inf.                | 1.     | à 3 týdny |
| <b>nebo</b>    |                                                    |                          |        |           |
| 5-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.     | à 2 týdny |
| leukovorin     | 200                                                | i.v. inf.                | 1.     |           |
| 5-fluorouracil | 2000                                               | 24 hodin i.v. inf. kont. | 1.     |           |

|                               | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání            | den        | opakování cyklu |
|-------------------------------|----------------------------|--------------------------|------------|-----------------|
| <b>DCF</b>                    |                            |                          |            |                 |
| docetaxel                     | 60                         | i.v. inf.                | 1.         |                 |
| cisplatina                    | 60                         | i.v. inf.                | 1.         |                 |
| 5-fluorouracil                | 750                        | 24 hodin kont. i.v. inf. | 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.         |                 |
| 5-fluorouracil                | 2600                       | kont. i.v. inf. 24 hod.  | 1.         | à 2 týdny       |
| <b>FLO</b>                    |                            |                          |            |                 |
| oxaliplatina                  | 85                         | i.v. inf.                | 1.         |                 |
| leukovorin                    | 200                        | i.v. inf.                | 1.         |                 |
| 5-fluorouracil                | 2600                       | kont. i.v. inf. 24 hod.  | 1.         | à 2 týdny       |
| <b>Teysuno/DDP</b>            |                            |                          |            |                 |
| Teysuno                       | 25                         | p.o. 2× denně            | 1.–21.     |                 |
| cisplatina                    | 75                         | i.v.                     | 1.         | à 4 týdny       |
| <b>paklitaxel</b>             | 80                         | i.v. hodinová infuze     | 1., 8, 15  | à 4 týdny       |
| <b>irinotekan</b>             | 150                        | i.v. inf.                | 1.         | à 2 týdny       |
| <b>docetaxel</b>              | 75                         | i.v. inf.                | 1.         | à 3 týdny       |
| <b>FOLFIRI</b>                |                            |                          |            |                 |
| irinotekan                    | 180                        | i.v. inf.                | 1.         |                 |
| leukovorin                    | 200                        | i.v. inf.                | 1.–2.      |                 |
| 5-fluorouracil                | 400                        | i.v. bolus               | 1.–2.      |                 |
| 5-fluorouracil                | 600                        | kont. i.v. inf. 22 hod.  | 1.–2.      | à 2 týdny       |
| ramucirumab                   | 8 mg/kg                    | i.v. inf.                | 1, 15      | à 4 týdny       |
| <b>ramucirumab/paklitaxel</b> |                            |                          |            |                 |
| ramucirumab                   | 8 mg/kg                    | i.v. inf.                | 1, 15      | à 4 týdny       |
| paklitaxel                    | 80                         | i.v. inf.                | 1., 8., 15 | à 4 týdny       |



Literatura:

1. NCCN Guidelines-v.3.2016. Gastric Cancer.
2. ESMO Clinical Recommendations, Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi 57-vi 63.
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, ASCO 2006. Ann Oncol. 2009; 20: 666-673.
11. Cunningham. *NEJM* 2008; 358: 36-46. Cunningham, *JCO* 1997; Br J Cancer 1999.
12. Al-Batran, *JCO* 2008; 26: 1435-1442.
13. Van Cutsem, *JCO* 2006; 24: 4991-4997.
14. Thuss-Patience. ASCO 2009, JCO Meeting Abstracts. 2009; 27: 4540.
15. Stahl M, Walz MK, Stuschke M et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27:851-856.
16. Lee J, Lim do H, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 20; 30(3): 268-73. Epub 2011 Dec 19.
17. Noh SH, Park SR, Yang HK et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1389-96. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5. Epub 2014 Oct 15.
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 Lanschot 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. Abstract 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.
23. Guimbaud R et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: A French Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) Study. *J Clin Oncol* 2014 Nov 1; 32:3520.
24. Wilke HJ, Muro K, Cutsem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. Volume 15, No. 11, p1224–1235, 2014.
25. Fuchs CHS, Tomasek J, Zong CHJ et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* Volume 383, No. 9911, p31–39, 4 2014.

## 4. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOLOREKTA (C18-20)

### 4.1 Kolon stadium 0 (Tis, N0, M0)

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

### 4.2 Kolon stadium I (T1-2, N0, M0, Dukes´A)

- chirurgie,
- adjuvantní chemoterapie: není indikována.

### 4.3 Kolon stadium II A, B, C (T3 N0 M0, T4 a-b N0 M0)

- chirurgie,
- adjuvantní chemoterapie: (6 měsíců),
  - pT3, N0, M0 bez rizikových faktorů: – adjuvantní chemoterapie není indikována (sledování)
  - pT4, N0, M0 a pT3, N0, M0 high risk podskupina: kont. 5-fluorouracil /LV nebo kapecitabin jsou preferované režimy před bolusovým 5-FU/LV nebo FOLFOX nebo XELOX nebo FLOX (preferován kontinuální režim).

Pokud je indikována adjuvantní chemoterapie FUFA ve II. klinickém stadiu, je nutné 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-fluorouracilu.

### 4.4 Kolon stadium III (jakékoliv T, N1, N2, M0, Dukes´C)

- chirurgie,
- adjuvantní chemoterapie: (6 měsíců).
  - kont. 5-fluorouracil/LV nebo kapecitabin nebo bolusový 5-fluorouracil/LV nebo FOLFOX nebo XELOX nebo FLOX. Kontinuální režimy preferovány před bolusovými.

### 4.5 Rektum

Pro přesnou lokální diagnostiku a staging nádorů konečníku je nutné provedení kolonoskopie, EUS a/nebo MRI, CT hrudníku a břicha.

Plán léčby by měl být stanoven optimálně v prostředí multidisciplinárního týmu na pracovišti, kde je rutinně komplexní léčba nádorů rekta prováděna. Terapie časných nádorů rekta je níže zmíněna jen schematicky. Přesná indikace a popis operačních technik a technik radioterapie je mimo rozsah tohoto doporučení.

#### Velmi časně karcinomy (některé cT1)

U velmi časných stadií T1 N0 M0 zvážit provedení transanální endoskopické mikrochirurgie (TEM), cílem je R0 resekce. Pokud není R0 resekce dosaženo nebo jsou přítomny rizikové faktory (nízká diferenciace, cévní invaze, hlubší infiltrace do submukosy T1sm (2?),3 nebo T2 je riziko lokální recidivy vysoké a mělo by následovat radikální resekční řešení, v individuálních případech lokální radioterapie nebo chemoradioterapie.

#### Časně karcinomy (cT1-2, příznivé cT3 N0, mesorektální fascie bez infiltrace podle MRI – mrf-)

– samostatná chirurgická léčba.

#### Středně pokročilé karcinomy (cT3 – některé cT4a), N+, mrf-

– neoadjuvantní radioterapie + chemoterapie (bolusový nebo kontinuální 5-fluorouracil nebo kapecitabin), pak chirurgická léčba.

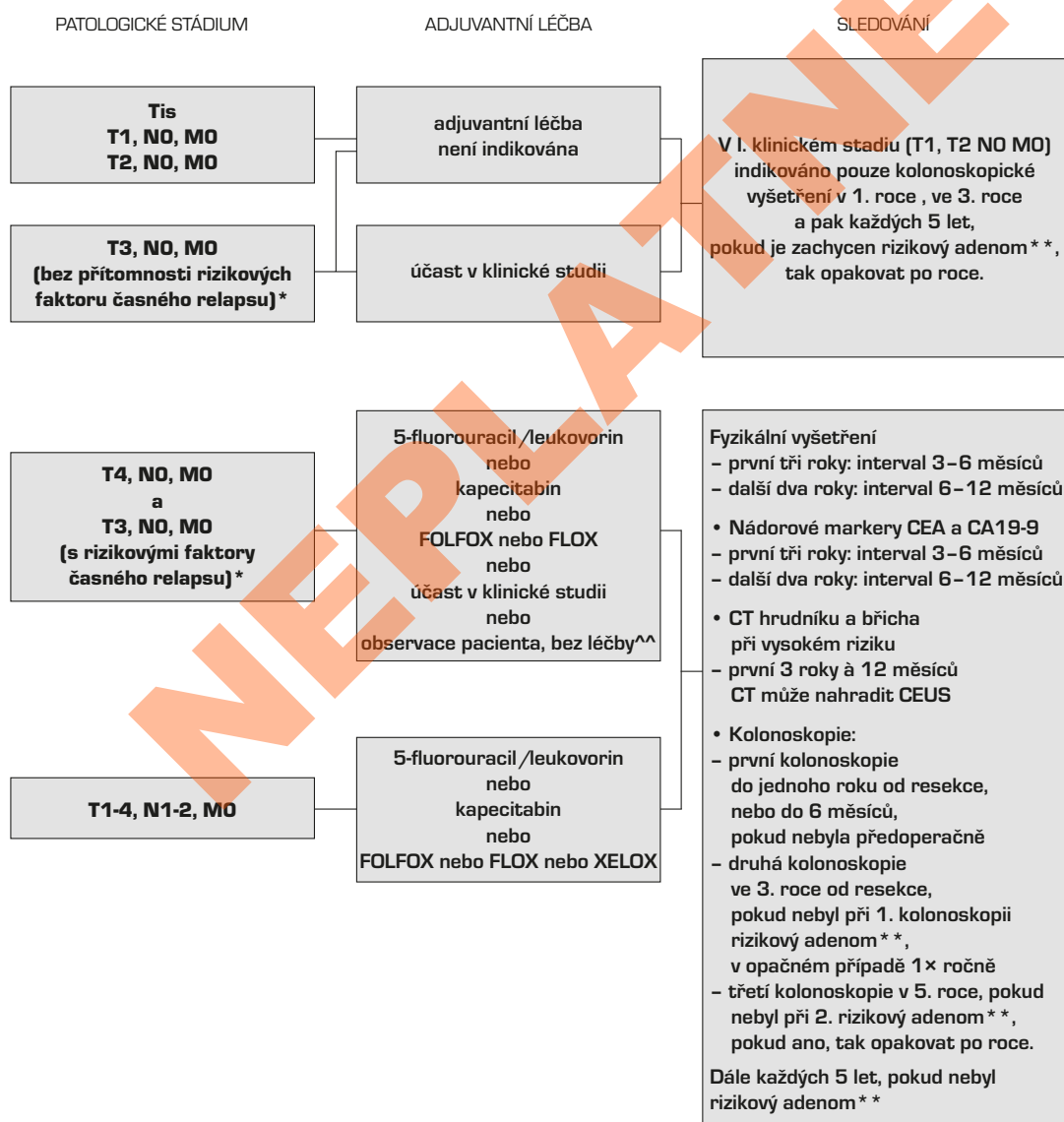
**Lokálně pokročilé karcinomy (některé cT3, některé cT4a, všechny cT4b)**

- neoadjuvantní radioterapie + chemoterapie (bolusový nebo kontinuální 5-fluorouracil nebo kapecitabin),
- krátký kurz radioterapie s následnou operací,
- u velmi lokálně pokročilých nádorů možnost podání předoperační systémové chemoterapie s následnou chemoradio-terapií a chirurgickou léčbou.

Předoperační (neoadjuvantní) radioterapie ± chemoterapie má přednost, je to léčba více efektivní a méně toxická ve srovnání s pooperační (adjuvantní) terapií. Adjuvantní radioterapie ± chemoterapie je vhodná jen pro jednotlivé případy, kdy předoperační léčba provedena nebyla.

Podobně jako u karcinomů kolon může být podána adjuvantní chemoterapie u nádorů rekta III. klinického stadia a rizikových nádorů II. klinického stadia, ale úroveň důkazů o účinnosti je zde výrazně menší než u nádorů kolon.

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



Vysvětlivky:

\* High risk skupina: neznámé resekční okraje, obstrukce, perforace střeva nádorem, špatná diferenciacie 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.

\*\* Rizikový adenom: vilózní, polyp > 1 cm, high grade dysplázie.

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

**4.5.5 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                        | 2× denně p.o.         | 1.–38.                  | konkomitantně s RT |
| kapecitabin             | 1250                       | 2× 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-fluorouracil (Lokich) | 300                        | kontinuální i.v. inf. | po dobu 10 a více týdnů |                    |
| oxaliplatina            | 130                        | i.v. inf. 120 min.    | 1.                      | à 3 týdny          |

**Kombinovaná léčba:**

|                                                 | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání                                      | den podání | opakování cyklu          |
|-------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------|------------|--------------------------|
| <b>bevacizumab (v kombinaci s chemoterapií)</b> |                            |                                                    |            |                          |
| bevacizumab                                     | 5 mg/kg                    | i.v. inf. 90 min,<br>2. dávka 60 min, dále 30 min  | 1.         | à 2 týdny<br>do progresu |
| bevacizumab                                     | 7,5 mg/kg                  | i.v. inf. 90 min,<br>2. dávka 60 min, dále 30 min  | 1.         | à 3 týdny<br>do progresu |
| *bevacizumab                                    | 10 mg/kg                   | i.v. inf. 90 min.<br>2. dávka 60 min, dále 30 min. | 1.         | à 2 týdny<br>do progresu |

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

**Cetuximab (v kombinaci s FOLFIRI nebo irinotekanem nebo FOLFOX nebo monoterapie, podle zvoleného režimu chemoterapie lze volit dávkování cetuximab à týden nebo à 2 týdny)**

|           |                                     |                                   |    |                          |
|-----------|-------------------------------------|-----------------------------------|----|--------------------------|
| cetuximab | úvodní dávka 400<br>následující 250 | i.v. inf. 120 min,<br>dále 60 min | 1. | à 1 týden<br>do progresu |
| cetuximab | 500                                 | i.v. inf. na 120 min.             | 1. | à 2 týdny                |

**Panitumumab (v kombinaci s FOLFOX nebo FOLFIRI nebo v monoterapii)**

|             |         |                                                    |    |           |
|-------------|---------|----------------------------------------------------|----|-----------|
| panitumumab | 6 mg/kg | i.v. inf 60 min, při dávkách<br>nad 1000 mg 90 min | 1. | à 2 týdny |
|-------------|---------|----------------------------------------------------|----|-----------|

**Aflibercept (jen v kombinaci s FOLFIRI)**

|  |         |                  |    |           |
|--|---------|------------------|----|-----------|
|  | 4 mg/kg | i.v. inf. 1 hod. | 1. | à 2 týdny |
|--|---------|------------------|----|-----------|

**Ramucirumab (jen v kombinaci s FOLFIRI)**

|  |         |                 |    |           |
|--|---------|-----------------|----|-----------|
|  | 8 mg/kg | i.v. inf. 1 hod | 1. | à 2 týdny |
|--|---------|-----------------|----|-----------|

**Regorafenib  
(monoterapie)**

|  |        |               |                                    |           |
|--|--------|---------------|------------------------------------|-----------|
|  | 160 mg | p.o.<br>denně | 3 týdny denně<br>1 týden bez léčby | à 4 týdny |
|--|--------|---------------|------------------------------------|-----------|

**TAS-102**

|                         |                      |               |                              |           |
|-------------------------|----------------------|---------------|------------------------------|-----------|
| (trifluridin/tipiracil) | 35 mg/m <sup>2</sup> | 2× denně p.o. | 1. až 5. den a 8. až 12. den | à 4 týdny |
|-------------------------|----------------------|---------------|------------------------------|-----------|

**FU/FA (Mayo)**

|                 |     |            |       |           |
|-----------------|-----|------------|-------|-----------|
| 5-fluorouracil  | 425 | i.v. bolus | 1.–5. | à 4 týdny |
| leukovorin (FA) | 20  | i.v. bolus | 1.–5. |           |

|                                                   | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání      | den podání | opakování cyklu |
|---------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|------------|-----------------|
| <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.         | à 2 týdny       |
| 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.     |                 |
| <b>FOLFOX 6</b>                                   |                            |                    |            |                 |
| oxaliplatina                                      | 100                        | i.v. inf. 120 min. | 1.         | à 2 týdny       |
| *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.         |                 |
| *400 mg leukovorin (racemát) nebo 200 mg L-forma. |                            |                    |            |                 |
| <b>Modified FOLFOX 6</b>                          |                            |                    |            |                 |
| oxaliplatina                                      | 85                         | i.v. inf. 120 min. | 1.         | à 2 týdny       |
| leukovorin                                        | 400                        | i.v. inf. 120 min. | 1.         |                 |
| 5-fluorouracil                                    | 400                        | i.v. bolus         | 1.         |                 |
| 5-fluorouracil                                    | 2400                       | i.v. inf. 46 hod.  | 1.         |                 |
| <b>FOLFOX 7</b>                                   |                            |                    |            |                 |
| oxaliplatina                                      | 130                        | i.v. inf. 120 min. | 1.         | à 2 týdny       |
| leukovorin                                        | 400                        | i.v. inf. 120 min. | 1.         |                 |
| 5-fluorouracil                                    | 2400                       | i.v. inf. 46 hod.  | 1.         |                 |
| <b>FOLFIRI</b>                                    |                            |                    |            |                 |
| irinotekan                                        | 180                        | i.v. inf. 90 min.  | 1.         | à 2 týdny       |
| 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.         |                 |
| *400 mg leukovorin (racemát) nebo 200 mg L-forma. |                            |                    |            |                 |
| <b>AIO</b>                                        |                            |                    |            |                 |
| leukovorin                                        | 500                        | i.v. inf. 120 min. | týdně, 6×  | à 8 týdnů       |
| 5-fluorouracil                                    | 2600                       | i.v. inf. 24 hod.  | týdně, 6×  |                 |
| <b>XELOX</b>                                      |                            |                    |            |                 |
| kapecitabin                                       | 1000                       | 2× denně p.o.      | 1.–14.     | à 3 týdny       |
| oxaliplatina                                      | 130                        | i.v. inf. 120 min. | 1.         |                 |
| <b>XELIRI</b>                                     |                            |                    |            |                 |
| kapecitabin                                       | 1000                       | 2× denně p.o.      | 1.–14.     | à 3 týdny       |
| irinotekan                                        | 250                        | i.v. inf. 60 min.  | 1.         |                 |

|                | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání     | den podání | opakování cyklu |
|----------------|----------------------------|-------------------|------------|-----------------|
| <b>mXELIRI</b> |                            |                   |            |                 |
| kapecitabin    | 800                        | 2× denně p.o.     | 1.–14.     |                 |
| irinotekan     | 200                        | i.v. inf. 60 min. | 1.         | à 3 týdny       |

**FLOX**

|                |     |                    |               |                    |
|----------------|-----|--------------------|---------------|--------------------|
| oxaliplatina   | 85  | i.v. inf. 120 min. | týdně 1, 3, 5 |                    |
| leukovorin     | 500 | i.v. inf. 120 min  | týdně 6×      |                    |
| 5-fluorouracil | 500 | i.v. bolus         | týdně 6×      | à 8 týdnů, 3 cykly |

podat 1 hod po začátku leukovorinu

Poznámka: ke zvážení u st. III. a high risk skupiny st. II.

**FOLFOXIRI**

|                |               |                    |    |           |
|----------------|---------------|--------------------|----|-----------|
| oxaliplatina   | 85            | i.v. inf. 120 min. | 1. |           |
| irinotekan     | 165           | i.v. inf. 90 min.  | 1. |           |
| leukovorin     | 200 nebo 400* | i.v. inf. 120 min. | 1. |           |
| 5-fluorouracil | 3200          | 46 h. kont. inf.   | 1. | à 2 týdny |

\* 400 mg leukovorin racemát nebo 200 mg L-forma

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

Základní rozdělení pacientů s mCRC – adaptováno podle ESMO

| Pacienti klasifikace | „Fit“ pacienti                                                                                                                                                               |                                                              | „Unfit“ pacienti                                                    |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                      | Skupina 1                                                                                                                                                                    | Skupina 2                                                    |                                                                     |
| Klinický obraz       | A: Konverze a radikální chirurgická/ablační léčba<br>B: Hrozba zhoršení, orgánového selhání a vážných symptomů daných nádorem                                                | Asymptomatictí<br>Není akutní ohrožení<br>Není možná resekce | Špatný výkonnostní stav<br>Selhávání orgánů<br>Významné komorbidity |
| Cíl léčby            | A: Cytoredukce následovaná R0 resekcí nebo/a ablačními metodami, zničení všech známých nádorových lézí<br>B: Zlepšení symptomů, oddálení zhoršení stavu, prodloužení přežití | Stabilizace onemocnění a prodloužení přežití                 | Paliativní, symptomatický přístup                                   |

**4.6.1 Systémová paliativní terapie:**

Je možné použít režimy s bevacizumabem (Avastin), cetuximabem (Erbix), panitumumabem (Vectibix) a afliberceptem (Zaltrap), ramucirumabem (Cyramza). Cetuximab lze kombinovat s režimy: FOLFIRI, FOLFOX nebo irinotekan v mono-terapii. Panitumumab je možné kombinovat v 1. linii s FOLFOX a FOLFIRI a v 2. linii s FOLFIRI. Nevhodná je kombinace cetuximabu a panitumumabu s kapecitabinem. Aflibercept lze kombinovat s FOLFIRI ve druhé linii léčby po progresi na režimu s oxaliplatinou. Pro léčbu ramucirumabem v druhé linii je požadována předléčenost bevacizumabem, oxaliplatinou a fluoropyrimidinem. Podle výsledku studie ML18147 lze po progresi na 1. linii chemoterapie s bevacizumabem podat bevacizumab s chemoterapií také v 2. linii.

Pokud z důvodů intolerance dojde v průběhu kombinační léčby k ukončení/přerušení podávání chemoterapie, je léčba bevacizumabem, cetuximabem, panitumumabem nebo afliberceptem možná do progresu.

U pacientů, kteří byli dříve léčeni standardními režimy chemoterapie, anti-VEGF a anti-EGFR léčbou, ev. u pacientů kteří nejsou vhodní pro tyto dostupné terapie, lze použít regorafenib (Stivarga) nebo TAS-102, což je přípravek s kombinací trifluridinu a tipiracil hydrochloridu (Lonsurf) v monoterapii. Regorafenib a TAS-102 mohou být použity sekvenčně, pořadí při sekvenčním podání není určeno.

Pro kvalifikované rozhodnutí o typu cílené léčby pokročilého metastatického kolorektálního karcinomu je nutné znát mutační stav onkogenů rodiny RAS (KRAS, NRAS) a BRAF. Tato informace umožní plánovat dopředu léčbu ve více liniích. Onkogeny RAS představují negativní prediktivní marker pro použití cílené anti-EGFR léčby, kterou lze podat pouze v případě nemutovaného stavu onkogenů RAS (wild type). Účinnost inhibitorů EGFR cetuximabu a panitumumabu v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu je obdobná. V případě progresu na jednom inhibitoru EGFR není indikováno podání druhého. Pro léčbu bevacizumabem, afliberceptem, ramucirumabem, regorafenibem a TAS-102 (trifluridin/tipiracil, Lonsurf) prediktivní parametr v praxi zaveden není.

Prognosticky mimořádně nepříznivou podskupinou jsou nádory s prokázanou BRAF mutací, kde je účinnost léčby inhibitory EGFR nízká a u pacientů (PS 0) je upřednostňována jako úvodní léčba triplet FOLFOXIRI plus antiVEGF terapie.

Vhodné (v současné době nepovinné) je vyšetřovat u pacientů ve IV. klinickém stadiu také mikrosatelitovou instabilitu (MSI), resp. MMR (mismatch repair) v nádorové tkáni. Nádory dMMR (MSI-high) mohou být senzitivní na léčbu inhibitory PD-1/PD-L1 osy.

### 1. linie

– monoterapie nebo kombinovaná léčba (viz schémata). Volba monoterapie nebo kombinované léčby závisí na komorbiditách, prognostických a prediktivních faktorech. Účinnější jsou kombinované kontinuální režimy. 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. Pro 1. linii lze rovnocenně použít cytostatika v intravenózní i perorální formě: 5-fluorouracil, kapecitabin, oxaliplatinu, irinotekan, (výjimečně raltitrexed) a cílenou léčbu: bevacizumab, cetuximab, panitumumab. Nevhodná je kombinace cetuximabu a panitumumabu s kapecitabinem.

### Vliv lokalizace primárního tumoru v pravé nebo levé polovině tračníku na volbu cílené léčby.

Retrospektivní analýza několika velkých randomizovaných klinických studií prokazuje, že lokalizace primárního nádoru v pravé nebo levé části tračníku má silný prognostický a pravděpodobný prediktivní význam. Nádory v pravé části mají prognózu výrazně horší a vyžadují proto agresivní léčbu. Hranice mezi pravou a levou částí tračníku je v oblasti distální třetiny příčného tračníku. Úsek od lienální flexury po rektum (včetně) tvoří levou část. Podkladem rozdílů je pravděpodobně nerovnoměrné zastoupení různých molekulárních subtypů kolorektálního karcinomu v pravé a levé části tračníku. Účinnost inhibitorů EGFR v první linii terapie je v případě nádorů (wt-RAS) v pravé části tračníku u většiny pacientů malá a nemáme v současnosti parametr, který by identifikoval pacienty, kteří prospěch z léčby inhibitory EGFR mají. Naopak v levé části je účinnost inhibitorů EGFR ve srovnání s pravostrannou lokalizací vyšší. Lokalizace primárního nádoru je jedním z parametrů, které je potřeba brát v úvahu při volbě cílené léčby.

### Vyšší linie

Léčbu ve vyšších liniích je třeba posoudit individuálně s ohledem na PS ( $\leq 2$ ), rozsah onemocnění, předchozí odpověď na léčbu, výskyt nežádoucích účinků, komorbidit. V léčbě se pokračuje do progresu onemocnění. Přesvětření účinnosti léčby je indikováno vždy po 2–3 měsících.

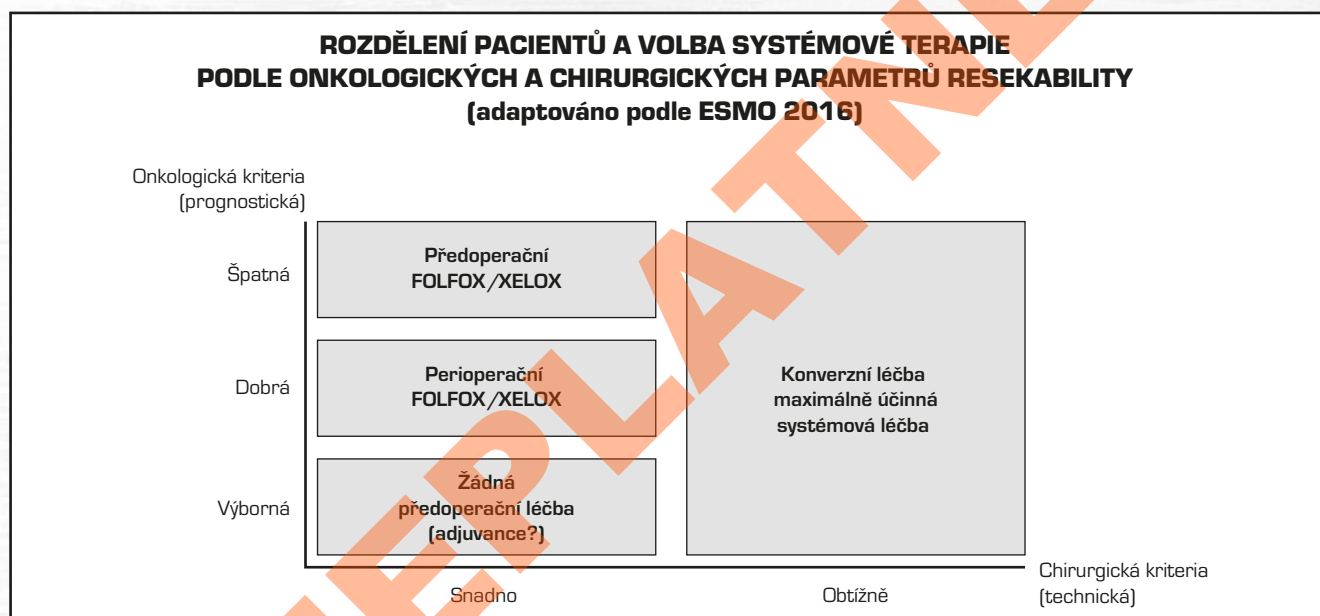
Níže uvedená schémata systémové léčby jsou jen orientační, vycházející ze současných trendů léčby ve světě. Kombinované režimy FOLFIRI, FOLFOX/XELOX, FOLFOXIRI mají vyšší podíl odpovědí, delší čas do progresu a přežití než 5-fluorouracil/LV. Další prodloužení v přežití bez progresu a celkovém přežití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

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

Přesné číselné pořadí dalších linií léčby nelze arbitrárně stanovit a volba léčebné sekvence musí vycházet z konceptu personalizovaného léčebného přístupu kontinuálně podávané léčby (continuum care). Je tak možný např. návrat k původnímu intenzivnímu režimu po progresi na udržovací chemoterapii nebo reindukce již použitého režimu, u kterého byla zaznamenána léčebná odpověď, číselné označování léčebných linií tak ztratilo svůj význam.

#### 4.6.2 Komplexní léčba metastáz kolorektálního karcinomu

Optimální léčebný postup by měl být stanoven po projednání v multidisciplinárním týmu (MDT) se zápisem závěru v dokumentaci pacienta. U oligometastatického onemocnění a při metastázách pouze v játrech a/nebo v plicích je projednání v MDT nutné. O oligometastatické onemocnění se jedná, pokud jsou metastázy přítomny v jedné nebo dvou lokalizacích (orgánech) a pokud je počet metastáz maximálně 5 (výjimečně více). Cílem komplexní léčby metastáz je radikální resekce a/nebo ablace všech makroskopicky patrných metastatických ložisek se zachováním dobré funkce resekovaných orgánů. Chirurgická resekce má většinou přednost před ablačními metodami, možná je kombinace. Při zvažování chirurgické léčby metastáz je nutné posoudit jak chirurgická (technická) kritéria výkonu, tak „onkologická“ (prognostická). K prognostickým kritériím patří: počet metastáz a jejich velikost, rozsah extrahepatického postižení, synchronní metastázy, krátký interval do relapsu po resekci primárního nádoru (<12 měsíců), vysoká hladina CEA (>200ug/l).



Dále uvedená doporučení mají schématický charakter.

#### Léčba oligometastatického onemocnění:

Použít maximálně intenzivní léčebný režim s cílem dosáhnout léčebné odpovědi. Přesšetření po 2 měsících léčby a posouzení resekability s možným využitím ablačních metod (RFA, MWA, embolizační techniky, SBRT...).

Po radikální resekci/ablací zvážit pokračování v systémové léčbě do celkové doby 6 měsíců.

Pokud jsou pouze peritoneální metastázy, tak zvažovat cytoredukční operaci v kombinaci s intraperitoneální hypertermickou chemoterapií (HIPEC) na specializovaném pracovišti.

#### Resekabilní metastázy

Chirurgická léčba s možností následné „adjuvantní“ chemoterapie (FOLFOX/XELOX) nebo perioperační chemoterapie (3 měsíce FOLFOX/XELOX před resekci a 3 měsíce po resekci). Je nutné přesšetření po 6–8 týdnech a resekovat dříve než dojde k vymizení ložisek na zobrazovacích metodách, protože je velké riziko vitálního rezidua metastáz. V případě jednoznačně resekabilních metachronních metastáz je upřednostňován chirurgický výkon. V adjuvantní ani perioperační indikaci není indikována cílená (biologická) léčba.

**Hraničně resekabilní metastázy**

Maximálně účinný režim chemoterapie s cílenou léčbou (FOLFOX/XELOX, FOLFIRI + inhibitor EGFR nebo bevacizumab), FOLFOXIRI ± bevacizumab. Přesetření za 2 měsíce a při dosažení resekability indikovat ihned chirurgickou léčbu. Dlouhodobá chemoterapie zvyšuje morbiditu resekce.

**Neresekabilní metastázy**

Agresivitu chemoterapie v kombinaci s cílenou léčbou volit podle léčebného záměru, zda je nebo není důležité dosažení cytoredukce.

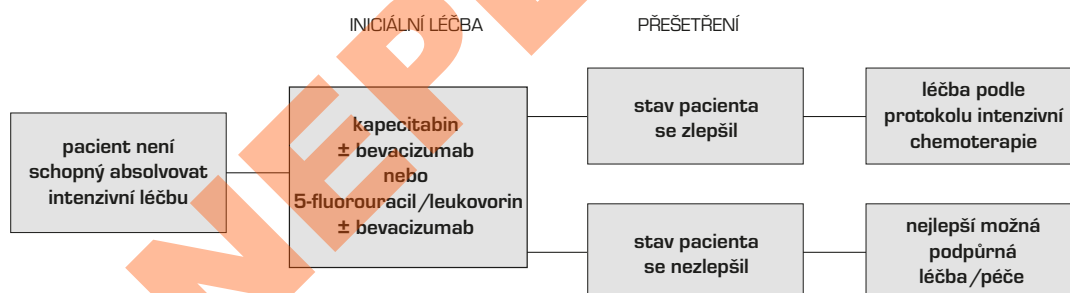
**Synchronní metastázy**

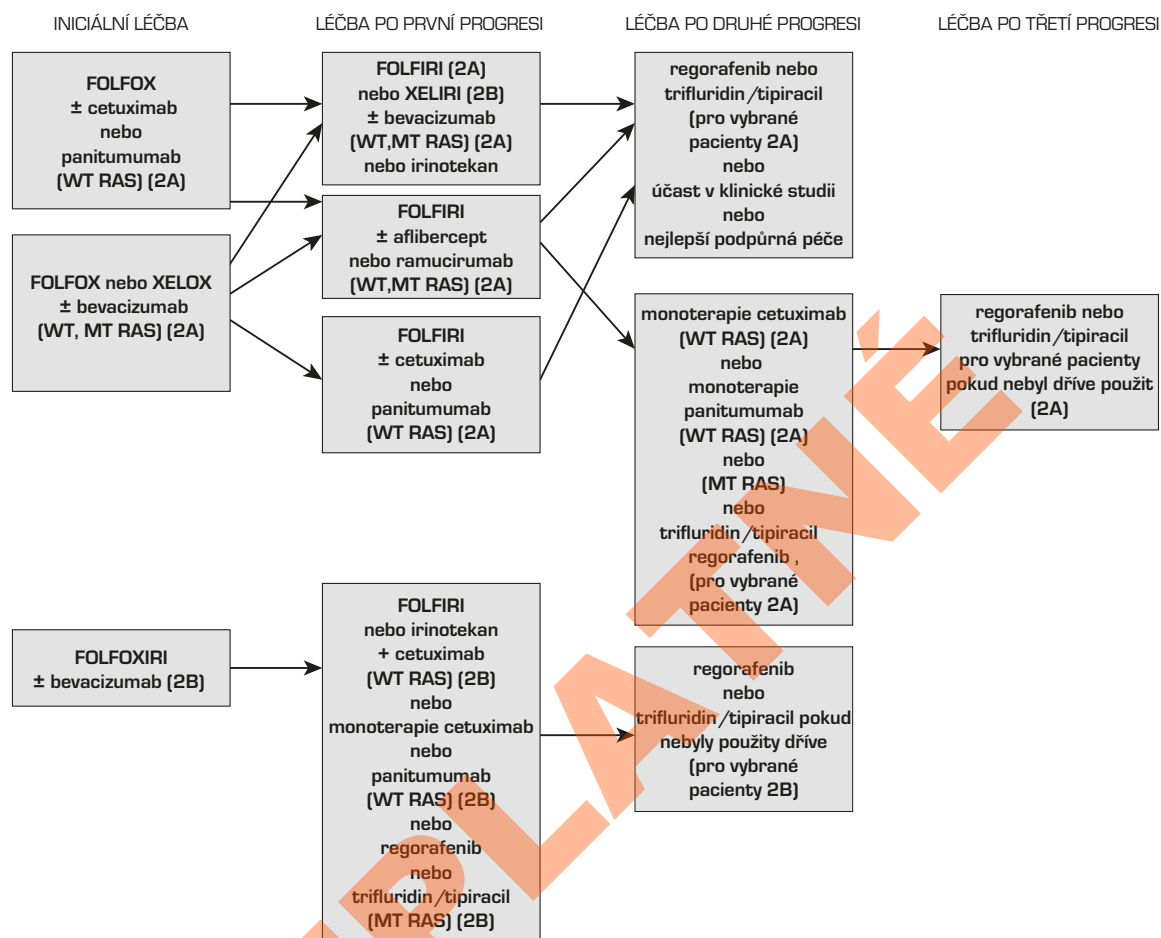
Je nutné posoudit rozsah a symptomy primárního nádoru, především riziko obstrukce případně krvácení a rozsah a resekabilitu metastáz. Podle toho bude volena strategie léčby. V případě obstrukce nebo krvácení je zřejmá indikace k resekci primárního nádoru. Resekci primárního nádoru je vhodné zvážit také pokud metastázy nehrozí časnou komplikací. Naopak v případě malého neobturujícího primárního nádoru a rozsáhlé metastatické diseminace je lépe volit systémovou léčbu jako první modalitu. Možný je také postup „liver first“, resekce jater a následně resekce primárního nádoru.

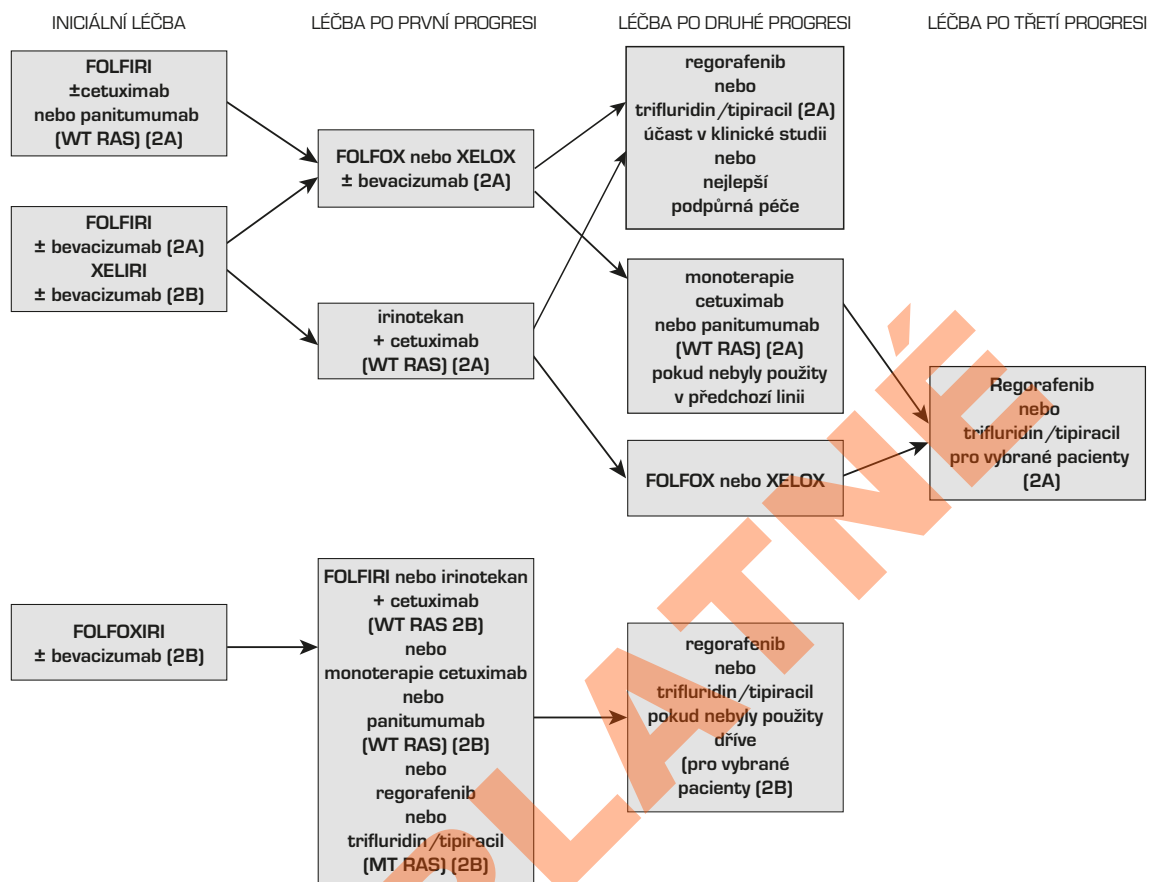
**Karcinom rekta se synchronními metastázami**

Individuálně zvažovat postup podle pokročilosti primárního nádoru a rozsahu metastatického postižení, v prostředí MDT se zápisem rozhodnutí MDT v dokumentaci pacienta. V případě resekabilních nebo hraničně resekabilních metastáz lze zahájit 2–3 měsíci systémové chemoterapie (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI) ± cílená léčba s následnou resekci primárního nádoru a metastáz (synchronně nebo fázově) nebo před resekci primárního nádoru vložit chemoradioterapii na oblast pánve a chirurgickou léčbu odstupu následně. Lze také zahájit chemoradioterapii s následnou resekci primárního nádoru a metastáz a adjuvantní chemoterapií. Možný je také postup „liver first“ a před resekci primárního nádoru zvážit možnost radioterapie ± chemoterapie.

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



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

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

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

Ramucirumab a trifluridin/tipiracil nemají ke dni 1. 3. 2017 stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění.

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. 1065-75.
2. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T et al. A randomized phase IIIB 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. 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.
12. Price T, Peeters M, Kim TW et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014 May;15(6):569-79.
13. 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.
14. Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):1023-34.
15. 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).
16. 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.
17. 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.
18. Li J, Qin S, Yau T et al.: CONCUR: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of regorafenib monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC) abstract O-0023 *Ann Oncol* (2014) 25 (suppl 2): ii114-ii115 doi:10.1093/annonc/mdl193.
19. Lenz H 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 expanded RAS analysis untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). *Ann Oncol* (2014) 25 (suppl 4): abstract 5010.
20. 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.
21. 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.
22. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1909-1919. (Studie RECOURSE).
23. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015 May;16(5):499-508.

## 5. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŘITI A ŘITNÍHO KANÁLU (C21)

**Stagingové metody:** endoskopie, MR pánve nebo TRUS, CT hrudníku a břicha, individuálně PET/CT.

**Zásady terapie:** Léčba se zásadně liší od postupů u adenokarcinomu dolního rekta. Standardem léčby nemetastatického onemocnění je chemoradioterapie, při které dochází ke kompletní odpovědi u 80–90 % případů. Multidisciplinární přístup k léčbě je mandatorní. Chirurgická léčba má své místo jako salvage terapie a při léčbě komplikací jako je destrukce svěrače, inkontinence nebo stenóza.

### Léčba dle klinického stadia

#### Nádory análního kanálu:

- Chirurgická léčba jako primární modalita je obecně kontraindikována
- Stadium I, II a III: chemoradioterapie s 5-FU a mitomycinem
- Stadium IV: paliativní chemoterapie CDDP/5-FU, testován je režim CBDCA/paklitaxel. Není definována léčba pro 2. linii.

#### Nádory análního okraje:

- Stadium I: dobře diferencované: lokální excize (reexcize nebo chemoradioterapie pokud je pozitivní nebo těsná resekční linie), špatně diferencované: chemoradioterapie
- Stadium II, III: chemoradioterapie s 5-FU a mitomycinem
- Stadium IV: paliativní chemoterapie CDDP/5-FU, testován je režim CBDCA/paklitaxel. Není definována léčba pro 2. linii.

Postupná regrese nádoru po skončení chemoradioterapie může trvat několik měsíců, hodnocení odpovědi na chemoradioterapii za 8–12 týdnů, definitivní výsledek léčby lze hodnotit po 6 měsících. Pacienti v kompletní remisi jsou sledováni první 2 roky v intervalu 3–6 měsíců, pak jednou za 6–12 měsíců do 5 let. Jde především o kontrolu lokálního nálezu digitálním vyšetřením a palpací inguinálních uzlin, endoskopické vyšetření análního kanálu. Zobrazovací vyšetření volit individuálně, regionální relaps je častější než vzdálené meta.

#### 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.   |
| V případě klinické nutnosti může kapecitabin nahradit kontinuální 5-FU. |                                 |               |            |                 |
| <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.         |                 |
| Celková dávka FU nesmí přesáhnout 1500 mg/den.                          |                                 |               |            |                 |
| V případě klinické nutnosti může kapecitabin nahradit kontinuální 5-FU. |                                 |               |            |                 |

#### Literatura:

Glynn-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C et al. Anal Cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): iii10–iii20.

## 6. PRIMÁRNÍ NÁDORY JATER, ŽLUČNÍKU A ŽLUČOVÝCH CEST (C22-24)

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

Incidence v podmínkách ČR je na základě dat NORu za rok 2014 v případě: HCC 8,6 na 100 000 (906 nově diagnostikovaných), žlučníku a žlučových cest 7,62 na 100 000 (800 nově diagnostikovaných) obyvatel.

### 6.1 Hepatocelulární karcinom (HCC)

Diagnózu HCC lze považovat za jistou při typickém CT či MR obraze ložiska většího než 1 cm v cirhotických játrech. Za typický obraz se považuje arteriální syčení a pozdní (venózní) vymývání kontrastu. Pokud není obraz ložiska typický pro HCC, nebo se ložisko objeví v necirhotických játrech je třeba diagnózu ověřit biopsií.

Ložisko v játrech menší než 1 cm nalezené při skríningu by mělo být kontrolováno po 3–6 měsících.

V současné době má stanovení hladiny AFP význam pro další sledování efektu prováděné léčby, nikoli diagnostický. Z diagnostického algoritmu vypadlo CEUS (ultrazvukové vyšetření s pomocí kontrastní látky) z důvodu nižší specifity.

**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 tak i screening pooperační.

**CT:** S intravenózně podaným kontrastem. Pro došetření charakteru ložisek, jejich počtu, vztahu k cévním strukturám, vyloučení extrahepatálního postižení. Thorakoabdominální CT k vyloučení metastáz v plicích.

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

**Pozitronová emisní tomografie v kombinaci s CT (PET/CT)** přispívá k diagnostice vzdálených lymfatických či hematogenních metastáz. **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 cirhózy.

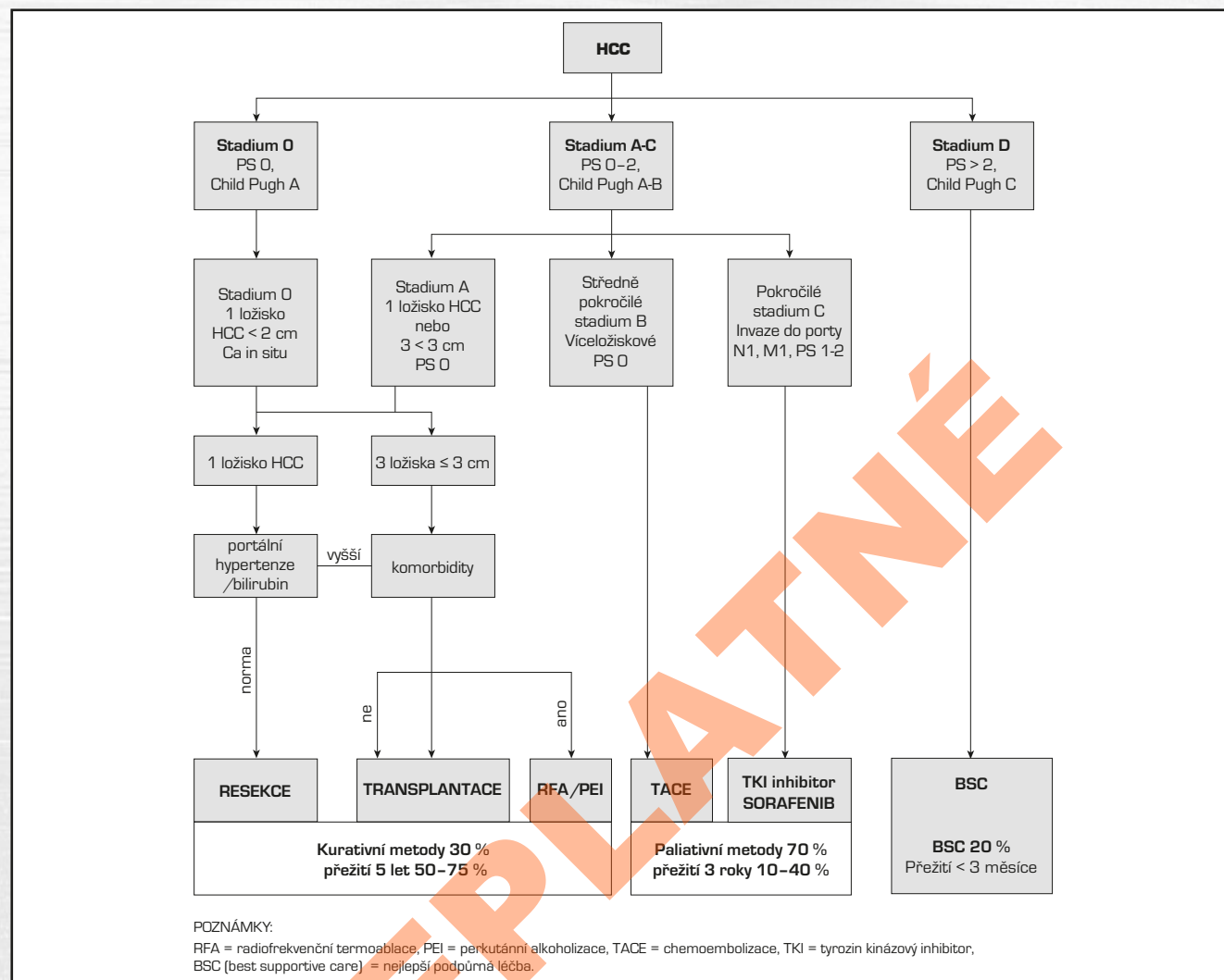
Při rozhodování o léčbě HCC nutno zvažovat hledisko onkologické – rozsah a lokalizace postižení nádorem a zároveň rozsah postižení jaterního parenchymu – Child Pugh skóre.

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.

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



Možnosti radiologických onko-intervenčních metod jsou rozebrány v samostatné kapitole č. 37.

#### 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 jaterní dekompenzace. 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 angioinvasivní 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 portae

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

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

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

**Embolizace a chemoembolizace** má své jednoznačné místo v léčbě inoperabilního hepatocelulárního karcinomu. Stejně tak má své uplatnění u pacientů s HCC plánovaných k transplantaci, i když v posledních letech je v této indikaci spíše 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-Pugh A, u pacientů s Child-Pugh 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-Pugh A. Stereotaktická radioterapie je paliativní metodou inoperabilních tumorů do průměru léze 5–6 cm.

#### 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 biologická léčba sorafenibem pro pokročilé stadium C onemocnění, stejně jako pro středně pokročilé stadium B onemocnění po progresi na TACE. Nejsou data podporující podávání kombinované léčby tj. pooperační podání sorafenibu či kombinaci nebo sekvenční podání TACE a sorafenibu.

Systémová chemoterapie v adjuvantní indikaci a v indikaci paliativní nezlepšuje výsledky přežití a proto by měla být indikována vyjimečně.

#### Sledování:

Pacienti po radikální léčbě by měli být sledováni pro jaterní funkce a zobrazovacími metodami CT nebo MR jater v intervalu 3 měsíce první 2 roky, následně v intervalu 6 měsíců. Pacienti v průběhu paliativní léčby v intervalu 2 měsíce.

#### 6.1.2 Biologická léčba

|           | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den podání                 | opakování cyklu |
|-----------|----------------------------|---------------|----------------------------|-----------------|
| sorafenib | 400                        | p.o.          | 2× denně<br>(800 mg denně) | kontinuálně     |

## 6.2 Zhoubný novotvar žlučníku a žlučových cest

Chirurgická resekce je jedinou, potenciálně kurativní metodou léčby nádorů žlučníku a 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.

### 6.2.1. Diagnostika a staging

Nádory žlučníku jsou diagnostikovány často náhodně v resekátu po cholecystektomii. U pacientů s nálezem pT1b a větším je indikována cholecystektomie s lymfadenektomií, resekce jaterního lůžka s dosažením negativních resekcí okrajů. Před plánovaným resekcí výkonem je doporučováno vyšetření jaterních funkcí, CT vyšetření břicha, CT vyšetření plic ke stanovení rozsahu onemocnění. Pro pacienty s ikterem či jako předoperační vyšetření u pacientů s operabilním nádorem žlučových cest je indikováno vyšetření MRCP k potvrzení operability. ERCP je metoda k získání vzorku tkáně k vyšetření či došetření stenoz nejasné etiologie, včetně řešení obstrukční žloutenky zavedením stentu. Předoperační stanovení markerů CEA a CA 19-9. U nádorů v rámci resekce stagingová laparoskopie.

## 6.3. Léčba nádorů žlučníku a žlučových cest.

Jedinou potenciálně kurativní metodou léčby je chirurgická resekce. Benefit adjuvantní léčby byl prokázán hlavně u pacientů s R1 resekcí výkonem či pozitivními uzlinami (N+).

Brachyterapie: Indikací k léčbě pomocí brachyterapie jsou maligní striktury žlučových cest, které mohou být kanylovány a zároveň nejsou vhodné k resekci. Další indikací je brachyterapie na oblast zavedeného stentu žlučových cest jako prevence obstrukce (prorůstání) stentu tumorem. Existují dvě možné techniky dle přístupu do žlučových cest – perkutánní drenáží či transduodenálním endoskopickým přístupem.

### 6.3.1 Stadium I

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

### 6.3.2 Stadium II

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

### 6.3.3 Stadium III

Po zajištění derivace žluči je indikována paliativní chemoterapie založená na 5-fluorouracilu či gemcitabinu nebo paliativní chemoradioterapie s podáním 5-fluorouracilu. Z multivariacní analýzy vyplynul největší benefit z adjuvantní léčby u pacientů s pozitivními lymfatickými uzlinami nebo zachyceným karcinomem v resekcí okraji (R1).

### 6.3.4 Stadium IV

U stadia IV je indikována paliativní chemoterapie založená na 5-fluorouracilu. 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.

### 6.3.5. Podpůrná léčba

Obstrukce žlučových cest – pokud není řešitelné endoskopickým zavedením stentu, pak je možné řešení cestou PTC. Případná léčba cholangitidy či léčba bolesti probíhá dle standardních postupů.

### 6.3.6. Sledování

Pacienti po kurativním výkonu jsou sledováni včetně markerů a CT v intervalu 3 měsíce po dobu 2 let, následně v intervalu 6 měsíců, po 5 letech lze prodloužit interval sledování na jedenkrát ročně. V průběhu paliativní léčby je doporučeno sledování v intervalu 2–3 měsíce.

**Příklady léčebných schémat**

|                                                         | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání      | den podání                  | opakování cyklu   |
|---------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|-----------------------------|-------------------|
| <b>Adjuvantní chemoradioterapie</b>                     |                            |                    |                             |                   |
| 5-fluorouracil                                          | 400 mg<br>(celková dávka)  | i.v. bolus         | 1–4. a 17.–20.<br>ozařování |                   |
| <b>nebo</b>                                             |                            |                    |                             |                   |
| 5-fluorouracil                                          | 225                        | i.v. inf.          | každý ozařovací den         |                   |
| <b>Adjuvantní chemoterapie po ukončení radioterapie</b> |                            |                    |                             |                   |
| leukovorin                                              | 20                         | i.v. bolus         | 1.–5.                       |                   |
| 5-fluorouracil                                          | 425                        | i.v. bolus         | 1.–5.                       | à 4 týdny 6 cyklů |
| <b>Paliativní chemoterapie</b>                          |                            |                    |                             |                   |
| leukovorin                                              | 20                         | i.v. bolus         | 1.–5.                       |                   |
| 5-fluorouracil                                          | 425                        | i.v. bolus         | 1.–5.                       | à 4 týdny         |
| <b>nebo</b>                                             |                            |                    |                             |                   |
| leukovorin                                              | 200                        | 2 hod. infuze      | 1.                          |                   |
| 5-fluorouracil                                          | 400                        | i.v. bolus         | 1.                          |                   |
| 5-fluorouracil                                          | 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         |

Literatura:

1. Llovet JM., Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. J Clin Onc 2007, Vol 25, No18S (June 20 Supplement), 2007: LBA 1.
2. Llovet JM, et al. Stage of disease determined by the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification system. Hepatology 1999, 29, 62-67.
3. 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.
4. Aguayo A., Patt Z. Y. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma. Seminars in Oncology 2001, 28: 5, 503-513.
5. Schwartz M. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 2004; 127: S268.
6. Venook AP: Treatment of hepatocellular carcinoma: too many options? J Clin Onc 12(6):1323-1334, 1994.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Llovet J., Ricci S., Mazzaferro V., et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008, 359, 378-390.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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 version 2.2014.
15. Verslype C., Rosmorduc O., Rougier P., et al: Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012, 23, (Suppl 7), vii41-vii48.
16. Valle JW., Borbath I., Khan A., et al: Biliary cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016, 27, (Suppl.5), v26-v37.
17. Brůha R., Honsová E., Husa P. Pracovní skupina „HCC 2011“ et al: Doporučený postup pro léčbu a diagnostiku hepatocelulárního karcinomu. <http://www.ces-hep.cz/file/321/doporučený-postup-chs-hcc-2011.pdf>.
18. Šlampa P. a kol. Radiační onkologie v praxi. 4. vydání. MOÚ, 2014, s. 104-112.

## 7. 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**. Radikální operace by měly být prováděny pouze ve vybraných centrech, které se na tuto problematiku specializují.

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

### 7.1 Resekabilní karcinom pankreatu

#### Stadium 0, IA, IB, IIA, IIB

- Po radikální operaci je doporučena adjuvantní chemoterapie po dobu 6 měsíců (1)<sup>1</sup>. První volbou je gemcitabin, alternativou je režim 5-fluorouracil (5-FU) + leukovorin (preferována je kontinuální aplikace 5-FU). Další možností adjuvantní léčby je kombinace gemcitabin plus kapecitabin<sup>2</sup>.
- 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<sup>3</sup>. Pooperační chemoradioterapii je možné indikovat u R1 resekci.
- U hraničně resekabilních pacientů lze zvážit podání neoadjuvantní chemoterapie jako alternativu primární operace. Používají se režimy jako u lokálně pokročilého onemocnění.

### 7.2 Lokálně pokročilý (neresekabilní) karcinom pankreatu

#### Stadium III

- Doporučována je paliativní chemoterapie režimy shodnými jako u metastatického onemocnění (2A).
- Studie srovnávající chemoradioterapii se samotnou chemoterapií přináší rozporuplné výsledky<sup>4</sup>.
- Ke zvážení je podání chemoradioterapie u pacientů bez progresu po iniciační chemoterapii (2–6 sérií)<sup>5</sup>.

### 7.3 Metastatický karcinom pankreatu

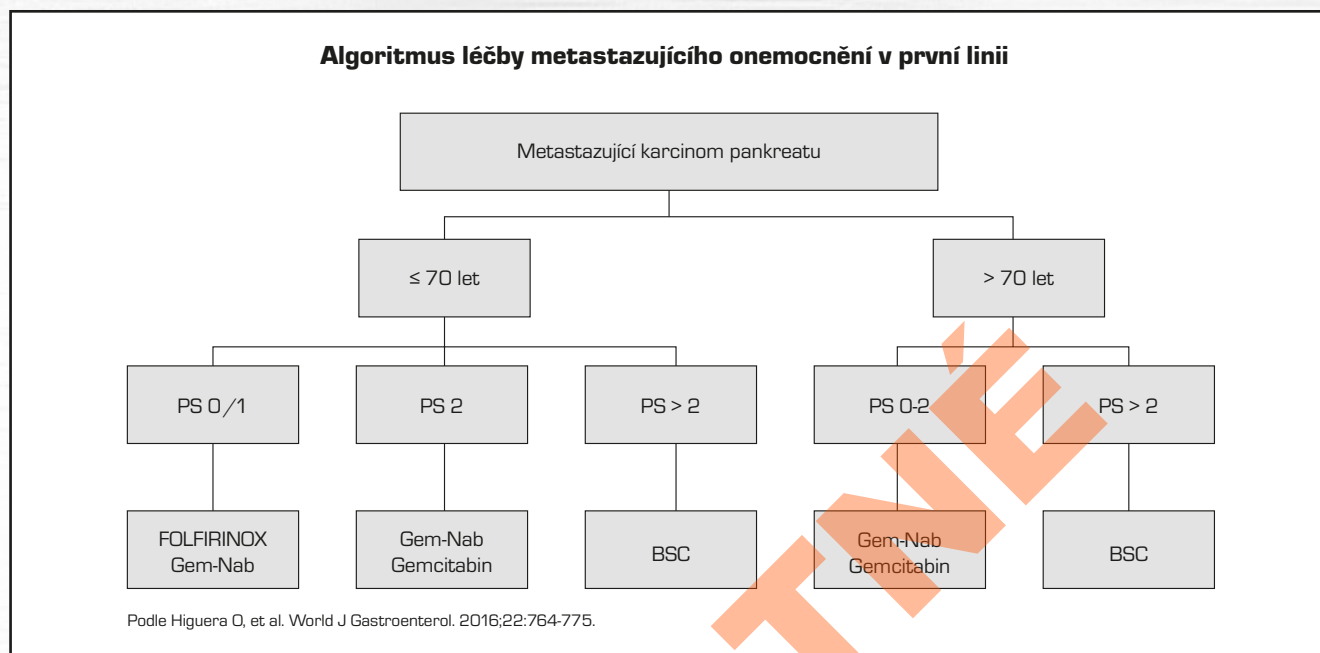
#### Stadium IV

Paliativní systémová léčba je doporučena u pacientů s výkonnostním stavem PS 0-2 (viz algoritmus).

- U nemocných PS 0-2 je vhodné zahájení paliativní chemoterapie bezprostředně po potvrzení diagnózy, chemoterapii není možné zahájit bez histologické, ev. cytologické verifikace.
- Je doloženo prodloužení mediánu OS a QOL u nemocných PS 0-2.
- FOLFIRINOX je terapií volby u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-1) a bez limitujících komorbidit (1). V klinické studii režim FOLFIRINOX signifikantně prodlužuje přežití pacientů oproti gemcitabinu v monoterapii<sup>6</sup>. Median OS: 11,1 vs 6,8 měs. HR: 0,57 (95% CI: 0,45-0,73; p < 0,001). Do klinické studie byli zařazováni pacienti do věkové hranice 75 let.
- Gemcitabin + nab-paclitaxel (paclitaxel vázaný na albumin) je terapií volby u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-2, KPS ≥ 70 %). Kombinace signifikantně prodlužuje přežití oproti gemcitabinu v monoterapii a je terapií volby u pacientů v dobrém celkovém stavu (1)<sup>7</sup>. Median OS: 8,5 vs 6,7 měs. HR: 0,72 (95% CI: 0,62-0,78; p < 0,001). Do klinické studie byli zařazováni pacienti bez věkového omezení.
- Gemcitabin v monoterapii se doporučuje u pacientů v horším celkovém stavu a/nebo s limitujícími komorbiditami (1)<sup>8</sup>. Ke zvážení je tzv. fixed-dose-rate (FDR) podání gemcitabinu rychlostí 10mg/m<sup>2</sup>/min. (např. dávka 1000mg/m<sup>2</sup> i.v. na 100 minut), které maximalizuje intracelulární koncentraci fosforylované formy gemcitabinu.
- Gemcitabin + erlotinib\* signifikantně prodloužil přežití ve srovnání s gemcitabinem samotným (2A), ale jen o 10 dní<sup>9</sup>. Klinický význam této kombinace je tudíž sporný.
- Gemcitabin + cisplatina je terapeutickou alternativou pro vybrané pacienty s hereditárním karcinomem pankreatu (2B).
- Nali-IRI (pegylovaný lipozomální irinotekan – přípravek ONIVYDE\*) v kombinaci s 5-FU a leukovorinem prokázal benefit v přežití oproti chemoterapii 5-FU/leukovorin samotné a je indikován ve druhé linii léčby při progresi po terapii založené na gemcitabinu<sup>10</sup>.

- Ve druhé linii léčby lze použít režim s 5-fluorouracilem (případně v kombinaci s oxaliplatinou)<sup>11</sup> u pacientů, kteří byli v první linii léčeni režimem s gemcitabinem a naopak.

\* O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2017 rozhodnuto.



#### Vyšetřovací algoritmus při aktivní léčbě metastazujícího onemocnění (mimo klinické studie):

- Hodnocení efektu léčby za 2-3 měsíce od inicializace systémové léčby.
- Kontrastní multifázový MDCT je preferovaná zobrazovací modalita.
- PET/CT není doporučitelná zobrazovací modalita pro sledování.
- CA 19-9 je jediný sérový marker pro hodnocení léčebné odpovědi.

#### Příklady léčebných schémat

|                                | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání                    | den podání           | opakování cyklu |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------|-----------------|
| <b>Adjuvantní chemoterapie</b> |                            |                                  |                      |                 |
| gemcitabin                     | 1000                       | i.v. inf. 30 min. (FDR 100 min.) | 1., 8., 15.          | à 4 týdny, 6x   |
| gemcitabin                     | 1000                       | i.v. 30 min.                     | 1., 8., 15.          | à 4 týdny, 6x   |
| kapecitabin*                   | 1660                       | p.o.                             | 21 dnů + 7 dnů pauza | à 4 týdny, 6x   |

#### FU/FA kontinuální

|                |      |                    |    |                |
|----------------|------|--------------------|----|----------------|
| leukovorin     | 400  | i.v. inf. 120 min. | 1. |                |
| 5-fluorouracil | 400  | i.v. bolus         | 1. |                |
| 5-fluorouracil | 2400 | 46 hod. kont. inf. | 1. | à 2 týdny, 12x |

#### Paliativní chemoterapie

##### FOLFIRINOX

|                |      |                    |    |           |
|----------------|------|--------------------|----|-----------|
| 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-fluorouracil | 400  | i.v. bolus         | 1. |           |
| 5-fluorouracil | 2400 | 46 hod. kont. inf. | 1. | à 2 týdny |

|                                     | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání           | den podání                    | opakování cyklu       |
|-------------------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| <b>gemcitabin v monoterapii</b>     |                            |                         |                               |                       |
| gemcitabin do progresu              | 1000                       | 30 (100) min. infuze    | 1., 8., 15.                   | à 4 týdny do progresu |
| <b>gemcitabin + erlotinib</b>       |                            |                         |                               |                       |
| gemcitabin                          | 1000                       | 30 (100) min. infuze    | 1., 8., 15.                   | à 4 týdny do progresu |
| + erlotinib*                        | 100                        | p.o.                    | denně 1x                      |                       |
| <b>gemcitabin + nab-paklitaxel</b>  |                            |                         |                               |                       |
| gemcitabin                          | 1000                       | 30 (100) min. infuze    | 1., 8., 15.                   | à 4 týdny do progresu |
| nab-paklitaxel (Abraxane)           | 125                        | 30 min. infuze          | 1., 8., 15.                   |                       |
| <b>mFOLFOX 6</b>                    |                            |                         |                               |                       |
| oxaliplatina                        | 85                         | i.v. inf. 120 min.      | 1.                            | à 2 týdny             |
| leukovorin                          | 400                        | i.v. inf. 120 min.      | 1.                            |                       |
| 5-fluorouracil                      | 400                        | i.v. bolus              | 1.                            |                       |
| 5-fluorouracil                      | 2400                       | 46 hod. kont. inf.      | 1.                            |                       |
| <b>nal-IRI + 5-FU/LV</b>            |                            |                         |                               |                       |
| nal-IRI*                            | 80                         | i.v. inf. 90 min.       | 1.                            | à 2 týdny             |
| leukovorin                          | 400                        | i.v. inf. 30 min.       | 1.                            |                       |
| 5-fluorouracil                      | 2400                       | 46 hod. kont. inf.      | 1.                            |                       |
| <b>konkomitantně s radioterapií</b> |                            |                         |                               |                       |
| 5-fluorouracil                      | 250                        | 24 hod. kont. i.v. inf. | 7 dní v týdnu<br>v průběhu RT |                       |

\* O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2017 rozhodnuto.

#### Literatura:

- Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 297 (3): 267-77, 2007.
- Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jan 24. pii: S0140-6736(16)32409-6. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6. [Epub ahead of print]
- 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.
- Barhouri M, Mornex F, Bonnetain F et al. Locally advanced unresectable pancreatic cancer: induction chemoradiotherapy followed by maintenance gemcitabine versus gemcitabine alone: definitive results of the 2000-2001 FFCD/SFRO phase III trial. *Cancer Radiother* 2011; 15: 182-191.
- Huguet F, Andre T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007;25:326-331.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M., et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1817-25.
- 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.
- Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15(6): 2403-13.
- 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]. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):1960-6.
- Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:545-557.
- Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer* 2011;47:1676-1681.

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

### 8.1 Nemalobuněčný karcinom

#### 8.1.1 Stadium I (IA = T1a,b nebo IB = T2a, vše N0 M0)

##### Chirurgická léčba

U inoperabilních radioterapie, přednostně stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiation therapy, SBRT).

Adjuvantní chemoterapie: Ve stadiu IA není indikována, ve stadiu IB je možné zvážit podání v případě rizikových faktorů jako je velikost nádoru nad 4 cm, angioinvasze, grade 3.

#### 8.1.2 Stadium II (IIA = T2bN0, T1a-T2aN1 nebo IIB = T2bN1, T3N0, vše M0)

Chirurgická léčba + adjuvantní chemoterapie, výjimečně neoadjuvantní chemoterapie.

Inoperabilní: konkomitantní chemoradioterapie nebo sekvenční chemoradioterapie nebo radioterapie samostatná při kontraindikaci chemoterapie

#### 8.1.3 Stadium III (IIIA = T1-2N2, T3N1-2, T4N0-1 nebo IIIB = T4N2, T1-4N3, vše M0)

##### 8.1.3.1 Stadium III operabilní dle multidisciplinárního týmu

Primární resekce + adjuvantní chemoterapie vždy (podle klinického stavu) + pooperační radioterapie v případě R1(R2) resekce a/nebo při postižení mediastinálních uzlin (N2+) nebo

předoperační chemoterapie 3–4 cykly + chirurgie + pooperační radioterapie v případě R1(R2) resekce a/nebo při postižení mediastinálních uzlin nebo

předoperační konkomitantní chemoradioterapie – zejména u nádorů horního sulku (Pancoast) nebo při T3N2 s víceetážovým „bulky“ postižením mediastina histologicky verifikovaným

##### 8.1.3.2 Stadium III inoperabilní dle multidisciplinárního týmu

Konkomitantní chemoradioterapie (Tab. 1) (přednostně u nemocných s PS 0-1) nebo

sekvenční chemoradioterapie (komorbidita) nebo

paliativní radioterapie (pravděpodobnost radikality samostatné radioterapie u inoperabilního stadia III je minimální, ale taktika léčby je věcí radioterapeuta) nebo

paliativní chemoterapie

– v případě indikace sekvenční radiochemoterapie se doporučují před ozáření 2 cykly chemoterapie s bezprostřední časovou návazností radioterapie, konkomitantní chemoradioterapie by měla být podávána ve spolupráci radioterapeutického centra a pneumoonkologického pracoviště.

#### Režimy chemoterapie pro konkomitantní chemoradioterapii

| Cytostatikum         | způsob podání | dávka (mg/m <sup>2</sup> nebo AUC) | den                   | interval cyklu | dávka a načasování RT   | CHT mimo ozařovací dobu |
|----------------------|---------------|------------------------------------|-----------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>SWOG protokol</b> |               |                                    |                       |                |                         |                         |
| cisplatina           | i.v.          | 50                                 | 1., 8., 29., 36.      | 28 dní         | 61 Gy od dne 1          | + dtto od dne 57        |
| etoposid             | i.v.          | 50                                 | 1.–5., 29.–33.        |                |                         |                         |
| <b>RTOG protokol</b> |               |                                    |                       |                |                         |                         |
| cisplatina           | i.v.          | 100                                | 1., 29.               | 28 dní         | 60 Gy od dne 1          | ne                      |
| vinblastin           | i.v.          | 5                                  | 1., 8., 15., 22., 29. |                |                         |                         |
| <b>LAMP protokol</b> |               |                                    |                       |                |                         |                         |
|                      |               |                                    |                       |                | 2 cykly à 21 dní po CRT |                         |
| karboplatina         | i.v.          | AUC 2                              | 1× týdně              | 7 dní          | 63 Gy od dne 1          | AUC6                    |
| paklitaxel           | i.v.          | 45–50                              | 1× týdně              |                |                         | 200                     |

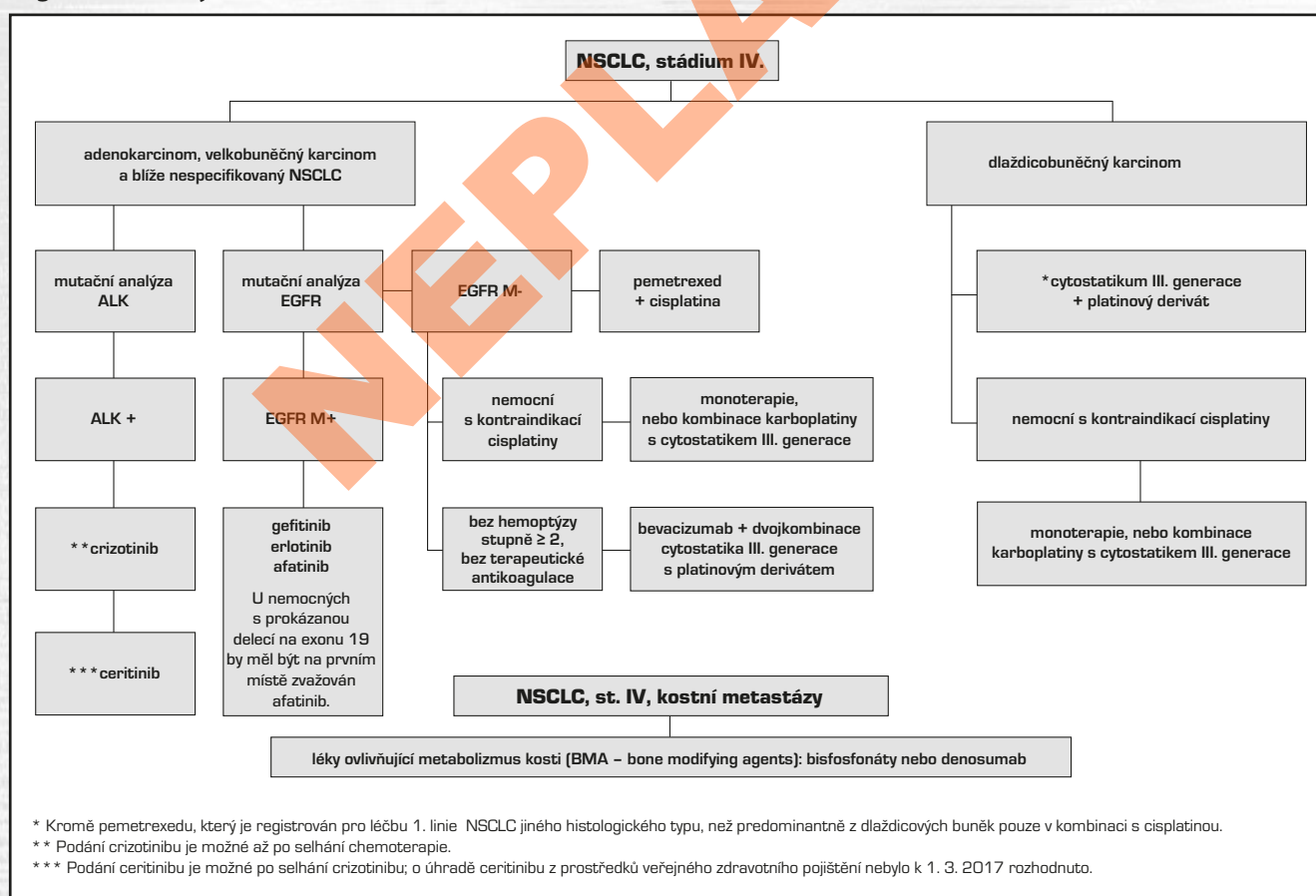
| Cytostatikum                      | způsob podání | dávka (mg/m <sup>2</sup> nebo AUC) | den         | interval cyklu | dávka a načasování RT | CHT mimo ozařovací dobu |
|-----------------------------------|---------------|------------------------------------|-------------|----------------|-----------------------|-------------------------|
| <b>Cisplatina + vinorelbin</b>    |               |                                    |             |                |                       |                         |
| <sup>21, 24, 27)</sup> cisplatina | i.v.          | 80                                 | 1.          |                |                       | Celkem 4 cykly          |
| <sup>21)</sup> vinorelbin         | i.v.          | 12,5 při RT                        | 1., 8., 15. | 28 dní         | 59,4 Gy od C2D4       | 25 mimo RT              |
| <sup>24)</sup> vinorelbin         | i.v.          | 15                                 | 1., 8.      | 21 dní         | 66 Gy od C3D1         | 25 mimo RT              |
| <sup>27)</sup> vinorelbin         | p.o.          | 40                                 | 1., 8.      | 21 dní         | 66 Gy od C3D1         | 60 C1<br>80 C2          |

**Cisplatina + pemetrexed (PROCLAIM)**

|            |      |     |              |        |                   |               |
|------------|------|-----|--------------|--------|-------------------|---------------|
| cisplatina | i.v. | 75  | 1., 22., 43. | 21 dní | 60–66 Gy od dne 1 | 0             |
| pemetrexed | i.v. | 500 | 1., 22., 43. |        |                   | 4 cykly po RT |

**8.1.4 Stadium IV (T jakékoli, N jakékoli, M1a,b) a stadium IIIB (není možná souběžná chemoradioterapie nebo je radioterapie kontraindikována)****8.1.4.1 1. linie paliativní léčby**

**Je indikována zejména** u nemocných s dobrým stavem výkonnosti (výkonnostní stav 0-2 podle ECOG s přihlédnutím k SPC a indikačnímu omezení úhrady příslušných léků) a bez váhového úbytku většího než 10 % tělesné hmotnosti během posledních 6 měsíců.

**Algoritmus léčby NSCLC 1. linie**

Pro kvalifikované rozhodnutí o typu léčby první linie je nutno u nemocných s adenokarcinomem, karcinomem histologického typu NOS a velkobuněčným karcinomem znát mutační stav EGFR a ALK. Na základě konsenzu mezi Společností českých patologů, Českou onkologickou společností a Českou pneumoftizeologickou společností je prováděno testování těchto dvou aktivačních mutací reflexně.

U nemocných s prokázanou aktivační mutací EGFR jsou v 1. linii léčby indikovány inhibitory tyrozinkinázy EGFR – gefitinib, erlotinib a afatinib. Současné podávání chemoterapie s inhibitory TK EGFR není vhodné.

Dále je indikována u nemocných s prokázanou aktivační mutací EGFR kombinace erlotinibu a bevacizumabu.

**\*V České republice nebylo o úhradě podání erlotinibu + bevacizumabu k 31. 1. 2017 rozhodnuto.**

Crizotinib je registrován pro léčbu nemocných s 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.

**\*K 1. 3. 2017 nebyla v ČR pro crizotinib v první linii léčby ALK pozitivních nádorů stanovena úhrada.**

Další prediktivní molekulární markery (ROS1, PDL-1) je možné vyšetřovat na vyžádání klinika.

U nemocných s neskvamózním typem bez aktivační mutace je pak dalším rozhodovacím kritériem nepřítomnost kontraindikace podávání bevacizumabu, který je možno podat s chemoterapeutickým režimem založeným na platinovém derivátu (pro kombinaci s bevacizumabem nejsou vhodné režimy s vysokým rizikem trombocytopenie).

Základem chemoterapie u nemocných bez aktivační mutace je obvykle platinový derivát (cisplatina, karboplatina) + lék s prokázanou účinností u NSCLC (vinorelbin, gemcitabin, paklitaxel, docetaxel, irinotekan, pemetrexed).

Doporučuje se podat 4-6 cyklů, po 2. cyklu je nutné přehodnocení efektu léčby.

#### **Skvamózní karcinom:**

Necitumumab (Portrazza)\* je indikován v kombinaci s chemoterapií gemcitabinem a cisplatinou k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím dlaždicobuněčným nemalobuněčným karcinomem plic s expresí receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR), kteří k léčbě tohoto onemocnění dosud neužívali chemoterapii.

**\*V České republice nebylo o úhradě necitumumabu k 31. 1. 2017 rozhodnuto.**

Pembrolizumab (Keytruda)\* je v monoterapii indikován v první linii k léčbě metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score - TPS)  $\geq 50$  % bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK.

**\*V České republice nebylo o úhradě pembrolizumabu k 31. 1. 2017 rozhodnuto.**

#### **8.1.4.2 Udržovací léčba**

V České republice mají k 31. 1. 2017 stanovenou úhradu v této indikaci pemetrexed a bevacizumab. Pemetrexed je hrazen v monoterapii v rámci udržovací fáze léčby lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu plic histologického typu adenokarcinomu nebo velkobuněčného karcinomu do progresu onemocnění u pacientů o výkonnostním stavu ECOG 0-1, kteří po 4 cyklech léčby 1. linie kombinací pemetrexedu a cisplatiny dosáhli objektivní odpovědi nebo stabilizace onemocnění. Léčba je hrazena do progresu onemocnění.

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

#### **8.1.4.3 Druhá a další linie léčby**

U vhodně indikovaných nemocných je prokázáno prodloužení celkového přežití dalšími systémovými terapiemi. 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.

Pokud je zvažován docetaxel u adenokarcinomu, je indikováno podání společně s nintedanibem (Vargatef), což je perorální inhibitor angiogeneze, působící na receptory pro vaskulární endoteliální faktor (VEGFR 1-3), receptory pro růstový faktor odvozený od trombocytů (PDGFR-alfa a beta) a receptory pro fibroblastový růstový faktor (FGFR-1-3).

**\*K 31. 1. 2017 nebyla v ČR pro nintedanib stanovena úhrada.**

Crizotinib (Xalkori) je registrován pro léčbu nemocných s již dříve (chemoterapií) léčeným pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK.

K léčbě pacientů (mužů a žen) starších 18 let se skvamózním i neskvamózním nemalobuněčným karcinomem plic progredujícím po předchozí systémové terapii na bázi platiny je indikován nivolumab (Opdivo)\* nebo pembrolizumab (Keytruda)\* v monoterapii.

Ve třetí linii léčby je možno použít inhibitor tyrozinkinázy EGFR (elrotinib nebo afatinib), pokud nebyl použit v 1. nebo 2. linii. Dále crizotinib (Xalkori), pokud nebyl použit ve 2. linii léčby. Další možností je po selhání crizotinibu indikace ceritinibu (Zykadia), což je další selektivní inhibitor ALK registrovaný pro léčbu nemocných s již dříve crizotinibem léčeným pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK. Vzhledem k zařazení po selhání crizotinibu se předpokládá, že průkaz mutace EML4-ALK proběhl před nasazením crizotinibu a tato nutná podmínka indikovaného použití byla tedy splněna.

U nemocných léčených EGFR TKI inhibitorem je při progresi v případě průkazu rezistentní mutace T790M registrován přípravek osimertinib (Tagrisso) pro léčbu v druhé a další linii léčby.

**\*K 31.1. 2017 nebyla v ČR pro nintedanib, ceritinib, osimertinib, nivolumab a pemrolizumab a afatinib ve 2. a 3. linii stanovena úhrada.**

## 8.2 Malobuněčný karcinom

### 8.2.1 Limitované i extenzivní onemocnění

Ve stadiu limited disease prodlužuje přežití přidání radioterapie, nejlépe co nejdříve po zahájení chemoterapie. Pro konkomitantní chemoradioterapii nelze použít režimy obashující antracyklíny.

U nemocných neprogredujících na I. linii terapie je indikováno preventivní ozáření neurokrania – ve stadiu limitovaném i extenzivním.

Ve stadiu extensive disease je možné zvážit ozáření nitrohruďního residua v případě kompletní remise nebo velmi dobré parciální remise mimohruďních metastáz.

### 8.2.2 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.

### 8.2.3 Volba léčby v II. linii:

- u nemocných s objektivní léčebnou odpovědí trvající alespoň 3 měsíce a s následným relapsem zjištěným nejmeně 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.

### 8.2.4 Příklady chemoterapií použitelné až po selhání standardních kombinací

- topotekan v monoterapii,
- paklitaxel v monoterapii.

## 8.3 Maligní mezoteliom pleury

Standardní kombinace pro 1. linii je cisplatina + pemetrexed.

## 8.4 Léčba kostní nádorové choroby

Součástí paliativní léčby kostní nádorové choroby (osteolytických, osteoblastických nebo smíšených kostních metastáz) ve všech liniích léčby jsou léky ovlivňující metabolismus kostí (BMA – bone modifying agents): Indikace, způsob podání, dávka, viz kapitola 27 – Farmakoterapie kostní nádorové nemoci.

## 8.5 Léčebné přípravky použité v léčbě nádorů plic, maligního mezoteliomu pleury a maligního thymomu a jejich doporučená schémata

|                                                                                                                  | 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. nebo i.v.</b>                                                                  |                            |               |        |                        |
| vinorelbin                                                                                                       | 60                         | p.o.          | 1., 8. |                        |
| vinorelbin                                                                                                       | 30                         | i.v.          | 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> |                            |               |        |                        |
| <b>NSCLC – paliativní: 1. linie</b>                                                                              |                            |               |        |                        |
| <b>cisplatina/vinorelbin</b>                                                                                     |                            |               |        |                        |
| vinorelbin                                                                                                       | 25                         | i.v.          | 1., 8. |                        |
| cisplatina                                                                                                       | 80                         | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů |
| <b>karboplatina/vinorelbin – p.o.</b>                                                                            |                            |               |        |                        |
| vinorelbin                                                                                                       | 60                         | p.o.          | 1., 8. |                        |
| karboplatina                                                                                                     | AUC 5                      | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>1. cyklus |
| <b>+</b>                                                                                                         |                            |               |        |                        |
| vinorelbin                                                                                                       | 80                         | p.o.          | 1., 8. |                        |
| karboplatina                                                                                                     | AUC 5                      | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů |

|                                                                                                 | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání        | den    | opakování cyklu          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|--------|--------------------------|
| <b>cisplatina/vinorelbin – p.o.</b>                                                             |                            |                      |        |                          |
| vinorelbin                                                                                      | 80                         | p.o.                 | 1., 8. |                          |
| cisplatina                                                                                      | 80                         | i.v.                 | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>docetaxel/cisplatina</b>                                                                     |                            |                      |        |                          |
| docetaxel                                                                                       | 75                         | i.v.                 | 1.     |                          |
| cisplatina                                                                                      | 80                         | i.v.                 | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>cisplatina/gemcitabin</b>                                                                    |                            |                      |        |                          |
| gemcitabin                                                                                      | 1200                       | i.v.                 | 1., 8. |                          |
| cisplatina                                                                                      | 80                         | i.v.                 | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>cisplatina/IFS/mitomycin</b>                                                                 |                            |                      |        |                          |
| mitomycin                                                                                       | 8                          | i.v.                 | 1.     |                          |
| cisplatina                                                                                      | 50                         | i.v.                 | 1.     |                          |
| ifosfamid                                                                                       | 3000                       | i.v.                 | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>cisplatina/pemetrexed</b>                                                                    |                            |                      |        |                          |
| pemetrexed                                                                                      | 500                        | i.v.                 | 1.     |                          |
| cisplatina                                                                                      | 80                         | i.v.                 | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <i>Dávkování cisplatiny: 75–80 mg/m<sup>2</sup></i>                                             |                            |                      |        |                          |
| <b>pemetrexed v udržovací léčbě</b>                                                             |                            |                      |        |                          |
| pemetrexed                                                                                      | 500                        | i.v.                 | 1.     | à 3 týdny<br>do progresu |
| <b>karboplatina/paklitaxel/bevacizumab</b>                                                      |                            |                      |        |                          |
| bevacizumab                                                                                     | 7,5 mg/kg                  | i.v. inf. (90 minut) | 1.     |                          |
| paklitaxel                                                                                      | 200                        | i.v.                 | 1.     |                          |
| karboplatina                                                                                    | AUC 6                      | i.v.                 | 1.     | à 3 týdny<br>6 cyklů     |
|                                                                                                 | +                          |                      |        |                          |
| bevacizumab                                                                                     | 7,5 mg/kg                  | i.v. inf. (90 minut) | 1.     | à 3 týdny<br>do progresu |
| <i>Délku infuze je možné při dobré snášenlivosti zkrátit na 60 minut a následně na 30 minut</i> |                            |                      |        |                          |
| <b>docetaxel/karboplatina</b>                                                                   |                            |                      |        |                          |
| docetaxel                                                                                       | 75                         | i.v.                 | 1.     |                          |
| karboplatina                                                                                    | AUC 6                      | i.v.                 | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>gemcitabin/karboplatina</b>                                                                  |                            |                      |        |                          |
| gemcitabin                                                                                      | 1200                       | i.v.                 | 1., 8. |                          |
| karboplatina                                                                                    | AUC 5                      | i.v.                 | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |

|                                        | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den         | opakování cyklu        |
|----------------------------------------|----------------------------|---------------|-------------|------------------------|
| <b>vinorelbin/karboplatina</b>         |                            |               |             |                        |
| vinorelbin                             | 25                         | i.v.          | 1., 8.      | à 3 týdny<br>4–6 cyklů |
| karboplatina                           | AUC 6                      | i.v.          | 1.          |                        |
| <b>karboplatina/paklitaxel</b>         |                            |               |             |                        |
| paklitaxel                             | 90                         | i.v.          | 1., 8., 15. | à 4 týdny<br>4–6 cyklů |
| karboplatina                           | AUC 6                      | i.v.          | 1.          |                        |
| <i>Dávkování karboplatiny: 5–6 AUC</i> |                            |               |             |                        |
| <b>gefitinib</b>                       |                            |               |             |                        |
| gefitinib                              | 250 mg                     | p.o.          | 1.          | denně do progresu      |
| <b>erlotinib</b>                       |                            |               |             |                        |
| erlotinib                              | 150 mg                     | p.o.          | 1.          | denně do progresu      |
| <b>afatinib</b>                        |                            |               |             |                        |
| afatinib                               | 40 mg                      | p.o.          | 1.          | denně do progresu      |
| <b>NSCLC – paliativní: 2. linie</b>    |                            |               |             |                        |
| <b>docetaxel</b>                       |                            |               |             |                        |
| docetaxel                              | 75                         | i.v.          | 1.          | à 3 týdny<br>4–6 cyklů |
| <b>docetaxel/nintedanib</b>            |                            |               |             |                        |
| docetaxel                              | 75                         | i.v.          | 1.          | à 3 týdny do progresu  |
| nintedanib                             | 200 mg                     | p.o.          | 2.–21.      |                        |
| <b>pemetrexed</b>                      |                            |               |             |                        |
| pemetrexed                             | 500                        | i.v.          | 1.          | à 3 týdny<br>4–6 cyklů |
| <b>erlotinib</b>                       |                            |               |             |                        |
| erlotinib                              | 150 mg                     | p.o.          | 1.          | denně do progresu      |
| <b>NSCLC – paliativní: 3. linie</b>    |                            |               |             |                        |
| <b>erlotinib</b>                       |                            |               |             |                        |
| erlotinib                              | 150 mg                     | p.o.          | 1.          | denně do progresu      |
| <b>SCLC – 1. linie</b>                 |                            |               |             |                        |
| <b>cisplatina/etoposid</b>             |                            |               |             |                        |
| cisplatina                             | 80                         | i.v.          | 1.          | à 3 týdny<br>4 cykly   |
| etoposid                               | 100                        | i.v.          | 1., 2., 3.  |                        |

|                                                                                                                 | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den        | opakování cyklu        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|------------|------------------------|
| <b>IFS/karboplatina/etoposid</b>                                                                                |                            |               |            |                        |
| karboplatina                                                                                                    | 300                        | i.v.          | 1.         |                        |
| ifosfamid                                                                                                       | 5000                       | i.v.          | 1.         |                        |
| etoposid                                                                                                        | 120                        | i.v.          | 1., 2., 3. | à 4 týdny<br>4–6 cyklů |
| <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.         |                        |
| etoposid                                                                                                        | 100                        | i.v.          | 1., 2., 3. | à 3 týdny              |
| <b>CAV</b>                                                                                                      |                            |               |            |                        |
| doxorubicin                                                                                                     | 40                         | i.v.          | 1.         |                        |
| cyklofosfamid                                                                                                   | 1000                       | i.v.          | 1.         |                        |
| vinkristin                                                                                                      | 1,4                        | i.v.          | 1.         | à 3 týdny              |
| <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.         |                        |
| cyklofosfamid                                                                                                   | 500                        | i.v.          | 1.         |                        |
| vinkristin                                                                                                      | 1,4                        | i.v.          | 1.         | à 3 týdny              |
| <i>Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg</i>                                                                  |                            |               |            |                        |
| <b>doxorubicin/docetaxel</b>                                                                                    |                            |               |            |                        |
| doxorubicin                                                                                                     | 50                         | i.v.          | 1.         |                        |
| docetaxel                                                                                                       | 75                         | i.v.          | 1.         | à 3 týdny              |
| <i>Nestandardní režim spíše pro rezistentní 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<br>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<br>2–4 cykly |

|                                                | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání   | den   | opakování cyklu        |
|------------------------------------------------|----------------------------|-----------------|-------|------------------------|
| <b>CAV</b>                                     |                            |                 |       |                        |
| doxorubicin                                    | 50                         | i.v. kont. inf. | 1.    |                        |
| cyklofosfamid                                  | 800                        | i.v.            | 1.    |                        |
| vinkristin                                     | 1,4                        | i.v.            | 1.    | à 3 týdny<br>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<br>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<br>2–4 cykly |
| <i>Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg</i> |                            |                 |       |                        |
| <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<br>2–4 cykly |
| <b>PE</b>                                      |                            |                 |       |                        |
| cisplatina                                     | 60                         | i.v.            | 1.    |                        |
| etoposid                                       | 120                        | i.v.            | 1.–3. | à 3 týdny<br>2–4 cykly |
| <b>Carbo-Px</b>                                |                            |                 |       |                        |
| paklitaxel                                     | 225                        | i.v.            | 1.    |                        |
| karboplatina                                   | AUC 5                      | i.v.            | 1.    | à 3 týdny<br>2–4 cykly |
| <b>VIP</b>                                     |                            |                 |       |                        |
| cisplatina                                     | 60                         | i.v.            | 1.    |                        |
| ifosfamid                                      | 1200                       | i.v.            | 1.    |                        |
| etoposid                                       | 120                        | i.v.            | 1.–3. | à 3 týdny<br>2–4 cykly |

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

**Literatura:**

1. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J.Clin. Oncol.* 2004; 22:330-363.
2. Ardizzoni A, Hansen HH, Dornowski P et al. Topotecan, a new active drug in the second line treatment of small-cell lung cancer: A phase II study in patients with refractory and sensitive disease. *J.Clin.Oncol.* 1997; 15:2090-2096.
3. American Society of Clinical Oncology: Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1997, 15:2996-3018.
4. Domont J., Soria J.Ch., and Le Chevalier T: Adjuvant Chemotherapy in Early –Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Semin Oncol* 2005;32:279-283.
5. Huisman, C., Postmus, P.E., Giaccone, G. et al.: Second-line chemotherapy and its evaluation in small cell lung cancer. *Cancer Treat. Rev.* 1999, 25: 99-206.
6. Krug L.M: An Overview of Chemotherapy for Mesothelioma. *Hematol Oncol Clin Nam* 19, 2005, 1117-1136.
7. Kumar A., Wakelee H.: Second- and Third-Line Treatments in Non-Small Cell Lung cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2006, 7:37-49.
8. Lara, P.N., Natale, R.B., Crowley, J. et al: Phase III Trial of Irinotecan/Cisplatin Compared With Etoposide/Cisplatin in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Clinical and Pharmacogenomic Results From SWOG S0124. *J Clin Oncol*, 27, 2009; 15, 2530 - 2535.
9. Laskin J.J., Sander A.B.: State of the Art in Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Investigation*, 2005, 23:427-442.
10. Pawel J., Schiller J.H., Shepherd F.A. et al.: Topotecan Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristin for the Treatment of Recurrent Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1999, 17: 658-667.
11. Perry, M.C., Herndon, J.E., Eaton, W.L. et al.: Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B study 8083. *J. Clin. Oncol.* 1998, 16:2466-2467.
12. Porta R.R., Wittekind CH., Goldstraw P.: Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005, 49: 25-33.
13. Reck, M., von Pawel, J., Zatloukal, P. et al: Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAIL. *J Clin Oncol.*, 2009, 28, 1227-1234.
14. Shepherd F.A., Pereira J.R., Ciuleanu T. et al.: Erlotinib in Previously treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005, 353:123-132.
15. Scagliotti G.: An evaluation of pemetrexed in second-line treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005, 6 (16): 2855-2866.
16. Scagliotti G V, Park K, Patil S et al: Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer* 2009; (45): 2298-2303.
17. Winton T., Livingston R., Johnson D. et al.: Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J. Med* 2005, 352: 2589-2597.
18. Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, et al. The Prognostic and Predictive Role of Histology in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3:1468-1481.
19. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957.
20. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227-1234.

21. Scagliotti GV, Parikh P, Pavel J, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-3551.
22. Sculier J and 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 .
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.
31. Reck, M, MD. Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line chemotherapy: LUME Lung 1, a randomized, double-blind phase III trial. (Abstract #LBA8011) 2013 ASCO Annual Meeting *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr LBA8011).
32. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3454-60.
33. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):5883-91.
34. Zatloukal P, Petruželka L, Zemanová M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer*. 2004;46(1):87-98.
35. Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):5910-7.
36. Vokes E, Herndon JE, Crawford J, et al. Randomized Phase II Study of Cisplatin With Gemcitabine or Paclitaxel or Vinorelbine as Induction Chemotherapy Followed by Concomitant Chemoradiotherapy for Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9431. *J Clin Oncol*. 2002;20:4191-4198.
37. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):953-62.
38. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(19):1452-60.
39. Krzakowski M, Provencio M, Utracka-Hutka B, et al. Oral vinorelbine and cisplatin as 39. induction chemotherapy and concomitant chemo-radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer: final results of an international phase II trial. *J Thorac Oncol*. 2008;3(9):994-1002.
40. Strøm HH, Bremnes RM, Sundstrøm SH, et al. Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer*. 2013;109:1467-1475.
41. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 31. [Epub ahead of print].
42. Shaw AT et al. Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med* 2014;370:1189–1197. Kim DW et al. *J Clin Oncol* 2014;32:abst 8003.
43. Soria J, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 897-907.
44. Herbst RS, Kim D-W, Felip E, et al. KEYNOTE-010: Phase 2/3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Docetaxel for PD-L1–Positive NSCLC After Platinum-Based Therapy. Presented at: *ESMO Asia 2015 Congress*. Singapore; 18–21 December 2015; LBA3 PR adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA7500).
45. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004124/human\\_med\\_001961.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004124/human_med_001961.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
46. Data FDA, dostupné na: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm472525.htm2>.
47. CROSS, DAE, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer discovery*. 2014, 4: 1046-1061.
48. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Andrew G. Robinson A.G. et al.. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.

## 9. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MĚKKÝCH TKÁNÍ (C36, C38, 47-49)

Léčba sarkomů měkkých tkání by měla být vedena na základě rozhodnutí multioborového týmu (ortoped, chirurg se sarkomovou erudicí, hrudní chirurg, příp. cévní, plastický chirurg, radiodiagnostik, intervenční radiolog, klinický/dětský onkolog, radiační onkolog, patolog, psycholog) s dostatečnými zkušenostmi s léčbou těchto nádorů. Vhodné je zařazení těchto pacientů k léčbě v rámci probíhajících mezinárodních klinických studií.

### Léčba lokalizovaného onemocnění

- neoadjuvantní chemoterapie není standardním léčebným postupem, pouze v indikovaných případech na základě rozhodnutí multioborového týmu (se záměrem provedení končetinu šetřícího výkonu či dosažení „pohodlné“ RO resekce),
- adjuvantní chemoterapie není standardním léčebným postupem, pro high grade končetinové sarkomy větší než 5 cm s potenciální chemosenzitivitou možná – po dohodě s pacientem („histology-tailored approach“).

### Léčba rekurentní/metastatické nemoci:

- paliativní systémová léčba možná, preference monoterapie.

### Některé zvl. podjednotky:

- lokálně pokročilý končetinový sarkom inoperabilní a/nebo operabilní za cenu mutilujícího výkonu (či lokální recidiva po předchozí multimodální léčbě operabilní za cenu mutilujícího výkonu ev. inoperabilní) – 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,
- relabující/metastatický dermatofibrosarkom protuberans s translokací t (17, 22), imatinib 400 mg/den kontinuálně do progresu onemocnění (ke dni vydání MK nemá v ČR úhradu pro tuto dg.),
- rekurentní po chirurgii/± RT agresivní fibromatóza (desmoid) – tamoxifen, vinblastin/methotrexát, protokol EpSSG NRSTS 2005, v. 2009, TKI (imatinib, sorafenib – ke dni vydání MK nemají v ČR úhradu pro tuto dg.),
- rhabdomyosarkom – protokoly EpSSG RMS 2005/v. 2008, ARST 0431.

### Nejčastěji užívané kombinace léčebných látek – 1. linie

|                                                                                          | dávka                            | den aplikace       | opakování cyklu |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------|-----------------|
| <b>ADM</b>                                                                               |                                  |                    |                 |
| doxorubicin                                                                              | 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 v infúzi | 1.– 3. + mesna     | à 3 týdny       |
| <b>ADM/IFO (neoadjuvance/adjuvance, multioborová komise)</b>                             |                                  |                    |                 |
| doxorubicin                                                                              | 50–60 mg/m <sup>2</sup> bolus    | 1.                 |                 |
| ifosfamid                                                                                | 5 g/m <sup>2</sup> v infúzi      | 1. + mesna         | à 3–4 týdny     |
| <b>ADM/IFO (neoadjuvance, komise)</b>                                                    |                                  |                    |                 |
| doxorubicin                                                                              | 50–70 mg/m <sup>2</sup> bolus    | 1.                 |                 |
| <i>(doxorubicin lze nahradit epirubicinem v dávce 120 mg/m<sup>2</sup>)<sup>7)</sup></i> |                                  |                    |                 |
| ifosfamid                                                                                | 3 g/m <sup>2</sup> /den v infúzi | 1.–3. + mesna+GCSF | à 3–4 týdny     |
| <b>ADM/olaratumab (1. linie paliativní léčby)</b>                                        |                                  |                    |                 |
| doxorubicin                                                                              | 75 mg/m <sup>2</sup>             | 1.                 |                 |
| olaratumab                                                                               | 15 mg/kg                         | 1. a 8.            | à 3 týdny       |
| <i>Olaratumab nemá ke dni vydání MK v ČR úhradu</i>                                      |                                  |                    |                 |
| <b>AD (neoadjuvance/adjuvance – leiomyosarkom)</b>                                       |                                  |                    |                 |
| doxorubicin                                                                              | 60 mg/m <sup>2</sup> bolus       | 1.                 |                 |
| dakarbazin                                                                               | 750 mg/m <sup>2</sup> v infúzi   | 1.                 | à 3 týdny       |

|                                                  | dávka                                 | den aplikace                      | opakování cyklu |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| <b>trabektedin*</b>                              | 1,5 mg/m <sup>2</sup>                 | v kont. 24 hod. infuzi cestou CVK | à 3 týdny       |
| <i>Pouze při kontraindikaci podání ADM ± IFO</i> |                                       |                                   |                 |
| <b>Další linie: individuální přístup</b>         |                                       |                                   |                 |
| <b>ifosfamid</b>                                 | 3 g/m <sup>2</sup> /den v infúzi      | 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                                       | 675–900 mg/m <sup>2</sup>             | 1. a 8.                           | à 3 týdny       |
| docetaxel                                        | 75 mg/m <sup>2</sup>                  | 8.                                |                 |
| <b>gemcitabin</b>                                | 1000 mg/m <sup>2</sup>                | 1. a 8.                           | à 3 týdny       |
| <b>paklitaxel</b><br>(angiosarkom)               | 80 mg/m <sup>2</sup> v 60 min. infuzi | 1., 8., 15.                       | à 4 týdny       |
| <b>dakarbazin</b>                                | 1000 mg/m <sup>2</sup>                | 1.                                | à 3 týdny       |
| <b>pazopanib</b><br>(vyjma liposarkomu)          | 800 mg/den                            |                                   |                 |
| <b>eribulin</b><br>(liposarkom)                  | 1,23 mg/m <sup>2</sup>                | 1. a 8.                           | à 3 týdny       |
| <b>gemcitabin/dakarbazin</b>                     |                                       |                                   |                 |
| gemcitabin                                       | 1800 mg/m                             | 1.                                | à 2 týdny       |
| dakarbazin                                       | 500 mg/m <sup>2</sup>                 | 1.                                |                 |

**ILP:** mimotělní oběh, izolovaný kompartment postižené končetiny, po dosažení cílové teploty tkání **TNF-α** (Beromun), 2 mg při perfuzi dolní končetiny, 1 mg při perfuzi horní končetiny, poté 60 min. perfuze **melphalanem** (lék nemá ke dni vydání MK v ČR úhradu pro tuto dg.) v dávce 10 mg/litr objemu dolní končetiny, resp. 13 mg/litr objemu horní končetiny (monitoring scintilační kamerou).

Trabektedin, eribulin, gemcitabin, docetaxel, paklitaxel nemají ke dni vydání MK v ČR úhradu pro léčbu sarkomů (pouze pojištěncům ZP 111 je gemcitabin/docetaxel/paklitaxel hrazen dle Dohody s ČOS).

#### Literatura:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, STS, V. 1/2017, [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
2. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2014 25, Supplement 37, 102-112.
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. (EORTC 62012). Doxorubicin alone versus doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced, or metastatic soft tissue sarcoma: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2014;15:415-423.
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 A, Ray-Coquard I, Duffaud F et al. A large retrospective analysis of trabectedin in 885 patients with advanced soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 31 (15 Suppl.), 2013, 10563.

10. Monk BK, Blessing JA, Street DG et al: Phase II evaluation of trabectedin in the treatment of advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcoma: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;124:48-52.
11. Blay JY. Going further in the knowledge of Yondelis, what's new in daily clinical practice? *Future Oncol*. 2014, (8 Suppl), 13-17.
12. Blay JY, Casali P, Nieto A et al. Efficacy and safety of trabectedin as an early treatment for advanced or metastatic liposarcoma and leiomyosarcoma. *Future Oncol*. 10(1), 2014, 59-68.
13. Blay JY, Leahy MG, Nguyen BB et al: Randomised phase III trial of trabectedin versus doxorubicin-based chemotherapy as first-line therapy in translocation-related sarcomas. *Eur J cancer* 2014;50:1137-1147.
14. Blay JY, Italiano A, Ray-Coquard I et al: Long-term outcome and effect of maintenance therapy in patients with advanced sarcoma treated with trabectedin: An analysis of 181 patients of the French ATU compassionate use program. *MBC Cancer* 2013;13:64.
15. 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.
16. Hensley ML. Update of gemcitabine and docetaxel combination therapy for primary and metastatic sarcomas. *Curr Opin Oncol*. 2010 Jul;22(4):356-361.
17. 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.
18. 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.
19. Italiano A, Cioffi A, Penel N et al. Comparison of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. *Cancer* 2012, 118:3330-3336.
20. Garcia-DEl-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 2011, 29:2528-2533.
21. Garcia-DEl-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma. A Spanish Group for research on Sarcoma study. *J Clin Oncol* 2011;29:2528-2533.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Skapek SX, Ferguson WS, Granowetter L, et al. Vinblastine and methotrexate for desmoid fibromatosis in children: Results of a POG Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:501-506.
26. Wilky BA, Meyer CF, Trent JC. Pazopanib in sarcoma: expanding the PALETTE. *Curr Opin Oncol* 2013, 25(4):373-378.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Blay JY, Sleifer S, Schoffski P, et al. International expert opinion on patient-tailored management of soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 2014, 50:679-689.
31. Le Cesne A, Ouali M, Leahy MG, et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol*. 2014 Dec;25(12):2425-3.
32. Demetri GD et al: A randomized phase III study of trabectedin (T) or dacarbazine (D) for the treatment of patients (pts) with advanced liposarcoma (LPS) or leiomyosarcoma (LMS) *J Clin Oncol* 2016, 34: 786-793.
33. Seddon B, Whelan J, Strauss SJ. GeDDis: A prospective randomised controlled phase III trial of gemcitabine and docetaxel compared with doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcomas (EudraCT 2009-014907-29). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl: abstr. 10500).
34. Kawai A, Araki N, Sugiura H, et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(4):406-416.
35. Schoffski P, Chawla S, Maki EG, et al: Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2016, 387,10028,1629-1637.
36. Tap WD, Jones LR, Van Tine BA et al: Olaparumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1 and randomised phase 2 trial. *Lancet* 2016, 388,10043, 488-497.

## 9.2 Gastrointestinální stromální tumor (GIST)

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) představují vzácné mezenchymální nádory GIT. 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 stanovit přítomnost mutací v genech pro tyrozinkinázové receptory KIT a PDGFRA, které jsou přítomny až u 90 % GIST.

V České republice jsou pro léčbu inoperabilního nebo metastatického onemocnění schváleny tři látky: imatinib (Glivec), sunitinib (Sutent) a regorafenib (Stivarga).

Léčba je soustředěna do vybraných center: Praha – FN Motol, Brno – Masarykův onkologický ústav, FN Olomouc, FN Hradec Králové, Nemocnice České Budějovice, FN Plzeň, Nemocnice Na Homolce, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze.

**Rozdělení do stadií****GIST žaludku**

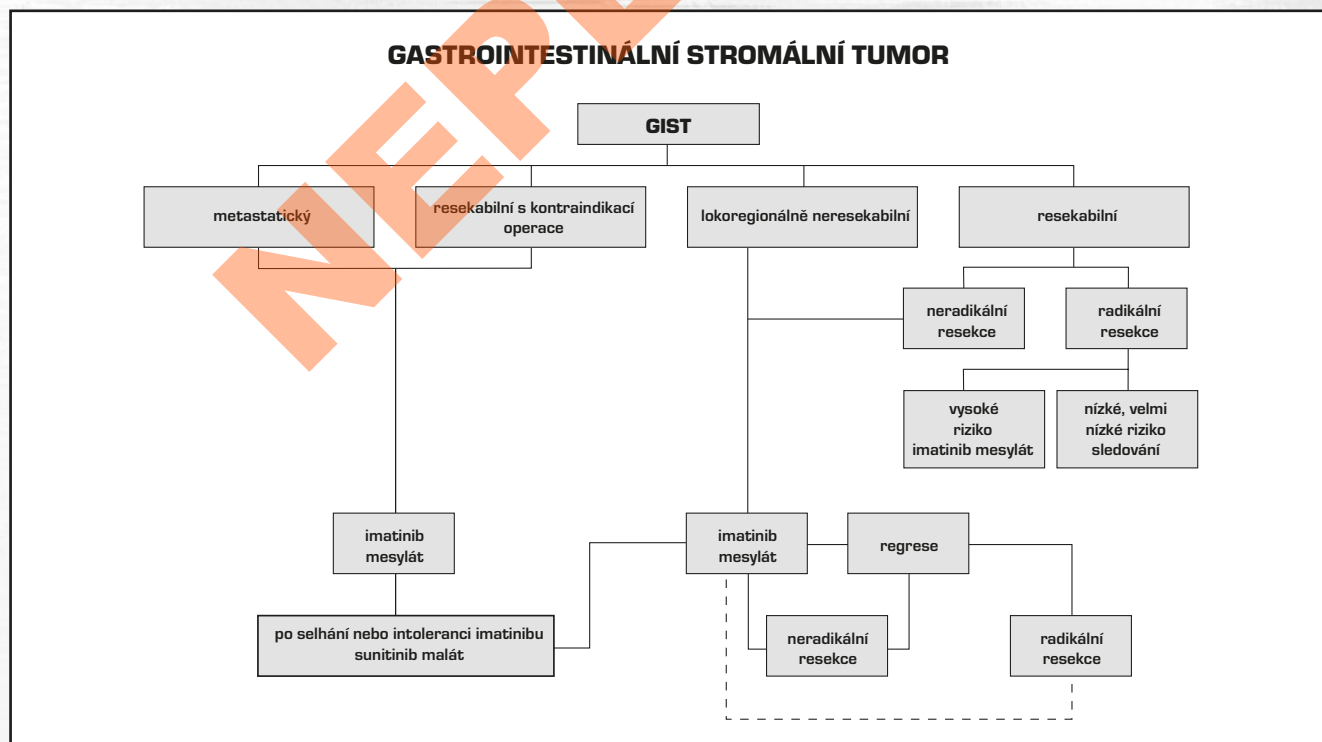
|              |             |             |    | Mitotický index |
|--------------|-------------|-------------|----|-----------------|
| Stadium IA   | T1, T2      | N0          | M0 | nízký           |
| Stadium IB   | T3          | N0          | M0 | nízký           |
| Stadium II   | T1, T2      | 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**

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

**Poznámka:**

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



**I. Imatinib 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 imatinibem,
  - po nekompletní resekci GIST po předchozí neoadjuvantní léčbě imatinibem,
  - u pacientů s lokalizovaným GIST, kde je pro komorbiditu vysoké riziko pooperační morbidity a mortality,
  - 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.

**II. Sunitinib je indikován:**

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

**III. Regorafenib\* je indikován:**

- k léčbě pacientů s GIST po selhání léčby imatinibem a sunitinibem pro neúčinnost nebo 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       |
| regorafenib* | 160            | p.o.          | 1.–21.                             | à 4 týdny       |

**O úhradě regorafenibu z prostředků veřejného zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2017 rozhodnuto.**

**9.3 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).

**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.

**RIZIKO NA ZÁKLADĚ VELIKOSTI NÁDORU, POČTU MITÓZ  
A LOKALIZACE NÁDORU**

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

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

Literatura:

1. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 620–625.
2. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626–632.
3. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet* 2004; 364: 1127–1134.
4. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1751–1757.
5. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1640 patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1247–1253.
6. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 942–949.
7. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3141–3147.
8. Raut CP, Posner M, Desai J et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2325–2331.
9. Wang D, Zhang Q, Blanke CD et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1074–1080.
10. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–1338.
11. George S, Blay JY, Casali PG et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1959–1968.
12. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK et al. on behalf of all GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 295–302.
13. Kang YK, Ryu MH, Yoo C et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14.

## 10. 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, psycholog) s dostatečnými zkušenostmi s léčbou těchto nádorů. Vhodné je zařazení těchto pacientů k léčbě v rámci probíhajících mezinárodních klinických studií (Praha, Brno). Protokoly pro léčbu konvenčního osteosarkomu a Ewingova sarkomu nelze na tomto místě zjednodušit, nutno vycházet z originálních textů protokolů klinických studií (zmněny pouze základní režimy).

### 10.1 Konvenční osteosarkom

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

2. linie – individuální přístup dle předlčení, PS (ifosfamid/etoposid, cyklofosfamid/etoposid, cyklofosfamid/topotekan, gemcitabin, gemcitabin/docetaxel, sorafenib, HD ifosfamid, ifosfamid/karboplatina/± etoposid, bisfosfonáty, aplikace radionuklidů).

#### EURAMOS, MAP:

|             | dávka (mg/m <sup>2</sup> )                                                  | způsob podání | den podání | opakování cyklu                      |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|--------------------------------------|
| doxorubicin | 37,5<br>(=75 mg/m <sup>2</sup> /sérii)                                      |               | 1., 2.     |                                      |
| cisplatina  | 60<br>(=120 mg/m <sup>2</sup> /sérii + G-CSF)                               |               | 1., 2.     |                                      |
| methotrexát | 12 g/m <sup>2</sup><br>(max. doporučená celková dávka<br>20 gramů/1 podání) |               | 21., 28.   | rescue leucovorinem<br>dle protokolu |

### 10.2 High grade pleomorfni kostní sarkomy (extrémně vzácné)

- neoadjuvantní chemoterapie – pouze v indikovaných případech na základě rozhodnutí multioborového týmu se záměrem provedení končetiinu šetřícího výkonu – doxorubicin, cisplatina,
- adjuvantní chemoterapie možná – doxorubicin, cisplatina,
- paliativní chemoterapie – režimy pro osteogenní sarkom.

### 10.3 Chondrosarkom

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

### 10.4 Nádory skupiny Ewingova sarkomu

- indukční chemoterapie – vinkristin, ifosfamid s mesnou, (cyklofosfamid), doxorubicin, etoposid („EWING 2008“, „Euro Ewing 2012“),
- konzolidační chemoterapie – složení dle histopatologické odezvy na předchozí chemoterapii a dalších faktorů dle protokolu (vinkristin, aktinomycin D, ifosfamid s mesnou, cyklofosfamid, busulfan/melfalan s auto PBSC pouze v indikovaných případech).

2. linie – individuální přístup (topotekan/cyklofosfamid, irinotekan/temozolomid, ifosfamid/etoposid, ifosfamid/karboplatina/etoposid, ifosfamid/platina, HD ifosfamid, docetaxel/gemcitabin, bisfosfonáty).

Topotekan, irinotekan, temozolomid, etoposid, gemcitabin, docetaxel, sorafenib nemají ke dni vydání MK v ČR úhradu pro dg. kostních sarkomů (vyjma úhrady některých z nich na základě Dohody mezi ČOS a ZP 111.

**EWING 2008:**

| režim             | dávka (mg/m <sup>2</sup> )      | způsob podání | den podání | opakování cyklu  |
|-------------------|---------------------------------|---------------|------------|------------------|
| <b>režim VIDE</b> |                                 |               |            |                  |
| vinkristin        | 1,5<br>(max. dávka 2 mg/podání) |               | 1.         |                  |
| ifosfamid         | 3 g/m <sup>2</sup> + mesna      |               | 1.–3.      |                  |
| doxorubicin       | 20                              |               | 1.–3.      |                  |
| etoposid          | 150                             |               | 1.–3.      | + G-CSF à 21 dnů |
| <b>režim VAI</b>  |                                 |               |            |                  |
| vinkristin        | 1,5<br>(max. dávka 2 mg/podání) |               | 1.         |                  |
| aktinomycin       | 0,75                            |               | 1.–2.      |                  |
| ifosfamid         | 3 g/m <sup>2</sup> + mesna      |               | 1.–2.      | à 21 dnů         |
| <b>režim VAC</b>  |                                 |               |            |                  |
| vinkristin        | 1,5<br>(max. dávka 2 mg/podání) |               | 1.         |                  |
| aktinomycin       | 0,75                            |               | 1.–2.      |                  |
| cyklofosfamid     | 1500 + mesna                    |               | 1.         | à 21 dnů         |

**10.5 Vybrané informace k preparátu mifamurtide\* (liposomální muramyl tripeptid):**

Tomuto přípravku byl přiznán statut „orphan drug“. MEPACT je indikován u pacientů ve věku od 2 do 30 let pro léčbu resekovatelného osteosarkomu vysokého stupně bez metastáz po makroskopicky kompletní chirurgické resekci v kombinaci s pooperační chemoterapií.

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.

Literatura:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bone Cancer, V. 2/2017, [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
2. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up, Ann Oncol, Sept 2014, /Supplement 3/, vii 113-123.
3. Marina M, Smeland S, Bielack SS. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016, Oct, 17(10):1396-1408.
4. Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, et al.: MAP plus maintenance pegylated interferon  $\alpha$ -2b (MAP-IFN) versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good response to preoperative MAP: First results of the EURAMOS. J Clin Oncol 2015;33:2279-2287.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Palmerini E, Jones RL, Marchesi E et al: Gemcitabin and docetaxel in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy. J Clin Oncol, 2014, 32(15), 10541.
9. Grignani G, Palmerini E, Dileo P et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. Ann Oncol. 2012, Feb, 23(2):508-516.
10. Palmerini E, Picci P, Marchesi E et al. High dose ifosfamide in metastatic high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal chemotherapy. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl. abstr. 10527).
11. Gill J et al. New targets and approaches in osteosarcoma. Pharmacology & Therapeutics 2013 Jan;137(1):89-99.
12. 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.
13. EWING 2008 treatment manual, <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00987636>.

14. 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.
15. 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.
16. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, et al. Temozolomid and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007. 48:132-139.
17. Van Maldegem AM, Bensin C, Rutkowski P et al. Etoposid and carbo-or cisplatin combination therapy in refractory or relapsed Ewing sarcoma, a large retrospective study. *Pediatr Blood Cancer*. 2015. 62(1): 40-44.
18. Magnan H, Goodbody CM, Riedel E et al. Ifosfamide dose-intensification for patients with metastatic Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2015. 62(4):594-597.
19. Euro Ewing 2012 treatment manual, <http://www.euroewing.eu/clinical-trials/ee2012-trial>.

NEPLATNÉ

## 11. ZHOUBNÉ NOVOTVARY KŮŽE (C43-44)

### 11.1 Zhoubný melanom kůže (C43)

#### 11.1.1 Adjuvantní léčba

V adjuvantní léčbě maligního melanomu se stále používá interferon alfa. Je nutné připustit hraniční benefit této léčby, patrný až na základě četných metaanalýz 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 poškozením 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       |

#### 11.1.2 Neoadjuvantní léčba

Neoadjuvantní chemo či imunoterapie u melanomu není indikována.

#### 11.1.3 Paliativní léčba

Standardem léčby pokročilého maligního melanomu je cílená léčba (vemurafenib, dabrafenib, trametinib a cobimetinib u nemocných s mutací genu BRAF V600) a moderní imunoterapie (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab). Na rozdíl od cytotoxické chemoterapie bylo v randomizovaných klinických studiích u těchto léků prokázáno prodloužení celkového přežití. Kombinace BRAF inhibitorů a MEK inhibitorů (dabrafenib + trametinib, vemurafenib + cobimetinib) je účinnější než monoterapie s BRAF inhibitory. Účinnost moderní imunoterapie je nezávislá na stavu mutace onkogenu BRAF. Protilátky proti PD-1 receptoru (nivolumab, pembrolizumab) prokázaly vyšší efektivitu a nižší toxicitu ve srovnání s ipilimumabem.

Extrakutánní melanomy patří mezi vzácné diagnózy. Nicméně dostupná data ukazují srovnatelnou účinnost moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory i u těchto nádorů a tyto léky by měly být u nemocných s metastatickými extrakutánními melanomy zvažovány podobně jako v případě metastatického kožního melanomu.

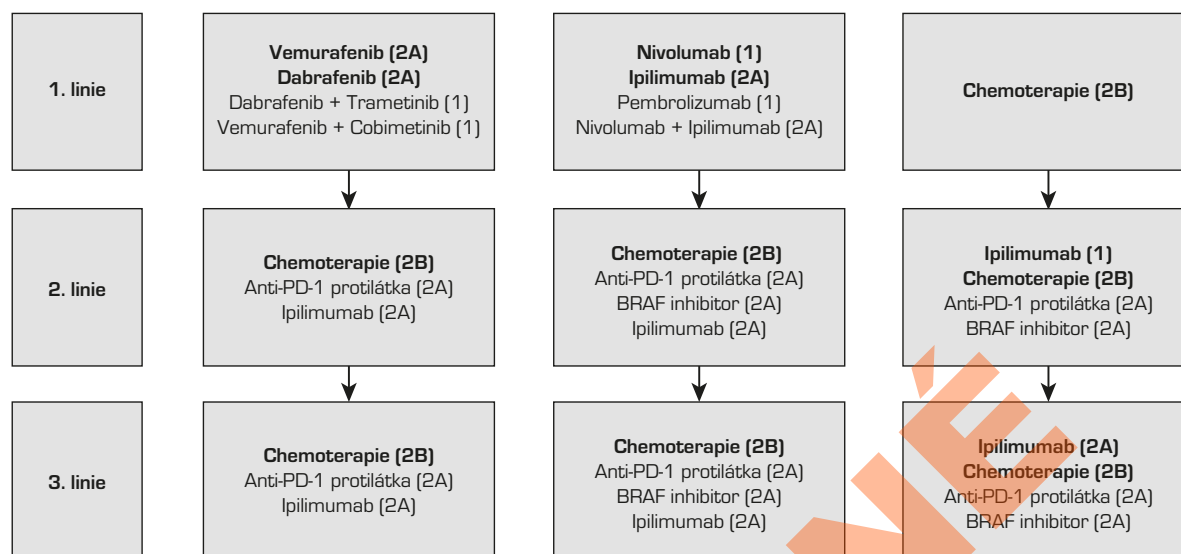
Pro dospělé pacienty s neresekovatelným melanomem s regionálními nebo vzdálenými metastázami (stadium IIIB, IIIC a IVM1a) bez poškození kostí, mozku, plic nebo jiného viscerálního poškození je v EU k intralezionální aplikaci (kožní, podkožní, uzlinové léze) registrován přípravek Imlygic (T-VEC); v ČR však zatím nemá stanovenou úhradu.

U pacientů, kteří nejsou vhodní k cílené léčbě a moderní imunoterapii (medicínské důvody, indikační omezení úhrady) 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.

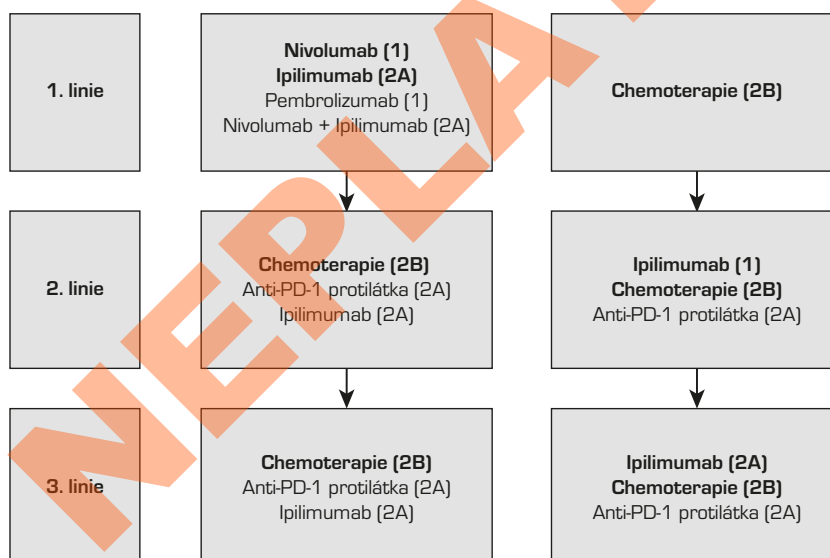
#### ČOS: Stupně evidence a doporučení

|           |                                                                                 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 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. |

### Léčebný algoritmus u pokročilého maligního melanomu s mutací genu BRAF V600 (inoperabilní stádium III a IV)



### Léčebný algoritmus u pokročilého maligního melanomu bez mutace genu BRAF V600 (inoperabilní stádium III a IV)



Preference cílené léčby s BRAF +/- MEK inhibitorem u agresivního, rychle progredujícího, symptomatického onemocnění. Kombinace BRAF a MEK inhibitoru je účinnější než monoterapie s BRAF inhibitorem (studie COMBI-d, COMBI-v, coBRIM – 1. linie léčby).

Anti-PD-1 protilátky (nivolumab, pembrolizumab) prokázaly vyšší účinnost a nižší toxicitu ve srovnání s ipilimumabem. Kombinace ipilimumab + nivolumab je účinnější než ipilimumab v monoterapii. Zatím nejsou definitivní data o celkovém přežití.

Chemoterapie je indikována v případech, kdy není vhodná cílená léčba nebo moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory (medicínské důvody, indikační omezení úhrady dle SÚKL).

Léky psané tučným písmem mají v dané indikaci k 1. 3. 2017 v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.

Ostatní léky a jejich kombinace nemají stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění nebo je indikace mimo pravidla úhrady dle SÚKL (léčba je možná jen se souhlasem revizního lékaře).

V případné sekvenci moderních léků nelze použít léky zaměřené na stejnou cílovou strukturu.

## Příklady léčebných paliativních schémat

|                                             | dávka mg/m <sup>2</sup> | den aplikace        | opakování cyklu    |
|---------------------------------------------|-------------------------|---------------------|--------------------|
| <b>*ipilimumab</b>                          |                         |                     |                    |
| ipilimumab                                  | 3 mg/kg i.v. inf.       | 1.                  | à 3 týdny, 4x      |
| <b>*nivolumab</b>                           |                         |                     |                    |
| nivolumab                                   | 3 mg/kg i.v. inf.       | 1.                  | à 2 týdny dogrese  |
| <b>**pembrolizumab</b>                      |                         |                     |                    |
| pembrolizumab                               | 2 mg/kg i.v. inf.       | 1.                  | à 3 týdny dogrese  |
| <b>** ipilimumab + nivolumab</b>            |                         |                     |                    |
| ipilimumab                                  | 3 mg/kg i.v. inf.       | 1.                  | à 3 týdny, 4x      |
| nivolumab                                   | 1 mg/kg i.v. inf.       | 1.                  | à 3 týdny, 4x      |
| poté                                        |                         |                     |                    |
| nivolumab                                   | 3 mg/kg i.v. inf.       | 1.                  | à 2 týdny dogrese  |
| <b>*vemurafenib</b>                         |                         |                     |                    |
| vemurafenib                                 | 960 mg p.o.             | 2x denně            | denně dogrese      |
| <b>*dabrafenib</b>                          |                         |                     |                    |
| dabrafenib                                  | 150 mg p.o.             | 2x denně            | denně dogrese      |
| <b>**trametinib</b>                         |                         |                     |                    |
| trametinib                                  | 2 mg p.o.               | 1x denně            | denně dogrese      |
| <b>**dabrafenib + trametinib</b>            |                         |                     |                    |
| dabrafenib                                  | 150 mg p.o.             | 2x denně            | denně dogrese      |
| trametinib                                  | 2 mg p.o.               | 1x denně            | denně dogrese      |
| <b>**vemurafenib + cobimetinib</b>          |                         |                     |                    |
| vemurafenib                                 | 960 mg p.o.             | 2x denně            | denně dogrese      |
| cobimetinib                                 | 60 mg p.o.              | 1x denně den 1.–21. | à 4 týdny, dogrese |
| <b>Vysokodávkovaný dakarbazin (HD DTIC)</b> |                         |                     |                    |
| DTIC                                        | 1000                    | 1.                  | à 3 týdny          |
| <b>CVD</b>                                  |                         |                     |                    |
| DDP                                         | 20                      | 1.–4.               |                    |
| VBL                                         | 1,5                     | 1.–4.               |                    |
| DTIC                                        | 800                     | 1.                  | à 3 týdny          |
| <b>BOLD</b>                                 |                         |                     |                    |
| BLM                                         | 15 mg/den               | 1., 4.              |                    |
| VCR                                         | 1,5 mg/den              | 1., 5.              |                    |
| CCNU                                        | 80                      | 1.                  |                    |
| DTIC                                        | 200                     | 1.–5.               | à 4 týdny          |

|                   | dávka mg/m <sup>2</sup> | den aplikace | opakování cyklu                                                             |
|-------------------|-------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>fotemustin</b> |                         |              |                                                                             |
| fotemustin        | 100                     | 1., 8., 15.  | 4–5 týdnů interval<br>bez terapie s následnou<br>udržovací fází den 1., 22. |

**\*Omezení úhrady ze zdravotního pojištění dle SÚKL k 1. 3. 2017.**

**\*\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2017 rozhodnuto.**

#### Literatura:

- 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.
- Eggermont AM, Suciu S, Testori A, et al. Ulceration of primary melanoma and responsiveness to adjuvant interferon therapy: Analysis of the adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991 in 2,644 patients. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl 15):9007.
- Serrone L, Zeuli M, Segà FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015; 372(4): 320-330.
- Weber J, Minor DR, D'Angelo S et al. A phase 3 randomized, open-label study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus investigator's choice chemotherapy (ICC) in patients with advanced melanoma after prior anti-CTLA-4 therapy. ESMO 2014 abstract #LBA3\_PR, presented Monday 29 September 2014.
- Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2521-2532.
- Ribas A, Puzanov I, Dummer R et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015; (June 24, 2015.) [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00083-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00083-2).
- Puzanov I, Dummer R, Schachter J et al. Efficacy based on tumor PD-L1 expression in KEYNOTE-002, a randomized comparison of pembrolizumab (pembro; MK-3475) versus chemotherapy in patients (pts) with ipilimumab-refractory (IPI-R) advanced melanoma (MEL). *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl; abstr 3012).
- Souhrn údajů o přípravku (SPC) Yervoy, Opdivo, Keytruda, Zelboraf, Tafinlar, Mekinist a Cotellic.
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371(20): 1877-1888.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372(1): 30-39.
- Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371(20): 1867-1876.
- Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, et al. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. *Ann Oncol* 2016; 27:1940.
- Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:375.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373:23.
- Larkin J, Lao CD, Urba WJ, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2015; 1:433.
- Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; 33:1191.
- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33:1889.
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2006.
- Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1558.
- Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:943.
- Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(25):2780-8.

### 11.2. Pokročilý bazocelulární karcinom (C44)

U pacientů s lokálně pokročilým bazocelulárním karcinomem, který není vhodný k chirurgické léčbě nebo radioterapii, nebo pokud je chirurgická léčba nebo radioterapie kontraindikována a u pacientů se symptomatickým metastazujícím bazocelulárním karcinomem můžeme zvážit cílenou léčbu s vismodegibem\*. Doporučená dávka je jedna 150 mg tobolka jednou denně, léčba probíhá do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

**\*Omezení úhrady ze zdravotního pojištění dle SUKL k 1. 3. 2017.**

#### 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.

NEPLATNÉ

## 12. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PRSU (C50)

### 12.1 Karcinom prsu in situ

#### 12.1.1 Duktální karcinoma in situ (DCIS)

##### Léčebné možnosti DCIS

Chemoterapie se nepoužívá, pouze v indikovaných případech hormonoterapie tamoxifenem.

#### 12.1.2 Lobulární karcinoma in situ (LCIS)

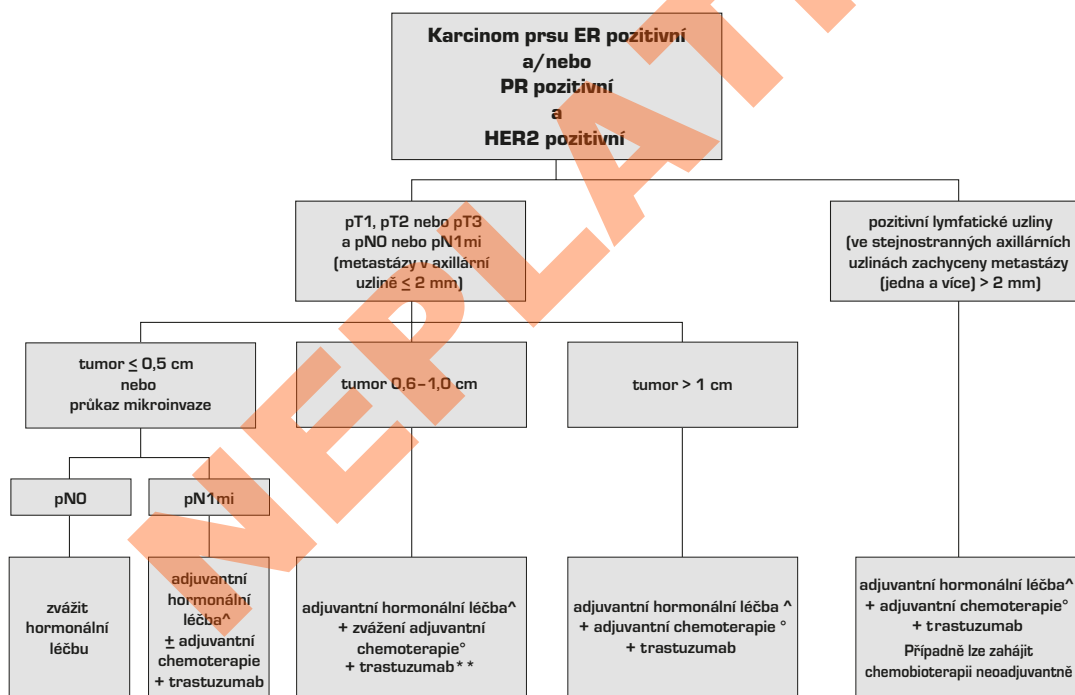
##### Léčebné možnosti LCIS

Chemoterapie se nepoužívá, pouze v indikovaných případech hormonoterapie tamoxifenem.

### 12.2 Invazivní karcinom

#### 12.2.1 Stadium I (T1 N0 M0), II (T0-3 N1 M0), IIIA (T0-3 N1-2 M0), IIIB (T4, N0-2, M0; T1-4, N3, M0)

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



##### POZNÁMKY:

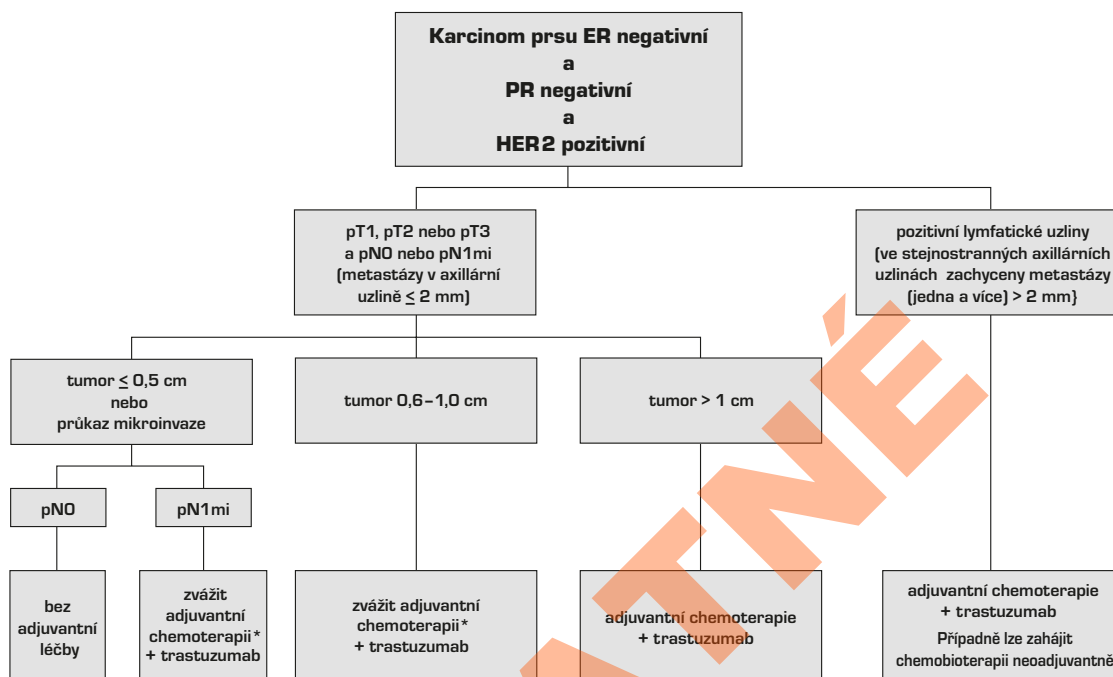
^ Principy adjuvantní hormonální léčby přináší samostatné schéma.

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

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

\*\* viz kapitola 12.2.1.3

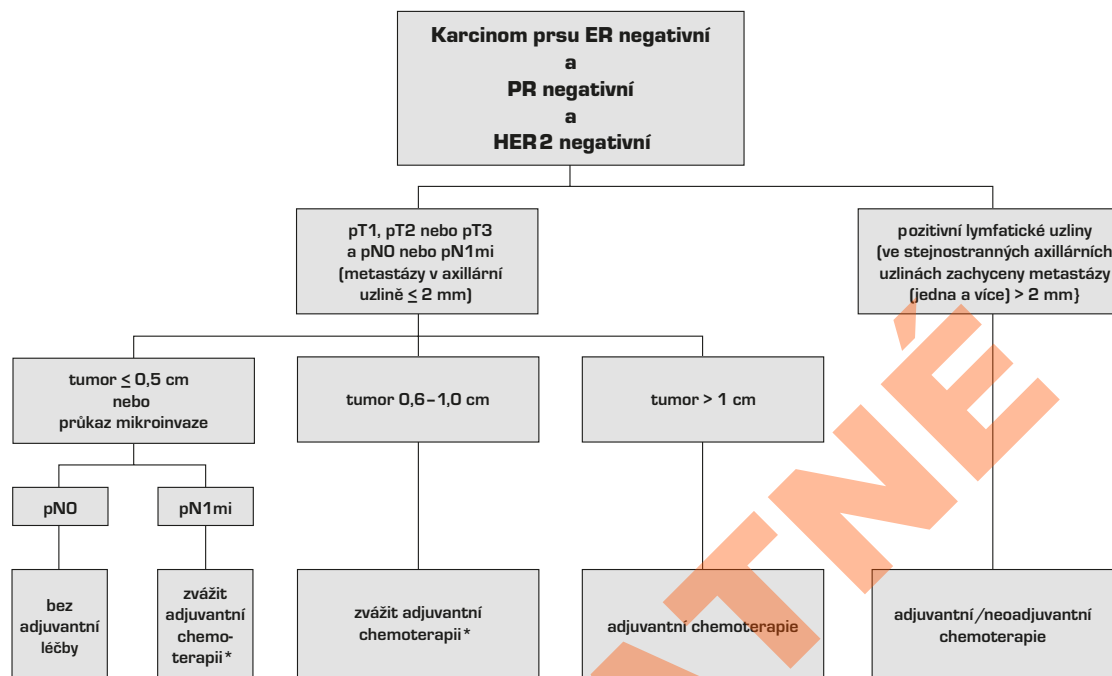
**ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU  
POZITIVNÍ EXPRESÍ HER2 RECEPTORU A NEGATIVNÍ EXPRESÍ  
ESTROGENOVÉHO A PROGESTERONOVÉHO RECEPTORU**



## POZNÁMKY:

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

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



## POZNÁMKY:

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

### 12.2.1.1 Adjuvantní hormonální léčba

**Pre nebo perimenopauzální pacientky by měly být léčeny dle současných doporučení ESMO/ASCO a St. Gallen 2015:**

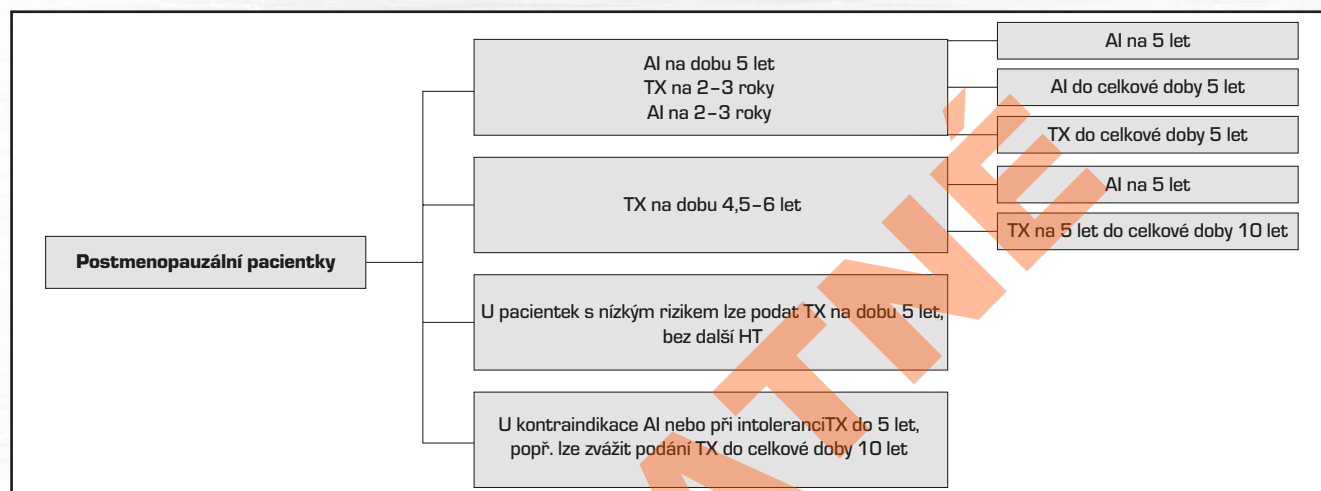
- Doba podávání hormonální terapie 5–10 let.
- Iničiální terapie tamoxifenem po dobu 5 let.
- Po 5 letech dále zvažovat terapii u pacientek s vyšším rizikem:
  - v případě nejasného menopauzálního stavu, popř. kdy ho nelze zjistit – terapie Tamoxifenem do celkové doby 10 let,
  - v případě menopauzy Tamoxifen do celkové doby 10 let nebo switch na inhibitor aromatázy – doba podávání 5 let, celková doba hormonální terapie 10 let.
- Přidání adjuvantní ovariální suprese (pomocí LH-RH analog) k chemoterapii lze nabídnout mladým pacientkám do věku 35 let s vysokým rizikem recidivy onemocnění nebo pacientkám, které zůstávají premenopauzální po dokončení adjuvantní chemoterapie a lze u nich očekávat benefit hormonální léčby. Ovariální supresi je vhodné kombinovat s tamoxifenem, u pacientek s vysokým rizikem recidivy onemocnění lze zvážit kombinaci se steroidním inhibitorem aromatázy – exemestanem – data z klinické studie SOFT.
- Optimální doba podávání LH-RH analog není známa. Dle St. Gallen doporučení 5 let, dle studie SOFT 5 let, dle studie ABCSG-12 3 roky
- V případě, že je OA indikována – měl by být použit goserelin 3,6 mg sc. 1× za 28 dní (ASCO guidelines 2011). Je nutno mít na paměti, že u 5 % pacientek LH-RH analoga nejsou účinná.
- Při terapii LH-RH analogy i při terapii s TX je vhodná pravidelná monitorace kostní hustoty.
- Prezervace ovariální funkce – po dobu podávání neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie lze pacientkám se SR negativními nádory nabídnout LH-RH analoga – studie POEM. Další možností je prezervace oocytů (po domluvě s pacientkou konzultace IVF centra).

### Postmenopauzální pacientky:

Doba podávání hormonální terapie 5–10 let u pacientek se středním a vyšším rizikem.

- pacientkám je možno nabídnout jednu z následujících léčebných možností:
  - tamoxifen na dobu 5 nebo 10 let,
  - inhibitor aromatáz na dobu 5 let,
  - tamoxifen úvodních 5 let s následným switchem na inhibitor aromatázy na dalších 5 let. Celková doba podávání HT je 10 let,
  - tamoxifen na dobu 2–3 let s následným switchem na inhibitor aromatázy na dobu 5 let. Celková doba podávání HT 7–8 let.

Pravidelné vyšetření kostní denzity a podpůrná medikace calciovými 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.



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+<br>a/anebogR+                 | ER- a PR-                                 | ER+<br>a/nebo PR+                   | ER- a PR-                               | –     |
| <b>HER2</b>         | HER2 -                            | HER2+                                     | HER2 -                              | HER2+                                   | –     |
| <b>Věk</b>          | ≥ 35 let                          | < 35 let                                  | –                                   | –                                       | –     |

### 12.2.1.2 Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie dle závěrů ze St. Gallen 2015 by měla být zvažována u triple negativních nádorů u HER2 pozitivních nádorů a u nádorů luminálního typu, které jsou specifikovány níže.

A – u nádorů luminal A imunofenotypu je jednoznačně doporučována u 4 a více pozitivních axilárních uzlin. Dle závěrů z oxfordských analýz lze pacientkám nabídnout režimy jako AC, popř. CMF, není nezbytné použít obojí – antracyklin a taxan.

B – u nádorů luminal B imunofenotypu není podání CHT nezbytné u všech pacientek. U pacientek s malým rozsahem onemocnění lze podat pouze 4 série chemoterapie. Přidání taxanů by mělo být zvažováno u více extenzivního onemocnění.

Pro získání dalších prognostických a prediktivních informací pro rozhodování o léčbě u pacientek s časným SR pozitivním karcinomem prsu, kde není jasný benefit chemoterapie, lze využít genomické vyšetření Oncotype DX (vyšetření 21 genů, výsledkem je stanovení recurrence score, kód 99959), vázáno na KOC, 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 mikrometastázy v uzlině).

Před vyšetřením je nutné 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.

Další informace o prognóze onemocnění u pacientek se SR pozitivním karcinomem prsu můžeme získat pomocí multigenových testů jako MammaPrint, Prosigna a Endopredikt (v ČR není úhrada).

C – u triple negativních nádorů by měla být adjuvantní chemoterapie založena na antracyklinech a taxanech.

D – Her2 pozitivní tumory – viz kapitola adjuvantní biologická léčba.

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 použití 6 cyklů FEC100 u pacientek s N0 postižením (NSABP B36). 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 (4× TC) lze použít jako alternativu režimu 4× 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, cyklofosamid 4×, paklitaxel 4× à 21 dní, lépe paklitaxel weekly 12×), v kombinaci AC-D (ADM, CFA 4×, následně docetaxel 4× vše à 21 dní), TAC (docetaxel, doxorubicin, cyklofosamid 6×), 4× TC (docetaxel, cyklofosamid), v režimu 4× FEC 100 → paklitaxel weekly 100 mg/m<sup>2</sup> 8× nebo v režimu – 3× FEC 100 a 3× docetaxel (PACS 01).

### 12.2.1.3 Adjuvantní biologická léčba

Trastuzumab je možné použít pouze u pacientek s prokázanou overexpresí nebo amplifikací HER2 (viz 12.3.1 a léčebná schémata). Nutné je sledovat kardiální funkce dle doporučení „Cardiac Guidelines Consensus Committee“.

U klinického stádia 2 a více by měla podána adjuvantní léčba založená na antracyklinech a taxanech v kombinaci s trastuzumabem. Upřednostňuje se konkomitantní podání trastuzumabu s taxanem. U nádorů nízkého rizika (pT1a, pT1b, popř. pT1c) je akceptovatelné podání kombinace trastuzumab a paklitaxel (po domluvě s revizním lékařem), trastuzumab lze podat v i.v. nebo s.c. formě. Délka podávání trastuzumabu v adjuvanci je 12 měsíců.

Tab. 2: Systémová léčba podle subtypů (podle závěrů St Gallen 2015)

| Subtyp                         | Léčba                           | Poznámky                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| „Luminal A“                    | Samotná HT                      | CHT zvážit 4 uzliny a více, T3, G3                                                                                                                                                               |
| „Luminal B (HER2 negat)“       | HT ± CHT<br>u většiny pacientek | Zvážit podle positivity receptorů a rizika relapsu (při nízké hodnotě ER/PR, vysoké hodnotě Ki-67, větším postižení axilárních uzlin grade 3 tumoru, T3 a při extenzivní lymfovaskulární invazi) |
| „Luminal B (HER2 pozitivní)“   | CHT + anti-HER2 + HT            | Vynechání CHT je možno u pT1a nádoru                                                                                                                                                             |
| „HER2 pozitivní (non luminal)“ | CHT + antiHER 2                 | Pacientky pT1aN0 mohou být pouze sledované                                                                                                                                                       |
| „Triple negativní (ductal)“    | CHT                             | Chemoterapie založena na antracyklinech a/eventuelně taxanech                                                                                                                                    |

CHT – chemoterapie

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

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

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

**Tab. 3: Adjuvantní terapeutické režimy pro klinická stadia I-IIIB HER2 negativní**

|                                                                                       | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den    | opakování cyklu                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|--------|---------------------------------------------------|
| <b>CMF</b>                                                                            |                            |               |        |                                                   |
| cyklofosamid                                                                          | 600                        | i.v.          | 1., 8. | à 4 týdny                                         |
| metotrexát                                                                            | 40                         | i.v.          | 1., 8. |                                                   |
| fluorouracil                                                                          | 600                        | i.v.          | 1., 8. |                                                   |
| <b>AC (Fisher)</b>                                                                    |                            |               |        |                                                   |
| doxorubicin                                                                           | 60                         | i.v.          | 1.     | à 3 týdny                                         |
| cyklofosamid                                                                          | 600                        | i.v.          | 1.     |                                                   |
| <b>FEC</b>                                                                            |                            |               |        |                                                   |
| fluorouracil                                                                          | 500                        | i.v.          | 1.     | à 3 týdny, celkem 6x                              |
| epirubicin                                                                            | 100                        | i.v.          | 1.     |                                                   |
| cyklofosamid                                                                          | 500                        | i.v.          | 1.     |                                                   |
| <b>TC</b>                                                                             |                            |               |        |                                                   |
| docetaxel                                                                             | 75                         | i.v.          | 1.     | à 3 týdny, celkem 4x                              |
| CFA                                                                                   | 600                        | i.v.          | 1.     |                                                   |
| <b>Dose dense AC/paklitaxel (Citron)</b>                                              |                            |               |        |                                                   |
| doxorubicin                                                                           | 60                         | i.v.          | 1.     | à 2 týdny<br>podat celkem 4 série                 |
| cyklofosamid                                                                          | 600                        | i.v.          | 1.     |                                                   |
| paklitaxel*                                                                           | 175                        | i.v.          | 1.     |                                                   |
| filgrastim                                                                            | 5 µ/kg                     |               | 3.–10. | à 2 týdny<br>podat celkem 4 série                 |
| <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.     | à 3 týdny, podat 4 série<br>následně<br>týdně 12x |
| CFA                                                                                   | 600                        | i.v.          | 1.     |                                                   |
| paklitaxel weekly                                                                     | 80                         | i.v.          |        |                                                   |
| <b>TAC (Nabholtz 2002)</b>                                                            |                            |               |        |                                                   |
| docetaxel                                                                             | 75                         | i.v.          | 1.     | à 3 týdny, celkem 6x                              |
| doxorubicin                                                                           | 50                         | i.v.          | 1.     |                                                   |
| cyklofosamid                                                                          | 500                        | i.v.          | 1.     |                                                   |

|                                 | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den | opakování cyklu               |
|---------------------------------|----------------------------|---------------|-----|-------------------------------|
| <b>AC/docetaxel</b> (Minckwitz) |                            |               |     |                               |
| doxorubicin                     | 60                         | i.v.          | 1.  |                               |
| cyklofosamid                    | 600                        | i.v.          | 1.  | à 3 týdny, celkem 4x následně |
| docetaxel                       | 100                        | i.v.          | 1.  | à 3 týdny, celkem 4x          |
| <b>FEC/docetaxel</b> (PACS 01)  |                            |               |     |                               |
| fluorouracil                    | 500                        | i.v.          | 1.  |                               |
| epirubicin                      | 100                        | i.v.          | 1.  |                               |
| cyklofosamid                    | 500                        | i.v.          | 1.  | à 3 týdny × 3 následně        |
| docetaxel                       | 100                        | i.v.          | 1.  | à 3 týdny × 3                 |
| <b>FEC/paklitaxel weekly</b>    |                            |               |     |                               |
| fluorouracil                    | 600                        | i.v.          | 1.  |                               |
| epirubicin                      | 90                         | i.v.          | 1.  |                               |
| cyklofosamid                    | 600                        | i.v.          | 1.  | à 3 týdny × 4                 |
| paklitaxel                      | 100                        | i.v.          |     | weekly – 8x                   |

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

|                                                                                                                                                                                                                                     | dávka (mg/m <sup>2</sup> )           | způsob podání   | den      | opakování cyklu               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------|----------|-------------------------------|
| <b>trastuzumab</b>                                                                                                                                                                                                                  | 8 mg/kg                              | i.v.            |          |                               |
|                                                                                                                                                                                                                                     | nasycovací dávka                     |                 |          |                               |
|                                                                                                                                                                                                                                     | následovaná udržovací dávkou 6 mg/kg |                 | à 21 dní | po dobu 52 týdnů              |
| trastuzumab                                                                                                                                                                                                                         |                                      | sc.             |          |                               |
| trastuzumab                                                                                                                                                                                                                         | 600 mg                               | t.d. sc.        | 1.       | à 3 týdny                     |
| <b>AC/paklitaxel + H</b>                                                                                                                                                                                                            |                                      |                 |          |                               |
| doxorubicin                                                                                                                                                                                                                         | 60                                   | i.v.            | 1.       |                               |
| cyklofosamid                                                                                                                                                                                                                        | 600                                  | i.v.            | 1.       | à 3 týdny podat 4 série, poté |
| paklitaxel                                                                                                                                                                                                                          | 80                                   | i.v. inf. 1 hod | 1.       | týdně 12x                     |
| <i><b>Trastuzumab</b> týdně nebo á 3 týdny po dobu podávání paklitaxelu, následně trastuzumab á 3 týdny po dobu 40 týdnů (celkem 52 týdnů). Adekvátní i.v. podání je s.c. podání v dávce 600mg á 3 týdny, bez nasycovací dávky.</i> |                                      |                 |          |                               |
| <b>AC/paklitaxel + H</b>                                                                                                                                                                                                            |                                      |                 |          |                               |
| doxorubicin                                                                                                                                                                                                                         | 60                                   | i.v.            | 1.       |                               |
| cyklofosamid                                                                                                                                                                                                                        | 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> à 3 týdny v kombinaci s paklitaxelem, následně v monoterapii à 3 týdny po dobu 40 týdnů (celkem 52 týdnů). S.c. podání je adekvátní i.v. podání.</i>                                                          |                                      |                 |          |                               |

|                                                                                                                                                                        | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání   | den | opakování cyklu                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------|-----|---------------------------------|
| <b>AC/docetaxel + H</b>                                                                                                                                                |                            |                 |     |                                 |
| doxorubicin                                                                                                                                                            | 60                         | i.v.            | 1.  |                                 |
| cyklofosfamid                                                                                                                                                          | 600                        | i.v.            | 1.  | à 3 týdny podat<br>4 série poté |
| docetaxel                                                                                                                                                              | 100                        | i.v. inf. 1 hod | 1.  | celkem 4x à 3 týdny             |
| <b>Trastuzumab</b> à 3 týdny v kombinaci s paklitaxelem, následně v monoterapii à 3 týdny po dobu 40 týdnů (celkem 52 týdnů).<br>S.c. podání je adekvátní i.v. podání. |                            |                 |     |                                 |

|                                                                                                                                                                        |      |      |    |                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|----|------------------------|
| <b>Docetaxel/Karboplatina+H</b>                                                                                                                                        |      |      |    |                        |
| docetaxel                                                                                                                                                              | 75   | i.v. | 1. |                        |
| karboplatina                                                                                                                                                           | AUC6 | i.v. | 1. | à 3 týdny<br>celkem 6x |
| <b>Trastuzumab</b> à 3 týdny v kombinaci s chemoterapií, následně v monoterapii à 3 týdny po dobu 40 týdnů (celkem 52 týdnů).<br>S.c. podání je adekvátní i.v. podání. |      |      |    |                        |

#### 12.2.1.4 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).

Podáním neoadjuvantní CHT lze:

- umožnit provedení parciálního operačního výkonu,
- dosažení operability původně inoperabilního nálezu,
- získání důležitých prognostických informací dle efektivity neoadjuvantní léčby,
- poskytnutí času pro genetické testování,
- možné naplánování rekonstrukční operace,
- redukce rozsahu operačního výkonu v axile (při původní N+ při regresi nálezu provedení pouze SNB místo disekce axily).

Chemoterapie by měla být založena na sekvenčním podání antracyklinu a taxanů. U pacientek s triple negativním karcinomem prsu, hlavně u pacientek s mutací BRCA1, lze zvážit režim založený na bázi platiny (po diskuzi s pacientkou). Doporučuje se podat nejméně 6 cyklů chemoterapie v rozmezí 4 až 6 měsíců. Veškerá plánovaná chemoterapie by měla být podána před operací. Optimální doba zhodnocení léčebné odpovědi je za 6–9 týdnů od zahájení léčby. Při podání antracyklinu s trastuzumabem se preferuje sekvenční podání (stejný benefit, nižší riziko kardiotoxicity). Duální anti-HER2 terapie má registraci, ale není úhrada. 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 nízkým Ki67). Doporučena doba podávání je 6–8 měsíců, preferovány jsou inhibitory aromatáz. 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,<br>podat 4 série   |
| docetaxel                          | 100                        | inf. 1 hod.   | 1.  | à 3 týdny,<br>podat celkem 4x |

|                                                                               | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den         | opakování cyklu                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|-------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>AT</b>                                                                     |                            |               |             |                                                                        |
| doxorubicin                                                                   | 50                         | i.v.          | 1.          | à 3 týdny                                                              |
| paklitaxel                                                                    | 175                        | inf. 3 hod.   | 1.          |                                                                        |
| <b>TAC</b>                                                                    |                            |               |             |                                                                        |
| podává se 6×, dávka standardní jako v adjuvanci                               |                            |               |             |                                                                        |
| <b>AC/paklitaxel weekly</b>                                                   |                            |               |             |                                                                        |
| ADM                                                                           | 60                         | i.v.          | 1.          | à 3 týdny, podat 4 série<br>následně<br>týdně 12×                      |
| CFA                                                                           | 600                        | i.v.          | 1.          |                                                                        |
| paklitaxel weekly                                                             | 80                         | i.v.          |             |                                                                        |
| <b>Dose dense AC/paklitaxel (Citron)</b>                                      |                            |               |             |                                                                        |
| doxorubicin                                                                   | 60                         | i.v.          | 1.          | à 2 týdny<br>podat celkem 4 série<br>à 2 týdny<br>podat celkem 4 série |
| cyklofosfamid                                                                 | 600                        | i.v.          | 1.          |                                                                        |
| paklitaxel                                                                    | 175                        | i.v.          | 1.          |                                                                        |
| filgrastim                                                                    | 5 µ/kg                     |               | 3.–10.      |                                                                        |
| Možná je varianta podání paklitaxelu weekly v dávce 80 mg/m <sup>2</sup> 12×. |                            |               |             |                                                                        |
| <b>DDP</b>                                                                    |                            |               |             |                                                                        |
| cisplatina                                                                    | 75                         | i.v.          | 1.          | à 3 týdny<br>podat celkem 3–4×                                         |
| <b>CBDCA/paklitaxel</b>                                                       |                            |               |             |                                                                        |
| karboplatina                                                                  | AUC6                       | i.v.          | 1.          | à 3 týdny<br>podat celkem 3–4×                                         |
| paklitaxel                                                                    | 80                         | i.v.          | 1., 8., 15. |                                                                        |
| <b>EC</b>                                                                     |                            |               |             |                                                                        |
| epirubicin                                                                    | 100                        | i.v.          | 1.          | à 3 týdny<br>podat celkem 3–4×                                         |
| cyklofosfamid                                                                 | 830                        | i.v.          | 1.          |                                                                        |
| <b>Režimy s trastuzumabem:</b>                                                |                            |               |             |                                                                        |
| <b>paklitaxel/FEC75/trastuzumab</b>                                           |                            |               |             |                                                                        |
| paklitaxel                                                                    | 225                        | inf. 3 hod.   | 1.          | à 3 týdny,<br>podat celkem 4×                                          |
| 5-fluorouracil                                                                | 500                        | i.v.          | 1.          |                                                                        |
| epirubicin                                                                    | 75                         | i.v.          | 1.          | à 3 týdny,<br>podat celkem 4×                                          |
| cyklofosfamid                                                                 | 500                        | i.v.          | 1.          |                                                                        |
| Trastuzumab à 3 týdny současně po celou dobu chemoterapie – schéma viz výše.  |                            |               |             |                                                                        |

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

**CMF**

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

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

**AC/paklitaxel + trastuzumab**

|               |     |                 |               |                    |
|---------------|-----|-----------------|---------------|--------------------|
| 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,<br>12 týdnů |

*Trastuzumab týdně po dobu podávání paklitaxelu, nasycovací dávka 4 mg/kg v 90 minutové infuzi, dále udržovací dávka 2 mg/kg v 60 minutové infuzi, při dobré toleranci 30 minutová infuze 12 týdnů. Lze užít i s. c. formu à 3 týdny v dávce 600 mg.*

**AC/paklitaxel + trastuzumab + pertuzumab\***

|               |         |      |                              |                             |
|---------------|---------|------|------------------------------|-----------------------------|
| doxorubicin   | 60      | i.v. | 1.                           |                             |
| cyklofosfamid | 600     | i.v. | 1.                           | à 3 týdny,<br>podat 4 série |
| pertuzumab    | 840     | i.v. | D1,<br>následně 420 i.v.     | à 3 týdny                   |
| trastuzumab   | 8 mg/kg | i.v. | D1,<br>následně 6 mg/kg i.v. | à 3 týdny                   |
| paklitaxel    | 80      | i.v. | 1.                           | týdně<br>12 týdnů           |

*\*Pertuzumab nemá v dané indikaci k 1. 3. 2017 v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.*

**12.2.2 Stadium IV – metastatické onemocnění**

Možnosti systémové paliativní léčby:

**12.2.2.1 Léky ovlivňující metabolismus kosti (BMA – bone modifying agents)**

- bisfosfonáty (kloдрonát, ibandronát, zoledronát, pamidronát),
- monoklonální protilátky denosumab, jehož podání je superiorní.

Indikovány při zjištění osteolytických, osteoblastických nebo smíšených metastáz do kostí (dg. dle radiologických metod – RTG, CT, MRI).

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 1x za 3–4 týdny a dále pokračovat v podávání po 3 měsících. Indikace, způsob podání, dávka, viz kapitola 27 – Farmakoterapie kostní nádorové nemoci.

### 12.2.2.2 Hormonoterapie při expresi steroidních receptorů

HT by měla být zvažována u všech pacientek, 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: Preferovanou iniciační hormonální terapií u postmenopauzálních pacientek, které jsou k hormonální terapii vhodné, je NSAí nebo tamoxifen. V dalších liniích paliativní hormonoterapie je možno u vhodných pacientek použít steroidní inhibitor aromatázy, fulvestrant, kombinaci everolimus + exemestan, megestrol acetát.

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

V rámci léčby metastatického karcinomu prsu lze v indikovaných případech zvážit podání biologické (cílené) léčby v kombinaci s chemoterapií, hormonální terapií nebo v monoterapii. Těmito preparáty jsou trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, ado-trastuzumab emtansin (T-DM1), everolimus a bevacizumab. Anti-HER2 preparáty 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 nález.

Vyšetření exprese HER2 metodou IHC a/nebo vyšetření HER2 metodou ISH musí být nedílnou součástí panelu vyšetření u každé nemocné s nově diagnostikovaným karcinomem prsu. Podrobně viz. kapitola Prediktivní vyšetření solidních nádorů.

### Strategie léčby HER2 pozitivního karcinomu prsu (podle ASCO a ESMO doporučení)<sup>(59,60)</sup>

- Pacientky s HER2 pozitivním metastatickým karcinomem prsu by měly být v první linii léčby léčené kombinací založené na anti HER2 léčbě.
- Po selhání první linie anti HER2 léčby by měla být pacientce nabídnuta druhá linie anti HER2 léčby.
- Po selhání druhé linie anti HER2 léčby by pacientce měla být nabídnuta další linie anti HER2 léčby.
- Pacientkám by měla být v první linii léčby nabídnuta kombinace trastuzumab, pertuzumab a taxan, jako nejúčinnější kombinace.
- Po selhání první linie léčby by pacientkám měla být nabídnuta léčba trastuzumab emtansinem (t-DM1) ve druhé linii léčby.
- Pokud pacientka progreduje během adjuvantní léčby s trastuzumabem, součástí které je i taxan nebo do 6 měsíců po ukončení adjuvantní léčby trastuzumabem, může ji být nabídnuta léčba t-DM1, ne však kombinace s pertuzumabem.
- Pokud byla pacientka léčena jednou nebo více liniemi anti HER léčby, nebyla však léčena t-DM1, měla by jí být nabídnuta léčba t-DM1; pokud součástí předchozí léčby byl i lapatinib a pacientka jím byla léčena před datem 1. 3. 2015, lze v tomto případě zažádat RL o schválení této léčby t-DM1.
- Po selhání dvou linií anti HER2 léčby by pacientka měla být dále léčena anti HER2 léčbou; možné kombinace: kombinace lapatinib+ kapecitabin, lapatinib + trastuzumab (není úhrada), trastuzumab + chemoterapie (není úhrada).
- U pacientek s pozitivními hormonálními receptory a pozitivitou HER2 jsou léčebné možnosti: trastuzumab + chemoterapie, hormonální léčba + trastuzumab, samotná hormonální léčba u pacientů s komorbiditami a kontraindikací k anti-HER2 léčbě.
- U pacientek s pozitivními hormonálními receptory, které jsou léčené kombinací antiHER2 léčby a chemoterapie je vhodné po skončení anti HER2 léčby přidat hormonální léčbu po skončení chemoterapie.
- U pacientek SR- po vyčerpání anti-HER2 terapie dále chemoterapie samotná.

### 12.2.2.4 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 progresu onemocnění, ale s vyšším výskytem nežádoucích účinků. Má minimální vliv na celkové přežívání pacientek.

Kombinaci cytostatik je opodstatněné indikovat v situaci, kdy je potřeba rychle zredukovat rozsah onemocnění v důsledku výrazných klinických symptomů, popřípadě při 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, paklitaxel, 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 > 240 mg/m<sup>2</sup> nebo epirubicinu > 360 mg/m<sup>2</sup>, které podstoupily ozáření na oblast hrudníku, nebo mají prokázané kardiální onemocnění s ejekční frakcí levé komory ≤ 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, paklitaxel, 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)

**Režimy pro HER2 pozitivní metastatické onemocnění:**

|                                                                                                                        | dávka (mg/m <sup>2</sup> )                                         | způsob podání                                           | den    | opakování cyklu        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------|------------------------|
| <b>trastuzumab/NVLB</b>                                                                                                |                                                                    |                                                         |        |                        |
| vinorelbin                                                                                                             | 25                                                                 | i.v. krátká infuze                                      | 1., 8  |                        |
| trastuzumab                                                                                                            | první dávka<br>4 mg/kg<br>další dávky<br>2 mg/kg                   | i.v. infuze 90 minut<br>i.v. infuze 30 minut            | 1.     | à 1 týden              |
| <b>nebo</b>                                                                                                            |                                                                    |                                                         |        |                        |
| trastuzumab                                                                                                            | 8 mg/kg<br>další dávky<br>6 mg/kg<br>nebo<br>600 mg                | i.v. infuze 90 minut<br>i.v. infuze 30 minut<br>s.c.    | 1.     | à 3 týdny<br>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<br>6 mg/kg<br>nebo<br>600 mg                               | i.v. infuze 90 minut<br>i.v. infuze 30 minut<br>s.c.    | 1.     | à 3 týdny<br>à 3 týdny |
| <b>T-DM1 (Kadcyla)*</b>                                                                                                |                                                                    |                                                         |        |                        |
|                                                                                                                        | 3,6 mg/kg                                                          | i.v. infuze na 90 minut,<br>další lze podat již 30 min. | 1.     | à 3 týdny              |
| <i>*Kadcyla nemá k 1. 3. 2017 v dané indikaci v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.</i>                     |                                                                    |                                                         |        |                        |
| <b>trastuzumab/paklitaxel</b>                                                                                          |                                                                    |                                                         |        |                        |
| paklitaxel                                                                                                             | 80–90                                                              | i.v. infuze 60 minut                                    | 1.     |                        |
| trastuzumab                                                                                                            | první dávka<br>4 mg/kg<br>další dávky<br>2 mg/kg<br>nebo<br>600 mg | i.v. infuze 90 minut<br>i.v. infuze 30 minut<br>s.c.    | 1.     | à 1 týden<br>à 3 týdny |
| <i>Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut.</i> |                                                                    |                                                         |        |                        |

|                                                                                                                                  | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání                  | den    | opakování cyklu |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------|-----------------|
| <b>pertuzumab/trastuzumab/docetaxel**</b>                                                                                        |                            |                                |        |                 |
| trastuzumab                                                                                                                      | první dávka                |                                |        |                 |
|                                                                                                                                  | 8 mg/kg                    | i.v. infuze 90 minut           | 1.     |                 |
| pertuzumab                                                                                                                       | další dávky                |                                |        |                 |
|                                                                                                                                  | 6 mg/kg                    | i.v. infuze 30 minut           |        |                 |
| pertuzumab                                                                                                                       | první dávka                |                                |        |                 |
|                                                                                                                                  | 840 mg                     | i.v. infuze 60 minut           | 1.     |                 |
| *docetaxel                                                                                                                       | další dávky                |                                |        |                 |
|                                                                                                                                  | 420 mg                     | i.v. infuze 30 minut           |        |                 |
| *docetaxel                                                                                                                       | první dávky                |                                |        |                 |
|                                                                                                                                  | 75                         | i.v. infuze 60 minut           | 1.     | à 3 týdny       |
| *Při dobré toleranci podat docetaxel v dalším cyklu v dávce 100 mg/m <sup>2</sup> .                                              |                            |                                |        |                 |
| **Pertuzumab nemá v této indikaci k 1. 3. 2017 v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.                                  |                            |                                |        |                 |
| <b>pertuzumab/trastuzumab/paklitaxel*</b>                                                                                        |                            |                                |        |                 |
| trastuzumab                                                                                                                      | první dávka                |                                |        |                 |
|                                                                                                                                  | 8 mg/kg                    | i.v. infuze 90 minut           | 1.     |                 |
| pertuzumab                                                                                                                       | další dávky                |                                |        |                 |
|                                                                                                                                  | 6 mg/kg                    | i.v. infuze 30 minut á 3 týdny |        |                 |
| pertuzumab                                                                                                                       | první dávka                |                                |        |                 |
|                                                                                                                                  | 840 mg                     | i.v. infuze 60 minut           | 1.     |                 |
| paklitaxel                                                                                                                       | další dávky                |                                |        |                 |
|                                                                                                                                  | 420 mg                     | i.v. infuze 30 minut á 3 týdny |        |                 |
| paklitaxel 80mg i.v. infuze 60min. 1. á 1 týden                                                                                  |                            |                                |        |                 |
| Premedikace: 8 mg dexametazonu i.v. první 2 podání, potom redukce na 4 mg i.v. v případě, že se neobjeví hypersenzitivní reakce. |                            |                                |        |                 |
| *Pertuzumab nemá v této indikaci k 1. 3. 2017 v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.                                   |                            |                                |        |                 |
| <b>trastuzumab/inhibitor aromatázy</b>                                                                                           |                            |                                |        |                 |
| trastuzumab                                                                                                                      | první dávka                |                                |        |                 |
|                                                                                                                                  | 4 mg/kg                    | i.v. infuze 90 minut           |        |                 |
| trastuzumab                                                                                                                      | 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                |                                |        |                 |
| trastuzumab                                                                                                                      | 6 mg/kg                    | i.v. infuze 30 minut           |        | à 3 týdny       |
|                                                                                                                                  | nebo                       |                                |        |                 |
| trastuzumab                                                                                                                      | 600 mg                     | s.c.                           |        | à 3 týdny       |
| inhibitor aromatázy podle příslušné SPC                                                                                          |                            |                                |        |                 |
| Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut.                  |                            |                                |        |                 |
| <b>trastuzumab/kapecitabin</b>                                                                                                   |                            |                                |        |                 |
| trastuzumab                                                                                                                      | první dávka                |                                |        |                 |
|                                                                                                                                  | 8 mg/kg                    | i.v. infuze 90 minut           | 1.     |                 |
| kapecitabin                                                                                                                      | další dávky                |                                |        |                 |
|                                                                                                                                  | 6 mg/kg                    | i.v. infuze 30 minut           |        |                 |
| kapecitabin                                                                                                                      | 2500                       | p.o. ve 2denních dávkách       | 1.–14. | à 3 týdny       |

|                                                                                                                                  | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání          | den         | opakování cyklu                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|-------------|---------------------------------------------------------|
| <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                                                   |
| *Lapatinib nemá v dané indikaci k 1. 3. 2017 v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.                                    |                            |                        |             |                                                         |
| <b>Režimy pro HER2 negativní onemocnění:</b>                                                                                     |                            |                        |             |                                                         |
| <b>paklitaxel</b>                                                                                                                |                            |                        |             |                                                         |
| paklitaxel                                                                                                                       | 175                        | i.v. 3 hod. infuze     | 1.          | à 3 týdny                                               |
| Premedikace: dexametazon 20 mg i.v., ranitidin 50 mg i. v, prothazin 50 mg i. m. 30 minut před podáním paklitaxelu.              |                            |                        |             |                                                         |
| <b>paklitaxel</b>                                                                                                                |                            |                        |             |                                                         |
| paklitaxel                                                                                                                       | 80–90                      | i.v. hodinová infuze   | 1.          | à 1 týden,<br>celkem 6–8×, následuje<br>2 týdny pauza   |
| Premedikace: 8 mg dexametazonu i.v. první 2 podání, potom redukce na 4 mg i.v. v případě, že se neobjeví hypersenzitivní reakce. |                            |                        |             |                                                         |
| <b>docetaxel</b>                                                                                                                 |                            |                        |             |                                                         |
| docetaxel                                                                                                                        | 100                        | i.v. 1 hod. infuze     | 1.          | à 3 týdny                                               |
| Premedikace: dexametazon 8 mg p.o. à 12 hodin, celkem 6 dávek, začít večer před podáním docetaxelu.                              |                            |                        |             |                                                         |
| <b>docetaxel</b>                                                                                                                 |                            |                        |             |                                                         |
| docetaxel                                                                                                                        | 35–40                      | i.v. 30 min. infuze    | 1.          | à 1 týden,<br>celkem 6–8 podání,<br>potom 2 týdny pauza |
| Premedikace: dexametazon 8 mg p.o. večer a ráno před aplikací CHT a večer po aplikaci CHT.                                       |                            |                        |             |                                                         |
| <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                                               |
| Jako první podat doxorubicin, premedikace: setrony, kortikoidy jako u docetaxelu.                                                |                            |                        |             |                                                         |
| <b>AT (paklitaxel)</b>                                                                                                           |                            |                        |             |                                                         |
| doxorubicin                                                                                                                      | 50                         | i.v.                   | 1.          |                                                         |
| paklitaxel                                                                                                                       | 125–200                    | i.v. 3 hodinová infuze | 1.          | à 3 týdny                                               |
| Premedikace: dexametazon 20 mg i.v., ranitidin 50 mg i.v., prothazin 50 mg i. m., 30 minut před podáním paklitaxelu, setrony.    |                            |                        |             |                                                         |
| <b>NVLB/docetaxel</b>                                                                                                            |                            |                        |             |                                                         |
| vinorelbin                                                                                                                       | 20                         | i.v. krátká infuze     | 1., 15.     |                                                         |
| docetaxel                                                                                                                        | 60                         | i.v. hodinová infuze   | 1.          | à 3 týdny                                               |
| Premedikace: jako u docetaxelu, event. den 15 vinorelbine 60 mg/m <sup>2</sup> p.o.                                              |                            |                        |             |                                                         |

|                                                                                      | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání             | den         | opakování cyklu |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------|-----------------|
| <b>NVLB/epirubicin</b>                                                               |                            |                           |             |                 |
| vinorelbin                                                                           | 25                         | i.v. krátká infuze        | 1., 8.      | à 3 týdny       |
| epirubicin                                                                           | 90                         | i.v.                      | 1.          |                 |
| <i>Event. vinorelbin 60 mg/m<sup>2</sup> p.o.</i>                                    |                            |                           |             |                 |
| <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.      | à 3 týdny       |
| doxorubicin                                                                          | 50                         | i.v.                      | 1.          |                 |
| <b>GT/paklitaxel</b>                                                                 |                            |                           |             |                 |
| gemcitabin                                                                           | 1250                       | i.v. infuze               | 1., 8.      | à 3 týdny       |
| paklitaxel                                                                           | 175                        | i.v. infuze 3 hod.        | 1.          |                 |
| <b>kapecitabin monoterapie</b>                                                       |                            |                           |             |                 |
| kapecitabin                                                                          | 2000–2500                  | p.o. ve 2 denních dávkách | 1.–14.      | à 3 týdny       |
| <b>XENA</b>                                                                          |                            |                           |             |                 |
| kapecitabin                                                                          | 2000                       | p.o. ve 2 denních dávkách | 1.–14.      | à 3 týdny       |
| vinorelbin                                                                           | 60                         | p.o.                      | 1., 8.      |                 |
| <b>XENA</b>                                                                          |                            |                           |             |                 |
| kapecitabin                                                                          | 2000                       | p.o. ve 2 denních dávkách | 1.–14.      | à 3 týdny       |
| vinorelbin                                                                           | 60                         | p.o.                      | týdně       |                 |
| <b>kapecitabin/docetaxel</b>                                                         |                            |                           |             |                 |
| kapecitabin                                                                          | 2000–2500                  | p.o. ve 2 denních dávkách | 1.–14.      | à 3 týdny       |
| docetaxel                                                                            | 60–75                      | i.v. infuze               | 1.          |                 |
| <b>GD</b>                                                                            |                            |                           |             |                 |
| gemcitabin                                                                           | 800                        | i.v. infuze               | 1., 8., 15. | à 4 týdny       |
| docetaxel                                                                            | 35                         | i.v. infuze               | týdně       |                 |
| <b>GD</b>                                                                            |                            |                           |             |                 |
| gemcitabin                                                                           | 1000                       | i.v. infuze               | 1., 8.      | à 3 týdny       |
| docetaxel                                                                            | 75                         | i.v. infuze               | 1.          |                 |

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

|                                                                                                                                   | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den                        | opakování cyklu                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|----------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Metronomicky orální vinorelbin pro starší nemocné v 1. linii MBC</b>                                                           |                            |               |                            |                                                     |
| vinorelbin                                                                                                                        | 40–50 mg total dose/týden  | p. o.         | rozděleně den<br>1., 3., 5 | po 3 týdny,<br>à 4 týdny<br>max. 12 cyklů           |
| Kapecitabin                                                                                                                       | 500 mg                     | p.o.          | 3× denně                   | bez přestávky                                       |
| Kapecitabin                                                                                                                       | 500 mg                     | p.o.          | 2–3× denně bez přestávky   |                                                     |
| + cyklophosphamid                                                                                                                 | 50 mg                      | p.o.          | 1× denně                   | int. 28 dní<br>(léčba do progresse<br>či toxicity). |
| <i>Pozn.: je možno podávat v metronomickém režimu i u pacientek, které jsou předlčeny kapecitabinem ve standardním dávkování.</i> |                            |               |                            |                                                     |
| everolimus                                                                                                                        | 10                         | p.o.          |                            | denně                                               |
| +                                                                                                                                 |                            |               |                            |                                                     |
| exemestan                                                                                                                         | 25                         | p.o.          |                            | denně                                               |

**Literatura:**

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- O'Shaughnessy J et al. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-23: Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Piccard - Gebhart M J et al. *N Eng J Med* 2005; 353: 1659-71. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2 - Positive Breast Cancer
- 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.
- E2100: Miller KD, et al. BCRT 2005;94:Abstract 3.
- 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 (GBG 26/BIG 3-05). *J Clin Oncol.* 26 (May 20 suppl): Abstract 1025, 2008.
30. Seidman AD: Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. *Oncology* 15 (Suppl 3): 11-14, 2001.
31. Bear HD, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 21: 4165-4174, 2003.
32. Dieras V et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 22: 4958-4965, 2004.
33. Von Minckwitz G et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: The GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* 16: 56-63, 2005.
34. Buzdar et al. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3676-3685.
35. Kelly G. Response and cardiac toxicity of trastuzumab given in conjunction with weekly paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide. *Clin Breast Cancer* 2006 Aug 7 (3): 237-243.
36. Wardley MA et al. Randomized Phase II Trial of First-Line Trastuzumab Plus Docetaxel and Capecitabine Compared With Trastuzumab Plus Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 28.
37. Robert NJ, Eirmann W, Pienkowski T, et al. BCIRG 006: Docetaxel and trastuzumab-based regimens improve DFS and OS over AC-T in node positive and high risk node negative HER2 positive early breast cancer patients: Quality of life (QOL) at 36 months follow-up. *J Clin Oncol* (meeting Abstracts) 2007 25: 19647.
38. Di Leo A, Jerusalem G, 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, Pilej JE, Quaresma Albano J et al. Fulvestrant (Faslodex) versus anastrozol for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases combined results from two multicentric trials. *Eur J Cancer* 2003;39:1228-1233.
40. Johnson S, Pilej J, Pivov 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: results 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 Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7): 1145-53.
50. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporon S, et al. Significantly Longer Progression-Free Survival With nab-Paclitaxel Compared With Docetaxel As First-Line Therapy 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 Oncol* 2005; 28: 195-200.
54. Vassilomanolakis M, Koumakis G, Barbounis V et al. Vinorelbine 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 metastatic breast cancer (CLEOPATRA) study: overall survival results 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.
58. Francis, Prudence A et al., Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015-01-29, vol. 372, issue 5, s. 436-446. DOI: 10.1056/NEJMoa1412379.
59. Pedeletti P, Marino A, et al: Efficacy and safety of low-dose metronomic CT with capecitabine in heavily pretreated patients with metastatic cancer.
60. Alba E, Chacon JJ, Lluch A, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 136 (2):487-93.
61. Von Minckwitz G, Martin M. Neoadjuvant treatments for triple-negative breast cancer (TNBC). *Ann Oncol*. 2012; 23 Suppl 6: vi 35-9.
62. National Cancer Institute (NCI). Paclitaxel with or without carboplatin and/or bevacizumab followed by doxorubicin and cyclophosphamide in treating patients with breast cancer that can be removed by surgery. CALGB Study 40603. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00861705?term=CALGB+40603&rank=1>. Accessed on: 12 December 2012.

NEPLATNÉ

### 13. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VULVY (C51)

Níže uvedená doporučení se týkají histologie spinocelulárního karcinomu vulvy.

#### Lokalizované onemocnění (stádium I a II)

Základem je odpovídající chirurgický výkon (široká excize/ radikální vulvektomie ± ipsilaterální či bilaterální inguinofemorální disekce ev. v indikovaných případech provedení SLN). Bezpečnostní resekční okraj musí dosahovat velikosti 1–2cm.

Adjuvantní léčba viz níže.

#### Lokálně pokročilé onemocnění (stádium III a IVA)

Zásadní je vyšetření spádových lymfatických uzlin (radiologicky či patol. vyšetření uzlin po inguinofemorální disekci). Pozitivita lymfatických uzlin je nejdůležitějším prognostickým faktorem pro celkové přežívání.

##### Léčebné možnosti:

- primární operační výkon následovaný konkomitantní chemoradioterapií,
  - předoperační chemoradioterapie následovaná chirurgickým výkonem (preferovaná varianta).
- Není rozdíl v OS při srovnání primárního chirurgického výkonu a primární chemoradioterapie.
- Adjuvantní terapie viz níže.

##### Nejčastěji užívané režimy chemoterapie v rámci konkomitance:

cisplatina/fluorouracil (2A), fluorouracil/mitoC (2A) nebo cisplatina v monoterapii (2A).

#### Metastatické onemocnění (stádium IVB)

Neexistují standardní doporučení v rámci léčby diseminovaného SCC vulvy.

##### Léčebné možnosti:

- paliativní radioterapie (lokální kontrola nemoci),
- paliativní chemoterapie (ev. chemoradioterapie),
- alternativní možností je BSC.

##### Režimy paliativní chemoterapie (založené na platinových derivátech):

Kombinovaná léčba: cisplatina/vinorelbin (2A), cisplatina/paclitaxel (2A), karboplatina/paclitaxel (2B).

Monoterapie: cisplatina (2A), karboplatina (2A), paclitaxel (2B), erlotinib (2B).

Kombinovaná léčba nepřináší zásadní léčebný benefit.

#### Adjuvantní léčba

##### Lokalizované onemocnění:

Stádium IA (hloubka invaze menší nebo rovno 1mm)– resekce bez disekce či SLN, dále pouze sledování při negativních resekčních okrajích (v opačném případě reresekce, alternativně pooperační radioterapie).

Stádium IB a II– resekce + inguinofemorální disekce lymfatických uzlin či SLN, pokud jsou negativní lymfatické uzliny, dále pouze sledování.

Při pozitivě sentinelové uzliny následuje inguinofemorální disekce s následnou radioterapií či chemoradioterapií nebo radioterapie ± chemoterapie v konkomitanci.

**Indikace chemoterapie v rámci konkomitance:**

– postižení 2 a více lymfatických uzlin, či pokud metastáza v 1 lymfatické uzlině dosahuje velikosti více než 2mm, přítomnost lymfangioinvasze, pozitivní či těsný (tj. méně než 8 mm) resekční okraj, velikost primárního tumoru, hloubka invaze, difuzní infiltrace uzliny tumorem.

**Lokálně pokročilé onemocnění:**

Pokud je po primární konkomitantní chemoradioterapii dosaženo kompletní remise (negativní biopsie spodiny tumoru), následuje pouze sledování.

Pokud je přítomno reziduum tumoru po konkomitanci, následuje resekce v případě resekability, v opačném případě radioterapie, chemoterapie ev. konkomitance či BSC.

**Léčba relapsu**

Neexistují standardní doporučení v léčbě relapsu onemocnění, léčba je řízena individuálně v závislosti na absolvovaných léčebných modalitách. Využívají se chirurgická léčba, (brachy)radioterapie, chemoterapie, konkomitance, BCS.

**Doporučená schémata – konkomitantní chemoterapie**

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

Literatura:

1. JEWELL, Elizabeth L. Vulvar cancer treatment protocols. [online]. [cit. 2015-01-26].
2. ŠLAMPA, Pavel. Radiační onkologie v praxi. 3. aktualiz. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2011, 319 s. ISBN 978-808-6793-191.

## 14. ZHOUBNÝ NOVOTVAR POCHVY (C52)

Nejčastějším histologickým typem je spinocelulární karcinom, následovaný adenokarcinomem. Ostatní histologické typy (smíšený, mezenchymální, melanocytární) jsou vzácnější. Doporučení se týkají spinocelulárního karcinomu a adenokarcinomu.

### 14.1 Klinické stadium I

Chemoterapie není standardní součástí léčby.

Základní modalitou je operační výkon s ev. adjuvantní radioterapií.

Alternativou je samotná BRT (tumory do 2 cm, tloušťka do 5 mm, low-grade) nebo definitivní RT na celou pánev + BRT boost (tumory nad 2 cm, tloušťka nad 5 mm, high grade).

### 14.2 Klinické stadium II

Chemoterapie není standardní součástí léčby.

Základem je radioterapie na oblast pánve.

Lze zvážit neoadjuvantní chemoterapii (paklitaxel 175mg/m<sup>2</sup> + cDDP 75mg/m<sup>2</sup> à 3 týdny, 3 cykly) následovanou radikálním chirurgickým výkonem – není standard.

### 14.3 Klinické stadium III, IVA

Základem je radioterapie na oblast pánve.

Lze zvážit konkomitantní podání cisplatiny (40 mg/m<sup>2</sup> weekly) k potenciaci efektu radioterapie.

### 14.4 Klinické stadium IVB

Není standardní chemoterapeutický režim.

Nejčastěji užívány režimy na bázi cisplatiny (monoterapie i kombinace), z ostatních cytostatik lze použít karboplatinu, paklitaxel, gemcitabin. (viz. kapitola 15 – karcinom děložního čípku, krom režimů s biologickou léčbou).

#### Literatura:

1. JEWELL, Elizabeth L. *Vaginal Cancer Treatment Protocols*. [online].
2. ŠLAMPÁ, Pavel. *Radiační onkologie v praxi*. 3. aktualiz. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2011, 319 s. ISBN 978-808-6793-191.
3. Benedetti Panici P, Bellati F, Plotti F, Di Donato V, Antonilli M, Perniola G, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected by vaginal carcinoma. *Gynecol Oncol*. Nov 2008;111(2):307-11.

## 15. ZHOUBNÝ NOVOTVAR HRDLA DĚLOŽNÍHO (C53)

### 15.1 Chemoterapie jako součást primární léčby karcinomů

Standardem je chirurgická léčba do stádia IIA2 včetně (u stádií IB2 a IIA2, tedy u bulky tumorů, se postup může lišit), v případě indikovaného uzlinového stagingu je standardem detekce sentinelové uzliny a provedení systematické pánevní lymfadenektomie při negativní sentinelové uzlině. Při peroperační pozitivitě sentinelové uzliny je zpravidla upuštěno od hysterektomie i pánevní lymfadenektomie (s výjimkou extirpace bulky uzlin) a je provedena nízká (tj. do dostupnosti a. mesenterica inferior) stagingová paraaortální lymfadenektomie, nebo extirpace bulky uzlin v paraaortální oblasti. U žen požadujících zachování fertility je volen individualizovaný management s rozsahem chirurgického výkonu na děložním hrdle dle velikosti nádoru, stromální invaze a lokalizace nádoru.

#### Stádium IA1

- Detekce sentinelové uzliny a pánevní lymfadenektomie v případě LVSI.

#### Stádium IA2

- Prostá hysterektomie, SLNB, pánevní lymfadenektomie nebo,
- EBRT na pánev + BRT.

#### Stadium IB1, IIA1

- Radikální hysterektomie typ C1, nebo C2, SLNB, pánevní lymfadenektomie nebo,
- EBRT + BRT.

#### Stadium IB2, IIA2

- EBRT + BRT + CHT nebo,
- Radikální hysterektomie typ C2, SLNB, pánevní lymfadenektomie.

#### Stadium IIB, IIIA, IIIB, IVA

- Konkomitantní CHT/RT.

#### 15.1.1 Konkomitantní chemoterapie k potenciaci kurativní radioterapie

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

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

#### 15.1.3 Paliativní chemoterapie při recidivě či diseminaci onemocnění

##### Lokoregionální recidiva onemocnění

Management léčby lokoregionálních recidiv je závislý od předchozí léčby, kterou pacientka absolvovala s adjuvantním či kurativním záměrem. U pacientek lze zvážit operaci v případě, že pacientka neabsolvovala RT, možno pacientce nabídnout samotnou RT nebo konkomitantní CHT/RT. U centrální recidivy v oblasti pánve velikosti kolem 2 cm možno uvažovat i o exenteraci pánve s/nebo bez intraoperativní RT. V případě, že výše uvedené metody nejsou možné je indikována aplikace paliativní chemoterapie. U léčby recidiv lze chemoterapií prodloužit DFI a u části žen dosáhnout SD či PR.

##### Metastatické onemocnění

U solitárních vzálených MTS je indikována resekce s /nebo bez následné radioterapie. V případě, že operabilita není možná, lze zvážit lokální ablativní metody s/nebo bez radioterapie nebo samotnou RT eventuálně konkomitantní CHT/RT. V případě mnohočetné diseminace onemocnění je indikována paliativní chemoterapie.

**Chemoterapeutické režimy vhodné pro I. linii paliativní léčby**

|                      | 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     |
| 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       |
| paklitaxel           | 175                        | 1.           |                 |
| topotekan            | 0,75                       | 1.–3.        | à 3 týdny       |
| paklitaxel           | 175                        | 1.           |                 |
| topotekan            | 0,75                       | 1.–3.        |                 |
| bevacizumab*         | 15                         | 1.           | à 3 týdny       |

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2017 rozhodnuto.**

V monoterapii I. linie lze použít: DDP, CBDCA, paklitaxel.

Ve 2. linii léčby lze použít docetaxel, ifosfamid, epirubicin, topotekan, gemcitabin, 5-fluorouracil, mitomycin C, irinotekan. Paklitaxel, docetaxel, gemcitabin, bevacizumab nejsou dle SPC určeny k léčbě nádorů děložního čípku (nutno se souhlasem RL).

**15.2 Chemoterapie jako součást primární léčby sarkomů**

Nejúčinnější monoterapií je doxorubicin. V případě kombinované terapie se používají kombinované režimy stejné jako pro sarkomy měkkých tkání - viz příslušná kapitola.

| Kombinovaná chemoterapie | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | den aplikace      | opakování cyklu |
|--------------------------|----------------------------|-------------------|-----------------|
| doxorubicin              | 50                         | 1.                |                 |
| ifosfamid                | 5 g/m <sup>2</sup>         | 24 hod. i.v. inf. | à 3–4 týdny     |
| mesna                    |                            | kontinuálně       |                 |

**Monoterapie**

|             |       |    |           |
|-------------|-------|----|-----------|
| 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. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;78:67-77.
2. Viswanathan AN, Erickson BA. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: a survey of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:104-109.
3. del Carmen MG, McIntyre JF, Goodman A. The role of intraoperative radiation therapy (IORT) in the treatment of locally advanced gynecologic malignancies. *Oncologist* 2000;5:18-25.

4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014 Feb 20;370(8):734-43.
11. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. A randomized, phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0505) [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl 15):Abstract 5006.
12. Weiss GR, Green S, Hannigan EV, et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;39:332-336.
13. Kudelka AP, Winn R, Edwards CL, et al. An update of a phase II study of paclitaxel in advanced or recurrent squamous cell cancer of the cervix. *Anticancer Drugs* 1997;8:657-66.

NEPLATNÉ

## 16. ZHOUBNÝ NOVOTVAR TĚLA DĚLOŽNÍHO (C54)

### Rozdělení onemocnění dle rizika

#### Nízké stádium

Stádium I a II

- Nízké riziko: IA G1-2; IB G1, endometroidní nebo mucinózní histotyp.
- Vysoké riziko: IA G3; IB G2-3; II; non endometroidní histotyp.

#### Vysoké stádium

Stádium III a IVA.

#### Metastatický karcinom

- Základní léčebnou metodou je chirurgická léčba.
- Samostatná RT je určena pro pacientky kontraindikované k operaci a pro pokročilá inoperabilní stadia.
- Adjuvantní RT snižuje výskyt lokálních recidiv a vaginálních metastáz.
- Paliativní RT je indikována u pokročilých nálezů, metastáz a u patientek ve špatném stavu.
- 1. volbou chemoterapie v adjuvantní léčbě je kombinace CBDCA/PTX, alternativní režimy cDDP/doxorubicin, CBDCA/docetaxel, event. monoterapie CBDCA.

Stadium IA G1-2: prostá hysterektomie s adnexektomií; bez adjuvantní léčby.

Stadium IA G3: prostá hysterektomie s adnexektomií, pánevní a paraaortální lymfadenektomie:

- Negativní LN: bez adjuvantní léčby; při LVSI, nádoru > 2 cm; při postižení DDS – BRT.
- Neprovedena lymfadenektomie:
  - LVSI pozitivní – EBRT,
  - LVSI negativní – BRT.

Stadium IB G1-2: prostá hysterektomie, pánevní a paraaortální lymfadenektomie:

- LVSI negativní: bez adjuvantní léčby (ve věku < 60 let);  
při nádoru > 2 cm; při postižení DDS; věk > 60 let – BRT.
- LVSI pozitivní: negativní LN: bez adjuvantní léčby (ve věku < 60 let);  
při nádoru > 2 cm; při postižení DDS;  
věk > 60 let – BRT neprovedena lymfadenektomie – EBRT.

Stadium IB G3: prostá hysterektomie, pánevní a paraaortální lymfadenektomie:

- Negativní LN: BRT nebo EBRT při kumulaci rizikových faktorů nebo nedostatečném počtu LN.
- Neprovedena lymfadenektomie: CHT + EBRT; samotná EBRT, není-li pacientka schopná CHT.

Stadium II: prostá hysterektomie, pánevní a paraaortální lymfadenektomie:

- Negativní LN: G1-2, negativní LVSI – BRT
- G3, nebo G1-2, pozitivní LVSI – EBRT +/- BRT
- lymfadenektomie neprovedena: EBRT + BRT,  
CHT + EBRT +/- BRT u G3, LVSI.

Stadium III: debulking:

- R0: - CHT + EBRT +/- BRT,
- R1-2: - CHT + EBRT +/- BRT (dle odpovědi na CHT a lokalizaci reziduálního nádoru).

Non-endometroidní histotypy:

- Serózní a clear-cell: – negativní LN: – stadium IA, LVSI negativní – bez adjuvantní léčby, nebo BRT  
– stadium IB a vyšší - CHT +/- EBRT +/- BRT  
– lymfadenektomie neprovedena: - CHT +/- EBRT +/- BRT

Karcinosarkom a nediferencované nádory: - CHT +/- EBRT +/- BRT.

Standardem léčby je 6 cyklů chemoterapie Paklitaxel/CBDCA v třítydenním intervalu. Výsledky této dvoukombinace v rámci klinických studií jsou srovnatelné s tříkombinací TAP (paklitaxel/DDP/doxorubicin). Dvoukombinace nebyla v rámci těchto studií inferiorní (neprokázala horší RR, PFS ani OS) a měla lepší profil toxicity.

#### Pooperační chemoterapie v rámci komplexní léčby

| cytostatikum                                                    | dávka (mg/m²) | den aplikace | opakování cyklu           |
|-----------------------------------------------------------------|---------------|--------------|---------------------------|
| karboplatina                                                    | AUC 5–6       | 1.           | à 3 týdny                 |
| docetaxel                                                       | 75            | 1.           |                           |
| <i>*Tento režim zvážit v případě kontraindikace paklitaxelu</i> |               |              |                           |
| cisplatina                                                      | 50            | 1.           | à 24–28 dnů,<br>3–6 cyklů |
| doxorubicin                                                     | 60            | 1.           |                           |
| cisplatina                                                      | 50            | 1.           | à 3 týdny                 |
| doxorubicin                                                     | 45            | 1.           | à 3 týdny                 |
| paklitaxel                                                      | 160           | 1.           | à 3 týdny                 |
| karboplatina                                                    | AUC 5–6       | 1.           | à 21–24 dnů,<br>3–6 cyklů |
| paklitaxel                                                      | 175           | 1.           |                           |

Monoterapie: CBDCA, DDP, doxorubicin, paklitaxel.

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

### 16.1 Pokročilé a metastatické onemocnění

- A. Operace je doporučena pouze v případě optimální cytoredukce (žádná reziduální nemoc). V selektivních případech je vhodné provedení paliativních operací ke zmírnění specifických symptomů
- B. Exenterace může být zvážena u pacientek s lokálně pokročilými tumory a při izolovaných centrálních recidivách po RT, u kterých lze očekávat dosažení čistých resekcí okrajů
- C. Kompletní resekce vzdálených oligometastáz a relapsu v pelvických či retroperitoneálních LU může být zvážována v případě, že je to technicky možné v závislosti od lokalizace

Neexistuje standardní II. linie léčby. Určitá skupina pacientek, které dosáhly kompletní odpovědi na chemoterapii a relabují až po několika měsících od ukončení léčby, by mohla mít benefit z opakovaného přeléčení režimem na bazi platiny a taxánu. Pacientky, které zrelabují brzo po iniciační terapii, mají pouze limitované možnosti. Na rozhodování o další terapii mají vliv PS, předchozí RT na oblast pánve a rozsah diseminace onemocnění. NCCN guidelines v těchto případech doporučuje symptomatickou a podpůrnou terapii nebo účast v klinických studiích.

#### Kombinovaná chemoterapie

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

| cytostatikum | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | den aplikace | opakování cyklu |
|--------------|----------------------------|--------------|-----------------|
| cisplatina   | 50                         | 1.           | à 4 týdny       |
| doxorubicin  | 60                         | 1.           | à 4 týdny       |
| paklitaxel   | 135                        | 1.           | à 3 týdny       |
| doxorubicin  | 60                         | 1.           | à 3 týdny       |
| cisplatina   | 50                         | 1.           | à 3 týdny       |

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

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 dvojkombinaci platinového derivátu a antracyklinu.

\*Do kumulativní dávky antracyklinů.

### 16.1.1 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 v dávce 160 mg/denně nebo medroxyprogesteron acetát v dávce 200 mg/denně) nebo tamoxifen a výjimečně inhibitory aromatáz (letrozol, anastrozol, exemestan).

## 16.2 Chemoterapie sarkomů

Chemoterapie jako součást komplexní léčby sarkomů.

### 16.2.1 Karcinosarkom (maligní smíšený Müllerův tumor, vycházející z tkáně, 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. |                            |                   |                 |
| paklitaxel                                           | 175                        | 1.                |                 |
| CBDCA                                                | AUC 5-6                    | 1.                | à 3 týdny       |

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

**16.2.2 Další sarkomy vycházející z ženských pohlavních orgánů****Leiomyosarkom těla děložního**

- nejúčinnější 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.

Stádium I. – observace, ke zvážení hormonoterapie

Stádium II, III, IVA – hormonoterapie +/- radioterapie

Stádium IVB – hormonoterapie +/- paliativní radioterapie

- High grade, definovány jako nediferencované high grade sarkomy: doporučení pro léčbu je stejné jako doporučení pro sarkomy měkkých tkání – viz příslušná kapitola.

Stádium I – observace, ke zvážení chemoterapie

Stádium II-III – lze zvážet chemoterapii a/nebo radioterapii

Stádium IVA – chemoterapie a/nebo radioterapie

Stádium IVB – chemoterapie +/- paliativní radioterapie

| cytostatikum | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | den aplikace | opakování cyklu |
|--------------|----------------------------|--------------|-----------------|
| doxorubicin  | 60–75                      | 1.           | à 3 týdny       |
| doxorubicin  | 50                         | 1.           | à 3–4 týdny     |
| ifosfamid    | 5 g/m <sup>2</sup>         | 24 hod.      |                 |
| Mesna        | kontinuálně                |              |                 |
| gemcitabin   | 900                        | 1., 8.       | à 3 týdny       |
| docetaxel    | 100                        | 8.           |                 |
| doxorubicin  | 60                         | 1.           | à 3 týdny       |
| dakarbazin   | 750                        | 1.           |                 |

Další možnosti monoterapie: dakarbazin, doxorubicin, epirubicin, ifosfamid, gemcitabin, pazopanib.

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

**Literatura:**

1. Klopp A, Smith BD, Alektiar K, et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an american society for radiation oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2014;4:137-144
2. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. The role of adjuvant chemotherapy in invasive, high-grade, uterine-confined disease is the subject of current studies. *al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies.* *Eur J Cancer* 2010;46:2422-2431.
3. 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.
4. 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.
5. The cisplatin/doxorubicin/paclitaxel regimen is not widely used because of concerns about toxicity.
6. Docetaxel may be considered for patients in whom paclitaxel is contraindicated.
7. 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.

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

### 17.1 Epiteliální

#### 17.1.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

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

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.

##### 17.1.1.1 Stadium Ia, b (N0!) – G 1

dispenzarizace bez adjuvantní chemoterapie (za podmínek úplné stagingové operace včetně systematické pánevní a paraaortální lymfadenektomie)

##### 17.1.1.2 Stadium Ia, Ib, G 2 observace nebo chemoterapie (3–6 cyklů)

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

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

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

##### 17.1.1.4 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 (žádné makroskopické reziduum nádoru na konci operačního výkonu). Rozhodnutí o operačním výkonu (interval debulking surgery – IDS) zvažovat po 3–4 cyklech.

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

Paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy), 6–9 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). Tato léčba by měla být prováděna na pracovištích, která mají s tímto přístupem zkušenosti.

#### Doporučená schémata

|                        | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | den aplikace | opakování cyklu |
|------------------------|----------------------------|--------------|-----------------|
| paklitaxel             | 175                        | 1.           |                 |
| + CBDCA (karboplatina) | AUC 5–6                    | 1.           | à 3 týdny       |
| paklitaxel weekly      | 80                         | 1., 8., 15.  | à 1 týden       |
| CBDCA                  | AUC 5–6                    | 1.           | à 3 týdny       |
| paklitaxel             | 175                        | 1.           |                 |
| cisplatina             | 75                         | 1.           | à 3 týdny       |
| docetaxel              | 60–75                      | 1.           | à 3 týdny       |
| karboplatina           | AUC 5–6                    | 1.           | à 3 týdny       |

|                                                                                                                                                                        | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | den aplikace | opakování cyklu |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------|-----------------|
| <b>ICON 7</b>                                                                                                                                                          |                            |              |                 |
| paklitaxel                                                                                                                                                             | 175                        | 1.           |                 |
| CBDCA                                                                                                                                                                  | AUC 5–6                    | 1.           |                 |
| *bevacizumab                                                                                                                                                           | 7,5 mg/kg                  | 1.           | à 3 týdny       |
| Chemoterapie 6 cyklů, bevacizumab se zahajuje s 1 nebo 2 cyklem chemoterapie tak, aby byl zachován odstup minimálně 4 týdny od operace – délka aplikace 12 měsíců.     |                            |              |                 |
| Bevacizumab v dávce 7,5 mg/kg má v ČR úhradu v první linii léčby u pacientek ve stadiu IV nebo ve stadiu III s pooperačním reziduem nádoru alespoň 1 cm <sup>3</sup> . |                            |              |                 |

**Intraperitoneální chemoterapie**

|                      |        |                |                   |
|----------------------|--------|----------------|-------------------|
| paklitaxel           | 135    | 1. i.v. infuze | ve 24 hod./3 hod. |
| cisplatina           | 75–100 | 2. i. p.       |                   |
| paklitaxel           | 60     | 8. i. p.       | à 3 týdny         |
| Chemoterapie 6 cyklů |        |                |                   |

**U pacientek starších 65 let nebo ve špatném celkovém stavu či s četnými a závažnými interkurencemi, lze zvážit monoterapii platinovým derivátem nebo kombinovaný weekly režim.**

|                          |       |    |           |
|--------------------------|-------|----|-----------|
| paklitaxel               | 60    | 1. | à 1 týden |
| CBDCA                    | AUC 2 | 1. | à 1 týden |
| Délka aplikace 18. týdnů |       |    |           |

|            |        |    |           |
|------------|--------|----|-----------|
| <b>P</b>   |        |    |           |
| cisplatina | 75–100 | 1. | à 3 týdny |

|              |         |    |           |
|--------------|---------|----|-----------|
| <b>CBDCA</b> |         |    |           |
| karboplatina | AUC 5–6 | 1. | à 3 týdny |

**17.1.2 Chemoterapie jako součást sekundární léčby****17.1.2.1 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 nebo kombinací s bevacizumabem. Není doporučovaná monochemoterapie s platinovým derivátem. Bevacizumab lze kombinovat s paklitaxelem, topotekanem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem, nejvhodnější je kombinace s paklitaxelem. Chirurgický vstup má pouze paliativní záměr – např. ileózní stav, atd.

**Doporučený režim pro pacientky nepředléčené bevacizumabem**

|                                                                                                    | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | den aplikace     | opakování cyklu |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------|-----------------|
| paklitaxel                                                                                         | týdně 80                   | 1., 8., 15., 22. | à 4 týdny       |
| *bevacizumab                                                                                       | 10 mg/kg                   | 1., 15.          | à 4 týdny       |
| <i>Léčba do progresu nebo toxicity</i>                                                             |                            |                  |                 |
| <i>Popř. zvážit i oba další režimy, které však nebudou hrazeny</i>                                 |                            |                  |                 |
| <i>*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2017 rozhodnuto</i> |                            |                  |                 |
| topotekan                                                                                          | 4                          | 1., 8., 15.      | à 4 týdny       |
| *bevacizumab                                                                                       | 10 mg/kg                   | 1., 15.          | à 4 týdny       |
| topotekan                                                                                          | 1,25                       | 1.–5.            | à 3 týdny       |
| *bevacizumab                                                                                       | 15 mg/kg                   | 1.               | à 3 týdny       |
| pegylovaný<br>lipozomální doxorubicin                                                              | 40                         | 1.               | à 4 týdny       |
| *bevacizumab                                                                                       | 10 mg/kg                   | 1., 15.          | à 4 týdny       |

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

Sekundární debulking je doporučovaný při relapsu onemocnění **minimálně** po 6 měsících, preferovaným postupem je však provedení debulkingu v případě progresu po 12 a více **měsících**.

Nejvhodnější k operaci je solitární recidiva u pacientek v **dobrém celkovém stavu**. Pouze kompletní cytoredukce vede k prodloužení celkového přežití. U žen s dobrým výkonnostním stavem a/nebo chirurgicky odstraněnou recidivou je chemoterapie potencionálně kurativní, jinak je chemoterapie paliativní. Doporučovaná je kombinovaná chemoterapie na bázi platinového derivátu viz níže.

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

**17.1.2.3 Relaps – recidiva po 12 měsících od primární léčby**

Chirurgická léčba je shodná jako v případě recidivy mezi 6. a 12. měsícem. Chemoterapie má potenciál dosažení dlouhodobé remise a přináší **prokazatelný efekt** v prodloužení života ženy. Při rozhodování o typu chemoterapie je nutno zvážovat kvalitu života s ohledem na další toxicitu léčby. Kombinovaná chemoterapie založená na platinovém derivátu v této skupině dosahuje **lepších výsledků** než monoterapie. U pacientek dosud neléčených antiangiogenní léčbou je možná kombinace karboplatina/gemcitabin/bevacizumab.

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., 8., 15.  | 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       |

|                                                                                                              | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | den aplikace | opakování cyklu |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------|-----------------|
| 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       |
| Caelyx                                                                                                       | 30                         | 1.           |                 |
| *Yondelis (po PLD)                                                                                           | 1,1                        | 1.           | à 3 týdny       |
| <i>Tento režim je nejvhodnější pro pacientky, které zrelabovaly mezi 6.–12. měsícem po primární terapii.</i> |                            |              |                 |
| Caelyx                                                                                                       | 30                         | 1.           | à 4 týdny       |
| CBDCA AUC                                                                                                    | 5                          | 1.           | à 4 týdny       |

**Doporučený režim pro pacientky nepředléčené 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, cyklofosfamiidu, pokud nebyly použity dříve).

**Maintenance terapie Olaparibem**

Přípravek Lynparza je indikován v monoterapii k udržovací léčbě dospělých patientek s relabujícím high grade serózním epitelálním karcinomem vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním ve II. a vyšší linii s mutací BRCA (zárodečnou a/nebo somatickou) citlivým na léčbu platinou, u nichž došlo k relapsu onemocnění a které odpovídají (úplně nebo částečně) na chemoterapii založenou na platině.

Možnost této terapie je k dispozici pouze ve vybraných KOC v rámci SLP programu.

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2017 rozhodnuto.**

## 17.2 Neepiteliální ovariální ZN

### 17.2.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

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

#### 17.2.1.1 Karcinosarkom (Maligní smíšený Mulleriánský tumor) Po kompletním chirurgickém stagingu či radikální operaci je další terapie shodná s epiteliálními karcinomy ovaria.

Dále lze použít chemoterapeutické režimy: DDP/IFO, CBDCA/IFO, IFO/paklitaxel.

#### 17.2.1.2 Mucinózní karcinom

U tohoto karcinomu by mělo být v rámci stagingových vyšetření provedeno došetření GIT-u (GFS, koloskopie) a stanovení hladiny CEA.

IA a IB stádium – observace

IC stádium – observace nebo chemoterapie platinový derivát/taxan, FOLFOX, XELOX

II – IV stádium – chemoterapie platinový derivát/taxan, FOLFOX, XELOX

#### 17.2.1.3 Low grade ( grade 1 ) serózní/endometroidní karcinom

IA a IB stádium – observace

IC a II stádium – chemoterapie platinový derivát/taxan

observace (2B)

hormonoterapie (anastrozol, letrozol, tamoxifen) (2B)

III – IV stádium – chemoterapie

hormonoterapie ( 2B )

#### 17.2.1.4 Germinální ZN

Dysgerminom, stádium I. – observace

Dysgerminom, stádium II–IV. – chemoterapie BEP 3–4 cykly.

Nezralý teratom, stádium I, grade 1 – observace.

Nezralý teratom, stádium I grade 2–3, stádium II–IV – chemoterapie BEP 3–4 cykly.

Embryonální tumor, stádium I–IV – chemoterapie BEP 3–4 cykly.

Yolk sac tumor, stádium I–IV – chemoterapie BEP 3–4 cykly.

#### 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       |
| <b>EP (etoposid, cisplatina)</b>             |                            |                              |                 |
| DDP                                          | 20                         | 1.–5.                        |                 |
| etoposid                                     | 100                        | 1.–5.                        | à 3 týdny       |
| <b>CE (etoposid, karboplatina)</b>           |                            |                              |                 |
| etoposid                                     | 120                        | 1.–3.                        |                 |
| CBDCA                                        | 400                        | 1.                           | à 4 týdny       |

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

**17.2.1.5 Nádory ze zárodečných pruhů a stromatu gonád**

Stádium I, low risk – observace.

Stádium I, intermediate and high risk – observace nebo chemoterapie.

Stádium II-IV, chemoterapie, v případě solitárního nálezu lze zvážit RT.

Není konsenzus ve standardní chemoterapii. Chemoterapie je založena na platinovém derivátu.

Nejčastěji používané režimy:

• BEP (cisplatina, etoposid, bleomycin), EP (cisplatina, etoposid)

Paklitaxel/platinový derivát

Další alternativní režimy:

• BIP (cisplatina, ifosfamid, bleomycin),

• PAC (cisplatina, doxorubicin, cyklofosfamid),

• paklitaxel/IFO, paklitaxel/gemcitabin

V této indikaci lze v případě recidivy onemocnění u pacientek zvážit i hormonoterapii IA (letrozol, anastrozol), tamoxifen, leuprolin acetát (GnRH analog). V rámci klinických studií je popisovaný i efekt bevacizumabu.

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

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.

### 17.4. Terapie maligního ascitu

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

#### Indikace

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

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

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. 3. 2017 rozhodnuto.**

## 18. GESTAČNÍ TROFOBLASTICKÁ NEMOC (C58)

Diagnostika, léčba a sledování pacientek probíhá v centrech specializovaných na tuto diagnózu – Gynekologicko-porodnická klinika, UK Praha, 2. LF, Fakultní nemocnice Motol a Ústav péče o matku a dítě, Praha – Podolí.

### 18.1. Premaligní formy GTN - mola hydatidosa partialis, mola hydatidosa completa

Standardní léčbou je gynekologický výkon.

Chemoterapie není standardní součástí léčby.

### 18.2 Maligní formy GTN – mola invasiva (proliferans, destruens), choriokarcinom, PSTT/ETT (placental site trophoblastic tumor/epitheloid trophoblastic tumor)

Základní léčebnou modalitou je chemoterapie. Chemoterapie jako součást primární i sekundární léčby je vždy kurativní. Terapie indikována na základě zhodnocení rizikových faktorů (FIGO2000 scoring system for GTN).

Operační výkon je indikován vyjimečně (rezistence k chemoterapii – PSTT/ETT, komplikace).

#### 18.2.1 Low-risk skupina pacientek (0-6 dle FIGO2000)

Monoterapie – aktinomycin D, metotrexát, MTX/FA (rescue leukovorin)

#### 18.2.2 High-risk skupina pacientek (≥7 dle FIGO2000), rezistentní pacientky

Kombinovaná terapie, možné následující režimy:

- MFA – MTX, kyselina listová, aktinomycin D,
- CHAMOCA – MTX, aktinomycin D, CFA, doxorubicin, melfalan, hydroxyurea, vinkristin,
- MAC – MTX, aktinomycin D, CFA,
- EMA – etoposid, metotrexát, aktinomycin D,
- EMA-CO – etoposid, metotrexát, aktinomycin D, CFA, vinkristin.

#### 18.2.3 Rezistentní onemocnění

Progrese onemocnění po 1. linii asi u 20 % pacientek s high-risk GTN.

Salvage terapií dosahováno remise asi u 75–80 %.

Užívané režimy:

- EP (etoposid, cisplatina)/EMA-aktinomycin D,
- TP/TE (paklitaxel+cisplatina/paklitaxel+etoposid).

#### 18.2.4 PSTT/ETT

Kombinovaná chemoterapie – EP/EMA nebo TE/TP.

Při residuálním onemocnění možno volit chirurgický výkon.

#### Literatura:

1. SECKL, M. J., N. J. SEBIRE, R. A. FISHER, F. GOLFIER, L. MASSUGER, C. SESSA a On behalf of the ESMO Guidelines Working GROUP. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013, vol. 24, suppl 6, vi39-vi50. DOI: 10.1093/annonc/mdt345.
2. ADAM, Zdeněk, Jiří VORLÍČEK a Jiří VANÍČEK. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2. aktualiz. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2004, 684 s. ISBN 80-247-0896-5.

## 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 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 u středně rizikového karcinomu s rizikem postižení uzlin >5% dle nomogramu,
- v indikovaných případech nervy šetřící operační postupy.

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

Indikace radioterapie je specifikována v Národních radiologických standardech – radiční onkologie, Věstník MZ ČR, částka 2, 26. 1. 2016 ([www.srobf.cz](http://www.srobf.cz)).

- teleradioterapie -3D konformní radioterapie nebo IMRT (intensity modulated RT), případně stereotaktická RT (ta má zatím nižší úroveň důkazů - 2B),
- 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. v indikaci LR karcinom prostaty (cT1c nebo T2a, GS6, PSA < 10 µg/l, velikost prostaty < 30 g, IPSS ≤ 12),
- kombinovaná zevní radioterapie a brachyterapie.

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

- k aktivnímu sledování a odložené lokální léčbě je vhodný pacient s nádorem cT1-2a, s nízkou hodnotou PSA (≤ 10 µg/l), nízkým GS (GS = 6) a menším rozměrem nádoru (≤ 2 pozitivní vzorky),
- 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, watchful waiting na rozdíl od active surveillance neobsahuje doporučení k rebiopsiím, nýbrž jen sledování PSA a klinické vyšetření à 4–6 měsíců. Tato strategie je vhodná pro nemocné s významnými komorbiditami limitujícími celkové přežití.

#### 19.1.2 Léčba vysoce rizikového karcinomu prostaty (cT2c-3 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. Radioterapie s neoadjuvantní, konkomitantní či adjuvantní hormonální supresí, hormonální léčba prolongovaná na 18 měsíců (event. 2–3 roky, individuálně kombinovaná zevní radioterapie s intersticiální brachyterapií).
2. RP s rozšířenou pánevní lymfadenektomií (pacient musí být informován o vysoké pravděpodobnosti následné multimodální léčby v závislosti na patologickém nálezu a dalším průběhu onemocnění).
3. Hormonální léčba pacientů nevhodných ke kurativní léčbě jako paliace symptomů u lokálně pokročilého onemocnění (cT3-4) s vyšší hodnotou PSA (≥ 50 µg/l) a PSA-DT < 12 měsíců. Léčba primárně jako **monoterapie** – LHRH agonisté/antagonista nebo orchiektomie, **tzv. androgen deprivace terapie** – ADT.
  - časná,
  - odložená,
  - androgenní suprese v režimu kontinuálním nebo intermitentním.

**19.1.3 Adjuvantní a záchranná léčba po RP**

Možnosti adjuvantní a záchranné lokálně-regionální (nebo lokální) léčby:

- časná adjuvantní radioterapie (pozitivní chirurgické okraje, pT3, pN1, nenulová hodnota PSA po RP),
- odložená záchranná radioterapie při vzestupu PSA > 0,2 µg/l (optimálně před dosažením hladiny 0,5 µg/l), ev. salvage brachyterapie po selhání zevní radioterapie,
- v případě pN1 je indikována adjuvantní radioterapie a LHRH agonisté/antagonista.

**19.1.4 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

Doporučená doba podávání ADT je 1,5–3 roky.

**19.1.5 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.

**19.2 Léčba metastatického karcinomu prostaty (Tx Nx M1)****19.2.1 Hormonální léčba hormonálně senzitivního metastatického karcinomu prostaty (mHSCP)**

Primární androgenní deprivace, (ADT) – monoterapie – LHRH antagonist/agonisté nebo orchiektomie<sup>(1)</sup>

- časná nebo odložená,
- kontinuální nebo intermitentní,
- chemohormonoterapie (ADT + docetaxel bez prednisonu). Chemoterapie je indikována u pacientů s vysokým rizikem časně progresu definovaným jako přítomnost viscerálních metastáz a/nebo ≥ 4 kostní metastázy (minimálně jedna z těchto metastáz musí být mimo pánev a páteř). Současně je indikována ADT. Je indikováno 6 cyklů chemoterapie docetaxel (bez prednisonu) (1). Tato indikace docetaxelu je v současnosti off-label.

Po selhání ADT (androgen deprivace terapie) nutno zvážit existenci kastračně rezistentní formy onemocnění.

**19.3 Léčba 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 progres: tři následné vzestupy PSA (při PSA > 2 ug/l) v odstupu minimálně jednoho týdne; výsledné zvýšení PSA je 2× o 50 % nad nadir.

nebo

- radiologická progres: výskyt dvou nebo více nových kostních lézí nebo progresu v měkkých tkáních podle RECIST.

U všech nemocných je indikováno zajištění kastračních hladin LHRH analogy nebo chirurgickou kastrací<sup>(1)</sup>.

Další možnosti léčby závisí na rozsahu onemocnění M0 CRPC a M1 CRPC a přítomnosti symptomů.

K časně klinické detekci M1 CRPC může posloužit doporučení skupiny RADAR. Při PSA nad 2 ng/ml provést scinti skeletu. Je-li negativní, mělo by být opakováno, když PSA je nad 5 ng/ml a opět při zdvojení PSA při testování PSA po 3 měsících.

**Léčba nemetastatického CRPC (M0 CRPC)**

- zajištění ADT (LHRH analoga nebo OE),
- sledování u nemocných, kde PSA-DT > 10 měsíců,
- sekundární hormonální manipulace je možností u pacientů s PSA DT < 10 měsíců. Při sekundární hormonální manipulaci mohou být využity antiandrogeny u pacientů, kde byla iniciálně provedena chirurgická či farmakologická kastrace, ketokonazol, kortikoidy, estrogeny,
- zařazení do klinických studií.

**Léčba asymptomatického či mírně symptomatického metastatického onemocnění (mCRPC):**

- abirateron + prednison(1),
- enzalutamid (1),\*
- prevence SRE (1),
- sledování (1),
- paliativní radioterapie.

**\* k 1. 3. 2017 není rozhodnuto o úhradě z prostředků v. z. p.**

**Léčba symptomatického metastatického onemocnění (mCRPC) ECOG 0-1:**

- chemoterapie docetaxel + prednison ve třítydenním režimu(1); doporučováno aplikovat maximálně 10 cyklů. Léčba prokázala prodloužení celkového přežití a paliativní efekt ve srovnání s chemoterapií mitoxantron + prednison– léčba by měla být upřednostněna u pacientů s rychlou progresí onemocnění,
- Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz) nevhodných na léčbu docetaxelem (1).

**Léčba symptomatického metastatického onemocnění (mCRPC) ECOG 2-3:**

- Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami, (bez známých viscerálních metastáz, ECOG 0-2) nevhodných na léčbu docetaxelem (1),
- estramustin fosfát (3),
- symptomatická a podpůrná léčba.

**Poznámka pro indikaci léčby Radiem-223****Pacient nevhodný k léčbě docetaxelem:**

Pacient musí splňovat alespoň jedno velké kritérium nebo alespoň dvě malá kritéria.

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Velká kritéria | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku</li> <li>• Výchozí počtem neutrofilů &lt; 1 500 buněk/mm<sup>3</sup></li> <li>• Těžké poškození jater (hladina sérového bilirubinu vyšší než HHN a/nebo hladinou ALT a AST vyšší než 3,5násobek HHN ve spojení s hladinou alkalické fosfatázy vyšší než 6násobek HHN)</li> </ul> |
| Malá kritéria  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Přítomnost polyneuropatie</li> <li>• Věk nad 75 let</li> <li>• PS ECOG 2</li> <li>• Diabetes mellitus léčený PAD nebo insulinem</li> <li>• Závažné komorbidity, které zvyšují riziko chemoterapie</li> </ul>                                                                                                                                         |

**Následná léčba:**

Pro pacienty ECOG 0-1 předlžené režimem obsahujícím docetaxel:

- chemoterapie kabazitaxel + prednison (1),
- inhibitor androgenní biosyntézy abirateron acetát + prednison (ECOG 0-2) (1),
- inhibitor signalizace androgenních receptorů enzalutamid (ECOG 0-2) (1),
- Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz) (1).

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 bylo srovnání s placebem. PSA flare up při podávání taxanů v prvních 12 týdnech není známkou selhání léčby a důvodem k jejímu ukončení (1). Abirateron acetát, enzalutamid, kabazitaxel jsou indikovány na základě randomizovaných studií jako standard léčby u mCRPC po selhání docetaxelu (1). Z výsledků

prospektivních studií vyplývá, že abirateron acetát a enzalutamid mají být užity v léčbě po selhání chemoterapie s docetaxelem, za předpokladu že abirateron acetát, enzalutamid nebyly použity v léčbě před docetaxelem (1). Na základě údajů z retrospektivních studií se poukazuje na možnost využití kumulativního benefitu pro přežití u sekvenčního podávání nových agentů (kabazitaxel, ARTA či ARTA, kabazitaxel) v léčbě mCRPC po docetaxelu (3). 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 inkonzistentní (3).

**Pro pacienty ECOG 0-1 předléčené režimem ARTA:**

- docetaxel + prednison,
- Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz).

### Indikace ke genetickému vyšetření nemocných s karcinomem prostaty

U přibližně 5–10 % případů karcinomu prostaty se předpokládá familiární predispozice. Část těchto pacientů jsou nosiči germinálních mutací genu BRCA 1 nebo 2.

Indikace ke genetickému vyšetření:

- ≥ 2 případy karcinomu prostaty u blízkých příbuzných ve věku ≤ 55 let,
- ≥ 3 případy karcinomu prostaty u prvorodných příbuzných,
- agresivní karcinom prostaty (Gleason > 7) a ≥ 2 případy karcinomu prsu, ovária nebo pankreatu u blízkých příbuzných.

Mužští příbuzní pacientů s prokázaným nebo předpokládaným hereditárním karcinomem prostaty by měli zahájit PSA skrining ve věku 40 let.

### Literatura:

1. Sweeney C, Chen YH, Carducci MA, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(18 suppl): Abstract LBA2.
2. 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.
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, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet* 2015; 16(2): 152–160 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71205-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7).
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. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.]
12. 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.
13. 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.
14. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424-433.
15. Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K et al Optimal management of mCRPC: Highlights from a European Expert Consensus Panel. *Eur J Cancer* 2014; 50: 1617-27 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.03.010>.
16. Maines F. et al., Sequential use of new agents (NAs) after docetaxel (DOC) first line in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts): A pooled-analysis of the published studies, *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 7; abstr 258).
17. Oudards S. et al, Prognostic factors for survival and sequencing of life-extending therapies in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts), *Annals of Oncology* (2014) 25 (suppl. 4): iv255-iv279. 10.1093/annonc/mdu336.
18. Oudard S et al. Updated results of the FLAC European database of metastatic castration resistant prostate cancer patients treated with life-extending therapies in post-docetaxel setting. *Eur J Cancer* 2015; 51 (suppl); abstract 2541.
19. Mohler JR et al: NCCN Guidelines Version 1.2017 [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf).
20. David Crawford, Nelson N. Stone, Evan Y. Yu and the Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) Group. Challenges and Recommendations for Early Identification of Metastatic Disease in Prostate Cancer. *UROLOGY* 83: 664e669, 2014.
21. Národní radiologické standardy - radiační onkologie, *Věstník MZ ČR, částka 2*, 26. 1. 2016 ([www.srobf.cz](http://www.srobf.cz)).

## 20. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VARLETE (C62)

Základem léčby je chirurgická léčba, tedy radikální inguinální orchiektomie (1), u indikovaných pacientů ve výjimečných případech s T1 tumorem je možné provedení testis šetřícího výkonu (2B). U všech indikací chemoterapie je potřeba dodržení 100% dávkové intenzity (1).

### 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:<br>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<br>HCG > 50,000 IU/l (10,000 µg/ml) nebo LDH > 10× N                                               |

### 20.1 Seminomy

#### 20.1.1 Stadium IA, IB

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

Rizikové faktory – invaze do rete testis a/nebo nádor větší než 4 cm (riziko relapsu dle přítomnosti rizikových faktorů 0: 6–12 %, 1: 16 %, 2: 32 %).

- Orchiektomie a následné přísné sledování (surveillance) – doporučeno pro nádory pT1–3 bez rizikových faktorů (1).
- Orchiektomie a adjuvantní chemoterapie (CHT) – 1 nebo 2 cykly CBDCA dle AUC 7 (1).
- Orchiektomie a adjuvantní radioterapie (RT) paraaortálních uzlin (20 Gy) (2B) (po předchozím zákroku v oblasti skrota, třísla nebo dolních kvadrantů břicha je nutné i ozáření ipsilaterálních ilických uzlin).

#### 20.1.2 Stadium IS

U seminomů stadia IS předpokládáme regionální uzlinovou nebo vzdálenou diseminaci nezjištěnou zobrazovacími metodami.

- Sledování s kontrolou nádorových markerů a opakováním CT à 2–3 měsíce, při vzestupu markerů nebo nálezů metastáz na zobrazovacích vyšetřeních aktivní léčba (2A).
- Chemoterapie 3 cykly BEP (2B).
- Radioterapie paraaortálních uzlin (30 Gy) (2B) (po předchozím zákroku v oblasti skrota, třísla nebo dolních kvadrantů břicha je nutné i ozáření ipsilaterálních ilických uzlin).

#### 20.1.3 Stadium IIA

- Orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ipsilaterálních ilických uzlin (30 Gy) (2A).
- Orchiektomie a kurativní chemoterapie – 3× BEP nebo 4× EP (2A).

#### 20.1.4 Stadium IIB

- Orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ilických uzlin 36 Gy (2A).
- Orchiektomie a kurativní chemoterapie (preferováno) – 3× BEP nebo 4× EP (2A).

**20.1.5 Stadium IIC a III – primární léčba**

- a) Good risk (dle IGCCCG indexu) – orchiektomie a kurativní chemoterapie – 3×BEP nebo 4×EP (1).  
 b) Intermediate risk – orchiektomie a kurativní chemoterapie – 4×BEP nebo 4×VIP (při KI bleomycinu) (1).

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

- a) není reziduum nebo reziduum do 3 cm a normální nádorové markery (TM) – sledování (2A).  
 b) přítomno reziduum > 3 cm a normální TM  
 – PET vyš. (nejdříve 6 týdnů po CHT – pro snížení četnosti falešně pozitivních výsledků po chemoterapii).  
 • PET scan negativní – sledování (2A).  
 • PET scan pozitivní – RPLND nebo metastazektomie nebo vícečetné biopsie a salvage chemoterapie při viabilním nádoru (viz níže neseminomy) nebo kurativní RT (radioterapie) (2B).  
 c) progresse onemocnění na CT nebo elevace TM – salvage terapie jako u neseminomů (2A).

**20.1.6 Seminomy – relaps**

- a) bez předchozí CHT – viz léčba stadia II–III (1)  
 b) po předchozí CHT (BEP nebo EP)  
 • příznivá prognóza (nízké TM, malá nádorová masa, celková remise – CR po 1. linii CHT, testikulární origo) – 4×VIP nebo 4×TIP (2A)  
 – při nedosažení CR – 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) – CHT (4×VIP nebo 4×TIP) a/nebo resekce solitárního postižení (2A)  
 – při další progresi – paliativní CHT jako u neseminomů nebo paliativní RT nebo BSC

**20.2 Neseminomy**

Rizikové faktory – vaskulární invaze, přítomnost embryonálního karcinomu, pT3-4

**20.2.1 Stadium IA, IB**

- a) Orchiektomie a následné přísné sledování (surveillance) – možnost pro pacienty bez rizikových faktorů (zejména pT1, absence vaskulární invaze), podmínkou je spolupracující pacient (1).  
 b) Orchiektomie a adjuvantní chemoterapie – 1 nebo 2 cykly BEP, pro pT2-4, dále pro pacienty nevhodné nebo odmítající surveillance, v Evropě přednost před RPLND (kromě teratomů varlete) (1).  
 c) Orchiektomie a primární nerve-sparing retroperitoneální lymfadenektomie (RPLND), následně při pN0 – sledování, pN+ – chemoterapie (2×BEP nebo 2×EP), sledování jen při záchytu zralého teratomu (2B).

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.

**20.2.2 Stadium IS**

- Kurativní CHT – 3×BEP nebo 4×EP (při KI bleomycinu) (1), po CHT při negativních TM – sledovat (2A).

**20.2.3 Stadium IIA a IIB**

- 1) negativní TM (po OE) – CHT má v Evropě přednost před primární nerve-sparing RPLND (kromě teratomů varlete)  
 a) kurativní CHT – 3×BEP nebo 4×EP (při KI bleomycinu) (1)  
 • po CHT při negativních TM a bez rezidua na CT – sledovat, při reziduu na CT – RPLND (nad 1 cm) (2A).  
 b) primární nerve-sparing RPLND (2B)  
 • pN0 – sledování, pN1 a pN2 – CHT (2×EP nebo 2×BEP), sledování jen v případě teratomu, pN3 – CHT jako pac. good risk (4×EP nebo 3×BEP) (2A).

2) pozitivní TM (po OE)

- a) primární CHT – 3×BEP nebo 4×EP (při KI bleomycinu) (1)
  - po CHT – viz výše

#### 20.2.4 Stadium IIC, IIIA,B,C

- 1) IIC, IIIA (good risk) – 3× BEP nebo 4× EP (při KI bleomycinu) (1).
- 2) IIIB (intermediate risk) – 4× BEP nebo 4× VIP (při KI bleomycinu) (1).
- 3) IIIC (poor risk) – 4× BEP nebo 4× VIP (při KI bleomycinu) (1).

#### Dále dle efektu indukční chemoterapie:

- a) celková remise s negativními TM – sledování (preferováno) (2A),
- b) parciální remise s reziduálními masami a negativními TM-RPLND nebo metastazektomie. Při zralém teratomu nebo nekrose dále sledování (1), při nezralém teratomu zvážit pooperační chemoterapii (velikost, mitotická aktivita) (2B). Při ostatních viabilních složkách jsou indikovány 2 cykly zajišťovací chemoterapie (2× EP nebo 2× VeIP nebo 2× TIP) (2A),
- c) inkompletní odpověď (PD – progrese nemoci, SD – stabilizace nemoci, chirurgicky neřešitelné PR – parciální remise nebo pozitivní TM) – indikace k salvage Th (2A).

#### Indikace retroperitoneální lymfadenektomie a/nebo metastazektomie

- operabilní zbytkový nádor nebo lymfadenopatie při normálních nebo stabilních markerech (2A).

U neseminomů je indikací k resekci reziduální tumor jakékoli velikosti – riziko teratomu je zvýšeno již u lézí větších než 1 cm. Negativita PET nevylučuje perzistentní nádor u neseminomů (2A).

U seminomů je možno sledovat reziduum <3cm (PET je zde doporučováno, ale není obligatorní) a reziduum > 3 cm, které je PET-negativní (2A).

#### 20.2.5 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 známá, 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,

##### 20.2.5.1 Konvenční chemoterapie 2. linie

- VeIP× 4 nebo TIP× 4 (1),
- zvážit možnost resekce reziduálních mas (2A).

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

Definice kurability: dosažení dlouhodobé kompletní remise po indukční chemoterapii.

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

Indikace ani optimální protokol high-dose chemoterapie (HD CHT) s transplantací krvetvorných buněk nejsou v současnosti jasné (3).

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 (2B),
- PAGE × 6 s restagingem po 3. a 6. cyklu (2B).

**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       |
| <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 intenzitu i za cenu intenzivní hematologické podpory. Odklad terapie (co nejkratší interval) je možný pro akutní infekci, neutrofilů < 500 nebo trombocyty < 100 v den předpokládaného zahájení cyklu. Cytopenie není kontraindikací podání bleomycinu den 8. a 15. (event. den 9. a 16.).

**Paliativní chemoterapeutické režimy (3. a další linie) – režimy používané pro těžce předlžené 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.**

| režim                 | dávka (mg/m²) | způsob podání | den    | opakování cyklu                  |
|-----------------------|---------------|---------------|--------|----------------------------------|
| Paklitaxel/gemcitabin |               |               |        |                                  |
| paklitaxel            | 175           | i.v.          | 1.     | à 3 týdny                        |
| gemcitabin            | 1000          | i.v.          | 1., 8. |                                  |
| GEMOX                 |               |               |        |                                  |
| gemcitabin            | 1000–1250     | i.v.          | 1., 8. | à 3 týdny                        |
| oxaliplatina          | 130           | i.v.          | 1.     |                                  |
| etoposid              |               |               |        |                                  |
| etoposid              | 50 tot. dávka | p.o.          | 1.–14. | à 3 týdny<br>(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, Bihl 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., Bokemeyer 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 paclitaxel and gemcitabine in refractory germ cell tumors, *J Clin Oncol* 2001;20:1859-1963.
17. Kollmannsberger C., Beyer J., Liersch R et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: A study of the German Testicular Cancer Study Group, *J Clin Oncol.* 2004; 22:108-114.
18. Pectasides D., Pectasides M., Farmakis D et al., Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:493-497.
19. Oliver RT, Mason M, Mead GM et al, Radiotherapy versus single dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma, a randomized trial, *Lancet* 2005;366:293-300.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Testicular Cancer v. 2. 2017.
21. European Association of Urology (EAU), Guidelines on Testicular Cancer 2015.
22. Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll HJ, Bokemeyer C, Horwich A, Beyer J, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi125-32.

## 21. ZHOUBNÝ NOVOTVAR LEDVINY (C64)

### 21.1 Léčba lokalizovaného onemocnění (stádium I, II a operabilní III. stádium)

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 miniinvasivního přístupu. U nádorů malého objemu (small renal mass) u pacientů s kratší předpokládanou dobou života je možné sledování nebo miniinvasivní postupy, např. RFA.

Do současnosti nebyl prokázán klinický přínos neoadjuvantní ani adjuvantní léčby nádorů ledvin, proto není indikována mimo klinické studie.

### 21.2 Léčba generalizovaného onemocnění (neoperabilní lokálně pokročilé onemocnění a IV. stádium)

#### 21.2.1 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 (nefektomie 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.

#### 21.2.2 Systémová léčba metastazujícího karcinomu ledviny

Pro léčbu v první linii cílené terapie multikinázovými inhibitory a bevacizumabem se používá skórovací systém dle MSKCC z roku 2002 (Motzer a kol. 2002) – tabulka 1, pro léčbu temsirolimem pak tzv. modifikovaná MSKCC kritéria (Hudes a kol. 2007) – tabulka 2. Pokud pacient patří do skupiny se střední prognózou dle skórovacího systému MSKCC z roku 2002 a zároveň do skupiny se špatnou prognózou dle Hudese a kol. 2007 je možné podání jak TKI (sunitinib a pazopanib), tak i temsirolimu, rozhodnutí je plně v kompetenci indikujícího lékaře.

Tabulka 1: Skórovací systém dle MSKCC z roku 2002: platí pro léčbu TKI a bevacizumab

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

**Dobrá prognóza: žádný faktor**

**Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory**

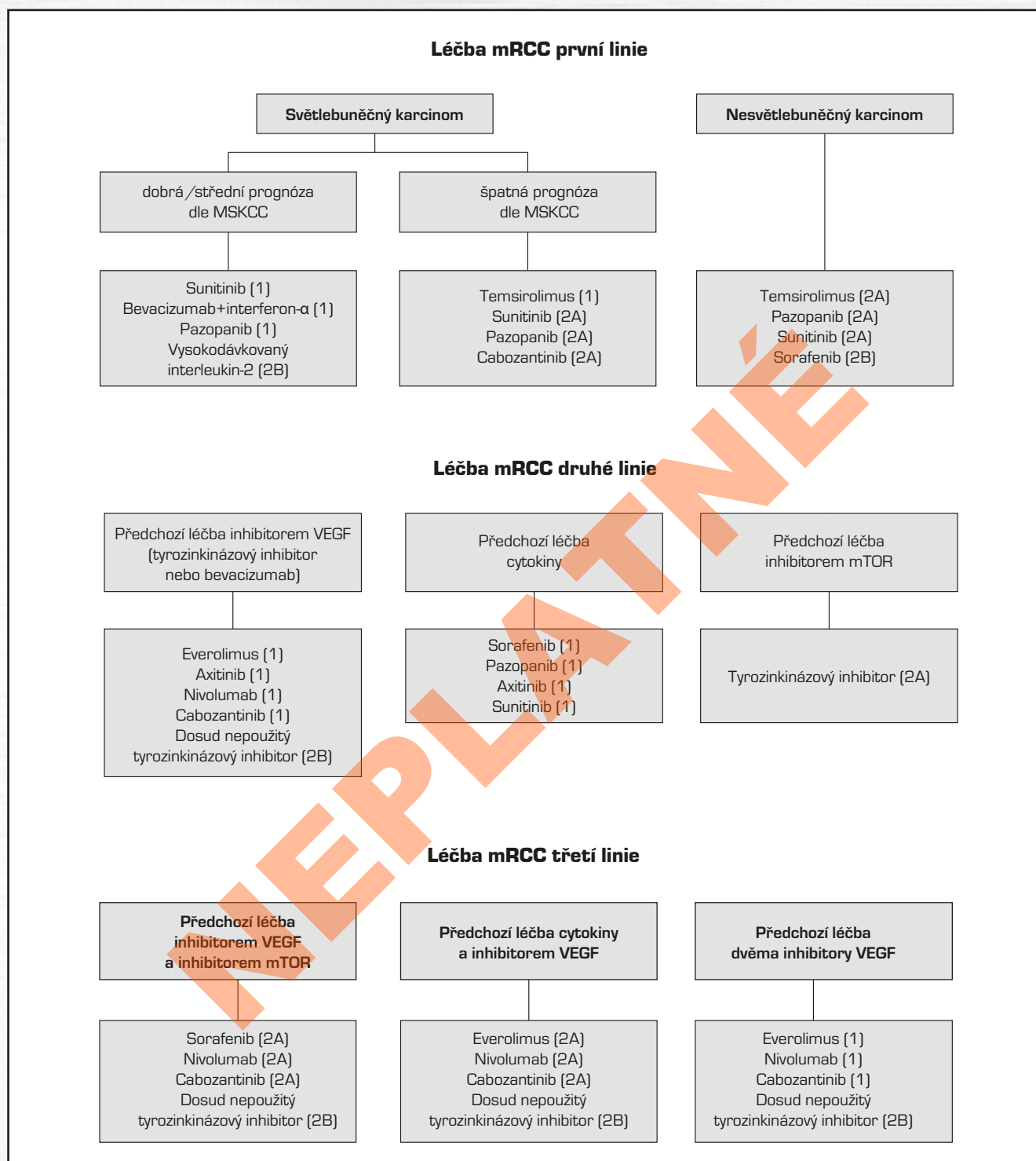
**Špatná prognóza: 3 a více faktorů**

Tabulka 2: Skórovací systém pro temsirolimem (Hudes a kol. 2007)

- |                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| • 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 faktorů**

**Léčebný algoritmus u pokročilého karcinomu ledviny. Preferovanou léčbou je možnost s vyšší úrovní důkazů.**



**Poznámka:**

Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanované SÚKL.

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

## Komentář k léčebným schémátům

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

- U nemocných s mRCC by mělo být vždy preferenčně zvažováno zařazení do klinické studie.
- U mRCC se doporučuje zvážit kompletní resekci primárního nádoru a všech metastáz, případně alespoň paliativní nefrektomie (2A). Operaci lze provést před zahájením systémové cílené terapie nebo po indukční cílené léčbě (2A).
- Doporučuje se zahajovat terapii plnou dávkou cíleného léku s redukcí dávky při limitující toxicitě (2A).
- Několik studií ukázalo, že na základě PFS v první linii léčby nelze předpovídat PFS na 2. linii terapie.
- Na základě dostupných údajů stále 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 a ESMO.

### 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. |

### Režimy s cílenou léčbou

|                 | dávka                                     | den aplikace | opakování cyklu         |
|-----------------|-------------------------------------------|--------------|-------------------------|
| sunitinib       | 50 mg/den p.o.                            | 1.–28.       | à 6 týdnů do progresu   |
| sorafenib       | 400 mg<br>(800 mg denně) p.o.             | 2x denně     | kontinuálně do progresu |
| temsirolimus    | 25 mg                                     | i.v. infuze  | 1x týdně do progresu    |
| bevacizumab     | 10 mg/kg                                  | i.v. infuze  | 1., 15. do progresu     |
| interferon-alfa | 9 MIU                                     | s.c.         | 3x týdně                |
| everolimus      | 10 mg                                     | p.o.         | kontinuálně do progresu |
| pazopanib       | 800 mg                                    | p.o.         | kontinuálně do progresu |
| axitinib        | 5 mg<br>(dle tolerance navýšení na 10 mg) | 2x denně     | kontinuálně do progresu |
| cabozantinib    | 60 mg                                     | p. o.        | kontinuálně do progresu |

Vhodné zařazení do klinických studií ve všech liniích léčby.

### 21.2.3 Možnosti imunoterapie

#### Možnosti imunoterapie:

|           | dávka    | den aplikace | opakování cyklu                                                            |
|-----------|----------|--------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Nivolumab | 3 mg/kg  | i.v.         | 1× 14 dnů<br>do progresu či toxicity,<br>celková doba podání<br>není známa |
| INF alfa  | 5–10 MIU | s.c.         | do progresu onemocnění<br>nebo toxicity<br>3× týdně                        |

#### Literatura:

1. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 1; 289-96.
2. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. AVOREN Trial investigators. *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.
3. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al. 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.
4. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR et al. Activity of SU11248, 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.
5. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2516-24.
6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):115-24.
7. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. 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.
8. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. Global ARCC Trial. *N Engl J Med*. 2007 May 31;356(22):2271-81.
9. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061-8. Epub 2010 Jan 25.
10. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. TARGET Study Group. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):125-34.
11. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1280-9. Epub 2009 Jan 26. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2009 May 1; 27(13):2305.
12. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF et al. 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.
13. Beck J, Bajetta E, Escudier B 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).
14. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. RECORD-1 Study Group. *Lancet*. 2008 Aug 9;372(9637):449-56.
15. Robert Motzer, studie COMPARZ, ESMO 2012.
16. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 May; 14 (6): 552-62.
17. Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v58-v68.
18. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1803-13.
19. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):917-27.
20. Choueiri TK, Halabi S, Sanford B, et al. Cabozantinib versus Sunitinib (CABOSUN) as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) of poor or intermediate risk groups: Results from ALLIANCE A031203 trial. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 6): vi552–vi587, 2016.

## 22. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOČOVÉHO MĚCHÝŘE (C67)

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

#### 22.1.1

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.

#### 22.1.2

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/>.

#### 22.1.3

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 vysoce 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

### 22.2 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 je v současné době dostupná v ČR, je však nutné žádat revizního lékaře.

## 22.3 Stadium II a III

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

#### Možnosti neoadjuvantní a adjuvantní systémové léčby:

Neoadjuvantní systémová chemoterapie s cisplatinou před cystektomií s cílem eradikace potenciálních mikrometastáz, respektive dosažení down-stagingu (úroveň důkazů 1). Dokud nebudou ukončeny prospektivní studie porovnávající účinnost a bezpečnost níže uvedených režimů, je nutné brát tyto režimy jako ekvivalentní. V současnosti je neoadjuvantní systémová chemoterapie preferována před adjuvantní. U pacientů s hraniční či mírnou renální insuficiencí je možno rozdělit dávku cisplatinu na dva dny (35 mg/m<sup>2</sup>-den 1 a 2, či den 1 a 8; úroveň důkazů 2B). Perioperativní chemoterapie s karboplatinou není v této indikaci doporučena.

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

#### Používaná cytostatika:

metotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina, gemcitabin.

#### Použité režimy:

MVAC, event. HD MVAC, gemcitabin/DDP.

#### Režimy neoadjuvantní a adjuvantní 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<br>3–4 cykly |
| <b>DD MVAC</b>                                                                                                 |                            |              |                          |
| metotrexát                                                                                                     | 30                         | 1.           |                          |
| vinblastin                                                                                                     | 3                          | 2.           |                          |
| doxorubicin                                                                                                    | 30                         | 2.           |                          |
| cisplatina                                                                                                     | 70                         | 2.           | à 14 dnů<br>3–4 cykly    |
| <i>Nutná primární profylaxe růstovými faktory po každém cyklu CHT ( např. filgrastim 48 MIU s.c. den 4–10)</i> |                            |              |                          |
| <b>gemcitabin/cisplatina</b>                                                                                   |                            |              |                          |
| gemcitabin                                                                                                     | 1000                       | 1., 8., 15.  |                          |
| DDP                                                                                                            | 70                         | 2.           | à 4 týdny<br>3–4 cykly   |
| <b>gemcitabin/cisplatina</b>                                                                                   |                            |              |                          |
| gemcitabin                                                                                                     | 1000                       | 1., 8.       |                          |
| DDP                                                                                                            | 70                         | 2.           | à 3 týdny<br>3–4 cykly   |

**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 nebo cystektomii odmítající. Podmínkou je provedení maximální TUR resekce nádoru.

Kontraindikace: hydronefróza.

Příklad režimu chemoradioterapie: DDP 100mg/m<sup>2</sup> à 3 týdny + konkomitantní radioterapie.

## 22.4 Stadium IV (lokálně pokročilý karcinom či metastatické onemocnění)

### 22.4.1 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 – úroveň důkazů 1). 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.

### 22.4.2 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 (úroveň důkazů 1 pro gemcitabin a cisplatinu). 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 (úroveň důkazů 2A). Monoterapie nebo režimy s taxány či karboplatinou nejsou vyloučeny (úroveň důkazů 2B).

#### 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       |

|                                | dávka (mg/m²) | den aplikace | opakování cyklu                                |
|--------------------------------|---------------|--------------|------------------------------------------------|
| <b>gemcitabin/cisplatina</b>   |               |              |                                                |
| gemcitabin                     | 1000          | 1., 8.       | à 3 týdny                                      |
| DDP                            | 70            | 2.           |                                                |
| <b>gemcitabin/karboplatina</b> |               |              |                                                |
| gemcitabin                     | 1000          | 1., 8.       | za 4 hod. po aplikaci gemcitabinu<br>à 3 týdny |
| CBDCA                          | AUC 5–6       | 1.           |                                                |

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 | à 3–4 týdny     |
| CBDCA                                                 | AUC 5–6                    | 1.                      |                 |
| <i>přešetření po 3 cyklech, pokud PD, pak ukončit</i> |                            |                         |                 |
| <b>paklitaxel/DDP</b>                                 |                            |                         |                 |
| paklitaxel                                            | 135                        | 1. ve 3 hodinové infuzi | à 3 týdny       |
| DDP                                                   | 70                         | 1.                      |                 |
| <b>CISCA</b>                                          |                            |                         |                 |
| cisplatina                                            | 60                         | 2.                      | à 3 týdny       |
| CFA                                                   | 400                        | 1.                      |                 |
| doxorubicin                                           | 40                         | 1.                      |                 |
| <b>MCV</b>                                            |                            |                         |                 |
| cisplatina                                            | 100                        | 2.                      | à 3 týdny       |
| vinblastin                                            | 3                          | 1., 8.                  |                 |
| metotrexát                                            | 30                         | 1., 8.                  |                 |

#### \*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:

1. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, von der Maase H. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4454-61. Epub 2009 Aug 17.
2. NCCN Guidelines v.2.2014, Bladder Cancer.
3. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63:682-686;discussion 686-687.
4. Lorusso V, Manzione L, De Vita F, et al. Gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: a phase II multicenter trial. *J Urol* 2000;164:53-56.
5. Roberts JT, von der Maase H, Sengelov L, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 5:v118-122.
6. 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.

NEPLATNÉ

## 23. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOZKU (C71)

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

#### 23.1.1 Adjuvantní léčba

Pro indikaci pooperační léčby je vhodné kromě radikality výkonu zhodnocení dalších rizikových faktorů (astrocytom, věk  $\geq 40$ , KPS  $< 70$  %, nádor  $\geq 6$  cm, přechod přes střední čáru a neurologický deficit před operací). Přítomnost 3 a více faktorů řadí pacienta do skupiny vysokého rizika (high-risk). K posouzení prognózy pacienta nám mohou pomoci i molekulární markery jako kodelece 1p/19q, mutace genu pro IDH 1 nebo 2. Jejich přítomnost je naopak známkou příznivé prognózy a měly by být standardně vyšetřovány. U IDH wild type nádorů zvážit vyšetření metylace promotoru genu pro MGMT (predikce chemosenzitivity).

Indikace adjuvantní chemoterapie (6x PCV) po proběhlé radioterapii je podložena výsledky studie RTOG 9802 (pacienti po neradikální resekci a/nebo věk  $\geq 40$  let). Lepší celkové přežití bylo zaznamenáno u oligodendrogliomů a u žen.

Vliv molekulárních markerů na přežití nebyl dosud vyhodnocen. Náhrada režimu PCV za méně toxický temozolomid je zatím z pohledu účinnosti diskutabilní, neproběhlo přímé srovnání režimů v rámci velkých klinických studií. Režim PCV vzhledem k jeho toxicitě zvažovat jen pro pacienty v dobrém klinickém stavu (KI  $\geq 80\%$ ).

#### Low-risk skupina

- sledování (preferováno) (2A),
- adjuvantní radioterapie (2A),
- adjuvantní chemoterapie (2B).

#### High-risk skupina

- adjuvantní radioterapie + chemoterapie (6x PCV), preference u oligodendrogliomů (1),
- adjuvantní radioterapie (2A),
- sledování (2A),
- adjuvantní chemoterapie (temozolomid) (2B).

#### Režimy pro adjuvantní chemoterapii

- PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin),
- temozolomid v monoterapii.

Pozn.: Indikace adjuvantní radioterapie je specifikována v Národních radiologických standardech – radiační onkologie, Věstník MZ ČR, částka 2, 26. 1. 2016 ([www.srobf.cz](http://www.srobf.cz)).

#### 23.1.2 Léčba recidivy/progrese

Vyčerpat možnosti chirurgie a radioterapie.

Paliativní chemoterapii zvažovat u symptomatických onemocnění nebo při známkách anaplastického zvratu.

#### Režimy pro paliativní chemoterapii

- PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin), nebo nitrosourea v monoterapii,
- temozolomid v monoterapii,
- ostatní režimy paliativní chemoterapie (viz níže).

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

### 23.2.1 Adjuvantní léčba

#### 23.2.1.1 Anaplastický oligodendrogliom s kodecí 1p/19q (marker příznivé prognózy a prediktor citlivosti k chemoterapii).

- radioterapie + (neo)adjuvantní chemoterapie s PCV (1),
- konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s temozolomidem (možnost v případě vysokého rizika toxicity režimu PCV) (2B),
- radioterapie (KI menší než 60%) (2A).

Režim PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin) – možno zvážit 4× před nebo 6× po radioterapii u anaplastických oligodendrogliomů s přítomnou kodecí 1p/19q. Dle randomizovaných klinických studií RTOG 9402 a EORTC 26951 byl u této skupiny pacientů potvrzen signifikantní vliv (neo)adjuvantní chemoterapie na prodloužení celkového přežití ve srovnání se samotnou radioterapií. Samotná radioterapie je vhodná jen u pacientů neschopných následné chemoterapie (KI < 60%).

#### 23.2.1.2 Anaplastický oligodendrogliom bez kodece 1p/19q, anaplastický astrocytom

- radioterapie + temozolomid (1),
- konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s temozolomidem (2B)\*,
- radioterapie (2A),
- chemoterapie PCV nebo temozolomid (2A).

\* konkomitantní chemoradioterapie je obecně akceptovaný postup, zvláště u pacientů s metylací promotoru genu pro MGMT. Účinnost u anaplastických astrocytomů by měly potvrdit výsledky ze studie III. fáze CATNON.

#### 23.2.1.3 Glioblastoma multiforme

- konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s temozolomidem (Stuppův režim) (1),
- hypofrakcionovaná radioterapie s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem u pacientů > 65 let (2A),
- hypofrakcionovaná radioterapie (preference u pacientů > 70 let nebo u pacientů s KI < 60 %) (2A),
- chemoterapie s temozolomidem při metylaci MGMT (možnost u pacientů > 70 let (2A) nebo pacientů s KI < 60 %) (2A).

Pozn.: Indikace adjuvantní radioterapie je specifikována v Národních radiologických standardech - radiační onkologie, Věstník MZ ČR, částka 2, 26. 1. 2016 ([www.srobf.cz](http://www.srobf.cz)).

### 23.2.2 Léčba recidivy/progrese

Vyčerpat možnosti chirurgie a radioterapie.

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

- preference režimů temozolomid monoterapie, lomustin monoterapie, PCV.

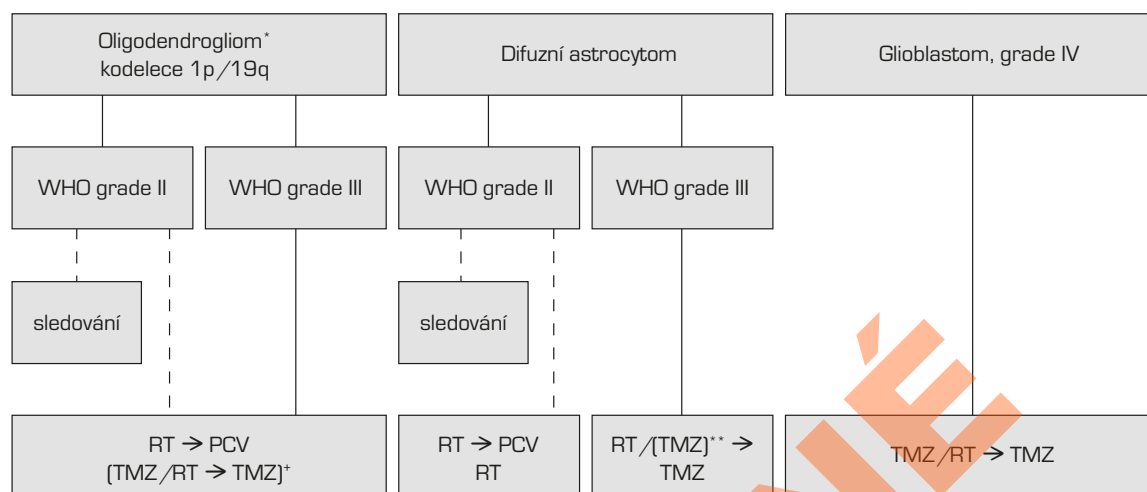
#### 23.2.2.2 U pacientů s progresí po 1. linii chemoterapie, v celkově dobrém stavu

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

\* Léčebná strategie nádorů CNS, zvláště pooperační léčba a léčba recidiv má být určena multidisciplinárním týmem. Standardem by dnes mělo být vyšetřování molekulárních markerů - kodece 1p/19q, mutace IDH, metylace promotoru genu pro MGMT.

## Léčebný algoritmus gliálních nádorů mozku (dle molekulárních markerů)

## IDH mutace pozitivní

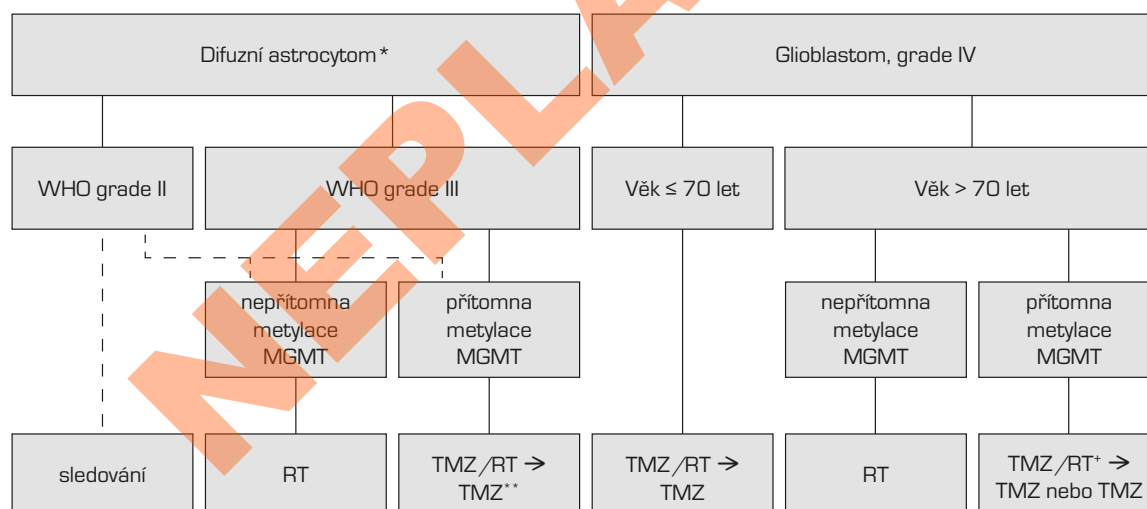


\* oligodendrogliom bez kodelece 1p/19q léčit stejně jako astrocytom.

\*\* benefit konkomitantní CHT/RT u anaplastických astrocytomů aktuálně hodnotí studie CATNON (režim je dnes obecně akceptován).

+ zvažovat jen při předpokladu vysoké toxicity režimu PCV (efektivitu režimu s TMZ aktuálně hodnotí studie CODEL).

## IDH mutace negativní (IDH-wild type)



\* difuzní astrocytom grade II a III dle WHO klasifikace 2016 (nejisté biologické chování, nelze vyloučit průběh jako u glioblastomu).

\*\* benefit konkomitantní CHT/RT u anaplastických astrocytomů aktuálně hodnotí studie CATNON (režim je dnes obecně akceptován).

+ možno zvážit hypofrakcionační RT režim.

**Adjuvantní chemoterapeutické režimy**

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

**PCV (EORTC 26951, RTOG 9802)**

|                 |                 |      |         |                                                                              |
|-----------------|-----------------|------|---------|------------------------------------------------------------------------------|
| prokarbazin     | 60              | p.o. | 8.–21.  | à 6 týdnů (EORTC 26951),<br>à 8 týdnů (RTOG 9802)<br>6 cyklů po radioterapii |
| CCNU – lomustin | 110             | p.o. | 1.      |                                                                              |
| vinkristin      | 1,4 (max. 2 mg) | i.v. | 8., 29. |                                                                              |

**Temozolomid s konkomitantní RT a následnou aplikací temozolomidu (glioblastoma multiforme)**

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

**Temozolomid s konkomitantní hypofrakcionovanou RT a následnou aplikací temozolomidu (glioblastoma multiforme, pacienti > 65let)**

|             |         |      |                                           |                             |
|-------------|---------|------|-------------------------------------------|-----------------------------|
| temozolomid | 75      | p.o. | 1.–21. (po celou dobu RT, včetně víkendů) | à 4 týdny,<br>max. 12 cyklů |
| temozolomid | 150–200 | p.o. | pauza 4 týdny, poté<br>1.–5.              |                             |

**Temozolomid (po samostatné RT a/nebo operaci)**

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

**Temozolomid (EORTC 22033, low-grade gliomy)**

|             |    |      |        |                            |
|-------------|----|------|--------|----------------------------|
| temozolomid | 75 | p.o. | 1.–21. | à 4 týdny<br>max. 12 cyklů |
|-------------|----|------|--------|----------------------------|

**Paliativní chemoterapeutické režimy****PCV**

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

| režim                            | dávka (mg/m²) | způsob podání | den         | opakování cyklu                                                            |
|----------------------------------|---------------|---------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>CCNU v monoterapii</b>        |               |               |             |                                                                            |
| CCNU–lomustin                    | 110           | p.o.          | 1.          | à 6–8 týdnů<br>4–6 cyklů dle efektu<br>a tolerance                         |
| <b>temozolomid v monoterapii</b> |               |               |             |                                                                            |
| temozolomid                      | 150–200       | p.o.          | 1.–5.       | à 4 týdny<br>dle efektu<br>a tolerance                                     |
| <b>PEI</b>                       |               |               |             |                                                                            |
| ifosfamid                        | 750–1200      | i.v.          | 1.–3.       | à 4 týdny<br>4–6 cyklů dle efektu<br>a tolerance                           |
| karboplatina                     | 75            | i.v.          | 1.–3.       |                                                                            |
| etoposid                         | 75            | i.v.          | 1.–3.       |                                                                            |
| <b>EP</b>                        |               |               |             |                                                                            |
| karboplatina                     | 400           | i.v.          | 1.          | à 4 týdny<br>4–6 cyklů dle efektu<br>a tolerance                           |
| etoposid                         | 100           | i.v.          | 1.–3.       |                                                                            |
| <b>fotemustin v monoterapii</b>  |               |               |             |                                                                            |
| fotemustin – nasycovací fáze     | 100           | i.v.          | 1., 8., 15. | poté pauza 4–5 týdnů<br>interval aplikace 21 dnů<br>dle efektu a tolerance |
| fotemustin – udržovací fáze      | 100           | i.v.          | 1., 22.     |                                                                            |

### 23.3 Ependymomy

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

### 23.4 PNET tumory (meduloblastomy)

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

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

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

**Adjuvantní chemoterapeutické režimy**

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

**vinkristin konkomitantně s RT a následným režimem s DDP/CCNU/VCR**

|            |                 |      |                              |                                 |
|------------|-----------------|------|------------------------------|---------------------------------|
| vinkristin | 1,5 (max. 2 mg) | i.v. | 1., 8., 15.<br>22., 29., 36. | konkomitantně<br>s radioterapií |
|------------|-----------------|------|------------------------------|---------------------------------|

pauza 6 týdnů, následně

|                 |    |      |    |                          |
|-----------------|----|------|----|--------------------------|
| cisplatina      | 75 | i.v. | 2. | à 6 týdnů<br>max 8 cyklů |
| CCNU – lomustin | 75 | p.o. | 1. |                          |

|            |                 |      |             |  |
|------------|-----------------|------|-------------|--|
| vinkristin | 1,5 (max. 2 mg) | i.v. | 2., 8., 15. |  |
|------------|-----------------|------|-------------|--|

**DEC režim**

|                |      |      |       |                                  |
|----------------|------|------|-------|----------------------------------|
| cisplatina     | 25   | i.v. | 1.–4. | cyklus à 4 týdny<br>max. 8 cyklů |
| etoposid       | 40   | i.v. | 1.–4. |                                  |
| ± cyklofosamid | 1000 | i.v. | 4.    |                                  |

\*U dospělých pacientů možno ozařovat bez vinkristinu (horší tolerance ve srovnání s dětskými pacienty).

**23.5 Primární lymfomy CNS**

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

\* Podrobně viz kapitola: Zhoubné novotvary lymfatických tkání.

**Literatura:**

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers, Version 1.2016.
2. 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.
3. 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.
4. Malmström A, Gronberg BH, 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;13(9):916-26.
5. 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;13(7):707-15.
6. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *N Engl J Med* 2016; 374(14): 1344–55.
7. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(11): 1521-32.
8. 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(35): 5874–80.
9. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013; 31(3): 337–43.
10. 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. *J Clin Oncol.* 2013; 31(3): 344–50.
11. van den Bent MJ. Practice changing mature results of RTOG study 9802: another positive PCV trial makes adjuvant chemotherapy part of standard of care in low-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2014; 16(12): 1570–4.
12. Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR, et al. Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: preliminary results of radiation therapy oncology group 0424. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 91(3): 497–504.
13. Wick W, Roth P, Hartmann C et al. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro Oncol.* 2016; 18(11): 1529–37.
14. van den Bent MJ, Afra D, De Witte O, et al. Long term results of EORTC study 22845: a randomized trial on the efficacy of early versus delayed radiation therapy of low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in the adult. *Lancet.* 2005; 366(9525): 985–90.
15. Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, et al. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol.* 2014; 32(8): 783–90.
16. Wick W, Meisner C, Hentschel B, et al. Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology* 2013; 81(17): 1515–22.

17. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6): 803–20.
18. van den Bent MJ, Erridge S, Vogelbaum MA, et al. Results of the interim analysis of the EORTC randomized phase III CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q co-deletion: An Intergroup trial. *J Clin Oncol.* 2016;34 (suppl):abstract LBA2000.
19. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. A phase III randomized controlled trial of short-course radiotherapy with or without concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma (CCTG CE.6, EORTC 26062-22061, TROG 08.02, NCT00482677). Plenary presentation at: ASCO 2016 Annual Meeting; June 3-7, 2016; Chicago, IL.
20. Reifenberger G, Wirsching HG, Knobbe-Thomsen CB, et al. Advances in the molecular genetics of gliomas - implications for classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 Dec 29. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.204. [Epub ahead of print]
21. Kazda T, Pospíšil P, Jančálek R, et al. Novinky a trendy v léčbě glioblastomů. *Acta medicae,* 2016; 5(8): 9-11.
22. Pospíšil P, Kazda T, Šlampa P, et al. Aktuální onkologická léčba high-grade gliomů. *Neurol. praxi* 2016; 17(5): 287–292.
23. Polívka J Jr, Polívka J, Rohan V, et al. Aktuální pohled na management nízkostupňových gliových nádorů centrálního nervového systému. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112(5): 534-540.
24. Národní radiologické standardy - radiační onkologie, *Věstník MZ ČR, částka 2,* 26. 1. 2016 ([www.srobf.cz](http://www.srobf.cz)).
25. Šlampa P a kol. Radiační onkologie v praxi. MOÚ, 2014, s. 221-250.
26. Friedrich C, von Bueren AO, von Hoff K et al. Treatment of adult nonmetastatic medulloblastoma patients according to the paediatric HIT 2000 protocol: a prospective observational multicentre study. *Eur J Cancer* 2013; 49:893–903.
27. Franceschi E, Bartolotti M, Paccapelo A, et al. Adjuvant chemotherapy in adult medulloblastoma: is it an option for average-risk patients? *J Neurooncol* 2016; 128:235–240.

NEPLATNÉ

## 24. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŠTÍTNÉ ŽLÁZY (C73)

### 24.1 Diferencovaný karcinom štítné žlázy

Papilární karcinom představuje 40–80% a folikulární karcinom 15 % tyreoidálních malignit.

Léčba diferencovaných karcinomů je chirurgická s následnou terapií radiojódem 131I v hluboké hypotyreóze nebo po předchozí stimulaci Thyrogenem, která vede ke snížení výskytu lokoregionálních relapsů a zlepšuje celkové přežití.

#### 24.1.1 Indikace léčby radiojódem:

- operační výkon, který je v menším rozsahu než totální thyroidektomie,
- invaze nádoru do lokoregionálních struktur mimo štítnici,
- velikost tumoru nad 2 cm,
- nepříznivý histologický typ nádoru (nízce diferencovaný DTC, karcinom z Hürthleho buněk),
- vaskulární invaze,
- přítomnost protilátek proti tyreoglobulinu, zvýšená pooperační hladina nestimulovaného tyreoglobulinu,
- multifokální postižení,
- metastázy v krčních uzlinách,
- vzdálené metastázy.

Po operaci je nutná celoživotní terapie hormony štítné žlázy v tzv. supresních dávkách, jejíž délka závisí na stratifikaci rizika tumoru vstupně a také po léčbě.

#### 24.1.2 Chemoterapie

Neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie není indikována.

Paliativní chemoterapie má velmi omezenou účinnost, je indikována zejména u pacientů s rychlou progresí onemocnění, pokud nádor neakumuluje radiojód. Nejlepší odpovědi bylo dosaženo při léčbě na bázi doxorubicinu, přitom kombinovaná schémata nevykazují lepší účinnost.

#### 24.1.3 Zevní radioterapie je indikována u tumorů neakumulujících radiojód jako

- adjuvantní léčba – reziduum po operaci, T4 tumoru, postižení spádových lymfatických uzlin,
- kurativní léčba – inoperabilní nález, neradikální resekce či kontraindikace chirurgického výkonu,
- paliativní RT.

#### 24.1.4 Lokoregionální relaps/metastatické onemocnění

Vždy je nutno zvážit kombinaci chirurgické léčby a terapie radiojódem. U resekabilních metastáz upřednostňujeme jejich chirurgické odstranění před následnou léčbou 131I.

V případě radiojód rezistentního onemocnění lze použít následující postupy:

- observace u asymptomatického, pomalu progredujícího postižení,
  - chirurgický výkon,
  - v případě metastáz do CNS neurochirurgický výkon,
  - zevní RT, event. stereotaktická RT,
  - paliativní lokoregionální léčba – RFA, embolizace,
- generalizované, progredující a/nebo symptomatické onemocnění:
- cílená léčba – sorafenib, lenvatinib (viz níže).

### 24.2 Medulární karcinom štítné žlázy

Vychází z parafolikulárních C-buněk. Tvoří 8 % malignit štítné žlázy.

Vyskytuje se ve formě sporadické, familiární nebo v rámci syndromu MEN 2 (syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie typ 2). U familiární formy a MEN 2 je indikováno genetické vyšetření (mutace RET protoonkogenu), včetně vyšetření rodiny v přímé linii. Při podezření na MEN 2 je nutno diagnostikovat případný feochromocytom, hyperparatyreózu apod.

Kalcitonin je velmi specifickým i senzitivním onkomarkerem pro MTC, z dalších laboratorních parametrů stanovujeme kalcemii a CEA.

Terapie je chirurgická. Nádory neakumulují radiojód.

Nedetekovatelné sérové hladiny kalcitoninu a CEA po operaci jsou známkou kompletní remise onemocnění. Jejich zvýšení je naopak prediktorem progresu onemocnění.

Po operaci je nutná celoživotní substituční terapie hormony štítné žlázy.

#### 24.2.1 Chemoterapie

Neoadjuvantní chemoterapie není indikována. Adjuvantní chemoterapii lze zvážit v případě neradikální resekce, T4 tumorů, postižení regionálních lymfatických uzlin, event. v konkomitanci s radioterapií. Paliativní chemoterapie má velmi omezenou účinnost. V první linii léčby je vhodné upřednostnit cílenou terapii.

#### 24.2.2 Zevní radioterapie

- adjuvantní RT – v případě neradikální resekce, T4 tumorů, postižení regionálních lymfatických uzlin,
- paliativní RT.

#### 24.2.3 Lokoregionální relaps/metastatické onemocnění

- observace u asymptomatického, pomalu progredujícího postižení,
- chirurgický výkon,
- v případě metastáz do CNS neurochirurgický výkon,
- zevní RT, event. stereotaktická RT,
- terapie MIBG u pacientů s kumulací radiofarmaka v nádorové tkáni, generalizované, progredující a/nebo symptomatické onemocnění:
- cílená léčba – cabozantinib, vandetanib (viz níže),
- paliativní chemoterapie.

### 24.3 Nediferencovaný (anaplastický) karcinom štítné žlázy

Jedná se o nejméně častý, avšak velmi agresivní typ nádoru štítné žlázy. Téměř u 50 % pacientů jsou vstupně přítomny vzdálené metastázy. Klasifikuje se jako T4 tumor stádia IV bez ohledu na velikost tumoru a rozsah onemocnění.

Neexistuje žádná dlouhodobě efektivní léčba ani jednotné léčebné schéma. V léčbě anaplastického karcinomu je léčbou volby zevní radioterapie a chemoterapie. Chirurgická léčba je indikována často jen za účelem zprůchodnění dýchacích cest. Celkové přežití se pohybuje kolem 6–24 měsíců.

#### 24.3.1 Lokoregionální onemocnění

- v případě možnosti R0/R1 resekce – chirurgický výkon, následně pooperační RT a CHT,
- v případě neresekabilního postižení nebo u předpokládané R2 resekce – kombinace RT a CHT, poté zvážit chirurgický výkon.

#### 24.3.2 Metastatické onemocnění

- paliativní chirurgický výkon,
- systémová paliativní chemoterapie,
- paliativní RT.

## 24.4 Léčebná schémata u lokálně pokročilého a metastatického onemocnění

### 24.4.1 Kombinace s konkomitantní radioterapií

Indikací je neradikální resekce nebo inoperabilní, lokálně pokročilé onemocnění.

| režim        | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den podání | opakování cyklu |
|--------------|----------------------------|---------------|------------|-----------------|
| doxorubicin  | 60–75                      | i.v. inf.     | 1.         | à 3 týdny       |
| doxorubicin  | 20                         | i.v. inf.     | 1.         | 1× týdně        |
| paklitaxel   | 50                         | i.v. inf.     | 1.         | 1× týdně        |
| karboplatina | AUC2                       | i.v. inf.     |            |                 |
| paklitaxel   | 60–90                      | i.v. inf.     | 1.         | 1× týdně        |
| docetaxel    | 60                         | i.v. inf.     | 1.         | à 3–4 týdny     |
| doxorubicin  | 60                         | i.v. inf.     |            |                 |
| docetaxel    | 20                         | i.v. inf.     | 1.         | 1× týdně        |
| doxorubicin  | 20                         | i.v. inf.     |            |                 |
| cisplatina   | 25                         | i.v. inf.     | 1.         | 1× týdně        |

Kombinační léčba cytostatiky nemá vyšší odpověď než monoterapie, v případě kombinace s RT jsou preferovány týdenní režimy.

### 24.4.2 Paliativní systémová chemoterapie

Systémová chemoterapie je indikována u pacientů s chirurgicky neřešitelným nádorem, neodpovídajícím na léčbu radiojódem, kde zevní radioterapie není možná a cílená léčba není indikována. Systémová chemoterapie má však u diferencovaných nádorů minimální odpověď, indikována je převážně u anaplastického karcinomu.

| režim        | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den podání | opakování cyklu |
|--------------|----------------------------|---------------|------------|-----------------|
| doxorubicin  | 60–75                      | i.v. inf.     | 1.         | à 3 týdny       |
| doxorubicin  | 20                         | i.v. inf.     | 1.         | 1× týdně        |
| paklitaxel   | 60–100                     | i.v. inf.     | 1.         | 1× týdně        |
| karboplatina | AUC2                       | i.v. inf.     |            |                 |
| paklitaxel   | 135–175                    | i.v. inf.     | 1.         | à 3–4 týdny     |
| karboplatina | AUC 5–6                    | i.v. inf.     |            |                 |
| paklitaxel   | 60–90                      | i.v. inf.     | 1.         | 1× týdně        |
| paklitaxel   | 135–200                    | i.v. inf.     | 1.         | à 3–4 týdny     |
| docetaxel    | 60                         | i.v. inf.     | 1.         | à 3–4 týdny     |
| doxorubicin  | 60                         | i.v. inf.     |            |                 |
| docetaxel    | 20                         | i.v. inf.     | 1.         | 1× týdně        |
| doxorubicin  | 20                         | i.v. inf.     |            |                 |

## 24.5 Cílená léčba

### 24.5.1 Sorafenib

V současné době je v léčbě diferencovaného karcinomu štítné žlázy k dispozici multikinázový inhibitor sorafenib (VEGF, PDGF, RET, RAF) (2A). V registrační studii DECISION prokázal signifikantní prodloužení doby dogrese onemocnění oproti placebu (10,8 měsíců oproti 5,8 měsícům). Medián celkového přežití přesahoval 36 měsíců.

#### Indikace dle SPC

Sorafenib je indikován pro léčbu pacientů s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným (papilární/folikulární/z Hürthleho buněk) karcinomem štítné žlázy (DTC), který je rezistentní na léčbu radiojódem (RAI). Definice rezistence na radiojód (dle registrační studie 14295 DECISION pro sorafenib): léze bez vychytávání jódu na RAI snímku nebo kumulativní dávka RAI  $\geq 22,2$  GBq nebogrese po RAI léčbě během 16 měsíců nebo po dvou léčbách pomocí RAI během 16 měsíců.

### 24.5.2 Lenvatinib

Lenvatinib je dalším multikinázovým inhibitorem (VEGFR, FGFR, PDGFR, RET, KIT), který lze také použít k léčbě diferencovaného karcinomu štítné žlázy (2A). V registrační studii SELECT bylo dosaženo významného prodloužení doby dogrese onemocnění oproti placebu (18,3 měsíců oproti 3,6 měsícům). Míra odpovědi na léčbu lenvatinibem činila 65 %.

#### Indikace dle SPC

Lenvatinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným (papilární/folikulární/z Hürthleho buněk) karcinomem štítné žlázy (DTC), který je rezistentní na léčbu radiojódem. **Pozn.:** Před zahájením léčby DTC multikinázovými inhibitory se doporučuje, aby lékaři pečlivě posoudili prognózu každého pacienta individuálně. Týká se to zejména pacientů s pomalu progredujícím, asymptomatickým onemocněním, jejichž kvalita života by mohla být nepříznivě ovlivněna nežádoucími účinky léčby.

#### Omezení úhrady ze zdravotního pojištění dle SUKL k 1. 3. 2017

Preparát nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění a je hrazen zdravotními pojišťovnami na základě individuálně schválených žádostí.

### 24.5.3 Cabozantinib

Cabozantinib jako cílená léčba pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy je preparát prodlužující dle klinických studií dobu dogrese i celkové přežití (2A). Působí jako inhibitor receptorových tyrosinkináz (VEGF, MET, RET). Medián celkového přežití v registrační studii EXAM přesahoval 26 měsíců oproti placebu, doba dogrese onemocnění byla signifikantně delší (11,2 měsíce oproti 4,0 měsícům). Délka trvání odpovědi na léčbu činí 14,6 měsíců.

#### Indikace dle SPC

Cabozantinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním, inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým medulárním karcinomem štítné žlázy.

Ve studiích byl vztah mezi prodlouženým přežitím bezgrese a signifikantním prodloužením celkového přežití prokázán jen ve skupině pacientů s pozitivním stavem mutace RET M918T (exony 10,11,13-16). Pacienti bez mutace RET, avšak s mutací RAS (HRAS/KRAS/NRAS) vykazují dle klinických studií také signifikantní prodloužení doby dogrese onemocnění.

U pacientů, u kterých není znám stav mutace RET (Rearranged during Transfection) nebo je negativní, se před individuálním rozhodnutím o léčbě musí zohlednit možnost nižšího přínosu. Doporučuje se proto vyšetření výše uvedených mutací před zahájením léčby.

#### Omezení úhrady ze zdravotního pojištění dle SUKL k 1. 3. 2017

Preparát nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění a je hrazen zdravotními pojišťovnami na základě individuálně schválených žádostí.

#### 24.5.4 Vandetanib

Vandetanib je dalším preparátem pro léčbu pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy (2A). Je silným inhibitorem VEGFR-2, EGFR a RET tyrosinkináz. V registrační studii ZETA prokázal statisticky signifikantní prodloužení doby do progresu onemocnění oproti placebo (více než 30 měsíců oproti 19,3 měsícům). Parciální odpověď na léčbu byla zaznamenána u 45% pacientů, předpokládaná délka trvání odpovědi na léčbu činí 22 měsíců.

#### Indikace dle SPC

Vandetanib je indikován k léčbě agresivního a symptomatického medulárního karcinomu štítné žlázy (MTC) u pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.

U pacientů, u kterých není znám stav mutace RET (rearranged during transfection) nebo mutace není přítomna, je třeba počítat s možností menšího prospěchu z léčby oproti pacientům s mutací RET. Pokud je to možné, je při stanovení statusu mutace RET žádoucí odebrat vzorky tkáně v době zahajování léčby a nikoliv v době stanovení diagnózy.

#### Omezení úhrady ze zdravotního pojištění dle SUKL k 1. 3. 2017

Preparát nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění a je hrazen zdravotními pojišťovnami na základě individuálně schválených žádostí.

#### 24.5.5 Režimy cílené léčby

| preparát     | dávka                         | způsob podání | den podání | opakování cyklu         |
|--------------|-------------------------------|---------------|------------|-------------------------|
| sorafenib    | 400 mg<br>(tj. 800 mg denně)  | p.o.          | 2× denně   | kontinuálně do progresu |
| lenvatinib   | 24 mg<br>(2× 10 mg + 1× 4 mg) | p.o.          | 1× denně   | kontinuálně do progresu |
| cabozantinib | 140 mg<br>(80 mg + 3× 20 mg)  | p.o.          | 1× denně   | kontinuálně do progresu |
| vandetanib   | 300 mg                        | p.o.          | 1× denně   | kontinuálně do progresu |

#### Literatura

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [online], 2014 URL: < [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf) > [cit. 2014-12-15].
2. Pacini F, Castagna MG et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supp 7): vii110-vii119, 2012.
3. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012 Nov;22(11):1104-39. doi: 10.1089/thy.2012.0302.
4. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al, and the American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167–214.
5. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al, on behalf of the DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; published online April 24. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60421-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9).
6. Vlček P, Neumann J. Karcinom štítné žlázy. Maxdorf 2002, ISBN 80-85912-50-3: 33-48.
7. Hynková L., Šlampa P. a kol., Radiační onkologie – učební texty. MOÚ 2009, ISBN 978-80-86793-13-9: 85-86.
8. Schulmberger M, Makoto Tahara, Wirth Lori J, et al, Lenvatinib versus Placebo in radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-30.

## 25. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BEZ URČENÍ LOKALIZACE (C80)

Jde o velice heterogenní skupinu metastatických nádorů, u kterých se v době diagnózy přes standardizovaný postup vyšetření nepodaří najít primární ložisko. Jedná se o 3–5 % všech malignit.

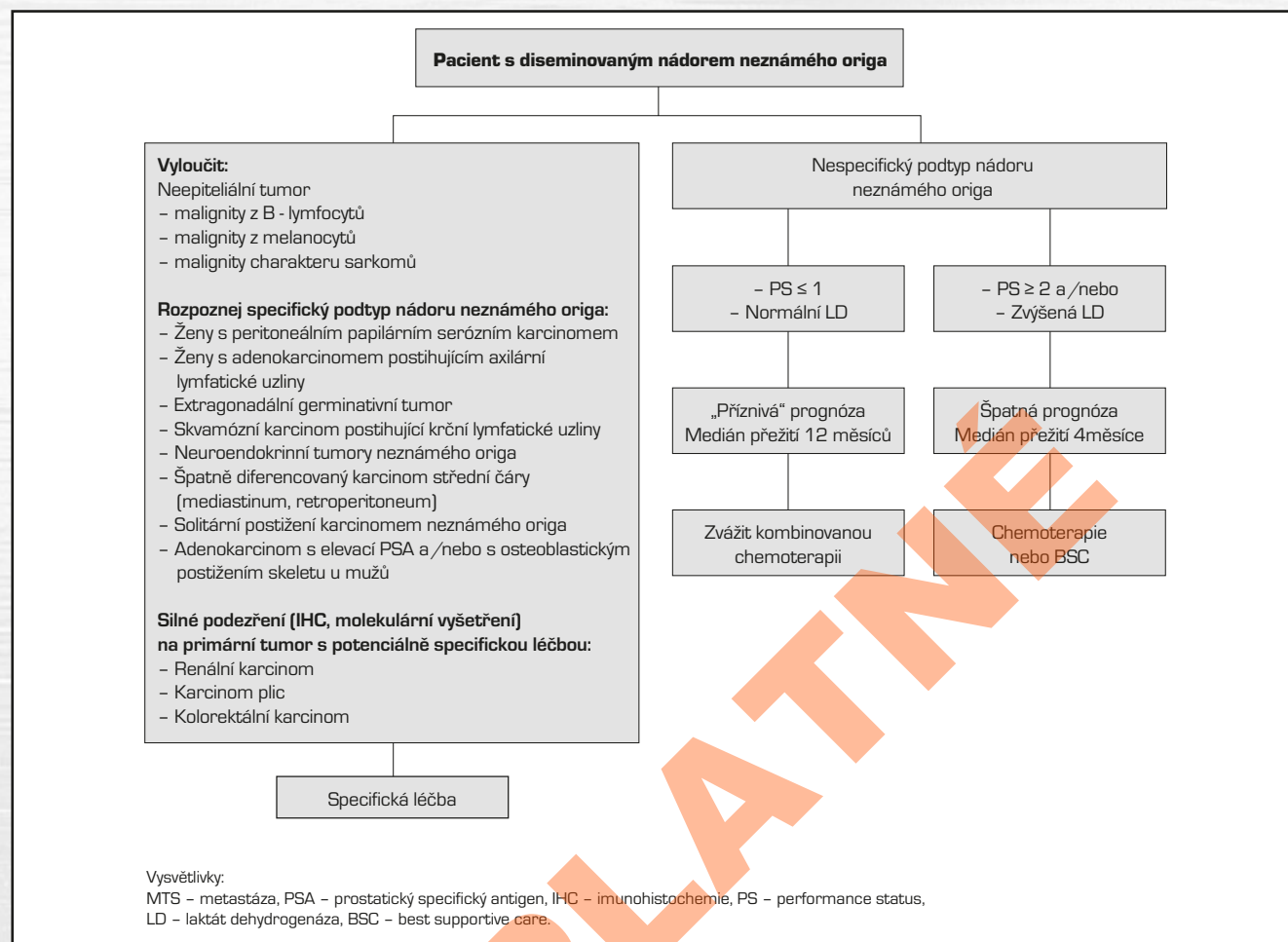
Podle histologického vyšetření jsou tyto nádory děleny na:

- dobře a středně diferencovaný adenokarcinom (asi 60 %),
- špatně diferencovaný karcinom (včetně špatně diferencovaného adenokarcinomu) (30 %),
- skvamózní (spinocelulární) karcinom (5 %),
- nediferencovaný nádor (5 %),
- karcinomy s neuroendokrinní diferenciací (incidence není známa).

Je nutná spolupráce s patologem se snahou blíže určit možný původ tumoru (imunohistochemie). Je třeba vyloučit neepitelový původ nádoru (především kurabilní lymfom, dále sarkom, melanom) a jiná potenciálně kurabilní onemocnění, zejména extragonadální germ-cell tumory, karcinom štítné žlázy, hormonálně-dependentní karcinom prsu u žen, karcinom prostaty u mužů a některá další, kde je známa specifická léčba.

Prognóza pacientů s diseminovaným nádorem neznámého origa jako celku je nepříznivá. Histologicky převažují adenokarcinomy, 50% pacientů má mnohočetné postižení. Je možné vyčlenit dvě skupiny nemocných na základě klinických a patologických kritérií (viz schéma 1).

1. **Příznivá prognóza** – 10–20 % pacientů, specifické podtypy onemocnění, jde o chemosenzitivní, potenciálně kurabilní onemocnění, vhodným multidisciplinárním přístupem je možné dosáhnout dlouhodobé kontroly onemocnění u 30–60 % pacientů, medián celkového přežití se neliší od diseminovaného onemocnění známého origa (12–36 měsíců). Volba optimální léčebné strategie je pro dosažení dlouhodobého přežití zásadní.
2. **Nepříznivá prognóza** – většina pacientů, onemocnění je málo citlivé k podávané terapii a medián přežití je obecně zpravidla < 1 rok. I v rámci této skupiny je možné vyčlenit dvě odlišné podskupiny nemocných – skupinu s dobrým celkovým stavem (PS 0 -1) a normální hodnotou laktátdehydrogenázy (LD), s očekávaným přežitím 1 rok a skupinu s PS ≥ 2 a/nebo zvýšenou LD, s mediánem přežití kolem 4 měsíců. Je doporučována účast v klinických studiích, individuálně empirická léčba – chemoterapie nebo léčba symptomatická.

Schéma 1: Léčba pacientů s diseminovaným nádorem neznámého origa. Podle Fizazi et al. *Annals of Oncology*, 2015.

Postup by měl být zvážen vždy individuálně dle klinicko-patologického podtypu, do kterého pacient patří. Součástí léčebné strategie může být chirurgický výkon, radioterapie, hormonoterapie, chemoterapie a lokoregionální léčebné postupy (embolizace jaterní tepny, chemoembolizace, kryochirurgie jater, radiofrekvenční ablace, perkutánní alkoholizace jaterních metastáz), psycho-sociální podpora. Systémovou chemoterapii chceme u těchto nemocných dosáhnout prodloužení přežití a zmírnění symptomů onemocnění. Mezinárodními guidelines (ESMO, NCCN) jsou doporučovány dublety nebo triplety chemoterapie, obsahující zpravidla platinový derivát v kombinaci s taxany (paklitaxel, docetaxel), gemcitabinem, irinotekanem nebo kapecitabinem, případně etoposidem. Dle systematického review a metaanalýzy studií fáze II a III z roku 2012 a 2013 není možné žádný z režimů doporučit jako standardní. Vybíráme podle histologického typu onemocnění, očekávaného benefitu pro pacienta a profilu nežádoucích účinků dané kombinace. Adenokarcinom neznámého origa s imunohistochemickým profilem kompatibilním s kolorektálním origem (CK20+ CDX2+ CK7-) má být léčen systémovou terapií pro kolorektální karcinom (FOLFOX, FOLFIRI). Význam komerčně dostupných genomických testů, které jsou asi v 80% případů schopny určit pravděpodobný původ onemocnění u pacientů s nádory neznámého origa, není v současné době jasný. Přínos orgánově-specifické léčby pro nemocné není zatím ověřen a standardně není takový postup mezinárodními guidelines doporučován. Hlavní důraz se klade na spolupráci klinického onkologa s patologem.

Léčba konkrétních klinických variant postižení adenokarcinomem, spinocelulárním karcinomem a neuroendokrinním nádorem neznámého origa je uvedena v následujícím přehledu.

**Adenokarcinom nebo karcinom blíže nespecifikovaný (anaplastický/nediferencovaný epiteliální nádor)****A. Lokalizované postižení**

- Hlava a krk – léčit jako nádory hlavy a krku (krční disekce a/nebo radioterapie, pokročilá stádia indukční chemoterapie na bázi cisplatiny nebo kombinovaná chemo-radioterapie).
- Supraklavikulární (unilaterální nebo bilaterální) – léčit jako nádory hlavy a krku.
- Axily
  - a. Ženy – léčit jako karcinom prsu (axilární disekce, mastektomie nebo radioterapie na oblast prsu, adjuvanční chemoterapie/hormonoterapie),
  - b. Muži – disekce axilárních uzlin ± radioterapie ± chemoterapie.
- Mediastinum
  - a. < 40 let – léčit jako germinativní nádor vysokého rizika dle protokolu pro testikulární nebo ovariální nádory,
  - b. 40–50 let – léčit jako germinativní nádor vysokého rizika (testikulární tumory) nebo germinativní nádor (ovariální tumory) nebo jako nemalobuněčný plicní karcinom – konzultace s patologem,
  - c. ≥ 50 let – léčit jako nemalobuněčný plicní karcinom.
- Plicní ložiska – chirurgická resekce, pokud jsou resekabilní, neresekabilní – chemoterapie, stereotaktická radioterapie (SBRT), léčba symptomů.
- Pleurální výpotek – lokální léčba, při ER+/PgR+ léčba pro karcinom prsu, ostatní případy – chemoterapie, léčba symptomů.
- Peritoneum, ascites – histologie konzistentní s ovariálním karcinomem (serózní papilární adenokarcinom), negativní pro primární tumor jater – léčit jako ovariální karcinom (chirurgický debulking + chemoterapie taxan/platina), ostatní – chemoterapie, léčba symptomů.
- Retroperitoneální masa – histologie konzistentní s germinativním tumorem – léčit jako germinativní tumor vysokého rizika (muži) nebo germinativní nádor dle protokolu pro ovariální nádory (ženy), negerminativní nádor chirurgie ± radioterapie, chemoterapie pro selektované pacienty.
- Tríselné uzliny – jednostranné – disekce uzlin ± radioterapie ± chemoterapie, oboustranné – bilaterální disekce ± radioterapie ± chemoterapie
- Játra – resekabilní – chirurgická resekce ± chemoterapie, neresekabilní – léčit jako diseminované onemocnění a/nebo lokoregionální léčba
- Kosti – izolovaná nebo bolestivá léze, event léze s hrozící patologickou frakturou – chirurgická resekce pro hrozící frakturu (dobrý celkový stav) a/nebo radioterapie. Muži s blastickými MTS a elevací PSA v séru nebo IHC pozitivitou v tumoru – androgenní deprivace ± radioterapie.
- Centrální nervový systém – dle doporučení pro metastatické onemocnění CNS

**B. Diseminované onemocnění**

Individuálně chemoterapie, léčba symptomů.

**Spinocelulární karcinom****A. Lokalizované postižení**

- Hlava a krk – léčit jako nádory hlavy a krku.
- Supraklavikulární (unilaterální, bilaterální) – léčit jako nádory hlavy a krku.
- Axily – disekce axilárních uzlin ± radioterapie ± chemoterapie.
- Mediastinum – léčit jako nemalobuněčný plicní karcinom.
- Mnohočetná plicní ložiska – chemoterapie, léčba symptomů.
- Pleurální výpotek – chemoterapie, léčba symptomů.
- Tríselné uzliny – unilaterální – disekce uzlin ± radioterapie ± chemoterapie, bilaterální – bilaterální disekce uzlin ± radioterapie ± chemoterapie (5-fluorouracil + cisplatina, 5-fluorouracil + Mitomycin C).
- Kosti – solitární, nebo bolestivá léze nebo hrozící patologická fraktura – chirurgická resekce (dobrý celkový stav) a/nebo radioterapie, mnohočetné postižení – individuálně chemoterapie, léčba symptomů.
- Centrální nervový systém – dle doporučení pro metastatické onemocnění CNS.

**B. Diseminované postižení**

Individuálně chemoterapie, léčba symptomů.

**Neuroendokrinní tumory**

- a. špatně diferencovaný (high-grade nebo anaplastický) nebo malobuněčný typ jiný než plicní neuroendokrinní tumor – léčit jako malobuněčný plicní karcinom (chemoterapie platina + etoposid).
- b. dobře diferencovaný neuroendokrinní tumor – léčit jako karcinoid (somatostatinová analogá – hormonálně aktivní, pozitivní oktreotidový scan, interferon alfa, streptozocin + 5 fluorouracil, dakarbazin, doxorubicin, kapecitabin, temozolomid, sunitinib, everolimus).

**Vybrané režimy chemoterapie****Adenokarcinom**

|                | dávka (mg/m <sup>2</sup> )          | způsob podání        | den podání | opakování cyklu |
|----------------|-------------------------------------|----------------------|------------|-----------------|
| paklitaxel     | 200                                 | i.v. infúze 3 hodiny | 1.         | à 3 týdny       |
| karboplatina   | AUC = 6                             | i.v.                 | 1.         |                 |
| paklitaxel     | 200                                 | i.v. infúze 1 hodina | 1.         | à 3 týdny       |
| karboplatina   | AUC = 6                             | i.v.                 | 1.         |                 |
| *etoposid      | 50 mg/den<br>v alternaci 100 mg/den | p.o.                 | 1.–10.     |                 |
| docetaxel      | 65                                  | i.v.                 | 1.         | à 3 týdny       |
| karboplatina   | AUC = 6                             | i.v.                 | 1.         |                 |
| gemcitabin     | 1250                                | i.v.                 | 1., 8.     | à 3 týdny       |
| cisplatina     | 100                                 | i.v.                 | 1.         |                 |
| docetaxel      | 75                                  | i.v.                 | 1.         | à 3 týdny       |
| cisplatina     | 75                                  | i.v.                 | 1.         |                 |
| gemcitabin     | 1000                                | i.v.                 | 1., 8.     | à 3 týdny       |
| docetaxel      | 75                                  | i.v.                 | 8.         |                 |
| mFOLFOX6       |                                     |                      |            |                 |
| oxaliplatina   | 85                                  | i.v. 2 hodiny        | 1.         | à 2 týdny       |
| leukovorin     | 400                                 | i.v. 2 hodiny        | 1.         |                 |
| 5 fluorouracil | 400                                 | i.v. bolus           | 1.         |                 |
|                | 2400                                | i.v. 46 hodin        | 1.         |                 |
| CapeOx         |                                     |                      |            |                 |
| oxaliplatina   | 130                                 | i.v. 2 hodiny        | 1.         | à 3 týdny       |
| kapecitabin    | 850–1000 2× denně                   | p.o.                 | 1.–14.     |                 |
| irinotecan     | 60                                  | i.v.                 | 1., 8., 15 | à 4 týdny       |
| karboplatina   | AUC = 5                             | i.v.                 | 1.         |                 |
| irinotecan     | 100                                 | i.v.                 | 1., 8.     | à 3 týdny       |
| gemcitabin     | 1000                                | i.v.                 | 1., 8.     |                 |
| irinotecan     | 160                                 | i.v.                 | 1.         | à 3 týdny       |
| oxaliplatina   | 80                                  | i.v.                 | 1.         |                 |

**Spinocelulární karcinom**

|                | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání             | den podání | opakování cyklu |
|----------------|----------------------------|---------------------------|------------|-----------------|
| paklitaxel     | 200                        | i.v. 3 hodiny             | 1.         | à 3 týdny       |
| karboplatina   | AUC = 6                    | i.v.                      | 1.         |                 |
| cisplatina     | 100                        | i.v.                      | 1.         | à 3 týdny       |
| gemcitabin     | 1250                       | i.v.                      | 1., 8.     |                 |
| mFOLFOX6       |                            |                           |            |                 |
| oxaliplatin    | 85                         | i.v. 2 hodiny             | 1.         | à 2 týdny       |
| leukovorin     | 400                        | i.v. 2 hodiny             | 1.         |                 |
| 5 fluorouracil | 400                        | i.v. bolus                | 1.         |                 |
|                | 2400                       | i.v. 46 hodin             | 1.         |                 |
| docetaxel      | 75                         | i.v.                      | 1.         | à 3 týdny       |
| cisplatina     | 75                         | i.v.                      | 1.         |                 |
| 5 fluorouracil | 750                        | iv. kontinuálně           | 1.–5.      |                 |
| paklitaxel     | 175                        | i.v.                      | 1.         | à 3 týdny       |
| cisplatina     | 60                         | i.v.                      | 1.         |                 |
| docetaxel      | 75                         | i.v.                      | 1.         | à 3 týdny       |
| karboplatina   | AUC = 5                    | i.v.                      | 1.         |                 |
| docetaxel      | 60                         | i.v.                      | 1.         | à 3 týdny       |
| cisplatina     | 80                         | i.v.                      | 1.         |                 |
| nebo           |                            |                           |            |                 |
| docetaxel      | 75                         | i.v.                      | 1.         |                 |
| cisplatina     | 75                         | i.v.                      | 1.         |                 |
| cisplatina     | 20                         | i.v.                      | 1.–5.      | à 4 týdny       |
| 5 fluorouracil | 700                        | i.v. kontinuálně 24 hodin | 1.–5.      |                 |
| 5 fluorouracil | 600–800                    | i.v. kontinuálně          | 1.–5.      | à 21 dní        |
| Mitomycin C    | 10                         | i.v.                      | 1.         |                 |

**Neuroendokrinní tumor**

|              | dávka (mg/m <sup>2</sup> )       | způsob podání             | den podání | opakování cyklu |
|--------------|----------------------------------|---------------------------|------------|-----------------|
| etoposid     | 130                              | i.v.                      | 1.–3.      | à 4 týdny       |
| cisplatina   | 45                               | i.v.                      | 2.–3.      |                 |
| karboplatina | AUC = 5–6                        | i.v.                      | 1.         | à 4 týdny       |
| etoposid     | 100                              | i.v.                      | 1.–3.      |                 |
| paklitaxel   | 200                              | i.v. infúze 1 hodina      | 1.         |                 |
| karboplatina | AUC = 6                          | i.v.                      | 1.         |                 |
| etoposid     | 50 mg/den v alternaci 100 mg/den | p.o.                      | 1.–10.     |                 |
| oxaliplatin  | 130                              | i.v.                      | 1.         | à 3 týdny       |
| kapecitabin  | 2000                             | p.o. ve 2 denních dávkách | 1.–14.     |                 |

|                | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání             | den podání | opakování cyklu |
|----------------|----------------------------|---------------------------|------------|-----------------|
| dakarbazin     | 800                        | i.v.                      | 1.         | à 3 týdny       |
| kapecitabin    | 2500                       | p.o. ve 2 denních dávkách | 1.–14.     |                 |
| kapecitabin    | 1500                       | p.o. ve 2 denních dávkách | 1.–14.     | à 4 týdny       |
| temozolomid    | 200                        | p.o. 1× denně             | 10.–14.    |                 |
| 5 fluorouracil | 400                        | i.v. bolus                | 1.–5.      | à 6 týdnů       |
| streptozocin   | 500                        | i.v. infúze               | 1.–5.      |                 |
| cisplatina     | 75                         | i.v.                      | 1.         | à 3 týdny       |
| etoposid       | 100                        | i.v.                      | 1.–3.      |                 |

\* Perorální etoposid není v současné době v České republice dostupný – lze zajistit na mimořádný dovoz.

#### Literatura

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]). Version 2/2016. Dostupné online na [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/occult.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf)
2. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, et al. Cancer of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2015;26 (Suppl 5):133–38.
3. Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon Research institute. *J Clin Oncol* 2013; 31: 217–223.
4. Hainsworth JD, Greco FA Gene expression profiling in patients with carcinoma of unknown primary site: from translational research to standard of care. *Virchows Arch* 2014; 464: 393–402.
5. Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: A phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000;18:3101–7.
6. Greco F, Burris H, Erland J, et al. Carcinoma of unknown primary site: Long term follow-up after treatment with paclitaxel, carboplatin, and etoposide. *Cancer* 2000;89:2655–2660.
7. Greco F, Erland J, Morrissey H, et al. Carcinoma of unknown primary site: Phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. *Ann Oncol* 2000;11:211–215.
8. Gross-Goupil M, Fourcade A, Blot E, et al. Cisplatin alone or combined with gemcitabine in carcinomas of unknown primary: Results of the randomised GEFCAPI 02 trial. *Eur J Cancer* 2012;48(5):721–727.
9. Pouessel D, Culine S, Becht C, et al. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site. *Cancer* 2004;100(6):1257–1261.
10. Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006–12.
11. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;87:393–399.
12. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(7):498–506.
13. Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus cisplatin chemotherapy in an unfavourable group of patients with cancer of unknown primary site. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34(11):681–685.
14. Pantheroudakis G, Briasoulis E, Kalofonos HP, et al. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy as outpatient palliative therapy in carcinoma of unknown primary: a multicenter Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. *Acta Oncol* 2008;47(6):1148–1155.
15. Mukai H, Katsumata N, Ando M, et al. Safety and efficacy of a combination of docetaxel and cisplatin in patients with unknown primary cancer. *Am J Clin Oncol* 2010;33(1):32–35.
16. Demirci U, Coskun U, Karaca H, et al. Docetaxel and cisplatin in first line treatment of patients with unknown primary cancer: a multicenter study of the anatolian society of medical oncology. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(4):1581–1584.
17. Kusaba H, Shibata Y, Arita S, et al. Infusional 5-fluorouracil and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. *Med Oncol* 2007;24(2):259–264.
18. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*. 1991 Jul 15;68(2):227–32.
19. Bajetta E, Catena L, Procopio G et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Apr;59(5):637–42. Epub 2006 Aug 26.
20. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*. 2011 Jan 15;117(2):268–75.
21. Sun W, Lipsitz S, Catalano P et al. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):4897–904.
22. Yonemori K, Ando M, Yunokawa M et al. Irinotecan plus carboplatin for patients with carcinoma of unknown primary site. *Br J Cancer*. 2009 Jan 13;100(1):50–5.
23. Hainsworth JD, Spigel DR, Clark BL, et al. Paclitaxel/carboplatin/etoposide versus gemcitabine/irinotecan in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site: a randomized, phase III Sarah Cannon Oncology Research Consortium Trial. *Cancer J*. 2010 Jan-Feb;16(1):70–5. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181c6aa89.

## 26. ZHOUBNÉ NOVOTVARY LYMFATICKÝCH TKÁNÍ (C81-86)

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 aktualizovaná verze je k dispozici z dubna 2016. 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 níže). 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. U každého pacienta je nutné určit klinické stádium a stanovit prognostické riziko (základními metodami jsou CT, CT/PET, trepanobiopsie). V případě stanovování rozsahu onemocnění se postupuje podle platných mezinárodních doporučení<sup>29</sup>, která jsou upravena konsensem Kooperativní lymfomové skupiny<sup>30</sup>. Vzhledem k tomu, že systém úhrady celé řady léků je poměrně dynamický a některé indikace jsou mimo SPC indikace nebo některé léky zatím nemají stanovenou úhradu, nutno hlídat aktuální způsob úhrady u každého léku. Tyto léky jsou v textu označeny (\*).

### 26.1 Hodgkinův lymfom – C81

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

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

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

#### 26.1.1 Principy léčby 1. linie

**Časná stadia: stádium IA, IB, IIA, IIB bez rizikových faktorů**

2x ABVD + radioterapie involved site (IS) 20 Gy

Starší pacienti (> 60 let): 2x ABVD + radioterapie IS 20 Gy nebo 2x AVD + RT IS 20 Gy

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

Mladší pacienti (do 55–60 let): 2x BEACOPP eskalovaný + 2x ABVD + radioterapie IF 30 Gy; alternativou může být:

4x ABVD + radioterapie IF 30 Gy

Starší pacienti (> 55–60 let): 2x ABVD + 2x AVD radioterapie IS 30 Gy nebo 4x AVD + radioterapie IS 30 Gy

Pozn.: indikace event. protonové radioterapie – dle rozhodnutí radioterapeuta

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

Nebo bulky tumor  $\geq 10$  cm v průměru

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

alternativou je 6–8 cyklů ABVD

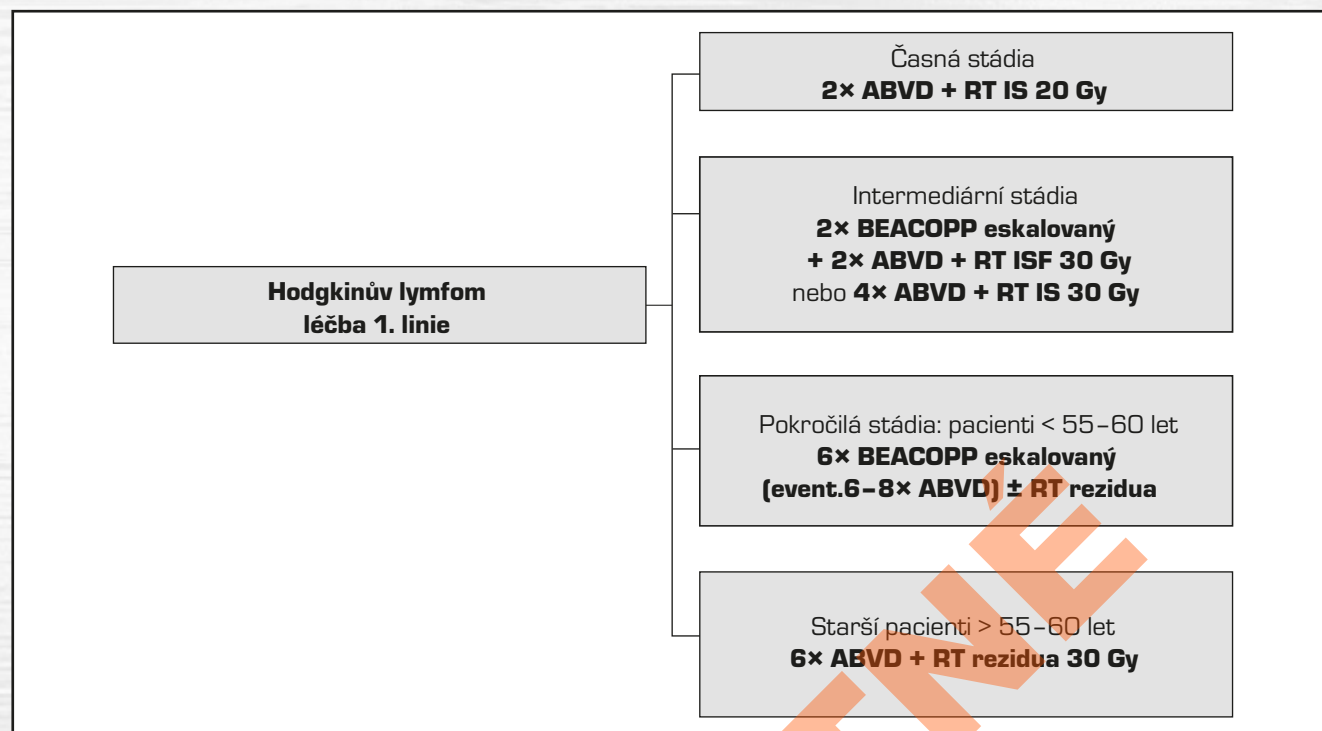
radioterapie v případě PET pozitivního rezidua > 2,5 cm

(vždy zvážit RT v případě sporné reziduální PET aktivity)

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

\* dle biologického věku

\*\* u pacientů > 60 let je na zvážení vynechání bleomycinu po 2 cyklech z důvodu rizika toxicity



### 26.1.2 Principy léčby relapsů:

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

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

Brentuximab vedotin\* je u rizikových pacientů (relaps < 12M nebo primárně progresující Hodgkinův lymfom nebo relaps > 12 M s extranodálním postižením) indikován po autologní transplantaci v rámci udržovací léčby 1x za 3 týdny – max. 16 cyklů\*

Kombinovaná terapie: chemoterapie + radioterapie (pozdní lokalizovaný relaps po předchozí kombinované terapii pro lokalizovaná klinická stadia)

Starší pacienti (nad 65 let): Záchraná léčba chemoterapií (např. COPP, platinový režim s redukcemi dávek dle stavu – DHAP, ESAP, GDP, GD, gemcitabine, bendamustine\*\*, kortikoidy), event. brentuximab vedotin\*, event. Poté nivolumab \*\*\* 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; existují data i o úspěšném opakování léčby brentuximab vedotinem<sup>31</sup> (ve všech případech včetně udržovací léčby u rizikových nemocných po autologní transplantaci pouze na individuální schválení dle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb.)

\*\* Jedná se o off label indikaci, nutno požádat pojišťovnu dle par. 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb.

\*\*\* Nivolumab je indikován k léčbě recidivujícího nebo rezistentního klasického Hodgkinova lymfomu (cHL) po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. Nivolumab aktuálně zatím nemá úhradu z veřejného zdravotního pojištění. Lék je dostupný pouze na individuální schválení dle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb.

**26.1.3 Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí**

Léčba Hodgkinova lymfomu s lymfocytární predominancí (LPHD)

| Stav LPHL                                               | Doporučení                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. linie léčby – časná stádia</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Stádium IA/IIA                                          | 1. Observace (stádium IA – pokud byla lymfatická uzlina úplně odstraněna)<br>2. Radioterapie – Involved field, t.j. IF RT (30 Gy)                                                                                                                  |
| Stádium IB/IIB                                          | 1. Radioterapie – Involved field, t.j. IF RT (30 Gy)<br>2. Rituximab* + chemoterapie s následnou IF RT (u stádia IIB nebo u časného stádia, pokud byla nádorová masa $\geq 5$ cm)<br>a. R*-CHOP + IF RT<br>b. R*-ABVD + IF RT<br>c. R*-CVP + IF RT |
| <b>1. linie léčby – pokročilá stádia</b>                |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Stádium III/IV A nebo B                                 | Rituximab* + 6 cyklů chemoterapie (CHOP, ABVD, COP)                                                                                                                                                                                                |
| Relaps/refrakterní LPHL                                 | 1. Rituximab*<br>2. Rituximab* + chemoterapie<br>3. Vysokodávkovaná chemoterapie + autologní transplantace hemopoetických kmenových buněk = ASCT (při opakovaném relapsu)                                                                          |
| Transformace do velkobuněčného B nehodgkinského lymfomu | 1. R-CHOP (pokud R-CHOP nebo R-ABVD nebyl podán v předchozích liniích léčby)<br>2. Pokud byl podán R-CHOP v předchozích liniích léčby: platinový režim (R*-ESAP, R*-DHAP nebo R*-ICE) s následnou vysokodávkovanou chemoterapií + ASCT             |

\* Rituximab v indikaci LPHL podléhá schválení pojišťovnou dle par. 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb

**26.2 Folikulární lymfomy – C82**

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

**26.2.1 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 | nízké riziko   |
| 2   | střední riziko |
| 3–5 | vysoké riziko  |

**FLIPI 2 index:**

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

**Počet rizikových faktorů**

- |     |                |
|-----|----------------|
| 0   | nízké riziko   |
| 1–2 | střední riziko |
| 3–5 | vysoké riziko  |

**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 > 7 cm
- symptomatická splenomegalie
- postižení 3 a více oblastí uzlin > 3 cm
- lymfomem indukované výpotky
- poškození orgánu nebo systému při útlaku lymfomem

**26.2.2 Léčebný přístup k nově diagnostikovanému onemocnění**

|                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pokročilé onemocnění dle GELF kritérií s malou nádorovou masou bez indikace k systémové imunochemoterapii | přístup „watch and wait“ event<br>monoterapie rituximabem* 4–8 dávek                                                                                                                                                                    |
| Lokalizované onemocnění – stádia I, II                                                                    | radioterapie IF 24–30Gy nebo<br>4–8 dávek rituximabu* v monoterapii, event. rituximab*<br>v kombinaci s radioterapií, event. rituximab* v kombinaci<br>s chemoterapií v indikovaných případech možno zvážit<br>„watch and wait“ přístup |
| Lokalizované či pokročilé onemocnění splňující některé z GELF kritérií pro zahájení léčby                 | 8 cyklů rituximabu + chemoterapie<br>(CHOP, Bendamustine, COP) + udržovací léčba rituximabem<br>po 2–3 M po 2 roky**                                                                                                                    |

\*jedná se o off label indikaci, o rituximab nutno požádat pojišťovnu dle par. 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb

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

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

**Léčba relapsu nebo léčba při nedosažení odpovědi v 1. linii**

V případě relapsu je doporučený nový odběr uzliny a **histologická verifikace** z důvodu možnosti transformace do agresivnějšího typu lymfomu. Zvážit zařazení pacienta do klinické studie – kontaktovat CIHP. Při výběru léčby je nutné zohlednit stav nemocného, rozsah relapsu, dobu trvání předchozí léčebné odpovědi, věk a cíle a přání pacienta.

**Možné přístupy:**

- zopakování úvodní léčby rituximab + chemoterapie (CHOP, bendamustine\*, COP)
- léčba 2. linie – rituximab\* + CHOP, FC, FCM, FND, ICE, ESAP, DHAP, chlorambucil a další
- bendamustin\*, event. s obinutuzumabem\* (u rituximab refrakterních nemocných)
- u mladších nemocných s časným relapsem nebo rozsáhlým postižením zvážit záchrannou terapii (platinový režim) s následnou vysokodávkovanou léčbou a autologní transplantací

- ibritumomab tiuxetan <sup>90</sup>Y
- monoterapie rituximabem
- idelalisib\* (u refrakterních nemocných s relapsem po minimálně 2 liniích léčby)
- u mladších nemocných s relapsem po autologní transplantaci nebo chemorezistentním onemocněním zvážit alogenní transplantaci
- 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) do progresse onemocnění nebo maximálně po dobu 2 let.

## 26.3 Difúzní nehodgkinův lymfom – C83

Tato skupina zahrnuje biologicky odlišné jednotky, vyžadující specifický přístup:

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

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

**Zahrnuje tyto podjednotky dle WHO klasifikace:**

DLBCL, NOS (jinak nespecifikovaný):

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

DLBCL spojený s chronickým zánětem

Primární mediastinální velkobuněčný B lymfom

Intravaskulární velkobuněčný B lymfom

ALK pozitivní velkobuněčný B lymfom

Plasmablastový 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), existují ještě další prognostické indexy (revised IPI, elderly IPI, atd.), ale v praxi se stále nejčastěji uvádí IPI.

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

### 26.3.1.1 Principy léčby 1. linie

Zvážit zařazení pacienta do klinických studií – kontaktovat CIHP.

Základem léčby 8 dávek rituximabu a 6–8 cyklů chemoterapie s antracykliny CHOP 21 (nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin)

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

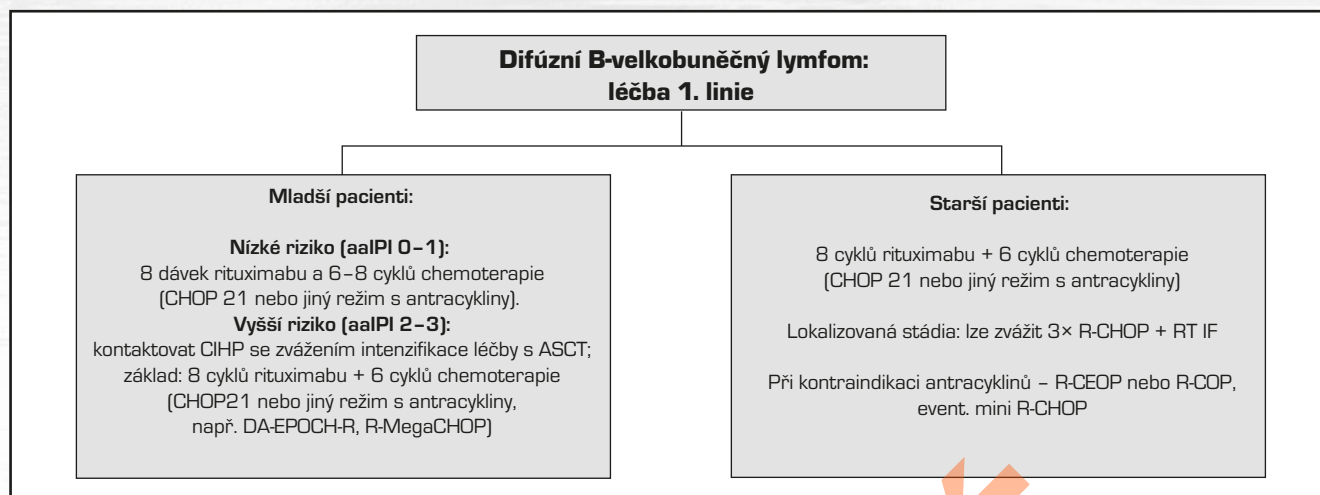
#### Mladší pacienti (do 65 let – vždy nutno zvážit biologický věk)

- u pacientů s nízkým rizikem (aalPI 0-1): 8 dávek rituximabu a 6-8 cyklů chemoterapie CHOP 21 nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin,
- u pacientů s vyšším středním a vysokým rizikem (aalPI 2–3) **vždy kontaktovat CIHP** ohledně intenzifikace léčby s ASCT; mimo studii je standardem 8 dávek rituximabu + 6–8 cyklů chemoterapie CHOP 21 nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin, (R-CHOEP, DA-EPOCH-R, PACEBO/IVAM nebo R-MegaCHOP, ten je doporučován jen u mladších pacientů do věku 45 let,
- u pacientů s lokalizovaným onemocněním (st. I,II) možno zvážit: 3×R-CHOP + RT IF,
- v případě nedosažení CR s přítomností PET pozitivního rezidua zvážit léčbu II. linie s následnou ASCT ± radioterapie.
- ve vybraných případech s lokální reziduální PET pozitivitou je možná RT na oblast rezidua,
- ozáření na iniciační bulk **nutno** zvážit v případě se spornou PET negativitou a omezenými možnostmi následné léčby event. relapsu.

#### Starší pacienti (nad 65 let)

- 8 dávek rituximabu a 6-8 cyklů chemoterapie s antracykliny (např. 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 s lokalizovaným onemocněním (st. I,II) možno zvážit: 3× R-CHOP + RT IF,
- doplňující radioterapii vždy zvážit v případě iniciačního bulky onemocnění nebo PET pozitivního nebo PET sporného rezidua.

V případě vysokého rizika CNS relapsu je indikováno buď intrathekální aplikace metotrexátu nebo dva cykly vysokodávkovaného metotrexátu v rámci indukční léčby.



Primární mediastinální B lymfom – léčba 1. linie: 6× R-CHOP ev. DA-EPOCH + Rituximab, + RT v případě PET pozitivního rezidua; zvážit vždy RT v případě PET nejasného rezidua.

Primární CNS lymfom – DLBCL: základem léčby je vysokodávkovaný methotrexát s rituximabem\*, v kombinaci s cytosin-arabinosidem, event. v kombinaci s thiotepou ± radioterapie (protokol MATRIX), event. s prokarbazinem a vincristinem (protokol R-MPV) ± radioterapie. U mladších pacientů možno zvážit konsolidaci autologní transplantací; nutno vždy kontaktovat CIHP.

### 26.3.1.2 Principy léčby relapsů

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

Nutno kontaktovat CIHP a zvážit zařazení pacienta do klinických studií.

Základem léčby 2. linie je rituximab\* + platinový režim: 3 cykly (DHAP, ESHAP, ICE, GDP a další) + autologní transplantace u chemosenzitivních, mladších pacientů (<60–65 let); event. R-Bendamustine\*\*, pixantron\*\*

\* u rituximabu se ve všech případech jedná o off label indikaci, o rituximab nutno požádat pojišťovnu dle par.16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb.

#### Starší pacienti (nad 65 let- vždy nutno zvážit biologický věk)

U nemocných v dobrém biologickém stavu možno zvážit podání platinového režimu s redukcí dávek, event. režim R-Bendamustine\*\*, rituximab + gemcitabine, pixantron\*\*

\*\* jedná se o off label indikaci, o Bendamustine a pixantron nutno požádat pojišťovnu dle par.16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb.

U nemocných ve špatném biologickém stavu: paliativní terapie (gemcitabine, kortikoidy, etoposid, chlrambucil, cyklofosfamid, metronomická terapie)

### 26.3.1.3 Lymfom z pláštových buněk (MCL) – léčba 1. linie

Pacienti mladší 60–65 let:

pacienta nutno předat do péče CIHP

rituximab\* + chemoterapie na bázi vysokodávkovaného cytosin-arabinosidu a antracyklinů, event. v kombinaci s cisplatinou (například Nordický protokol, Hyper-CVAD, DHAP, ESAP) s následnou vysokodávkovanou terapií a autologní transplantací krvinek + udržovací léčba rituximabem\* po 2–3 M po dobu 2 let při dosažení CR nebo PR

Pacienti starší 60–65 let:

6 cyklů rituximabu\* + chemoterapie (R\*-CHOP alternující s R\*-Ara/C + udržovací léčba rituximabem\* po 2–3 M po dobu 2 let nebo do progresu lymfomu, event. kombinace Bendamustine\* + rituximab\*

**26.3.1.4 Lymfom z pláštových buněk – relaps onemocnění**

Vždy kontaktovat CIHP; u mladších pacientů vždy zvážit možnost záchranné chemoterapie (ESHAP, DHAP) s autologní nebo alogenní transplantací. Z dalších režimů: bendamustin\* + rituximab\*, R\*-BAC, cytosin-arabinosid ± rituximab\*; event. FCR. Zvážit klinické studie event. ibrutinib\* nebo lenalidomide\*. U starších pacientů volíme obdobnou léčbu dle tolerability.

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

**26.3.2 Lymfoblastový lymfom**

Léčba jako u akutní lymfoblastové leukémie (ALL), pacienta nutno předat do péče CIHP. V případě CD20 positivity chemoterapie v kombinaci s rituximabem\*.

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

**26.3.3 Burkittův lymfom**

Pacienta nutno předat do péče CIHP,

Základem léčby je rituximab\* + intenzivní chemoterapie (např. R\*- CODOX-M/R\*- IVAC, R\*- HyperCVAD, DA – EPOCH - R\*, protokol dle GMALL s rituximabem\*).

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

**26.3.4 Lymfom z malých lymfocytů (SLL/CLL)**

U části pacientů lze v úvodu aplikovat přístup „watch and wait“. Léčba je zahajována v případě klinické indikace (tzv. GELF kritéria, resp. NCI kritéria pro zahájení léčby CLL).

**Léčba se jinak shoduje s principy léčby pacientů s chronickou lymfocytární leukémií****Léčba 1. linie:**

Základem léčby je rituximab v kombinaci s cyklofosfamidem a fludarabinem (režim FCR).

(Pozn.: dávkování rituximabu od 2. cyklu je 500mg/m<sup>2</sup>);

U starších pacientů nebo při nemožnosti podat fludarabin v plných dávkách nebo vůbec je možné použít rituximab s jinou chemoterapií (např. R-bendamustine, R-CHOP, R-COP, Rituximab+dexamethason, R-chlorambucil, Obinutuzumab – chlorambucil, Ofatumomab-chlorambucil) případně zvážit podání redukováného režimu s fludarabinem (FCR-lite)

**Léčba relapsu:**

Základem léčby jsou stejné režimy jako v 1. linii; o optimální volbě rozhoduje stav nemocného, věk, doba do relapsu atd. Možno použít například: FCR, FCR lite, Bendamustine\* + rituximab, R-chlorambucil, ibrutinib\*, rituximab + idelalisib\*.

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

**26.3.5 B-lymfomy z buněk marginální zóny typu MALT**

- chirurgický zákrok provádět z diagnostické indikace (nikoliv kurativní),
- základem je imunochemoterapie (CHOP, COP, bendamustine\*) + 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.

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

**26.4 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.

#### 26.4.1 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 < 60–65 let zvážit vždy, pokud lze, v kombinaci s etoposidem a zkrácení intervalu na 14 dní (CHOEP 21 nebo CHOEP 14),
- u mladších pacientů jako konsolidace léčby 1. linie vysokodávkovaná léčba s autologní transplantací krvetvorných buněk,
- při selhání léčby (nedosažení kompletní remise nebo relaps onemocnění) vždy zvážit u mladších nemocných alogenní transplantaci,
- v relapsu onemocnění: chemoterapie na bázi platinových derivátů v kombinaci s gemcitabinem či vysokodávkovaným cytarabinem (GDP, ESAP, GiFOX),
- brentuximab vedotin\* – indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem, zvážit tuto možnost také u CD30+ pacientů s ostatními formami PTCL (2. a další relaps,
- romidepsin\* – u pacientů s relabujícím nebo refrakterním PTCL (2. a další relaps).

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

\*\* 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.)

#### 26.4.2 Primární kožní T lymfomy: Mycosis fungoides, Sézary syndrom

##### 26.4.2.1 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,
- cladribin,
- u mladších nemocných (do 60 let) je možné zvážit indikaci alogenní transplantace krvevorných buněk s režimem s redukovanou intenzitou.

**26.4.2.2 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 (≤ 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,
- chlorambucil ± kortikosteroidy,
- gemcitabin,
- cladribin,
- vysokodávkovaný methotrexát (> 100 mg/týden),
- fludarabin ± cyklofosamid,
- u mladších nemocných (do 60 let) je vhodné po selhání dvou liniích terapie (vždy však po kombinované terapii IFN-α + bexaroten + ECP) zvážit indikaci alogenní transplantace krvevorných 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.

**26.5 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.

## 26.6 Vybrané informace k cílené léčbě

### 26.6.1 Rituximab v léčbě maligního lymfomu

Rituximab je indikován pro léčbu folikulárního lymfomu v 1. linii v kombinaci s chemoterapií (COP, CHOP, bendamustine), dále pro léčbu v 1. linii CD20 pozitivního difúzního B-velkobuněčného lymfomu v kombinaci s chemoterapií (6–8× R-CHOP nebo jiný antracyklinový režim) nebo v kombinaci s chemoterapií (např. ICE, ESHAP, GDP) v relapsu difúzního B-velkobuněčného lymfomu\*. Současně je indikován pro udržovací léčbu relabujícího folikulárního lymfomu, který odpovídal na úvodní léčbu minimálně PR (1× každé 3 měsíce po dobu 2 let) a v rámci udržovací léčby v 1. linii (po 2–3 měsících po dobu 2 let), dále pak k léčbě relapsu folikulárního lymfomu jak v kombinaci s chemoterapií tak v monoterapii (dle díkce SPC je indikován od 2. relapsu, v 1. relapsu podléhá schválení revizním lékařem). Dále je indikován u nemocných s lymfomem z buněk pláštěvé zóny\* v kombinaci s chemoterapií. U nemocných, kde bylo indukční léčbou dosaženo CR či PR je indikován v rámci udržovací léčby po 2–3 měsících po dobu 2 let nebo až do progresu lymfomu\*. Podání rituximabu v registrovaných indikacích (FL, první linie 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 pláštěvých buněk (MCL), lymfom z malých lymfocytů (SLL), Burkittův lymfom, MALT lymfomy, další CD20 pozitivní lymfomy (B-NHL, NOS atd.).

Podání rituximabu v těchto indikacích je možné pouze v Centrech intenzivní hematologické péče (CIHP) a je ve většině případů nutné schválení dle paragrafu 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Tyto indikace jsou v textu označeny \*.

### 26.6.2 Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním $^{90}\text{Y}$ tritiem v léčbě maligního lymfomu

Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním  $^{90}\text{Y}$ tritiem je určen k léčbě folikulárního lymfomu při selhání předchozí léčby chemoterapie s rituximabem (relaps, nedostatečná odpověď na léčbu 1. linie) dospělých pacientů.

Podání je v současnosti možné pouze v CIHP. Pro nemocné pojištěné u VZP je podáván pouze ve FN Olomouc (Hematoonkologická klinika) a VFN Praha (1. interní klinika).

### 26.6.3 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.

Brentuximab vedotin je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (sALCL).

Brentuximab vedotin je indikován i u rizikových pacientů (relaps < 12M nebo primárně progredující Hodgkinův lymfom nebo relaps > 12M s extranodálním postižením), a to po autologní transplantaci v rámci udržovací léčby 1× za 3 týdny – max. 16 cyklů. Existují data i o úspěšném opakování léčby brentuximab vedotinem<sup>31</sup>.

V současné době brentuximab vedotin nemá schválenou úhradu a ve všech případech je nutné žádat o schválení ZP podle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).

### 26.6.4 Ibrutinib v léčbě maligních lymfomů

Ibrutinib je indikován u pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštěvých buněk. Existují klinická data o jeho účinnosti i u nemocných s jinými typy lymfomů, např. non-GC subtypem DLBCL. V současné době nemá schválenou úhradu a v inikovaných případech je nutné žádat o schválení ZP podle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).

### 26.6.5 Idelalisib v léčbě maligních lymfomů

Idelalisib je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s folikulárním lymfomem, který je refrakterní na dvě předchozí linie léčby a u pacientů s relabujícím lymfomem typu SLL/CLL v kombinaci s rituximabem. V současné době nemá schválenou úhradu a v inikovaných případech je nutné žádat o schválení ZP podle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).

### 26.6.6 Lenalidomide v léčbě maligních lymfomů

Lenalidomide je indikován v monoterapii k léčbě relapsu dospělých pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk. Existují klinická data o jeho účinnosti i u nemocných s jinými typy lymfomů, např. non-GC subtypem DLBCL. V současné době nemá schválenou úhradu a v inikovaných případech je nutné žádat o schválení ZP podle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).

**26.6.7 Romidepsin v léčbě maligních lymfomů**

Romidepsin je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím/refrakterním kožním T-lymfomem a periferním T-lymfomem, kteří obdrželi minimálně 1 systémovou terapii. 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.).

**26.6.8 Bendamustine v léčbě maligních lymfomů**

Bendamustine lze zvážit u pacientů s indolentními lymfomy typu folikulárního lymfomu, lymfomu z pláštových buněk, marginální zóny nebo lymfomu typu LPL a CLL/SLL, v kombinaci s rituximabem.

Pouze v první linii u folikulárních lymfomů v kombinaci s rituximabem a v první linii léčby lymfomu typu SLL/CLL se jedná o on-label indikaci. V relapsu onemocnění a u všech ostatních typů indolentních lymfomů se jedná o off label indikaci. Dále je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s obinutuzumabem u skupiny rituximab refrakterních nemocných s folikulárním lymfomem. V současné době u relabujících/refrakterních pacientů nemá schválenou úhradu a v indikovaných případech je nutné žádat o schválení ZP podle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).

**26.6.9 Obinutuzumab v léčbě maligních lymfomů**

Obinutuzumab je indikován u pacientů s rituximab refrakterním folikulárním lymfomem, a to v kombinaci s bendamustinem; u pacientů, kde bylo touto léčbou dosaženo CR nebo PR, je na zvážení udržovací léčba obinutuzumabem po 2M po dobu 2 let. V současné době nemá schválenou úhradu pro tuto indikaci a v indikovaných případech je nutné žádat o schválení ZP podle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).

Obinutuzumab je dále indikován u starších, komorbidních nemocných s lymfomem typu SLL/CLL, kteří mají kontraindikaci podání fludarabinového režimu. Obinutuzumab je zde podáván v kombinaci s chlorambucilem. Tato indikace je v současné době již on label.

**26.7 Léčebné režimy**

Níže uvedené cytostatické režimy zahrnují nejčastěji používané režimy v 1. linii a v relapsu onemocnění. Kompletní přehled režimů je uveden na stránkách [www.lymphoma.cz](http://www.lymphoma.cz) v rámci aktuálních doporučení KLS pro léčbu lymfomů. Použití G-CSF se řídí platnými EORTC doporučeními.

**26.7.1 Standardní chemoterapie**Obecné poznámky

- podání chemoterapie a imunoterapie vychází ze standardních doporučení výrobců léků k jejich přípravě, ředění a způsobu aplikace,
- v přehledu léčebných schémat je uvedena pouze dávka léku a způsob aplikace,
- při podání dose-denzních nebo dose-intenzivních režimů je podání G-CSF povinné,
- u ostatních režimů se řídí podání G-CSF v rámci primární profylaxe EORTC doporučeními (doporučováno u režimů s rizikem febrilní neutropenie > 20 %),
- pegylovaný G-CSF (pegfilgrastim) lze použít k urychlení regenerace u intenzivních nestimulačních režimů – pro stimulaci kmenových buněk nutno podávat filgrastim,
- dávky cytostatik jsou standardně uvedeny v mg/m<sup>2</sup>.

| léčivo                                                                           | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den podání | opakování cyklu |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|------------|-----------------|
| <b>R-COP (R-CVP) při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny</b> |                            |               |            |                 |
| Cyklofosfamid                                                                    | 750                        | i.v.          | 1. den     | à 3 týdny       |
| Vinkristin                                                                       | 1,4 (max. 2 mg)            | i.v.          | 1. den     |                 |
| Prednison                                                                        | 40                         | p.o.          | 1.–5. den  |                 |
| Rituximab                                                                        | 375                        | i.v.          | 1. den     |                 |

| léčivo                                                                       | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den podání | opakování cyklu |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|------------|-----------------|
| <b>R-CHOP 21</b> při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny |                            |               |            |                 |
| cyklofosfamid                                                                | 750                        | i.v.          | 1. den     | à 3 týdny       |
| doxorubicin                                                                  | 50                         | i.v.          | 1. den     |                 |
| vinkristin                                                                   | 1,4 (max. 2 mg)            | i.v.          | 1. den     |                 |
| prednison                                                                    | 100 mg/den                 | p.o.          | 1.–5. den  |                 |
| rituximab                                                                    | 375                        | i.v.          | 1. den     |                 |

**R-CHOP 14** při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny

Stejně jako R-CHOP 21, pouze interval podávání je 14 dní +

à 2 týdny

G-CSF **obligatorně** – filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 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

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

|          |     |      |           |           |
|----------|-----|------|-----------|-----------|
| etoposid | 100 | i.v. | 1.–3. den | à 2 týdny |
|----------|-----|------|-----------|-----------|

**R-megaCHOP** při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny

|               |                                     |      |                                    |           |
|---------------|-------------------------------------|------|------------------------------------|-----------|
| cyklofosfamid | 1. cyklus 2000, 2. a 3. cyklus 3000 | i.v. | 1. den                             | à 3 týdny |
| doxorubicin   | 75                                  | i.v. | 1. den                             |           |
| vinkristin    | 1,4 (max. 2 mg)                     | i.v. | 1. den                             |           |
| prednison     | 60                                  | p.o. | 1.–5. den                          |           |
| rituximab     | 375                                 | i.v. | 1. den (první dva cykly i 14. den) |           |

Pozn.: u pacientů ve špatném klinickém stavu (ECOG 2–4) či s velkou nádorovou náloží zvážit

**prefázi Vinkristin 1 mg – Prednison max. 100 mg/den po 1–7 dní**

Uromitexan 1,5g/m<sup>2</sup> i.v. : 0,5 hodiny před a 2 hodiny po zahájení cyklofosfamidů

G-CSF **obligatorně** – filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4×10<sup>9</sup>/l  
nebo pegfilgrastim 6 mg 1 ampule 2. den cyklu jednorázově s.c.

**FCR i.v.** při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny

|               |     |      |           |           |
|---------------|-----|------|-----------|-----------|
| fludarabin    | 25  | i.v. | 1.–3. den | à 4 týdny |
| cyklofosfamid | 250 | i.v. | 1.–3. den |           |
| rituximab*    | 375 | i.v. | 1. den    |           |

\* u SLL se od druhého cyklu podává dávka 500 mg/m<sup>2</sup>

**FCR p.o.** při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny

|               |     |      |           |           |
|---------------|-----|------|-----------|-----------|
| fludarabin    | 40  | p.o. | 1.–3. den | à 4 týdny |
| cyklofosfamid | 250 | p.o. | 1.–3. den |           |
| rituximab*    | 375 | i.v. | 1. den    |           |

\* u SLL se od druhého cyklu podává dávka 500 mg/m<sup>2</sup>

**R-FCM** při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny

|               |     |      |           |           |
|---------------|-----|------|-----------|-----------|
| fludarabin    | 25  | i.v. | 1.–3. den | à 4 týdny |
| cyklofosfamid | 200 | i.v. | 1.–3. den |           |
| mitoxantron   | 8   | i.v. | 1. den    |           |
| rituximab     | 375 | i.v. | 1. den    |           |

| léčivo      | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den podání   | opakování cyklu |
|-------------|----------------------------|---------------|--------------|-----------------|
| <b>ABVD</b> |                            |               |              |                 |
| doxorubicin | 25                         | i.v.          | 1. a 15. den | à 4 týdny       |
| bleomycin   | 10                         | i.v.          | 1. a 15. den |                 |
| vinblastin  | 6                          | i.v.          | 1. a 15. den |                 |
| dakarbazin  | 375                        | i.v.          | 1. a 15. den |                 |

**BEACOPP eskalovaný**

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

**G-CSF obligatorně**

Filgrastim – 48 µg s.c. od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 2× 10<sup>9</sup>/l

nebo

Pegfilgrastim 6 mg s. c. jednorázově 4. den cyklu (další cyklus podat až klesne počet leukocytů <15× 10<sup>9</sup>/l).

**DA-EPOCH-R** při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny

|              |     |      |                     |           |
|--------------|-----|------|---------------------|-----------|
| Rituximab    | 375 | i.v. | 1. den              | à 3 týdny |
| Etoposid     | 50  | i.v. | 1.–4. den           |           |
| Doxorubicin  | 10  | i.v. | 1.–4. den           |           |
| Vincristin   | 0,4 | i.v. | 1.–4. den           |           |
| Cyklofosamid | 750 | i.v. | 5. den              |           |
| Prednison    | 60  | p.o. | 1.–5. den, 2× denně |           |

Pozn.: Etoposid, doxorubicin a vinkristin smíchat do jedné infuze, kontinuální podání 96 hod. Dávky jsou uvedeny vždy na jeden den (tj. celková dávka etoposidu je 200 mg/m<sup>2</sup>, atd.).

Pozn.: Výše uvedenou infuzi **nutno** podávat do centrální kanyly

Pozn.: Cyklofosamid v 1hodinové infuzi

Pozn.: filgrastim 300 µg **ode dne 6 do ANC** >5× 10<sup>9</sup>/l nebo pegfilgrastim 6 mg den 6

Pozn.: kontrola KO + diff 2× týdně

Pozn.: 6–8 cyklů (2 cykly nad dosažení kompletní remise). **U HIV-pozitivních pacientů:** Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> den 1+5, Methotrexát 12 mg intratekálně den 1 + 5 od 3. cyklu (6 dávek), 3–6 cyklů (2 cykly nad dosažení kompletní remise)

**Úpravy dávkování:**

Nadir ANC nepoklesne pod 0,5×10<sup>9</sup>/l = v následujícím cyklu zvýšení dávky etoposidu, cyklofosfamidu a doxorubicinu o 20 %

Nadir ANC < 0,5×10<sup>9</sup>/l při jednom či dvou měřeních = stejná dávka jako v předchozím cyklu

Nadir ANC < 0,5×10<sup>9</sup>/l při třech a více měřeních nebo nadir trombocytů < 25×10<sup>9</sup> alespoň při jednom měření = v následujícím cyklu snížení dávky etoposidu, cyklofosfamidu a doxorubicinu o 20 %

**Úpravy dávkování u HIV-pozitivních pacientů:**

Nadir ANC < 0,5×10<sup>9</sup>/l nebo nadir trombocytů < 25×10<sup>9</sup>/l po 2–4 dny: v následujícím cyklu snížení dávky cyklofosfamidu o 25 %

Nadir ANC < 0,5×10<sup>9</sup>/l nebo nadir trombocytů < 25×10<sup>9</sup>/l po ≥ 5 dní: v následujícím cyklu snížení dávky cyklofosfamidu o 50 %

**RCD pro Waldenstromovu makroglobulinémii**

|              |                   |      |           |                        |
|--------------|-------------------|------|-----------|------------------------|
| rituximab    | 375               | i.v. | 1. den    | à 3 týdny<br>6–8 cyklů |
| cyklofosamid | 100 2× denně      | p.o. | 1.–5. den |                        |
| dexametazon  | 20 mg fixní dávka | i.v. | 1. den    |                        |

| léčivo                  | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den podání | opakování cyklu      |
|-------------------------|----------------------------|---------------|------------|----------------------|
| <b>BR (bendamustin)</b> |                            |               |            |                      |
| rituximab               | 375*                       | i.v.          | 1. den     | à 4 týdny<br>6 cyklů |
| bendamustin             | 90 (v relapsu 70)          | i.v.          | 1.–2. den  |                      |

\* V případě SLL je dávka rituximabu od 2. cyklu 500 mg/m<sup>2</sup>

#### SMILE pro NK/T lymfomy (mladší pacienti)

|                |                       |                |  |           |
|----------------|-----------------------|----------------|--|-----------|
| metotrexát     | 2000                  | i.v.           |  | à 4 týdny |
| leukovorin     | 4× 15 mg              | i.v. nebo p.o. |  |           |
| ifosfamid      | 1500                  | i.v.           |  |           |
| Mesna          | 3× 300                | i.v.           |  |           |
| dexametason    | 40 mg/den             | i.v. nebo p.o. |  |           |
| etoposid       | 100                   | i.v.           |  |           |
| L-asparagináza | 6000 U/m <sup>2</sup> | i.v.           |  |           |

**obligatorně G-CSF** s.c. onebo i.v. ode 6. dne do vzestupu leuko > 0,5×10<sup>9</sup>/l 4–6 cyklů,

**lokální radioterapie 50 Gy** po 2.–4. cyklu

#### 26.7.2 Záchranné (salvage) režimy a mobilizační režimy

| léčivo                                                                   | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den podání | opakování cyklu |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|------------|-----------------|
| <b>R-ICE</b> při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny |                            |               |            |                 |
| etoposid                                                                 | 100                        | i.v.          | 1.–3. den  | à 3 týdny       |
| ifosamid                                                                 | 5000                       | i.v. 24 hod   | 2. den     |                 |
| karboplatina                                                             | AUC=5 (max 800)            | i.v.          | 2. den     |                 |
| rituximab                                                                | 375                        | i.v.          | 1. den     |                 |

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

#### Výpočet dávky karboplatiny:

1) výpočet glomerulní filtrace (GFR)

$(140 - \text{věk v letech}) \times \text{hmotnost v kg} / 72 \times \text{sérový kreatinin v mg/dl}$

(u žen: vypočtená  $\times 0,85$ )

2) výpočet dávky karboplatiny v mg

$5 \text{ mg/ml/min} \times (\text{GFR} + 25) \text{ ml/min}$

#### G-CSF obligatorně

filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4×10<sup>9</sup>/l

nebo

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

#### R-DHAP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny

|                    |               |             |           |           |
|--------------------|---------------|-------------|-----------|-----------|
| cisplatina         | 100           | i.v. 24 hod | 1. den    | à 3 týdny |
| cytosin-arabinosid | 2000 2× denně | i.v.        | 2. den    |           |
| dexametazon        | 40            | i.v.        | 1.–4. den |           |
| rituximab          | 375           | i.v.        | 1. den    |           |

#### G-CSF obligatorně

filgrastim 5µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4×10<sup>9</sup>/l

nebo

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

| léčivo                                                                    | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den podání | opakování cyklu |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|------------|-----------------|
| <b>R-ESAP</b> při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny |                            |               |            |                 |
| etoposid                                                                  | 60                         | i.v.          | 1.–4. den  | à 3 týdny       |
| cisplatina                                                                | 25                         | i.v.          | 1.–4. den  |                 |
| cytosin-arabinosid                                                        | 2000                       | i.v.          | 5. den     |                 |
| methyprednisolon                                                          | 500 mg/den                 | i.v.          | 1.–4. den  |                 |
| rituximab                                                                 | 375                        | i.v.          | 1. den     |                 |

**G-CSF obligatorně**filgrastim 5 µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4×10<sup>9</sup>/l

nebo

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

**R-HAM** při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny

|                    |               |      |          |
|--------------------|---------------|------|----------|
| cytosin-arabinosid | 2000 2× denně | i.v. | 2.–3.den |
| mitoxantron        | 10            | i.v. | 3.–4.den |
| rituximab          | 375           | i.v. | 1. den   |

**+ obligatorně G-CSF**

filgrastim 10 µg/kg od 9. dne chemoterapie (5. den od skončení kúry) v rámci mobilizace PKB s následnou separací PKB (pokud se nejedná o separační kúru, stačí 5 µg/kg) nebo

Pegfilgrastim 6 mg s.c.jednorázově 5. den s.c.

**R-GDP** při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny

|             |                   |      |             |           |
|-------------|-------------------|------|-------------|-----------|
| gemcitabin  | 1000              | i.v. | 1. a 8. den | à 3 týdny |
| dexametason | 40 mg fixní dávka | i.v. | 1.–4. den   |           |
| cisplatina  | 75                | i.v. | 1. den      |           |
| rituximab   | 375               | i.v. | 1. den      |           |

**R-GD** při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny

|             |                   |      |             |           |
|-------------|-------------------|------|-------------|-----------|
| gemcitabin  | 1000              | i.v. | 1. a 8. den | à 3 týdny |
| dexametason | 40 mg fixní dávka | i.v. | 1.–4. den   |           |
| rituximab   | 375               | i.v. | 1. den      |           |

**R-GIFOX** při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny

|              |      |      |          |           |
|--------------|------|------|----------|-----------|
| gemcitabin   | 1000 | i.v. | 2. den   | à 3 týdny |
| ifosfamid    | 5000 | i.v. | 3. den*  |           |
| Mesna        | 5000 | i.v. | 3. den** |           |
| oxaliplatina | 130  | i.v. | 1. den   |           |
| rituximab    | 375  | i.v. | 1. den   |           |

**+ obligatorně G-CSF**filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie nebo  
pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den s.c.

\*) u nemocných &gt; 65 let frakcionovaně 3.–5. den

\*\*) podání zahájit 30 min před ifosfamidem

| léčivo                                                                                                                          | dávka (mg/m <sup>2</sup> )   | způsob podání | den podání                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------|---------------------------|
| <b>Ara-C + dexametazon</b>                                                                                                      |                              |               |                           |
| cytosin-arabinosid                                                                                                              | 2000* 2× denně               | i.v.          | 1. a 2. den               |
| dexametazon                                                                                                                     | 20 mg fixní dávka*           | p.o.          | 1.–4. den                 |
| *) redukce dávek u nemocných > 65 let:<br>ara-C 1000 mg/m <sup>2</sup> 1–2× denně (dle stavu pacienta)<br>dexametazon 10 mg/den |                              |               |                           |
| <b>Etoposid + Dexametazon</b>                                                                                                   |                              |               |                           |
| etoposid                                                                                                                        | 100                          | p.o.          | 1.–5. den                 |
| dexametazon                                                                                                                     | 20 mg fixní dávka            | p.o.          | 1.–5. den                 |
| <b>IGEV</b>                                                                                                                     |                              |               |                           |
| ifosfamid                                                                                                                       | 2000                         | i.v.          | 1.–4. den                 |
| Mesna                                                                                                                           | 2600                         | i.v.          | 1.–4. den                 |
| gemcitabin                                                                                                                      | 800                          | i.v.          | 1.–4. den                 |
| vinorelbin                                                                                                                      | 20                           | i.v.          | 1. den                    |
| prednison                                                                                                                       | 100 mg                       | p.o.          | 1.–4. den                 |
| <b>IVE</b>                                                                                                                      |                              |               |                           |
| ifosfamid                                                                                                                       | 3 g/m <sup>2</sup> /24 hod   | i.v.          | 1.–3. den                 |
| Mesna                                                                                                                           | 1,8 g/m <sup>2</sup>         | i.v.          | Před 1. infuzí ifosfamidu |
|                                                                                                                                 | 3 g/m <sup>2</sup> /d        | i.v.          | 1.–3. den                 |
|                                                                                                                                 | 5,4 g/m <sup>2</sup>         | i.v.          | 12 hodin po ifosfamid     |
| etoposid                                                                                                                        | 200 mg/m <sup>2</sup> /2 hod | i.v.          | 1.–3. den                 |
| epirubicin                                                                                                                      | 50                           | i.v.          | 1. den                    |
| Profylaxe phenytoin 300 mg/den den – 1 až den 8                                                                                 |                              |               |                           |
| Profylaxe ciprofoxacin + acyclovir + fluconazol až do vzestupu Neu 1,0× 10 <sup>9</sup> /l                                      |                              |               |                           |
| <b>Nemobilizační cykly:</b> G-CSF 100 µg denně s.c. ode dne 7                                                                   |                              |               |                           |
| <b>Mobilizační cykly:</b> G-CSF 300 µg denně s.c. ode dne 5                                                                     |                              |               |                           |

## 26.7.3 Režimy pro vysoce agresivní lymfomy

| léčivo | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den podání |
|--------|----------------------------|---------------|------------|
|--------|----------------------------|---------------|------------|

**R-CODOX-M/IVAC pro pacienty do 65 let**

Při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny.

**a) R-CODOX-M**

|                    |                   |                                                             |                                           |
|--------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| rituximab          | 375               | i.v.                                                        | 1.+10. den                                |
| cyklofosfamid      | 800               | i.v.                                                        | 1.–2. den                                 |
| doxorubicin        | 50                | i.v.                                                        | 1. den                                    |
| vinkristin         | 2 mg fixní dávka  | i.v.                                                        | 1. a 10. den                              |
| cytosin-arabinosid | 50 mg fixní dávka | intratékálně (i.t.)                                         | 1. den,<br>3. den pouze u vysokého rizika |
| hydrocortison      | 50 mg fixní dávka | intratékálně (i.t.)                                         | 1. den<br>3. den pouze u vysokého rizika  |
| metotrexát         | 12 mg fixní dávka | intratékálně (i.t.)                                         | 1. den                                    |
| leukovorin         | 15 mg fixní dávka | 24 hod po i.t. MTX                                          |                                           |
| metotrexát         | 3000 mg           | i.v. kontinuálně/24 hod.                                    | 10. den                                   |
| leukovorin         | 200 mg            | i.v.                                                        | po skončení aplikace MTX                  |
| leukovorin         | 15                | i.v. každých 6 hodin do poklesu<br>hladiny MTX <0,05 µmol/l |                                           |

**G-CSF obligatorně**

filgrastim 5 µg/kg od 3. do 8. dne nebo pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 3. den

kúra se podává se cestou **centrálního žilního katetru**, nutná **alkalizace moči** (pH > 7,5) po celou dobu podávání MTX až do ukončení rescue fáze, kontroly pH po 2 hod.

kontroly hladiny MTX ve 24. a 48. hod. po skončení MTX – pokud je hladina MTX > 3 µmol/l ve 24. hod. nebo > 0,3 µmol/l ve 48. hod., nutno podat Leucovorin 50 mg i.v. po 6 hod., dokud hladina MTX neklesne < 0,05 µmol/l

**b) R-IVAC**

|                    |                   |                                                                    |                                 |
|--------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| rituximab          | 375               | i.v.                                                               | 1. a 10. den                    |
| etoposid           | 60                | i.v.                                                               | 1.–5. den                       |
| ifosfamid          | 1500              | i.v.                                                               | 1.–5. den                       |
| uromitexan         | 1500              | i.v. společně s ifosfamidem<br>a poté každé 3 hod., celkem 7 dávek | 1.–5. den                       |
| metotrexát         | 12 mg fixní dávka | intratékálně (i.t.)                                                | 5. den                          |
| hydrocortison      | 50 mg fixní dávka |                                                                    | 5. den                          |
| cytosin-arabinosid | 2000              | i.v. 2× denně (à 12 hod.)                                          | 1. a 2. den<br>(celkem 4 dávky) |

**G-CSF obligatorně**

filgrastim 5 µg/kg od 6. dne do vzestupu leukocytů > 4 tis., nebo

pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 6. den

Nutno aplikovat oční kapky jako prevence poškození (kortikoid, umělé slzy)

Další cyklus v rámci protokolu CODOX-M/IVAC bude zahájen po vzestupu granulocytů >3× 10<sup>9</sup>/l

a trombocytů >100× 10<sup>9</sup>/l. **Redukce dávek nejsou přípustné!**

Pacienti s CNS infiltrací při diagnóze dostávají další dávky intratékální terapie v prvním cyklu:

– v R-CODOX-M: ARA C 50 mg i.t. den 5 a Metotrexát 12 mg i.t. den 10

– v cyklu R-IVAC: ARA C 50 mg i.t. den 3 a 5 a Metotrexát 12 mg i.t. den 5

| léčivo | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den podání |
|--------|----------------------------|---------------|------------|
|--------|----------------------------|---------------|------------|

**R-maxiCHOP/R-HD araC (Nordický MCL2 protokol)**

Při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny.

Oba režimy se podávají střídavě **à 21 dní** (každý režim 3×, celkem tedy 6 cyklů).

**a) R-maxiCHOP**

|               |                    |                          |        |
|---------------|--------------------|--------------------------|--------|
| rituximab     | 375                | i.v.                     | 1. den |
| cyklofosfamid | 1200               | i.v. ve 2hodinové infuzi | 1. den |
| doxorubicin   | 75                 | i.v.                     | 1. den |
| vinkristin    | 1,4 (max. 2 mg)    | i.v.                     | 1. den |
| prednison     | 100 mg fixní dávka | i.v.                     | 1.–5.  |

**G-CSF obligatorně**

filgrastim 5 µg/kg přibližně od 8. dne (dle aktuálního KO)

**Mesna** – 1200 mg/m<sup>2</sup> v bolusech při podávání cyklofosfamidů (CFA):

400 mg i.v. před CFA, dále 400 mg i.v. 2, 4, (6), 8 a 12 hodin po CFA

**Hydratace při CFA:** p.o. cca 6 litrů za den, kontrola bilance tekutin, případná podpora diurezy furosemidem. Kontrola moče a sedimentu (hemoragická cystitida)

**b) R-HD araC**

|           |                                                                      |                                     |             |
|-----------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------|
| rituximab | 375                                                                  | i.v.                                | 1. den      |
| cytarabin | 3000 nebo 2000<br>(pacienti > 60 let<br>či v horším klinickém stavu) | i.v. à 12 hodin<br>(celkem 4 dávky) | 1. a 2. den |

**G-CSF obligatorně**

filgrastim 5 µg/kg přibližně od 8. dne (dle aktuálního KO)

**HyperCVAD-HD MTX/Ara-C (+ rituximab u CD20 pozitivních lymfomů)**

Při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny

(Thomas DA, et al. J Clin. Oncol. 2010; 28: 3880-3889).

**a) 1. část (cyklus 1,3,5,7)**

|               |                   |                                                       |                            |
|---------------|-------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------|
| rituximab     | 375               | i.v.                                                  | 1. a 11. den v cyklu 1 a 3 |
| cyklofosfamid | 300 mg            | i.v. 2× denně po 12 hodinách                          | 1.–3. den                  |
| uromitexan    | 600 mg            | i.v. kontinuálně v průběhu<br>aplikace cyklofosfamidů | 1.–3. den                  |
| doxorubicin   | 50 mg             | i.v. kontinuálně 24 hod                               | 4. den                     |
| vinkristin    | 2 mg fixní dávka  | i.v. 12 hodin po cyklofosfamidů                       | 4. a 11. den               |
| dexametazon   | 40 mg fixní dávka | i.v.                                                  | 1.–4. den<br>+ 11.–14. den |

**G-CSF obligatorně**

filgrastim 10 µg/kg od 6. dne do vzestupu leukocytů > 3 tis., nebo

pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 6. den

| léčivo                             | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání                                                                                           | den podání                    |
|------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>b) 2. část (cyklus 2,4,6,8)</b> |                            |                                                                                                         |                               |
| rituximab                          | 375                        | i.v.                                                                                                    | 2. a 8. den v cyklu 2 a 4     |
| metotrexát                         | 1000 mg                    | i.v. kontinuálně 24 hod.                                                                                | 1. den                        |
| leukovorin                         | 50 mg                      | i.v. 12 hod. po MTX a dále 15 mg i.v.<br>à 6 hod. celkem 8× nebo do poklesu hladiny<br>MTX < 0,1 μmol/L |                               |
| cytosin-arabinosid                 | 3000 mg                    | i.v. 2× denně po 12 hodinách                                                                            | 2.–3. den<br>(celkem 4 dávky) |

**G-CSF obligatorně**

filgrastim 5 μg/kg od 4. dne do vzestupu leukocytů > 4 tis., nebo pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den

**Poznámky k léčbě Burkittova lymfomu**

- i.v. hydratace, alkalizace moči, allopurinol, bikarbonát sodný
- podává se cestou centrálního žilního katetru
- Rituximab celkem 8 dávek podaných v prvních 4 cyklech léčby
- CNS profylaxe – MTX i.t. 12 mg den 2 a AraC 100 mg i.t. den 7 nebo 8 každého cyklu

Počet profylaktických i.t. aplikací dle rizika

| (Vysoké LDH a vysoký prolif. index S+G2M ≥ 14 %) | Počet aplikací |
|--------------------------------------------------|----------------|
| Vysoké riziko (elevace LDH a/nebo S+G2M)         | 8              |
| Intermediární riziko (1 RF neznámý)              | 8              |
| Nízké riziko (bez rizikových faktorů)            | 6              |

- další cyklus zahájit při leuko > 3000 a trombo > 50 tis.
- další cyklus à 21 dní, nebo dříve pokud je KO zreparován (od 14. dne) při leukocytech > 3000 a trombocytech > 50 tis.
- redukce AraC na 1 g/m<sup>2</sup> u pacientů > 60 let, při kreatininu > 132 μmol/l či hladině metotrexátu > 20 μmol/l na konci 24hodinové infúze
- redukce vinkristinu na 1 mg i.v. při hladině bilirubinu > 2 mg/dl, nebo při perif. neuropatii gr.2+
- redukce doxorubicinu na 50 % při bilirubinu > 2–3 mg/dl, redukce doxorubicinu o 75 % při bilirubinu > 5 mg/dl
- redukce MTX na 50 % při clearance kreatininu 10–50 ml/min. a při pleurálních výpotcích nebo ascitu
- profylakticky se RT neaplikuje, pouze z indikace intrakraniální masy (odstup od i.t. a systémového MTX minimálně 2 týdny)
- profylaxe: Biseptol 2×1 tbl 3× týdně **od začátku terapie**, acyklovir, zvážit ciprofloxacin v průběhu prvních dvou cyklů, flukonazol

**Poznámky k léčbě lymfoblastového lymfomu**

- celkem 8 cyklů léčby à 21 dní, nebo dříve pokud KO umožňuje (od 14. dne)
- CNS profylaxe: při CNS postižení jako u Burkittova lymfomu, jinak 8 dávek (střídavě MTX a AraC)
- aktinoterapie mediastina: 30 Gy (15 frakcí a 2 Gy) bez ohledu na to, zda je v mediastinu reziduum

**Udržovací terapie POMP**

- Prednison 200 mg p.o. denně den 1–5, Vincristin i.v. 2 mg den 1, Methotrexát 20 mg/m<sup>2</sup> p.o. nebo i.v. **v jediné dávce 1× týdně**, 6-Merkaptopurin 50 mg 3× denně, cykly à 28 dní, podání v měsících 1–5, 8–17, 20–30. **S 6-MP se nesmí podávat Milurit**
- úprava dávek udržovací medikace: granulocyty kolem 1× 10<sup>9</sup>/l, trombocyty > 40× 10<sup>9</sup>/l, bilirubin < 30 μmol/l, ALT, AST < 4 násobek normy
- profylaxe: Biseptol 2× 1 tbl 3× týdně **od začátku terapie do skončení udržovací léčby**, acyklovir, zvážit ciprofloxacin v průběhu prvních dvou cyklů

**Intenzifikace**

- **HyperCVAD** v měsících 6 a 18
- **Rituximab** 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. dny 1 a 11 (pokud CD20 ≥ 20 %)
- **Metotrexát** 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. den 1 1× týdně 4× v měsících 7 a 19
- **L-asparagináza** 20 000 IU i.v. den 1× týdně 4× v měsících 7 a 19

**26.8 Režimy pro CNS lymfomy****Inovované schéma kombinující chemoterapii a radioterapii dle DeAngelisové**

| <b>léčivo</b>                 | <b>dávka (mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>podání</b>                                                                                      |
|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>5× R-MPV (po 14 dnech)</b> |                                 |                                                                                                    |
| rituximab                     | 500                             | den 1                                                                                              |
| metotrexát                    | 3500 ve 2 hod infúzi            | den 2                                                                                              |
| leukovorin                    | 20–25 mg à 6 hod                | 24 hod. po podání MTX nejméně 72 hodin<br>nebo do poklesu hladiny MTX po 1× 10 <sup>-8</sup> mg/dL |
|                               | 40 mg à 4 hod                   | při toxických hladinách MTX                                                                        |
| vinkristin                    | 1,4 (max 2,8)                   | den 2                                                                                              |
| prokarbazin                   | 100                             | 7 dní v 1., 3. a 5. cyklu (liché cykly léčby)                                                      |
| metotrexát                    | 12 mg i.t.                      | mezi dnem 5 a 12 každého cyklu<br>u pacientů s pozitivní cytologií likvoru                         |

Pozn.: u pacientů > 60 let redukce dávek MTX na 1500–2500 mg/m<sup>2</sup>

**G-CSF obligatorně:**

filgrastim 5μg/kg/den:

- 24 hodin po poslední dávce prokarbazinu (liché cykly) nebo
- 96 hodin po infuzi MTX nebo po poklesu hladin MTX < 1× 10<sup>-8</sup> mg/dL (sudé cykly)

| Restaging             |                                                          |                |                            |
|-----------------------|----------------------------------------------------------|----------------|----------------------------|
| CR                    | PR                                                       |                | SD, PD                     |
|                       | 2× R-MPV                                                 |                |                            |
|                       | Restaging                                                |                |                            |
|                       | CR                                                       | PR             |                            |
| RT mozku 23,4 Gy      |                                                          | RT mozku 45 Gy |                            |
| vysokodávkované Ara-C | 3000 mg/m <sup>2</sup><br>(maxim. dávka 6000 mg) den 1,2 |                | 2 cykly s odstupem 4 týdnů |

G-CSF: filgrastim 5μg/kg/den: zahájit 48 hodin po po infuzi cytarabinu den 2, aplikace 5–10 dní dle vývoje KO.

Radioterapii zahájit za 3–5 týdnů po skončení R-MPV

Pacienti s postižením oka budou ozáření bez orbitálního zastínění plnou dávkou 23,4 Gy u kompletní remise a 36Gy u pacientů s odpovědí menší než kompletní remise.

**Režim MARIETA pro systémové lymfomy s úvodním postižením CNS či s relapsem v CNS (izolovaným i kombinovaným CNS-systémovým)**

| léčivo                                                                 | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | podání |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------|
| <b>2× R-CHOP-21 (u nově diagnostikovaných pacientů – není povinný)</b> |                            |        |

**2× MATRIX**

|                       |                                                        |                                                                                                    |
|-----------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| rituximab             | 500                                                    | den 0                                                                                              |
| metotrexát            | 3500:<br>– 500 v 15-min infúzi<br>– 3000 ve 3 h infúzi | den 1                                                                                              |
| leukovorin            | 15 mg à 6 hod                                          | 24 hod. po podání MTX nejméně 72 hodin<br>nebo do poklesu hladiny MTX po 1× 10 <sup>-8</sup> mg/dL |
| cytarabin             | 2 g à 12 h (4 dávky) ve 3 h infusích                   | den 2+3 (celkem 4 dávky)                                                                           |
| thiotepa              | 30 ve 30 min infusi                                    | den 4                                                                                              |
| lipozomální cytarabin | 50 mg absolutně intrathekálně                          | den 5                                                                                              |

Pozn.: u pacientů > 60 let redukce dávek MTX na 1500–2500 mg/m<sup>2</sup>, cytarabin na 1 g/m<sup>2</sup> a dle toxicity (níže)

Pozn.: není-li k dispozici lipozomální cytarabin, pak methotrexát 10 mg + konvenční cytarabin 40 mg + hydrokortizon 50 mg den 5 intrathekálně (absolutní dávky)

**G-CSF obligatorně**

filgrastim 2,5 µg/kg/den: den 6–12 nebo pegfilgrastim 6 µg den 6 (v mobilizačním cyklu filgrastim 10–12 µg/kg/den)

| Restaging                               |                                 |                              |                                 |
|-----------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| CR, PR                                  |                                 | SD, PD                       |                                 |
| 1× MATRIX<br>1× R-ICE (rozpis viz výše) |                                 | 2× R-ICE                     |                                 |
| Restaging                               |                                 | Restaging                    |                                 |
| CR, PR                                  | SD, PD                          | CR, PR                       | SD, PD                          |
| 2× R-ICE                                | RT mozku 36 Gy<br>+ 10 Gy boost | 1× R-ICE                     | RT mozku 36 Gy<br>+ 10 Gy boost |
| Restaging po 2–3× MATRIX a 3× R-ICE     |                                 |                              |                                 |
| CR, PR                                  |                                 | SD, PD                       |                                 |
| HTD + ASCT                              |                                 | RT mozku 36 Gy + 10 Gy boost |                                 |

**Reziduální nemoc po ASCT:**

- parenchymatózní: **RT mozku 36 Gy + 10 Gy boost**
- leptomeningeální: **intrathekální léčba**
  - MTX 12 mg + araC 50 mg + hydrocortizon 40 mg den 1 + 8
  - thiotepa 10 mg + rituximab 25 mg den 4 + 11

à 28 dní

Pozn.: Rozpis R-ICE viz Záchranné (salvage) režimy a mobilizační režimy, **karboplatina však do maximální dávky 700 mg**

Pozn.: Při podání lipozomálního cytarabinu k prevenci chemické arachnoiditidy podat dexamethason 4 mg po 12 h po 3 dny

Pozn.: sběr PBPC po 2. cyklu MATRIX, v případě organizačních či jiných důvodů po 3. cyklu MATRIX či 1. cyklu R-ICE

Pozn.: • *progrese na MATRIX v jakékoli době: switch na R-ICE (celkem 3×)*

• *progrese na R-ICE v jakékoli době: switch na RT mozků*

• *CR, PR po RT mozků: zvážit pacienta k HDT + ASCT*

#### Režim BCNU + thiotepa + ASCT

| léčivo   | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | podání                                                              |
|----------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| BCNU     | 400                        | v 500 ml FR v 1hod infusi den 6                                     |
| thiotepa | 5 mg/kg                    | ve 250 ml FR ve 2 hod infusi<br>den 5 a 4 a 12 hod (celkem 4 dávky) |

#### Infuse PBPC den 0

#### Modifikace režimu MARIETTA dle toxicity:

**1. Hematologická toxicita:** pouze v případě grade IV (neutrofily < 500/mm<sup>3</sup>, trombocyty pod 25 000/mm<sup>3</sup>) a pouze v případě, že je tato komplikována infekcí:

• redukce dávky AraC či ifosfamidů o 25 % vůči předchozímu cyklu

#### 2. Jiná toxicita:

| Toxicita           | Grade 3                       |                               | Grade 4                        |                               |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
|                    | MATRIX                        | R-ICE                         | MATRIX                         | R-ICE                         |
| Kardiovaskulární   | Přerušit                      | Přerušit                      | Přerušit                       | Přerušit                      |
| Koagulace          | Beze změny                    | Beze změny                    | 25 % redukce araC              | 25 % redukce ifosfamid        |
| Gastrointestinální | Beze změny                    | Beze změny                    | 25 % redukce metotrexát a araC | 25 % redukce všech cytostatik |
| Renální            | 25 % redukce methotrexát      | 25 % redukce všech cytostatik | 25 % redukce metotrexát a araC | 25 % redukce všech cytostatik |
| Hepatální          | 25 % redukce všech cytostatik | 25 % redukce všech cytostatik | 25 % redukce všech cytostatik  | 25 % redukce všech cytostatik |
| Plicní             | Beze změny                    | Beze změny                    | 25 % redukce metotrexát a araC | 25 % redukce všech cytostatik |

#### 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. FN Ostrava, 17. listopadu
8. Hemato-onkologická klinika FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, Olomouc

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 Pfeundschuh, Lorenz Trümper, Anders Österborg, Ruth Pettengell, Marek Trnny, Kevin Imrie, David Ma, Devinder Gill, Jan Walewski, Pier-Luigi Zinzani, Rolf Stahel, Stein Kvaloy, Ofer Shpilberg, Ulrich Jaeger, Mads Hansen, Tuula Lehtinen, Armando López-Guillermo, Claudia Corrado, Adriana Scheliga, Noel Milpied, Myriam Mendila, Michelle Rashford, Evelyn Kuhnt, Markus Loeffler, for the MabThera International Trial (MInT) Group: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379-91.
11. Geisler CH, Elonen E, Kolstad A et al. Nordic Mantle Cell Lymphoma (MCL) Project: Prolonged Follow-Up of 86 Patients Treated with BEAM/BEAC + PBSCT Confirms That Addition of High-Dose Ara-C and Rituximab to CHOP Induction + In-Vivo Purging with Rituximab Increases Clinical and Molecular Response Rates, PCR-Neg. Grafts, Failure-Free, Relapse-Free and Overall Survival. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2004;104:8.
12. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol.* 2005;23:7013-7023.
13. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N et al. Combined Immunochemotherapy with Rituximab Improves Overall Survival in Patients with Follicular and Mantle Cell Lymphoma: Updated Meta-Analysis Results. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2006;108:2760.
14. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-Helicobacter pylori therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:1979-1983.
15. Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood.* 2003;102:2741-2745.
16. Thomas D. A., M.D. et al.: Chemoimmunotherapy with Hyper-CVAD plus Rituximab for the Treatment of Adult Burkitt and Burkitt-Type Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia, *Cancer April 1, 2006, Volume 106, Number 7, 1569-1580.*
17. Salles G et al: Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial, *Lancet* 2011 Jan 1;377(9759):42-51.
18. 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., Delft-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.
23. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, Steinberg SM, Grant C, Wright G, Varma G, Staudt LM, Jaffe ES, Wilson WH. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013 Apr 11;368(15):1408-16. doi: 10.1056/NEJMoa1214561.
24. Gopal AK. PI3K-Delta Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-18.
25. Wang M. - The Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 is Highly Active As Single-Agent Therapy in Previously-Treated Mantle Cell Lymphoma (MCL): Preliminary Results of a Phase II Trial, *ASH 2013, abstrakt.*
26. Janikova A, Bortlicek Z, Camp R et al. Radiotherapy with rituximab may be better than radiotherapy alone in first line treatment of early-stage follicular lymphoma. Is it time to change the standard strategy? *Leuk Lymphoma.* 2014 Nov 26;1-26. [Epub ahead of print]
27. Craig H. Moskowitz, MD1, Auaporn Nadamane, MD2\*, Tamas Masszi, The Aethera Trial: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin in the Treatment of Patients at Risk of Progression Following Autologous Stem Cell Transplant for Hodgkin Lymphoma.
28. Ferreri A.J., Cwynarski K. et al.: Addition of thiotepa and rituximab to antimetabolites significantly improves outcome in primary CNS lymphoma: first randomization of the IELSG32 trial. *Hematol Oncol* 2015; 33: 103, abstract 009.
29. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al: Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology* 32:3059-3067, 2014.
30. Sykora A, Pytlík R, Belada D, et al: Určování klinického stadia a hodnocení léčebné odpovědi u nemocných s maligními lymfomy - doporučení Kooperativní lymfomové skupiny na základě revidovaných kritérií z roku 2014 (Luganská klasifikace) *Klin Onkol v tisku*, 2016.
31. Bartlett et al. - Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *Journal of Hematology & Oncology* 2014, 7:24.
32. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, Schuster SJ, Millenson MM, Cattray D, Freeman GJ, Rodig SJ, Chapuy B, Ligon AH, Zhu L, Grosso JF, Kim SY, Timmerman JM, Shipp MA, Armand P. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):311-9. doi: 10.1056/NEJMoa1411087.

## 27. NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY

Neuroendokrinní nádory mohou vznikat z neuroendokrinních tkání, jako je epifyza, příštítná tělíska, paraganglia a dřeň nadledvin. 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.

### 27.1 Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory

Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory by měly být patologem zařazeny podle WHO klasifikace 2010.

#### 27.1.1 Neuroendokrinní nádor appendixu

**APPE je dostačující u:** NEN menší než 2 cm, G1/2, v distální části appendixu, s R0 resekci, infiltrace mesoappendixu pod 3 mm.

**Hemikolektomie včetně uzlin je nutná u:** NEN větší než 2 cm s G1/2, G3, infiltrace mesoappendixu nad 3 mm.

**Hemikolektomie včetně uzlin je vhodná u:** NEN 1–2 cm s R1, v basi appendixu, s angio- či lymfangioinvasí, infiltračí mesoappendixu nad 3 mm.

#### 27.1.2 Neuroendokrinní neoplázie (NEN) žaludku

Při určování léčebného postupu u NEN žaludku má zásadní význam správná klasifikace onemocnění, proto je uvedena podrobněji. V terapii se uplatňuje převážně léčba endoskopická a chirurgická. Až u pokročilých onemocnění je indikace k protinádorové farmakoterapii.

##### 27.1.2.1 Klasifikace, charakteristiky

U NEN žaludku má prognostický význam dělení na 3 typy podle geneze:

Typ 1 – NEN vznikající v terénu achlorhydrie a chronické atrofické gastritidy (CAG) a hypergastrinémie.

Typ 2 – NEN vznikající v souvislosti s odpovědí na hypergastrinémii a spojené se Zollinger-Ellisonovým syndromem (ZES)

Typ 3 – NEN sporadické, bez jasných souvislostí.

Cave:

- NEN typu 1 a 2 jsou léze grade 1 a 2 a v nomenklatuře jim přísluší označení „NET“ (resp. „NET typu 1 a 2“)
- NEN typu 3 je téměř vždy léze grade 3, a proto označení „NET“ užít nelze.
- Klasifikace NEN podle **typů** je klinická. Nelze zaměnit s klasifikací NEN podle **gradingu**, která je patologická. Byť NET typu 1 je nejčastěji grade 1, zatímco NET typu 2 je grade 1 i 2.

Tabulka 1 – Přehled hlavních charakteristik NEN žaludku (Modifikace podle ENETS)

|                                                 | NEN (NET) typu 1                              | NEN (NET) typu 2                    | NEN typu 3                                                    |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Podíl na celkovém počtu NEN žaludku</b>      | 70–80 %                                       | 5–6 %                               | 14–25 %                                                       |
| <b>Dispozice vzniku</b>                         | Chronická atrofická gastritida                | Gastrinom, MEN-1                    | Neznámé, sporadický výskyt                                    |
| <b>Typizace/nomenklatura</b>                    | Nejčastěji NET G1                             | NET G1 nebo NET G2                  | NEN G3 (neuroendokrinní ca, NEC)                              |
| <b>Běžný rozměr<br/>Multiplicita<br/>Vzhled</b> | < 1–2 cm<br>65 % vícečetné<br>78 % polypoidní | < 1–2 cm<br>Vícečetné<br>Polypoidní | > 2 cm<br>Solitární<br>Polypoidní, infiltrující, exulcerované |
| <b>Hladiny gastrinu</b>                         | Zvýšené                                       | Zvýšené                             | Normální                                                      |
| <b>Acidita žaludeční sekrece</b>                | Snížená                                       | Zvýšená                             | Normální                                                      |
| <b>Riziko metastáz</b>                          | 2–5 %                                         | 10–30 %                             | 50–100 %                                                      |
| <b>Riziko úmrtí</b>                             | 0%                                            | < 10%                               | 25–30 %                                                       |

## 27.1.2.2 Zásady terapie NEN žaludku v tabulce 2

| Typ NET/NEN         | Stádium, charakteristika                   | Postup 1. volby                                      | Specifikace                                                  | Pozn.                                                                            |
|---------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NET typu 1+2</b> | T1N0, Grade 1, < 1 cm, bez anigoinvaze     | Observace možná <sup>a)</sup>                        |                                                              |                                                                                  |
|                     | T1N0, Grade 1, 2, > 1 cm nebo sangioinvazí | Endoskopická mukozní resekce (EMR) <sup>b,c)</sup>   |                                                              |                                                                                  |
|                     | T2,T3                                      | Resekce žaludku                                      | Antrektomie, parciální resekce žaludku, totální gastrektomie | Rozsah výkonu se určuje podle lokalizace, hloubky invaze a event. lymfadenopatie |
|                     | T4N0-1 M0-1                                | Systémová léčba pokročilých onemocnění <sup>d)</sup> | Somatostatinová analoga*<br>Chemoterapie                     |                                                                                  |
| <b>NEN typu 3</b>   | T1-3 N0-1 M0                               | Resekce žaludku                                      | Totální nebo parciální gastrektomie, lymfadenektomie         | Rozsah výkonu je relevantní adenokarcinomu stejného rozsahu                      |
|                     | T4 nebo M1                                 | Chemoterapie                                         | Režim pro neuroendokrinní ca G3                              | CDDP + etoposid                                                                  |

Komentář k tabulce 2:

- a) U miniaturních lézí o velikosti do 1 cm bez angioinvaze a gradingu 1 (Ki-67 do 2 %) indikována endoresektomie a v případě její rizikovosti endoskopické sledování.
- b) NET typu 1 lze také léčit somatostatinovými analogy\* nebo antrektomií se záměrem omezit v terénu CAG hypergastrinémii jako příčinu NET a příčinu rekurencí. U malých lézí byla po aplikaci somatostatinových analog popsána i kompletní regrese a snížení hladiny gastrinu. Podobné výsledky byly popsány i po antrektomii. Hypergastrinémie vzniká u CAG mechanismem zpětné vazby. Lze ji proto jednoduše (a levně) omezit i perorální aplikací pepsinu s HCl, tzn. kompenzací deficitu při CAG.
- c) U G-NET typu 2 v rámci MEN-1 a vícečetných nádorových lézích v oblasti žaludku, event. duodena zvažovat chirurgickou léčbu. Pro radikální resekční výkon není dostatek podporujících dat. Jasná indikace je pouze k EMR, kromě výjimečných případů lézí gradingu 3.
- d) Léčba pokročilých stádií G-NET typu 1 a 2 podléhá standardům terapie NET ostatních lokalizací – tenkého a tlustého střeva, event. pankreatu. V léčbě metastazujících onemocnění se uplatňují somatostatinová analoga s předpokladem antiproliferativního efektu\*. V dalších řadách terapie má efekt radioizotopová cílená terapie – PRRT (Peptide Receptor Radiation Therapy) a cílena biologická terapie (everolimus).

### 27.1.2.3 Zásady sledování

#### NET typu 1:

- Opakovaná endoskopie. U nemocných s rekurencí je interval 12 měsíců, bez rekurence 24 měsíců.
- Endoskopie musí konsistentně revidovat žaludeční sliznici v celém rozsahu. Riziko makroskopicky neviditelného NET (mikrokarcinoid) vyžaduje i systematické biopsie z celého povrchu.
- Sledování CgA. Při dyspepsii sledování hladin železa a vitamínu B12 k prevenci důsledků malabsorbce.
- Zobrazovací vyšetření nejsou indikována, riziko vzdálených metastáz je nízké.

#### NET typu 2:

- Interval endoskopie 1 rok.
- Sledování CgA.
- Zobrazovací vyšetření (CT event. MRI) v intervalu 1 rok (riziko metastáz 10 %–30 %).

#### NEN typu 3:

- Vycházet ze zásad pro sledování po resekci adenokarcinomu.

### 27.1.3 Neuroendokrinní nádory tenkého, tlustého střeva, rekta a pankreatu

#### 27.1.3.1 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, embolizací nebo chemoembolizací 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.

#### Protinádorová léčba analogy somatostatinu

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 pokročilými neuroendokrinními nádory středního střeva (midgut) nebo neznámou lokalizací primárního nádoru, pokud je předpoklad, že origo je

v oblasti midgut. Doporučená dávka přípravku Sandostatin LAR je 30 mg podávaných každé 4 týdny. Léčba přípravkem Sandostatin LAR za účelem kontroly nádoru by při absenci progresu nádoru měla pokračovat\*.

Antiproliferativní efekt přípravku Somatuline® Autogel® 120 mg byl prokázán v mezinárodní multicentrické studii CLARINET. Výsledky studie poukazují na signifikantní snížení rizika progresu onemocnění nebo smrti (PFS). Antiproliferativní efekt u lanreotidu byl potvrzen u pacientů s nefunkčními GEP NET grade G1, ale i G2 (proliferativní index Ki67 < 10 %), se střední ( $\leq 25\%$ ) a vysokou ( $> 25\%$ ) jaterní tumorózní náloží. Na základě této studie lze indikovat Somatuline® Autogel® 120 jako protinádorovou léčbu enteropankreatických neuroendokrinních nádorů stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 až do 10 %) středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě (hindgut), u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.\*

Interferon alfa 2b: obvykle 5 mil. jednotek 3× týdně s.c., rovněž tlumí dobře hypersekreční syndromy, antiproliferativní efekt až po delším podávání. V individuálních případech lze kombinovat podání analoga somatostatinu a interferonu alfa při rezistenci na některý z těchto léků. Na základě současných poznatků není interferon alfa obvykle vhodný do 1. linie léčby pokročilých neuroendokrinních nádorů, jeho místo je až v dalších liniích systémové léčby.

#### Prokázaná protinádorová účinnost analog somatostatinu u GEP-NET

|                          | pankreas                 | midgut                                         | Neznámý původ                                                            |
|--------------------------|--------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>G1</b>                | Somatuline® Autogel® 120 | Sandostatin LAR 30<br>Somatuline® Autogel® 120 | Sandostatin LAR 30 <sup>a</sup><br>Somatuline® Autogel® 120 <sup>b</sup> |
| <b>G2 (Ki67 do 10 %)</b> | Somatuline® Autogel® 120 | Somatuline® Autogel® 120                       | Somatuline® Autogel® 120 <sup>b</sup>                                    |

a) Pokud je předpoklad, že origo je v oblasti midgut

b) Pokud je vyloučeno origo v zadním střevě (hindgut)

#### Systémová chemoterapie NET G1,G2

Streptozotocin, 5-fluorouracil, dakarbazin, doxorubicin, capecitabin, temozolomid a jejich kombinace. T.č. streptozotocin v ČR bez registrace, capecitabin a temozolomid nemají registraci pro tuto indikaci. U nádorů pankreatu NET G1, G2 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.

#### Cílená (biologická) léčba

**Sunitinib\*** může být indikován k léčbě dospělých pacientů s inoperabilním NET pankreatu G1, G2 lokálně pokročilým nebo metastatickým, musí být dokumentována progres nemoci (dynamika růstu).

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

Raymondova studie fáze III prokázala efekt sunitinibu v dávce 37,5 mg kontinuálně versus placebo v prodloužení času do progresu 11,4 versus 5,5 měsíce [HR = 0,418 (95% CI 0,263, 0,662) p = 0,0001] u dobře diferencovaných progredujících pankreatických NET.

**Everolimus** je indikován k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, pankreatických NET G1, G2 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 Radiant- 3 (Yao et al.) byla prokázána účinnost everolimu v dávce 10 mg oproti placebo v prodloužení času do progresu onemocnění 11 versus 4,6 měsíce [HR = 0,35 (95% CI 0,27;0,45), p < 0,0001] u dobře nebo středně diferencovaných pankreatických NET.

Účinnost everolimu byla prokázána jak u hormonálně funkčních, tak u hormonálně nefunkčních nádorů. Podle analýzy předem definovaných podskupin nebyla účinnost everolimu vázána na předléčenost chemoterapií, imunoterapií nebo analogy somatostatinu, nebyla ani vazba na grade nádoru. Optimální sekvence léčebných modalit u pokročilého a metastazujícího G1a G2 neuroendokrinního nádoru pankreatu dosud nebyla stanovena na podkladě dat z klinických studií fáze III.

Léčba everolimem u neuroendokrinních nádorů pankreatu již není vázána jen na vybraná centra, úhradový dodatek mohou s pojišťovnami nasmlouvat všechny KOCy.

Ve studii Radiant -4 (Yao et al) bylo prokázáno staticky signifikantní a klinicky významné prodloužení mediánu PFS u nemocných s progredujícími, pokročilými, dobře diferencovanými, nefunkčními NET plicního a gastrointestinálního původu při podávání everolimu oproti placebo. Došlo k 52% snížení rizika progresu nebo úmrtí, rozdíl v mediánu PFS při centrálním hodnocení byl 7,1 měsíců ve prospěch everolimu, při lokálním hodnocení byl tento rozdíl 8,5 měsíce. Prodloužení PFS bylo zaznamenáno konzistentně u všech předem definovaných podskupin. Celkové přežití v obou interim analýzách vykazovalo lepší trend pro everolimus, avšak bylo statisticky nesignifikantní. Definitivní výsledky OS jsou očekávány. Bezpečnost podávání everolimu byla v souladu s jeho známým bezpečnostním profilem.\*

### Terapie radioizotopy

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

#### 27.1.3.2 Neuroendokrinní karcinomy G3

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

## 27.2 Plicní neuroendokrinní nádory

### 27.2.1 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.

Na základě klinické studie RADIANT-4 je indikován everolimus v léčbě hormonálně nefunkčních dobře diferencovaných (grade 1,2) neresekovatelných nebo metastazujících plicních neuroendokrinních tumorů s progresí onemocnění.\*

### 27.2.2 Neuroendokrinní karcinom G3 (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>CAPTEM (Fine, 2014)</b>                                               |                            |                                      |            |                 |
| Kapecitabin                                                              | 1500                       | p.o. ve 2 dávkách<br>max 2500 mg/den | 1.–14.     |                 |
| Temozolomid                                                              | 150–200                    | p.o. ve 2 dávkách                    | 10.–14.    | à 4 týdny       |
| (nižší dávka při předchozí chemoterapii<br>nebo extenzivní radioterapii) |                            |                                      |            |                 |
| <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. 3. 2017 rozhodnuto.

Literatura:

1. Plockinger U, Wiedenmann B.: Treatment of gastroenteropancreatic tumors. *Virchows Arch* (451 (Suppl 1): S71-S80, 2007.
2. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*. 1991 Jul 15;68 (2):227-32.
3. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-63.
4. Öberg K, Hellman P, Ferolla P et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii120-vii123, 2012 doi:10.1093/an.
5. Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364 :501-13.
6. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al.: Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364 :514-523.
7. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al.: Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224-33.
8. Fine RL, Gulati AP, Tsushima D et al.: Prospective phase II study of capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for progressive, moderately, and well-differentiated metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2014;32(suppl3):179.
9. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103:139–143
10. Pape UF, Niederle B, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas) *Neuroendocrinology* 2016;103:144–152
11. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103:119–124.
12. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E et al.: ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas *Neuroendocrinology* 2016;103:186–194.
13. Pavel M, O'Toole D, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site *Neuroendocrinology* 2016;103:172–185.
14. Yao JC, Fazio N, Singh S et al.: RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group: Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):968-77.
15. Niederle B, Pape UF, Costa F et al.: ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum *Neuroendocrinology* 2016;103:125–138.
16. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors *Neuroendocrinology* 2016;103:153–171.

**NEPLATNÉ**

**NEPLATNÉ**

**NEPLATNÉ**

**NEPLATNÉ**