2019

MODRÁ KNIHA

ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

25. aktualizace

NEPLATNÉ

Platnost od 1. 3. 2019

NEPLATNÉ

MODRÁ KNIHA

ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

NEPLATNÉ

25. aktualizace

Česká onkologická společnost ČLS JEP

2019

NEPLATNÉ

Modrá kniha České onkologické společnosti
Vydal: Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, www.mou.cz
Sazba a tisk: KAPCZ, s.r.o., Cupákova 6, 621 00 Brno, www.kapcz.cz
© Masarykův onkologický ústav, 2019

ISBN 978-80-86793-48-1

VEDOUCÍ AUTORSKÉHO TÝMU

prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
Masarykův onkologický ústav, Klinika komplexní onkologické péče, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

SPOLUAUTOŘI

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D.
prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA
prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.
MUDr. David Belada, Ph.D.
MUDr. Helena Čoupková
prof. 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
doc. 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.
MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.
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 Skřičková, CSc.
MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.
prof. 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. Jana Katolická, Ph.D.
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.
MUDr. Kateřina Kubáčková
MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.
MUDr. Jiří Navrátil, 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, Ph.D.
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

NEPLATNÉ

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.
doc. 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, Ph.D.
MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
MUDr. Běla Malinová
MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
MUDr. Petr Pospíšil, Ph.D.
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, Ph.D.
doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
MUDr. Radka Obermannová, Ph.D.
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

PRACOVNÍ SKUPINA PRO PALIATIVNÍ LÉČBU

MUDr. Kateřina Jirsová
MUDr. Michael Kouba
MUDr. Lukáš Pochop
MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.
MUDr. Marek Sochor

PRACOVNÍ SKUPINA PRO NÁDORY ORL

MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Klozar, Ph.D.
MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.
MUDr. Radka Obermannová, Ph.D.
MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.

NEPLATNÉ

PRACOVNÍ SKUPINA PRO NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY

MUDr. Viera Bajčiová, CSc.
MUDr. Jaroslava Barkmanová
MUDr. Beatric Bencsiková, Ph.D.
prim. MUDr. Eva Sedláčková, MBA
MUDr. Hana Šiffnerová
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
MUDr. Pavel Vítek, Ph.D., MBA

PRACOVNÍ SKUPINA NUTRIČNÍ PÉČE V ONKOLOGII

Bc. Věra Andrášková
MUDr. Petr Beneš
MUDr. Věra Benešová
MUDr. Petra Holečková, Ph.D.
MUDr. Viktor Maňásek
MUDr. Gabriela Pazdrová
MUDr. Denisa Šmejkalová Musilová
MUDr. Hana Švebišová, Ph.D.
doc. MUDr. Miroslav Tomíška, CSc.
MUDr. Štěpán Tuček, Ph.D.

PRACOVNÍ SKUPINA PRO ONKOGYNEKOLOGII

prof. MUDr. David Cibula, CSc.
MUDr. Lenka Kristková
MUDr. Josef Chovanec, Ph.D.
prof. MUDr. Michal Zikán, Ph.D.
MUDr. Mária Zvaríková

PRACOVNÍ SKUPINA PRO KARCINOM PRSU

MUDr. Dagmar Brančíková
MUDr. Vlasta Čmejlová
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.
MUDr. Miloš Holánek
MUDr. Marta Krásenská
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.
MUDr. Markéta Palácová
MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
MUDr. Lucie Reifová
doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D.
doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.
MUDr. Martina Zimovjanová, Ph.D

PRACOVNÍ SKUPINA PRO METODU CRS A HIPEC

MUDr. Petr Bartoška
MUDr. Ludmila Boublíková, Ph.D.
PharmDr. Jana Gregorová
MUDr. Petra Holečková, Ph.D., MBA
doc. MUDr. David Hoskovec, Ph.D.
MUDr. JUDr. Dušan Klos, Ph.D.
MUDr. Miroslav Levý, Ph.D., MBA
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.
doc. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová, Ph.D.
doc. MUDr. Roman Šefr, Ph.D.
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
prim. MUDr. Pavel Vítek
MUDr. Michal Vočka

NEPLATNÉ

Brno 1. 3. 2019

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

nastal čas k novému vydání naší „Modré knihy". Její pravidelné vydávání a udržení této kontinuity nabývá stále většího významu. Systém zdravotní péče je stále nákladnější a přísun financí nedokáže udržet krok s tímto trendem. Ačkoliv získáváme ze zdravotního pojištění stále více finančních prostředků, k udržení kvality, kterou nesporně české zdravotnictví má, to zřejmě přesto nebude stačit. Onkologie patří mezi obory, které byly a pravděpodobně vždy budou patřit mezi ty nejnákladnější, ale i tak je velmi důležité udržet nastavené léčebné postupy v oblasti cytostatik.

Děkuji opět všem odborným týmům a jejich garantům za precizní práci, kterou sami máte možnost opět ocenit.

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

NEPLATNÉ

V době mezi dvěma vydáními Modré knihy přistoupila Česká onkologická společnost nově k průběžné online novelizaci na svých webových stránkách Linkos.cz.

ČOS se tak rozhodla s cílem zajistit odborné veřejnosti přístup k informacím o nejaktuálnějších léčebných postupech v průběhu celého roku. Aktualizace jsou projednávány členy autorského týmu pro danou diagnózu s vědeckým tajemníkem ČOS. Odkazy na novinky jsou vyznačovány i v aktuálním elektronickém vydání Modré knihy na Linkos.cz formou odkazu z jednotlivých kapitol. Upozorňujeme, že toto opatření se netýká pdf a e-pub verze Modré knihy, které budou, stejně jako verze tištěná, nadále aktualizovány 1x ročně.

Pro aktualizace Modré knihy sledujte po celý rok Linkos.cz.

Obsah

1. Zhoubné novotvary hlavy a krku (C00-14, C30-32) ... 11
2. Zhoubný novotvar jícnu a gastroezofageální junkce (C15, C16.0) ... 18
3. Zhoubný novotvar žaludku (C16) ... 20
4. Zhoubný novotvar kolorekta (C18-20) ... 27
5. Zhoubný novotvar řiti a řitního kanálu (C21) ... 41
6. Primární nádory jater, žlučníku a žlučových cest (C22-24) ... 42
7. Zhoubný novotvar slinivky břišní (C25) ... 48
8. Zhoubný novotvar bronchu a plíce (C34) ... 52
9. Zhoubný novotvar měkkých tkání (C38, 47-49) ... 66
10. Zhoubný novotvar kosti (C40-41) ... 72
11. Zhoubné novotvary kůže (C43-44) ... 75
12. Zhoubný novotvar prsu (C50) ... 82
13. Zhoubný novotvar vulvy (C51) ... 102
14. Zhoubný novotvar pochvy (C52) ... 104
15. Zhoubný novotvar hrdla děložního (C53) ... 105
16. Zhoubný novotvar těla děložního (C54) ... 109
17. Zhoubný novotvar ovarií a tuby (C56-57) ... 113
18. Gestační trofoblastická nemoc (C58) ... 120
19. Zhoubný novotvar prostaty (C61) ... 125
20. Zhoubný novotvar varlete (C62) ... 131
21. Zhoubný novotvar ledviny (C64) ... 137
22. Zhoubný novotvar močového měchýře (C67) ... 144
23. Zhoubný novotvar mozku (C71) ... 151
24. Zhoubný novotvar štítné žlázy (C73) ... 158
25. Zhoubný novotvar bez určení lokalizace (C80) ... 163
26. Zhoubné novotvary lymfatických tkání (C81-86) ... 169
27. Neuroendokrinní nádory ... 196
28. Zásady prevence a léčby nevolnosti a zvracení po protinádorové léčbě ... 202
29. Farmakoterapie kostní nádorové nemoci ... 211
30. Indikace nutriční podpory onkologicky nemocných ... 216
31. Doporučení pro léčbu hematologických toxicit ... 222
32. Farmakoterapie nádorové bolesti ... 231
33. Paliativní péče ... 239
34. Doporučení pro léčbu kožních změn v důsledku terapie inhibitory EGFR ... 251
35. Prevence a léčba hluboké žilní trombózy pacientů s maligním onemocněním ... 253
36. Prediktivní vyšetření solidních nádorů ... 256
37. Radiologické onko-intervenční metody ... 260
38. Cytoredukční chirurgie a HIPEC v terapii peritoneální karcinomatózy ... 264
39. Vakcinace u dospělých pacientů se solidními nádory a profylaxe infekcí u nemocných po splenektomii ... 265
40. Screeningový program v ČR ... 267
41. Stupně doporučení léčebných postupů ... 270

Poznámka:

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

NEPLATNÉ

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 diferenciace. 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 zatím není prediktivním faktorem pro léčbu.

NEPLATNÉ

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, komorbidity 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 lze od chirurgického výkonu 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 přihlédnout 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 ≤ 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 zvažovat 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)

Konkomitantní chemoradioterapie	cisplatina 100 mg/m^2 inf, den 1, 22 a 43 nebo cisplatina 30–50 mg/m^2 inf den 1, týdně nebo CBDCA AUC 1,5 1× týdně (v případě, že předcházela indukční chemoterapie)
Cílená (bio) radioterapie	cetuximab, úvodní dávka 400 mg/m^2 inf., týden před zahájením radioterapie, dále 250 mg/m^2 týdně po dobu radioterapie
Indukční chemoterapie (ve vybraných případech)	docetaxel 75 mg/m^2 i.v. den 1 + cisplatina 75 mg/m^2 inf. den 1 + fluorouracil 750 mg/m^2 kont. infuze, den 1–5, à 3–4 týdny, 2–3 cykly nebo cisplatina 80–100 mg/m^2 inf. den 1 + fluorouracil 800–1000 mg/m^2 kont. infuze, den 1–5, 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,

NEPLATNÉ

– 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 přihlédnout 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).

V druhé linii paliativní léčby je možno po selhání cisplatiny použít nivolumab* v dávce 240 mg à 2 týdny nebo u nádorů s vysokou expresí PD-L1 (tumor proportion score; TPS ≥ 50%) pembrolizumab* v dávce 200 mg á 3 týdny. Randomizované studie fáze III. prokázaly vyšší účinnost těchto preparátů ve srovnání se standardní chemoterapií.

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 1. 2019 rozhodnuto.

NEPLATNÉ

Možné režimy chemoterapie (bioterapie)

Monoterapie (pro PS 1 nebo 2)

přípravek	dávka mg/m²	způsob podání	režim podání	trvání léčby
cisplatina	100	i.v. inf.	à 3–4 týdny	4–6×
karboplatina	AUC 6-7	i.v. inf	à 3–4 týdny	4–6×
docetaxel	40	i.v. inf.	à 1 týden	4–6×
docetaxel	100	i.v. inf.	à 3 týdny	
paklitaxel	80	i.v. inf.	à 1 týden	6× potom 2 týdny pauza
5-fluorouracil	1000	kont. inf. 24 hod	den 1.–4. à 3–4 týdny	4–6×
metotrexát	40–60	i.v.	à 1 týden	6×
nivolumab	dávka 240 mg	i.v.	à 2 týdny	
pembrolizumab (u nádorů s TPS ≥ 50%)	dávka 200 mg	i.v.	á 3 týdny	

Kombinovaná léčba (pro PS 0 nebo 1)

kombinace	dávka (mg/m²)	způsob podání	režim podání	trvání léčby
5-fluorouracil	800–1000	i.v. kont. inf.	den 1.–4.	à 4 týdny, 6×
cisplatina	80–100	i.v. inf.	den 1.	
5-fluorouracil	800–1000	i.v. kont. inf.	den 1.–4.	à 4 týdny, 6×
karboplatina	AUC 5-6	i.v. inf.	den 1.	

přípravek	dávka mg/m²	způsob podání	režim podání	trvání léčby
cisplatina	75	i.v. inf.	den 1.	à 3–4 týdny
paklitaxel	175	i.v. 3 hod.	den 1.	4–6×
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.	4–6×
karboplatina	AUC 5-6	i.v. inf.	den 1.	à 3–4 týdny
docetaxel	75	i.v. inf. 1 hod.	den 1.	4–6×
cisplatina	100	i.v. inf.	den 1.	à 3–4 týdny, 6×
5-fluorouracil	1000	i.v. kont. inf.	den 1.–4.	à 3–4 týdny, 6×
*cetuximab	400 a pak 250	i.v. inf.	den 1.	týdně, do progrese či toxicity

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

NEPLATNÉ

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.
Preferovaným režimem u metastatického nádoru nosohltanu je kombinace cisplatina-gemcitabine.

Možné režimy chemoterapie

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

konkomitantní kurativní chemoradioterapie	cisplatina 100 mg/m² den 1, 22, 43 po dobu radioterapie – jednoznačně preferovaný režim nebo cisplatina 40 mg/m² i.v. týdně po dobu radioterapie
+ adjuvantní chemoterapie – 3 cykly	cisplatina 80–100 mg/m² i.v. den 1 + fluorouracil 1000 mg/m² kont. inf. den 1–4 à 4 týdny (preferovaný režim) nebo karboplatina AUC 5-6 i.v. den 1 + fluorouracil 1000 mg/m² kont. inf. den 1–4 à 4 týdny (alternativa)
Léčba metastatických nádoru nosohltanu	cisplatina 80 mg/m² den 1 a gemcitabine 1000 mg/m² den 1 a 8, opakování à 3 týdny cisplatina 80–100 mg/m² i.v. den 1 + fluorouracil 800–1000 mg/m² kont. inf. den 1–4 à 4 týdny nebo karboplatina AUC 5-6 i.v. den 1 + fluorouracil 800–1000 mg/m² kont. inf. den 1–4 à 4 týdny

NEPLATNÉ

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 ≥ 5 mm, bez známek prorůstání mimo slinnou žlázu a perineurálního šíření,
- zvážit reoperaci – v případě pozitivních a těsných resekčních okrajů (méně než 5 mm),
- pooperační radioterapie – v případě rizikových faktorů – pozitivní, těsné (méně než 5 mm) nebo nejisté resekční okraje (pokud není možná reoperace), prorůstaní mimo slinnou žlázu, postiženi licního nervu, perineuralní šíření, postižené lymfatické uzliny, histologicky adenoidně cystický, nebo high grade mukoepidermoidní karcinom, adenokarcinom nebo nediferencovaný karcinom.

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 cisplatiny 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.

– u HER2 pozitivních metastatických tumorů je možno indikovat trastuzumab*. Dle literatury je nejvyšší HER2 pozitivita zachycena u slivárního duktálního karcinomu (až 55 %) s podobnou senzitivitou k trastuzumabu jako u karcinomu prsu. Je možno zvážit kombinaci trastuzumabu a taxanu.

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2019 rozhodnuto.

Národní radiologické standardy – radioterapie, Věstník MZ ČR, 2016, částka 2 //www.srobf.cz/"www.srobf.cz)

2. Nádory hlavy a krku – follow up

Vzhledem k tomu, že nádory hlavy a krku zahrnují soubor onemocnění nehomogenní z hlediska histologie, etiologie a biologického chování, lokality postižení, rozsahu postižení, použitými léčebnými modalitami, atd., je následující doporučení definováno obecně a u každého pacienta může být postup modifikován výše uvedenými parametry.

Klinické kontroly:

Frekvence klinických kontrol kromě výše uvedených faktorů ovlivňuje také možnost provedení záchranné kurativní léčby, např. v případě těsných/pozitivních resekčních okrajů s možností reoperace jsou doporučovány klinické kontroly častěji. Obecné doporučení pro frekvenci kontrol je v tabulce. Klinické kontroly by měly být prováděny ve spolupráci s otorhinolaryngologem (event. stomatochirurgem), aby byly vyšetřeny horní dýchací a polykací cesty.

Laboratorní vyšetření:

U nádorů hlavy a krku není v současné době přínosem vyšetřování nádorových markerů. U pacientů, kteří prodělali ozáření v oblasti krku a u kterých je riziko rozvoje postradiační hypothyreozy, jsou doporučovány pravidelné (1-2 x ročně) odběry thyreostimulačního hormonu (TSH).

ROK SLEDOVÁNÍ	KLINICKÉ VYŠETŘENÍ	TSH (PO OZÁŘENÍ KRKU)
1.	4-6 x	1-2 x
2.-3.	3-4 x	1-2 x
4.-5.	1-2 x	1-2 x
Další roky	1 x	1x

NEPLATNÉ

Zobrazovací metody:

Obecně se u asymptomatických pacientů zobrazovací vyšetření u nádorů hlavy a krku v rámci poléčebného sledávání obligatorně neprovádí. K indikaci zobrazovacích vyšetření se kloníme v případě oblasti nepřístupné klinickému vyšetření (např. primární nádor v oblasti nepřístupných vedlejších dutin nosních). Lokální zobrazovací metody (CT, MR, PET/CT) jsou vhodné pro vyhodnocení odpovědi na léčbu do 6 měsíců od její aplikace. V ostatních případech jsou diagnostické zobrazovací metody voleny individuálně, obvykle v případě symptomů či jiného podezření na relaps nemoci.

Další vyšetření:

Vzhledem k riziku komplikací po náročné komplexní léčbě musí být dlouhodobě u řady pacientů zajištěna také péče nutriční, stomatologická apod.

Literatura:

1. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers,Version 2.2017.*
2. *Gregoire V, Lefebre 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, Domenge 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: 5year surviva 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 chemoreadiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemoradiothera 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, Luboinski 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.*
22. *Ferris LR, Blumenschein R, Fayette G, et al Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. New England Journal of Medicine. 375. 10.1056/NEJMoa1602252.*
23. *Zhang L,Huang Y, Hong S et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial.Lancet. 2016 Oct 15;388(10054):1883-1892. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31388-5. Epub 2016 Aug 23.*
24. *Glisson B, Colevas AD, Haddad R, et al., HER2 Expression in Salivary Gland CarcinomasDependence on Histological Subtype. Clinical Cancer Research. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0253 Published February 2004.*

NEPLATNÉ

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 1, 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, následně operace. Definitivní kurativní chemoradioterapie se doporučuje v případě krční lokalizace nádoru. Definitivní chemoradioterapie je volbou u pacientů bez možnosti chirurgické léčby (T4b, neresekabilní nádor, komorbidity, 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 oxaliplatina/5-fluorouracil s radioterapií. Neoadjuvantní chemo (radio) terapie je následována resekcí 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 prokázaný, 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 oxaliplatina (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 (2A). 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 placebu (1) – 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.

NEPLATNÉ

• možnosti radiologických onko-intervenčních metod jsou rozebrány v samostatné kapitole.

Příklady léčebných schémat

Konkomitantní chemoradioterapie

	dávka (mg/m²)	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).

NEPLATNÉ

Literatura:

1. *Lordick F., et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v50–v57, 2016.*
2. *Smyth EC, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v 38-49, 2016.*
3. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 2.2016, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf*
4. *Cunningham D, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for resectable gatroensophageal Cancer. N Engl J Med. 2006;355(1):11-20.*
5. *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).*
6. *Gaast AV, et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patiens with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: results from a multicenter randomized phase III study. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2010;28:4004.*
7. *Lee SS, et al. Capecitabine and cisplatin chemotherapy (XP) alone or sequentially combined chemoradiotherapy containing XP regimen in patiens with free different settings of stage IV esophageal cancer. Jpn J Clin Oncol 2007; 37:829-835.*
8. *Khushalani NI, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion 5-FU and radiation: report of a clinical trial for patiens with esophageal cancer. J Clin Oncol 2002; 20:2844-2850.*
9. *Gebski V,et al.: Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. (2007) Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal cacrcinoma: a meta-analysis. Lancet Oncol. 8(3), 226-234.*
10. *TNM klasifikace zhoubných novotvarů 7. vydání, 2009.*
11. *Okines AF, Cunningham D. Multimodality treatment for localized gastro-oesophageal cancer. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 7: vii286-93.*
12. *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.*
13. *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.*
14. *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.*
15. *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

– standardním léčebným postupem je aplikace perioperační chemoterapie. Cílem je dosažení R0 resekce. Perioperační chemoterapie zvyšuje počet radikálních operací.
– efektivitu neoadjuvantní chemoterapie na bázi fluorouracil/platinový derivát prokazují výsledky několika randomizovaných studií fáze III (studie MAGIC, EORTC 40954, ACCORD, FLOT4),
– v randomizované studii fáze III FLOT4 byl porovnán celkem u 716 pacientů efekt standardního režimu ECF s novým režimem FLOT, kdy 4 předoperační a 4 pooperační 2 týdenní cykly ve složení docetaxel 50 mg/m2, oxaliplatina 85 mg/m^2, leucovorin 200 mg/m^2, a 5-FU 2600 mg/m^2 v 24h infusi zlepšily přežívání (OS 50 vs 35 měsíců, HR 0,77, 95% CI: 0,63-0,94, P = 0,12), 5-leté OS 45 % vs. 36 %, a PFS 30 vs 18 měsíců (HR 0.75; 95% CI: 0,62-0,91, P = 0,004). Perioperační komplikace byly u obou režimů srovnatelné. Režim FLOT je na podkladě této studie novým standardem (1), pro vyšší toxicitu je vhodný pro pacienty ve velmi dobrém klinickém stavu, alternativou je dvojkombinace 5-fluorouracilu s oxaliplatinou případně cisplatinou (1)
– primární chirurgický výkon by měl být indikován jenom ve zvláštních případech jako je krvácející nádor a obstrukce způsobená tumorem
– nádory T2N0 high risk skupina: po radikální operaci adjuvantně chemoradioterapie s využitím fluorouracilu a leukovorinu nebo FLOT (ev. FOLFOX nebo 5FU a cisplatina) 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 FLOT (ev. FOLFOX nebo 5FU a cisplatina) v případě perioperační chemoterapie (1),
–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
– 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 (2A),
– 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 kapecitabin jsou volně zaměnitelné (1). Z dalších cytostatik je možno použít paklitaxel, docetaxel a irinotekan (1). Preferuje se účast v klinické studii.

NEPLATNÉ

Chemoterapie 1. linie

Základním chemoterapeutickým režimem je kombinace založená na fluorouracilu a cisplatině (1), ev. režim FOLFOX (1). Režim DCF je nejtoxičtějším režimem a proto je rezervován pro pacienty ve výborném výkonnostním a nutričním stavu(PS0) (2B). V praxi se proto používají jeho modifikace, jednou z nich je režim FLOT (2A). **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 (1). 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 fáze 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 třítýdenního podání, a v dávce 6 mg/kg a pokračující 4 mg/kg v případě 2 týdenní 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 (1).

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 versus placebo v léčbě druhé linie metastatického karcinomu žaludku a GEJ. Medián OS byl 5,2 v 3,8 (p = 0, 047). Kombinace paklitaxelu s ramucirumabem prodloužila medián OS 9,6 versus 7,4M (p< 0,0001) při mediánu follow up 7,9M. (1) Na základě těchto studií je ramucirumab (CYRAMZA) od 12/2014 registrován EMA v této indikaci.

Adjuvantní chemoradioterapie

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Modifikace INT – 0116				
kapecitabin	750–1000	p.o. 2× denně	1.–14.	à 3 týdny, 1 cyklus před a 2 po CHTRT
kapecitabin	1650	p.o.	denně v průběhu radioterapie	

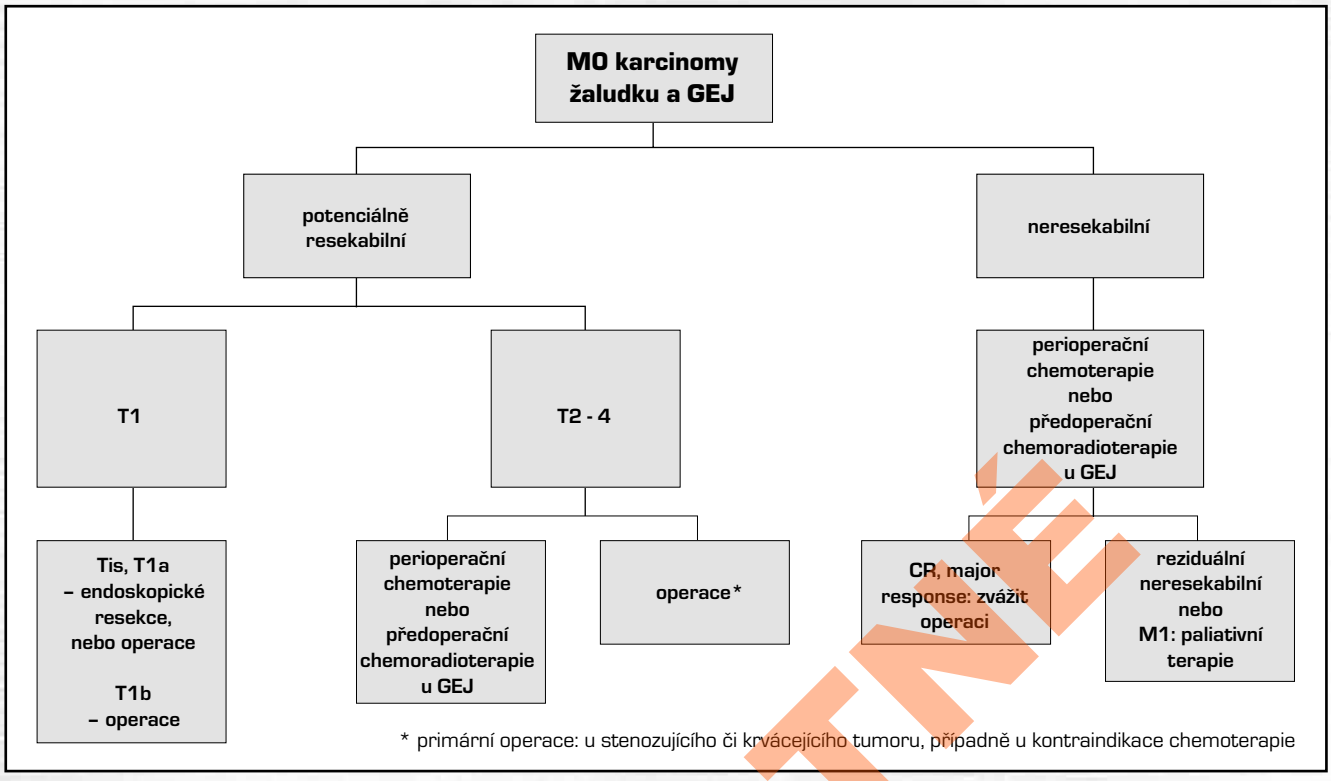
NEPLATNÉ

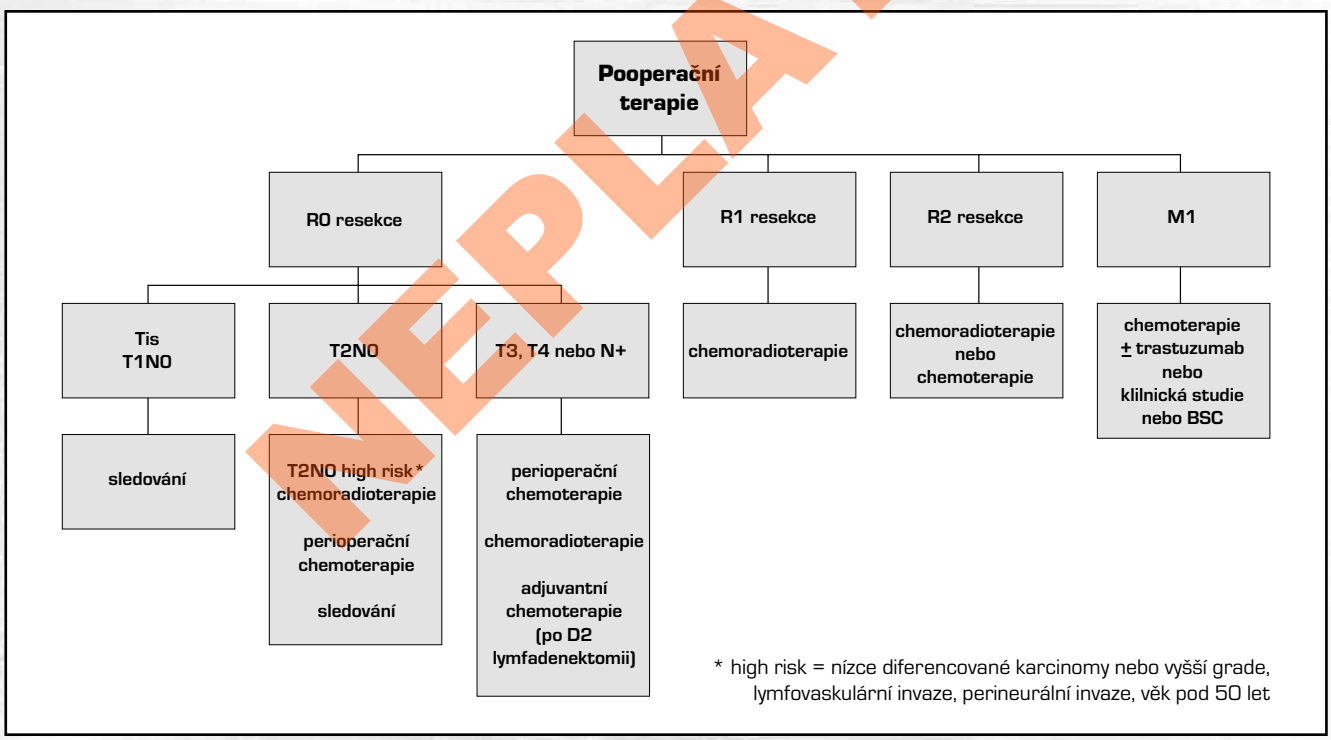
	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
FU/FA de Gramont				
leukovorin	200	i.v. inf. 2 hod.	1.–2.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.–2.	
5-fluorouracil	600	kont. i.v. inf. 22 hod.	1.–2.	à 2 týdny
Poznámka: první 2 cykly před zahájením ozařování, cykly 4–6 v jeho průběhu, cykly 7–10 po jeho skončení.				
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.				
cisplatina	60	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
kapecitabin	2000	p.o. 2 cykly před a 2 cykly po radioterapii	1.–14.	à 3 týdny
kapecitabin	1650	p.o. denně v průběhu radioterapie		
Perioperační chemoterapie				
Možno použít tyto režimy FLOT (ev. Folfox nebo 5FU a cisplatina), 5- fluorouracil/cisplatina				
FLOT				
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
5-FU/cisplatina				
5-fluorouracil	750–1000	24 hodin i.v. inf. kont.	1.–4.	à 4 týdny
cisplatina	75	i.v. inf.	1.	à 4 týdny
5-FU/FA de Gramont/cisplatina				
cisplatina	50	i.v. inf.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf.	1.	
5-fluorouracil	2000	24 hodin i.v. inf. kont.	1.	à 2 týdny
FOLFOX 4				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf. 120 min.	1., 2.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1., 2.	
5-fluorouracil	600	i.v. inf. 22 hod.	1., 2.	à 2 týdny
Paliativní chemo(bio)terapie				
trastuzumab	8 mg/kg nasycovací dávka pokračující 6 mg/kg	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
trastuzumab	6 mg/kg nasycovací dávka pokračující 4 mg/kg	i.v. inf.	1.	à 2 týdny
kapecitabin	1000	p.o. 2× denně	1.–14.	à 3 týdny

NEPLATNÉ

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
cisplatina	80	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
nebo				
5-fluorouracil	750–1000	24 hodin i.v. inf. kont.	1.–4.	à 4 týdny
cisplatina	75	i.v. inf.	1.	à 4 týdny
nebo				
cisplatina	50	i.v. inf.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf.	1.	
5-fluorouracil	2000	24 hodin i.v. inf. kont.	1.	à 2 týdny
DCF				
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
FLOT				
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
FLO				
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
Teysuno/DDP				
Teysuno	25	p.o. 2× denně	1.–21.	
cisplatina	75	i.v.	1.	à 4 týdny
paklitaxel	80	i.v. hodinová infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny
irinotekan	150	i.v. inf.	1.	à 2 týdny
docetaxel	75	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
FOLFIRI				
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
ramucirumab/paklitaxel				
ramucirumab	8 mg/kg	i.v. inf.	1., 15.	à 4týdny
paklitaxel	80	i.v. inf.	1., 8., 15.	à 4 týdny

NEPLATNÉ


M0 karcinomy žaludku a GEJ
potenciálně resekabilní
neresekabilní
T1
T2 - 4
perioperační chemoterapie nebo předoperační chemoradioterapie u GEJ
Tis, T1a – endoskopické resekce, nebo operace
T1b – operace
perioperační chemoterapie nebo předoperační chemoradioterapie u GEJ
operace*
CR, major response: zvážit operaci
reziduální neresekabilní nebo M1: paliativní terapie
* primární operace: u stenozujícího či krvácejícího tumoru, případně u kontraindikace chemoterapie


Pooperační terapie
R0 resekce
R1 resekce
R2 resekce
M1
Tis T1N0
T2N0
T3, T4 nebo N+
chemoradioterapie
chemoradioterapie nebo chemoterapie
chemoterapie ± trastuzumab nebo klilnická studie nebo BSC
sledování
T2N0 high risk* chemoradioterapie
perioperační chemoterapie
sledování
perioperační chemoterapie
chemoradioterapie
adjuvantní chemoterapie (po D2 lymfadenektomii)
* high risk = nízce diferencované karcinomy nebo vyšší grade, lymfovaskulární invaze, perineurální invaze, věk pod 50 let

NEPLATNÉ

Karcinom žaludku- follow up po kurativní léčbě

Všichni pacienti by měli být sledováni systematicky, nicméně konsensus pro standardní follow- up neexistuje. Naše doporučení vychází z evropských(ESMO) a amerických(NCCN) guidelines.

Vyšetření	Klin. st.	Rok				
		1	**2**	**3**	**4-5**	**6-10**
Klinická kontrola		4x	4x	1-2x	1-2x	1x
Laboratorní kontrola	Je-li klinicky indikováno					
Gastroskopie – po endoskopické resekci	**Tis**	2x první rok	dále 1x ročně	dále 1x ročně	Je-li klinicky indikováno	Je-li klinicky indikováno
	T1a	2x první rok	dále 1x ročně	dále 1x ročně	1xročně	
Gastroskopie – po chirurgické resekci	**I**	Je-li klinicky indikováno či je-li suspekce z radiologické metody				
	II, III po subtotální gastrektomii	Je-li klinicky indikována či je-li suspekce z radiologické metody				
	II, III po totální gastrektomii	Je-li klinicky indikována či je-li suspekce z radiologické metody				
CT hrudníku, břicha	**I**	Je-li klinicky indikováno				
	II, III	2x ročně	2x	1x	1x	Je-li klinicky indikováno

NEPLATNÉ

PET/CT a gastroskopie po totální gastrektomii může být součástí follow-up, je-li klinické podezření na recidivu/relaps onemocnění

– u všech pacientů je nutno zvážit nutnost nutriční podpory
– po totální gastrektomii, případně i po subtotálním výkonu je indikována monitorace hladiny B12 a železa a případná substituce, je-li diagnostikována nedostatečná hladina

Zdroj: NCCN2.2018, ESMO 2016

Literatura:

1. *NCCN Guidelines-v.2.2018. Gastric Cancer.*
2. *Smyth EC, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v 38-49, 2016.*
3. *Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J: et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastro-esophageal junction.N Engl J Med 2001;345(10):725-730.*
4. *Cunningham D,Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355(1):11-20.*
5. *Boige V, Pignon JP, Saint-Aubert et al.Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-FU to surgery alone in adenocarcinoma of the stomach and Loir esofagus:FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial.J Clin Oncol2007;25(18S):4510 abstract.*
6. *Okines AFC NA, McCloud P, Kang Y, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials comparing capecitabine with 5-FU in advanced oesofago gastric cancer. Annals od Oncology 2008;19 suppl8:viii169(Abstr513PD).*
7. *Van Cutsem E,Van de Velde C, Roth A, Lordick F et al: EORTC-gastrointestinal group. Expert opinion on management of gastrin and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the EORTC-gastrointestinal cancer group. Eur J Cancer. 2008 Jan; 44(2):182-94.*
8. *Ajani J. Review ofcapecitabine as oral treatment of gastrin, gastroesophageal cancers. Cancer.2006;107:221-231.*
9. *VanCutsem. JCOMeeting Abstracts. 2009; 27: LBA4509*
10. *Kang, ASCO2006. Ann Oncol. 2009; 20: 666-673.*
11. *Cunningham. NEJM2008; 358: 36-46. Cunningham, JCO 1997;Br J Cancer 1999.*
12. *Al-Batran, JCO2008; 26: 1435-1442.*
13. *VanCutsem, JCO2006; 24: 4991-4997.*
14. *Thuss-Patience. ASCO2009, JCO Meeting Abstracts.2009; 27: 4540.*
15. *Stahl M, Walz MK, Stuschke M et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patiens with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. J of Clin Oncol 2009;27:851-856.*
16. *Lee J, Lim do H, Kim S,et al Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. J Clin Oncol. 2012 Jan 20; 30(3): 268-73. Epub 2011 Dec 19.*
17. *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 Lanscht JJ,et al.Preoperative chmoradiothery for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012;366:2074-2084).*
20. *Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1 With Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: The FLAGS Trial).*
21. *Ford H, Andrea Marshall A, Jonathan Wadsley J,et al.Cougar-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma. Abstrakt ASCO GI 2013, citace J Clin Oncol 30: 2012 (suppl 34; abstr LBA4).*
22. *Al-Batran SE et al. Peri-operative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin, and epirubicin for resectable gastric or gastro-esophageal junction cancer (FLOT4): a phase 2/3, open-label, randomized controlled trial. Lancet 2018 [in press]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.*
23. *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.*
24. *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.*
25. *Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al.. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomized phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19:616-628*

NEPLATNÉ

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 vzácně v individuálních případech FOLFOX nebo CAPOX 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:
– kont. 5-fluorouracil/LV nebo kapecitabin nebo bolusový 5-fluorouracil/LV nebo FOLFOX nebo CAPOX nebo FLOX. Kontinuální režimy preferovány před bolusovými.

Doporučená délka adjuvantní léčby karcinomu colon (neplatí pro rektum)

1. U pacientů ve stádiu III s nižším rizikem, definovaným jako pT1-3 pN1, byla prokázaná non-inferiorita režimu CAPOX podávaného 3 měsíce ve srovnání se 6měsíčním podáváním této chemoterapie. Chemoterapie CAPOX podávaná 3 měsíce (tj. 4 cykly) je tudíž novým standardem pro tuto skupinu pacientů.
2. U nemocných s vyšším rizikem (pT4 nebo pN2) nebyla pro režim CAPOX 3 vs 6 měsíců statisticky exaktně prokázaná non-inferiorita, ale vzhledem k minimálnímu rozdílu v přežití bez recidivy a snížené toxicitě lze i v tomto případě zvážit podání 3měsíční léčby CAPOX a po 3 měsících s pacientem probrat možnost prodloužení adjuvance až na 6 měsíců. Prodloužením adjuvance se zdvojnásobuje riziko toxicity, mírně se snižuje riziko relapsu (DFS).
3. U režimu FOLFOX nebyla u pacientů pT1-3 pN1 prokázaná non-inferiorita 3měsíčního podávání. Statistický rozdíl v DFS pacientů léčených 3 a 6 měsíců byl však minimální. V tomto případě lze zvážit 3měsíční léčbu po diskusi s pacientem podobě jako v bodu 2.
4. V případě pacienta s vysokým rizikem (pT4 nebo pN2) se 3měsíční terapie režimem FOLFOX nedoporučuje. Standardem tedy zůstává 6 měsíční léčba.

3měsíční léčebné režimy výrazným způsobem snižují dlouhodobé nežádoucí následky terapie, zejména potenciálně ireverzibilní neuropatii.

NEPLATNÉ

4.5 Rektum

Pro přesnou lokální diagnostiku a staging nádorů konečníku je nutné provedení kolonoskopie a nejlépe také rektoskopie, EUS a MRI pánve (nutné u pokročilejších nádorů), CT hrudníku, břicha. Rektum se podle vzdálenosti tumoru od análního okraje dělí na:

dolní rektum	< 5 cm
střední rektum	5–10 cm
horní rektum	>10–15 cm

(měřeno rektoskopicky, případně flexibilním endoskopem).

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 časné 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.

U nádorů středního a horního rekta bez neoadjuvance, za předpokladu kvalitně provedené resekce rekta a totální mezorektální excize, čisté mesorektální fascie a pokud není extramurální vaskulární invaze.

Časné 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.

U nádorů středního a horního rekta není nutná neoadjuvance pokud je předpoklad, že bude kvalitně provedena resekce rekta a totální mezorektální excize, je čistá mezorektální fascie a pokud není extramurální vaskulární invaze.

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 chemoradioterapií a chirurgickou léčbou.

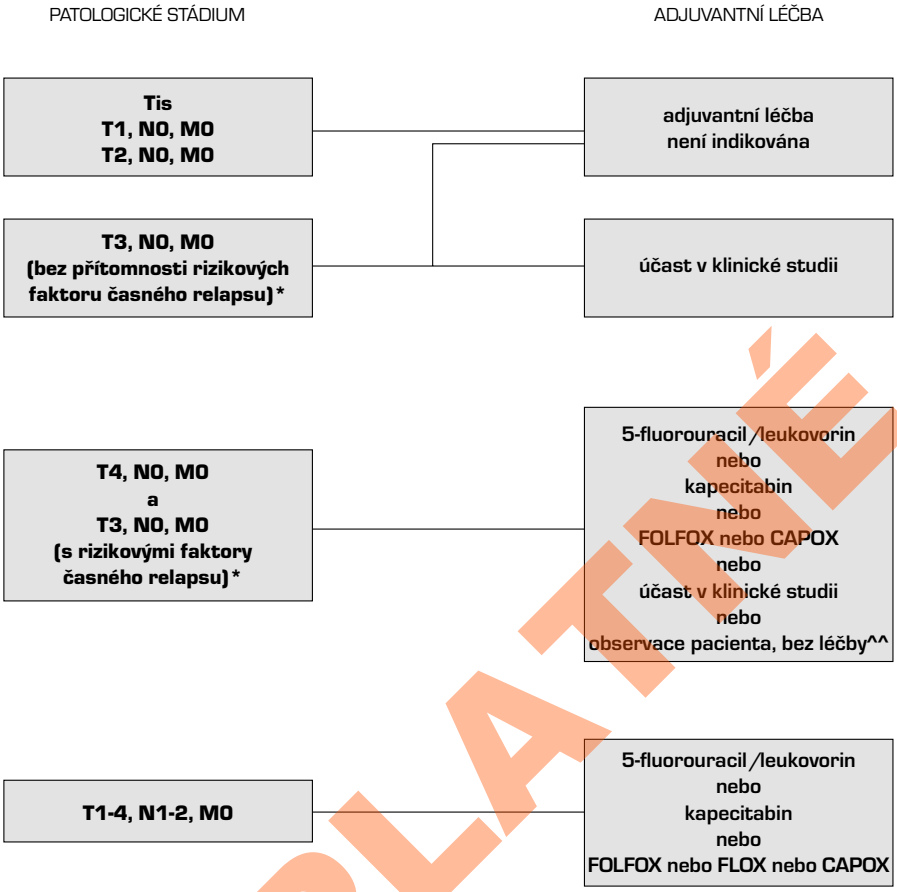
Podrobně viz doporučení ESMO z roku 2017.

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. V případě podání adjuvantní chemoterapie je celková doba neoadjuvantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie 6 měsíců.

NEPLATNÉ

ADJUVANTNÍ SYSTÉMOVÁ LÉCBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA (mimo rektum)



Vysvětlivky:

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

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

NEPLATNÉ

4.5.5 Léčebné přípravky použité v léčbě kolorektálního karcinomu a jejich doporučená schémata

Monoterapie:

	dávka (mg/m²)	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/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
bevacizumab (v kombinaci s chemoterapií)				
bevacizumab	5 mg/kg	i.v. inf. 90 min, 2. dávka 60 min, dále 30 min	1.	à 2 týdny do progrese
bevacizumab	7,5 mg/kg	i.v. inf. 90 min, 2. dávka 60 min, dále 30 min	1.	à 3 týdny do progrese
*bevacizumab	10 mg/kg	i.v. inf. 90 min. 2. dávka 60 min, dále 30 min.	1.	à 2 týdny do progrese

**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 následující 250	i.v. inf. 120 min, dále 60 min	1.	à 1 týden do progrese
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 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. denně	3 týdny denně	à 4 týdny

Eskalační dávkování: První cyklus: 1. týden 80mg, 2. týden 120mg, 3. týden 160mg a 1 týden bez léčby, při dobré tolarenci od druhého cyklu 160mg denně 3 týdny a týden pauza.

trifluridin/tipiracil	35 mg/m²	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.	

NEPLATNÉ

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
FU/FA (DeGramont)				
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.	
FOLFOX 4				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf. 120 min.	1., 2.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1., 2.	
5-fluorouracil	600	i.v. inf. 22 hod.	1., 2.	à 2 týdny
FOLFOX 6				
oxaliplatina	100	i.v. inf. 120 min.	1.	
*leukovorin	200 nebo 400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	i.v. inf. 46 hod.	1.	à 2 týdny
**400 mg leukovorin (racemát) nebo 200 mg L-forma.*				
mFOLFOX6				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	i.v.i nf. 46 hod.	1.	à 2 týdny
FOLFOX 7				
oxaliplatina	130	i.v. inf. 120 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	2400	i.v. inf. 46 hod.	1.	à 2 týdny
FOLFIRI				
irinotekan	180	i.v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	200 nebo 400*	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	i.v. inf. 46 hod.	1.	à 2 týdny
**400 mg leukovorin (racemát) nebo 200 mg L-forma.*				
AIO				
leukovorin	500	i.v. inf. 120 min.	týdně, 6×	
5-fluorouracil	2600	i.v. inf. 24 hod.	týdně, 6×	à 8 týdnů
XELOX (= CAPOX)				
kapecitabin	1000	2× denně p.o.	1.–14.	
oxaliplatina	130	i.v. inf. 120 min.	1.	à 3 týdny
mCAPIRI				
kapecitabin	800	2× denně p.o.	1.–14.	
irinotekan	200	i.v. inf. 60 min.	1.	à 3 týdny

NEPLATNÉ

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
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 týdnu, 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*				

4.5.6 Prevence infuzní rekce při podání cetuximabu

Není žádné jednotné schéma premedikace před podáním cetuximabu, v souladu s SPC jde o kombinaci antihistaminik a kortikoidů, která je podána nejméně hodinu před aplikací cetuximabu.
Uvádíme možné premedikační schema na kterém se shodl panel odborníků (kliničtí onkologové, imunolog, klinický farmaceut)

Večer před aplikací cetuximabu:

- dexamethason 8 mg tbl. p.o.
- Pokud zapomene, tak podat ráno dexamethazon 8mg i.v. nejméně 1h před podáním infuze (optimálně 3-4h předem)

Premedikace v den aplikace cetuximabu:

Dexamethason 8 mg, i.v. (lze i p.o.), minimálně 1 hodinu před zahájením infuze.
H1 antihistaminika: např. bisulepin (Dithiaden), nejlépe i.v. nebo i.m. 1mg, případně 2mg p.o., nebo jiný antagonista H1 receptoru, například levocetirizin (Analergin, Xyzal) 5 mg tbl
H2 antagonista: např. ranitidin (Ranisan) 75 mg p.o. nebo 50 mg i.v. nebo jiný antagonista H2 receptoru – famotidin (Famosan)
COX 2 inhibitor: např. nimesulid 100 mg p.o. Při kontraindikaci COX 2 inhibitoru je vhodné podat paracetamol v dávce 500 mg p.o. (Cyklooxygenáza 2 je enzym, který se podílí na syntéze prostaglandinů a prostacyklinu, působků, které hrají hlavní roli v patogenezi alergické reakce.)

NEPLATNÉ

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	Asymptomatičtí Není akutní ohrožení Není možná resekce	Špatný výkonnostní stav Selhávání orgánů Významné komorbidity
	B: Hrozba zhoršení, orgánového selhání a vážných symptomů daných nádorem		
Cíl léčby	A: Cytoredukce následovaná R0 resekcí nebo/a ablačními metodami, zničení všech známých nádorových lézí	Stabilizace onemocnění a prodloužení přežití	Paliativní, symptomatický přístup
	B: Zlepšení symptomů, oddálení zhoršení stavu, prodloužení přežití		

NEPLATNÉ

4.6.1 Systémová paliativní terapie:

Základním nositelem protinádorového účinku v časných liniích léčby je chemoterapie, cílená léčba tento účinek zvyšuje. Je možné použít režimy s bevacizumabem (Avastin), cetuximabem (Erbitux), panitumumabem (Vectibix) a aflibercept em (Zaltrap), ramucirumabem (Cyramza). Cetuximab lze kombinovat s režimy: FOLFIRI, FOLFOX nebo irinotekan v monoterapii. 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 aflibercept em možná do progrese.

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 trifluridin/tipiracil (Lonsurf) v monoterapii. Regorafenib a trifluridin/tipiracil mohou být použity sekvenčně, pořadí při sekvenčním podání není určeno, je nutno dodržovat úhradová pravidla.

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 progrese na jednom inhibitoru EGFR není indikováno podání druhého. Pro léčbu bevacizumabem, aflibercept em, 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 (≤ 2), rozsah onemocnění, předchozí odpověď na léčbu, výskyt nežádoucích účinků, komorbidity. V léčbě se pokračuje do progrese onemocnění. Přešetření účinnosti léčby je indikováno vždy po 2–3 měsících.

Níže uvedená schémata sytémové léčby jsou jen orientační, vycházející ze současných trendů léčby ve světě. Kombinované režimy FOLFIRI, FOLFOX/CAPOX, FOLFOXIRI mají vyšší podíl odpovědí, delší čas do progrese a přežití než 5-fluorouracil/LV. Další prodloužení v přežití bez progrese 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 (CAPOX).

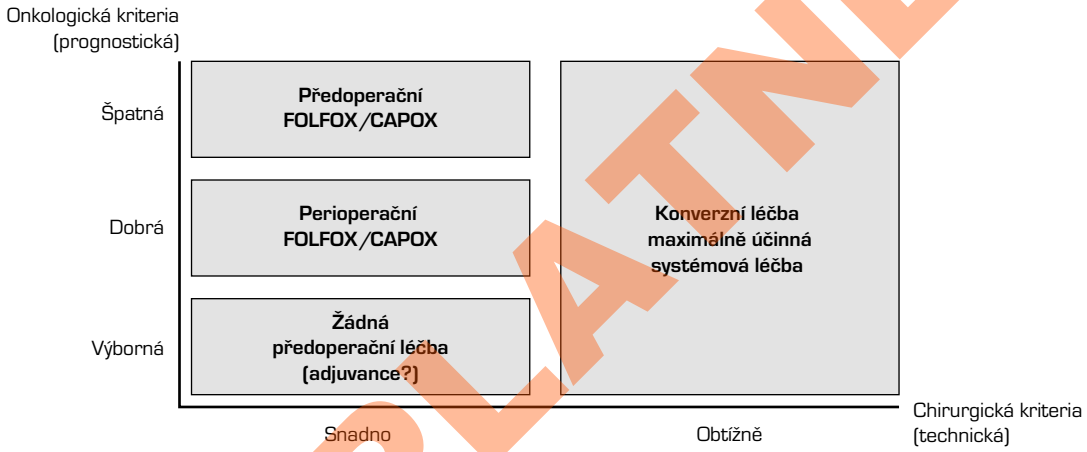
Přesné číselné pořadí dalších linií léčby nelze arbitrárně stanovit a volba léčebné sekvence musí vycházet z konceptu personalizovaného léčebného přístupu kontinuálně podávané léčby (continuum care). Je tak možný např. návrat k původnímu intenzivnímu režimu po progresi na udržovací chemoterapii nebo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

NEPLATNÉ

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).

ROZDĚLENÍ PACIENTŮ A VOLBA SYSTÉMOVÉ TERAPIE PODLE ONKOLOGICKÝCH A CHIRURGICKÝCH PARAMETRŮ RESEKABILITY (adaptováno podle ESMO 2016)



NEPLATNÉ

Dále uvedená doporučení mají schématický charakter.

Léčba oligometastatického onemocnění:

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

Po radikální resekci/ablaci 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/CAPOX) nebo perioperační chemoterapie (3 měsíce FOLFOX/CAPOX před resekcí a 3 měsíce po resekci). Je nutné přešetření po 6–8 týdnech a resekovat dříve něž 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/CAPOX, FOLFIRI + inhibitor EGFR nebo bevacizumab), FOLFOXIRI ± bevacizumab. Přešetření za 2 měsíce a při dosažení resekability indikovat ihned chirurgickou léčbu. Dlouhodobá chemoterapie zvyšuje morbiditu resekcí.

Neresekabilní metastázy

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

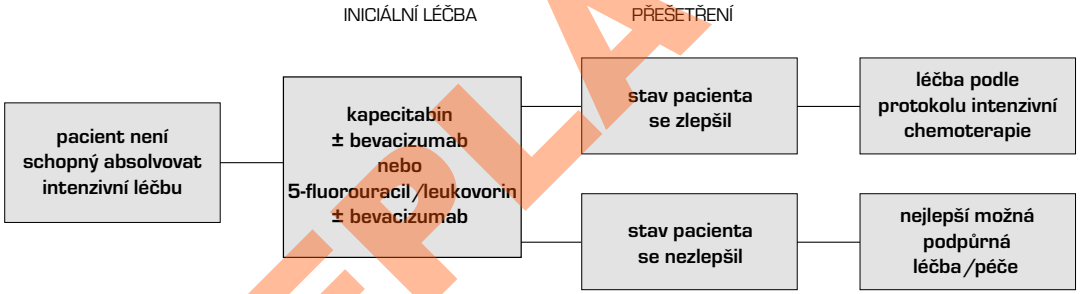
Synchronní metastázy

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, CAPOX, FOLFIRI) ± cílená léčba s následnou resekcí primárního nádoru a metastáz (synchronně nebo fázově) nebo před resekcí primárního nádoru vložit chemoradioterapii na oblast pánve a chirurgickou léčbu odstupu následně. Lze také zahájit chemoradioterapií s následnou resekcí primárního nádoru a metastáz a adjuvantní chemoterapií. Možný je také postup „liver first" a před resekcí primárního nádoru zvážit možnost radioterapie ± chemoterapie.

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

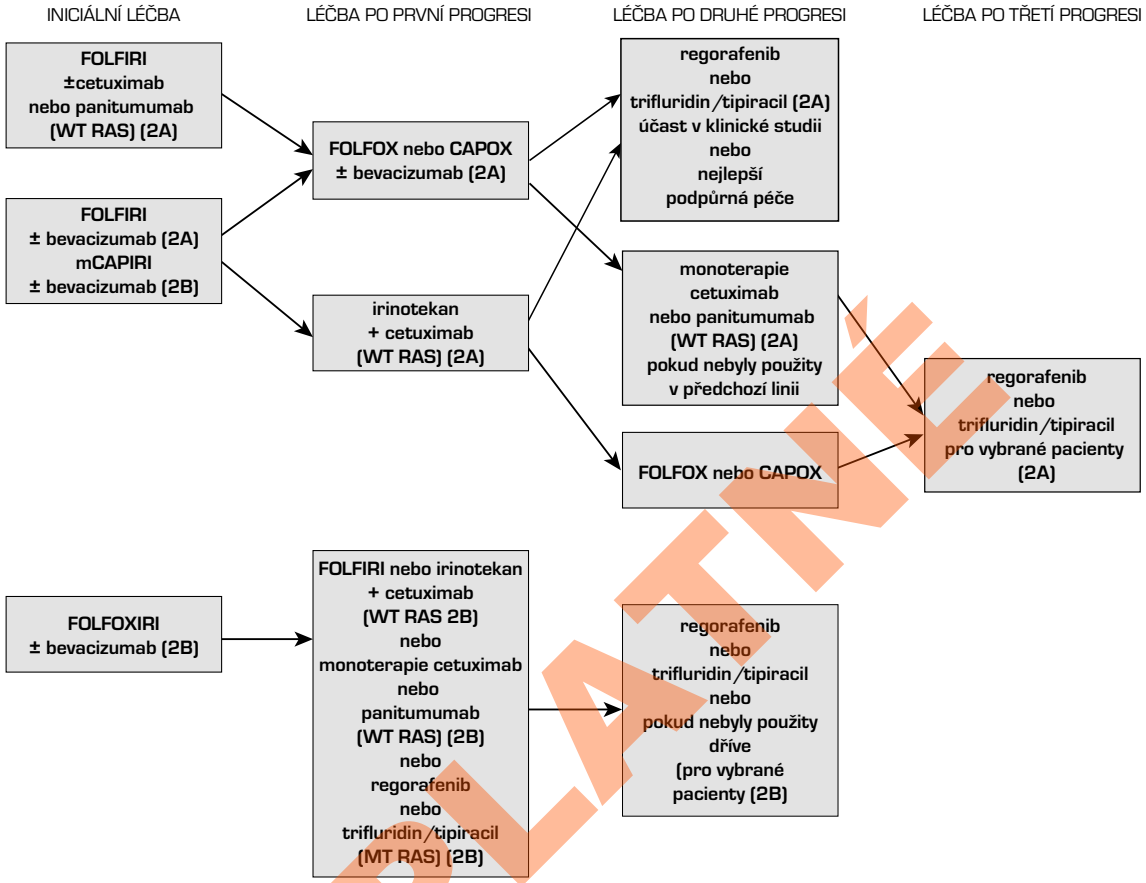


NEPLATNÉ

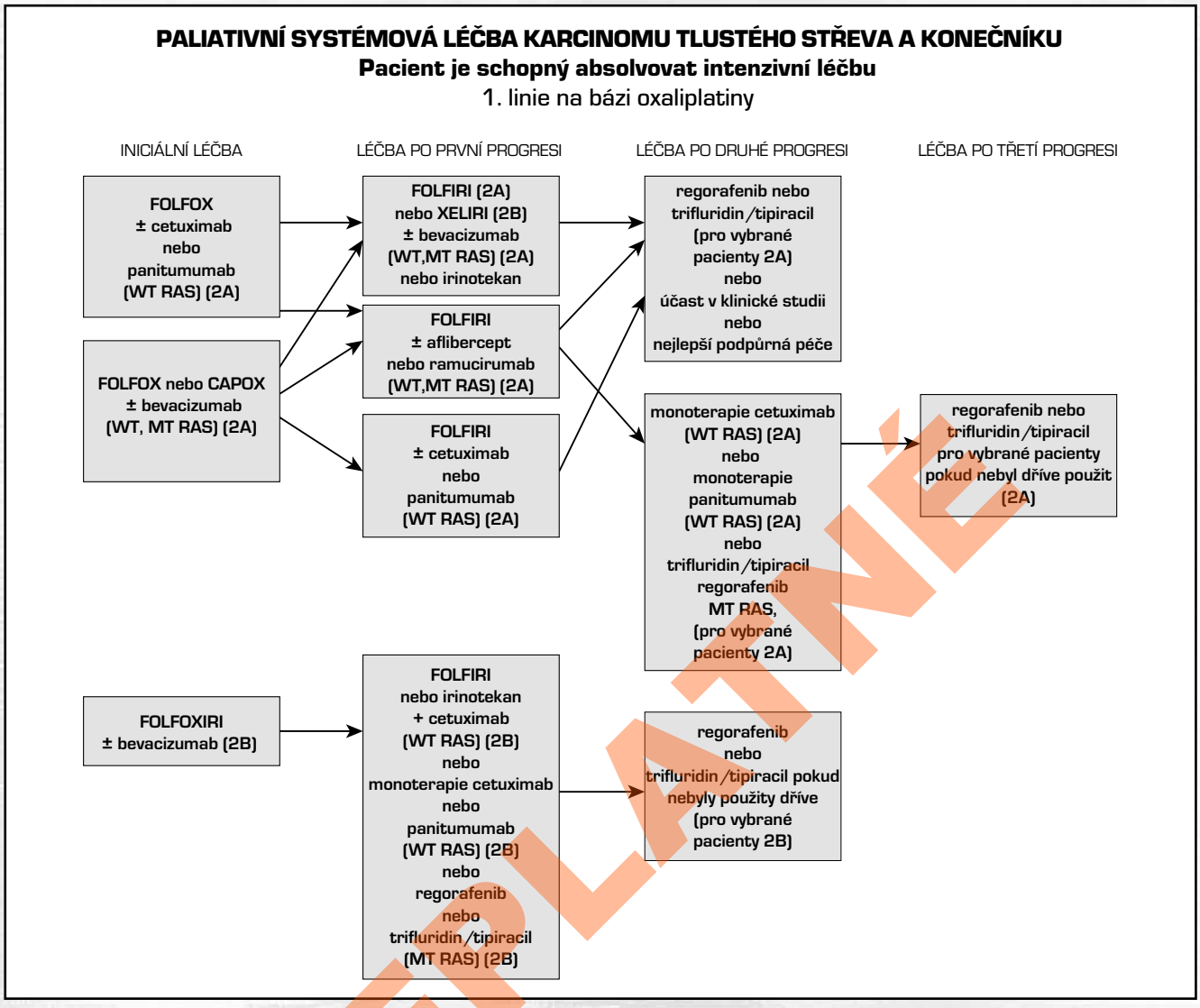
PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

Pacient je schopný absolvovat intenzivní léčbu

1. linie na bázi irinotekanu



NEPLATNÉ



NEPLATNÉ

Poznámka:
Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanovené SÚKL. http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php.
Ramucirumab nemá k 1. 3. 2019 stanovenu úhradu z prostředků zdravotního pojištění.

4.7. Doporučené zásady sledování pacientů v CR po radikální léčbě

4.7.1. Sledování pacientů v časných stadiích

Cílem follow up je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Volit méně intenzivní sledování u pacientů věku >75 let a při závažnějších komorbiditách, které vylučují intenzivní léčbu relapsu.

Klinické vyšetření: zaměřit se na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby

V I. klinickém stadiu (T1,T2 N0 M0) indikováno pouze kolonoskopické vyšetření v 1. roce, ve 3. roce a pak každých 5 let. Pokud je zachycen rizikový adenom[a], tak opakovat po roce.

Sledování pacientů v II. a III. klinickém stadiu CRC po léčbě

Rok po skončení léčby	Anamnéza a klinické vyšetření (interval)	CEA (interval)	CT hrudníku a břicha a pánve při vyšším riziku[b] (interval)	Kolonoskopie
1–3	3–6 měsíců	3–6 měsíců	6–12 měsíců	Do roka po resekci, nebo do 6 měsíců, pokud nebyla kompletní kolonoskopie předoperačně. Další kolonoskopie jednou za 3–5 let, pokud nebyl při 1. vyšetření rizikový adenom[a], pokud ano, tak opakovat po roce.
4–5	6–12 měsíců	6–12 měsíců	Dále jen při symptomech	–
6 a dále	Ročně	–	–	Jednou za 5 let

UZ (CEUS) může nahradit CT.

Nebyl prokázán benefit ze sledování jiných laboratorních parametrů. Pokud byl předoperačně vyšší marker Ca 19–9, je vhodné ho sledovat. Další vyšetření volit přísně individuálně se zohledněním symptomů. Po 5 letech není doporučeno sledování žádného laboratorního parametru ani zobrazovacího vyšetření. Vyhovuje klinické vyšetření ročně, kolonoskopie jednou za 5 let, pokud nejsou rizikové polypy.

4.7.2 Sledování pacientů ve IV. klinickém stadiu po radikální metastazektomii

CT hrudníku, břicha a pánve jednou za (3)–**6 měsíců** 2 roky, pak jednou za 6–12 měsíců do 5 let. Těsné sledování v případě, že by byl pacient schopen další operace.

Sledování CEA jednou za 3-6 měsíců 3 roky, pak jednou za 6 měsíců do 5 let.

Kolonoskopie jak u časných stadií.

Ošetřující lékař plánuje sledování individuálního pacienta podle potřeby.

NEPLATNÉ

Literatura:
a/ Rizikový adenom : vilozní, polyp >1cm, high grade dysplazie.
b/ Rizikové faktory: např. lymfatická nebo žilní invaze, špatná diferenciace

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 leukovorin (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 RASmutation 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 metstatic colorectal cancer (mCRC) abstract O-0023 Ann Oncol (2014) 25 (suppl 2): ii114-ii115 doi:10.1093/annonc/mdu193.*
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 oxaliplatinbased 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.*
24. *Grothey A, Sobrero A, Meyerhardt J, et al. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): Updated results of IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy). ESMO 2017, LBA21.*
25. *Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E et al. Clinical practice guidelines Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv22–iv40, 2017.*
26. *Bekaii-Saab TS, Fang-Shu Ou, Anderson DM et al. Regorafenib dose optimization study (ReDOS): Randomized phase II trial to evaluate dosing strategies for regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC)â€"An ACCRU Network study. Journal of Clinical Oncology 2018 36:4_suppl, 611-611*

NEPLATNÉ

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/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
Kurativní chemoradioterapie				
5-fluorouracil	1000 mg/m²/24 hod.	i.v. kont.	1.–4.	týden 1. a 5.
mitomycin-C	10 mg/m²	i.v.	1.	týden 1. a 5.
V případě klinické nutnosti může kapecitabin nahradit kontinuální 5-FU.				
Paliativní chemoterapie metastatického onemocnění				
5-fluorouracil	1000 mg/m²/ den	i.v.	1.–5.	
cisplatina	100 mg/m²	i.v.	2.	à 4 týdny
Celková dávka FU nesmí přesáhnout 1500 mg/den.				
V případě klinické nutnosti může kapecitabin nahradit kontinuální 5-FU.				
Carboplatina	AUC 5	i.v.	1.	á 21 dnů
Paklitaxel	175mg/m²		1.	
mFOLFOX6				
oxaliplatina	85	i.v.inf. 120 min.	1.	
leukovorin	400	i.v.inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v.bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	i.v.inf.	46 hod.	á 2 týdny

NEPLATNÉ

Literatura:
Glynne-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).

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 sycení 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 specificity.

Staging: Sonografie: Zobrazovací metoda první volby. Má vysokou senzitivitu i specificitu. Sonograficky je možné detekovat 85 %–95 % HCC velikosti mezi 3 a 5 cm. Je proto používána jak pro screening rizikových skupin tak i sledování 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 tomografe v kombinaci s CT (PET/CT) přispívá k diagnostice vzdálených lymfatických či hematogenních metastáz. **Alfa-fetoprotein (AFP):** V rámci primární diagnózy je význam stanovení AFP malý, marker je vhodný k monitoraci vývoje onemocnění.
Při rozhodování o léčbě HCC nutno zvažovat hledisko onkologické – rozsah a lokalizace postižení nádorem a zároveň funkční stav jaterního parenchymu – Child Pugh skóre a výkonnostní stav pacienta (PS).
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.

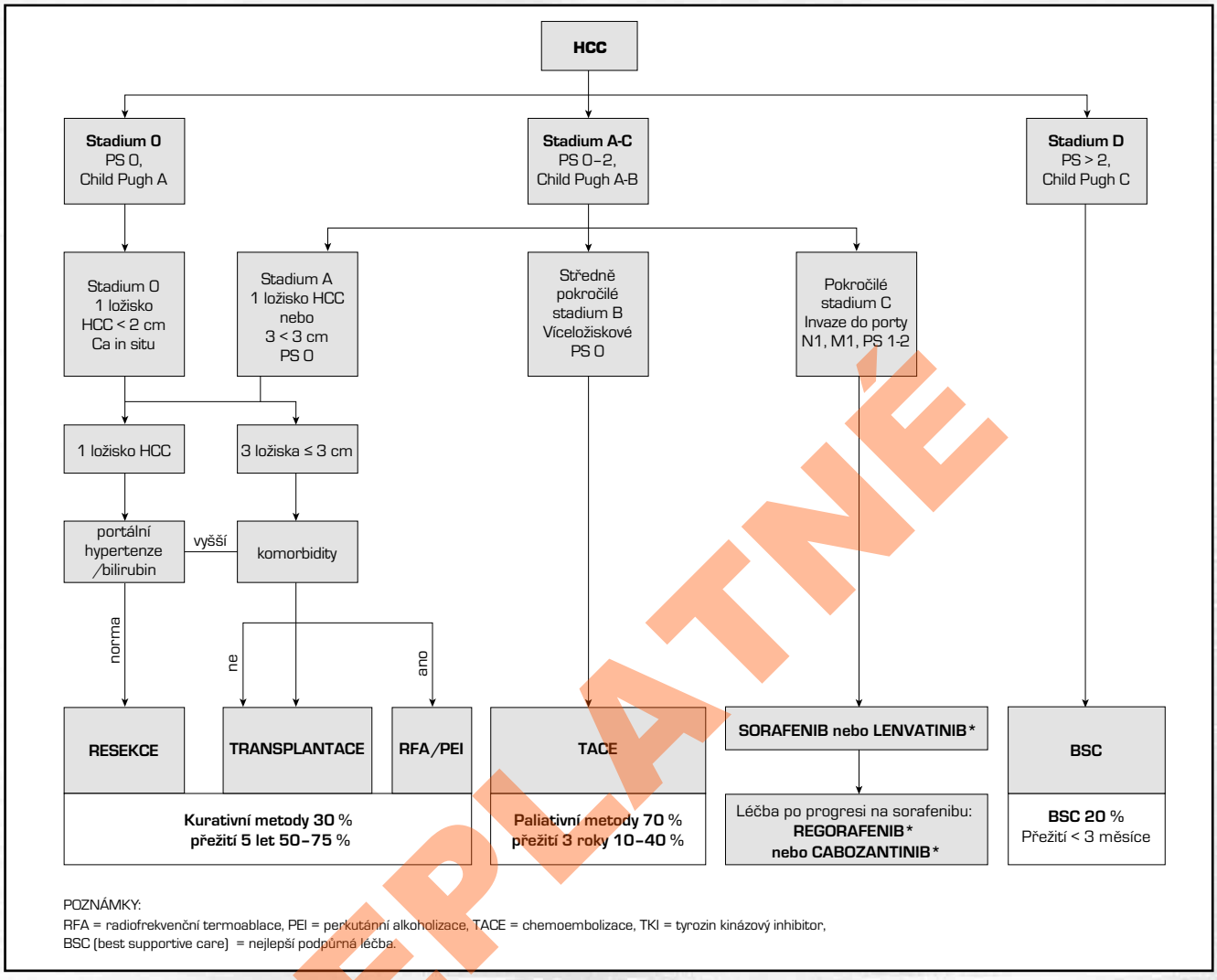
Tabulka 1: Child-Pughova klasifikace funkčního hodnocení jater u pacientů s cirhózou

Klinické a laboratorní parametry	Bodová hodnota parametrů		
	1	2	3
Bilirubin (µmol/l)	< 35	35–50	> 50
Albumin g/l	> 35	28–35	< 28
Ascites	0	Mírný nebo reverzibilní medikací	Střední nebo těžký, refrakterní k medikaci
Encefalopatie	0	mírná (gr 1 a 2)	zřetelná (gr 3 a 4)
INR	< 1,7	1,71–2,20	> 2,20

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

NEPLATNÉ

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



NEPLATNÉ

Možnosti radiologických onko-intervenčních metod jsou rozebrány v samostatné kapitole č. 37.
Regorafenib a cabozantinib nemají v této indikaci stanovenu úhradu z prostředků zdravotního pojištění ke dni 1. 3. 2019.

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 angioinvaze podle výsledků zobrazovacích metod,
• je vyloučeno extrahepatické postižení lymfatických uzlin, plic, kostí, abdominálních orgánů,
• je vyloučena extrahepatální diseminace.

Indikace k resekci jater u HCC:
• pacient s HCC bez cirhózy (včetně fibrolamelární varianty),
• vybraní pacienti s HCC v cirhóze s dobrou jaterní funkcí, kteří nejsou kandidáty transplantace.

Kontraindikace jaterní resekce u HCC:
• multifokální postižení jater,
• infiltrace sousedních orgánů,
• infiltrace jaterního hilu,
• trombóza v. portae, v. cava inferior,
• vzdálené metastázy.

Možnosti zlepšení resekability tumorů jater

– Embolizace větve vena 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 zbývajícího ložiska v reziduálním parenchymu.

Embolizace a chemoembolizace má své jednoznačné místo v léčbě inoperabilního hepatocelulárního karcinomu. Stejně tak má své uplatnění u pacientů s HCC plánovaných k transplantaci, i když v posledních letech je v této indikaci spíše preferovaná radiofrekvenční termoablace (RFA). Chemoembolizace vykazuje lepší výsledky než embolizace a jednoznačně lepší výsledky než BSC. Klasická chemoembolizace se dominantně používá u pacientů s Child-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

Nejsou data podporující podávání kombinované léčby tj. pooperační podání sorafenibu či kombinaci nebo sekvenční podání TACE a sorafenibu. Při progresi na sorafenibu lze dobře vybraným pacientům v dobrém výkonostním stavu (PS≤1) podat regorafenib* nebo cabozantinib*. Podmínkou je předpoklad dobré spolupráce.
Systémová chemoterapie v adjuvantní indikaci a v indikaci paliativní nezlepšuje výsledky přežití.

Sledování:

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

NEPLATNÉ

6.1.2 Biologická léčba

	dávka (mg)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
sorafenib	400	p.o.	2× denně (800 mg denně)	kontinuálně
regorafenib	160	p. o.	denně 3 týdny denně 1 týden bez léčby	à 4 týdny
cabozantinib	60	p.o.	denně	
lenvatinib	8mg	p.o.	jednou denně u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg	kontinuálně
	12 mg	p.o.	jednou denně u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 60 kg.	kontinuálně

NEPLATNÉ

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 resekčních okrajů. Před plánovaným resekčním 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 resekčním výkonem či pozitivními uzlinami (N+).

Brachyterapie: Indikací k léčbě pomocí brachyterapie jsou maligní striktury žlučovodů, 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 indikovaná adjuvantní chemoradioterapie s podáním 5-fluorouracil, 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 indikovaná.

6.3.3 Stadium III

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

6.3.4 Stadium IV

U stadia IV je indikovaná paliativní chemoterapie založena na5-fluorouracil. 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 cholangoitidy 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/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
Adjuvantní chemoradioterapie				
5-fluorouracil	400 mg (celková dávka)	i.v. bolus	1–4. a 17.–20. ozařování	
nebo				
5-fluorouracil	225	i.v. inf.	každý ozařovací den	
Adjuvantní chemoterapie po ukončení radioterapie				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–5.	
5-fluorouracil	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny 6 cyklů
Paliativní chemoterapie				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–5.	
5-fluorouracil	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny
nebo				
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

NEPLATNÉ

Literatura:

1. *Vogel A, Cervantes A, Chau I et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 29, 2018 (Supplement 4): (iv238-iv255)*
2. *Llovet J., Ricci S., Mazzaferro V., et al: Sorafenib in advaced hepatocelluar carcinoma. N Engl J Med 2008, 359, 378-390.*
3. *Bruix J, Qin S, Merle P et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017 Jan 7;389(10064):56-66.*
4. *Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018; 391:1163-1173.*
5. *Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2018;379:54-63.*
6. *Valle JW., Borbath I., Khan A., et al: Biliary cancer: ESMO clinical practice guidlines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016, 27, (Suppl.5), v26-v37.*
7. *Šlampa P. a kol. Radiační onkologie v praxi. 4. vydání. MOÚ, 2014, s. 104-112.*

NEPLATNÉ

7. ZHOUBNÝ NOVOTVAR SLINIVKY BŘIŠNÍ (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). U pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-1) je režimem první volby mFOLFIRINOX (dle výsledků studie PRODIGE 24/CCTG PA.6 prezentované na ASCO 2018), který oproti gemcitabinu prokázal výrazné prodloužení mediánu celkového přežití (medián OS 54,4 vs 34,8 měsíců) a přežití bez známek onemocnění (medián DFS 21,6 vs 12,8 měsíců).[1] U pacientů v horším celkovém stavu zůstává standardem gemcitabin, případně režim 5-fluorouracil (5-FU) + leukovorin (preferována je kontinuální aplikace 5-FU).[2] Další možností adjuvantní léčby je kombinace gemcitabin plus kapecitabin*.[3]
- Podle 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[4]. Pooperační chemoradioterapii je možné indikovat u R1 resekcí.
- 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[5].
- Ke zvážení je podání chemoradioterapie (případně stereotaktické radioterapie) u vybraných pacientů bez progrese po iniciální chemoterapii (2–6 sérií)[6].

7.3 Metastatický karcinom pankreatu

Stadium IV

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

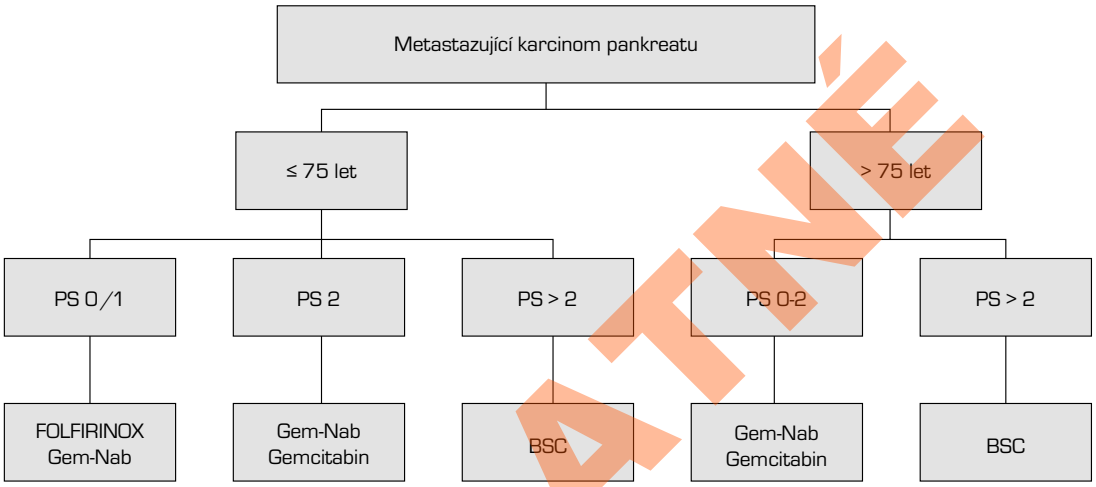
- U nemocných PS 0-2 je vhodné zahájení paliativní chemoterapie bezprostředně po potvrzení diagnózy, chemoterapii není možné zahájit bez histologické, ev. cytologické verifikace.
- Je doloženo prodloužení mediánu OS a QOL u nemocných PS 0-2.
- FOLFIRINOX je terapií volby u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-1) a bez limitujících komorbidit (1). V klinické studii režim FOLFIRINOX signifikantně prodlužuje přežití pacientů oproti gemcitabinu v monoterapii[7]. 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-paklitaxel (paklitaxel 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)[8]. Median OS: 8,5 vs 6,7 měs. HR: 0,72 (95% CI: 0,62–0,78; p < 0,001. Do klinické studie byly zařazováni pacienti bez věkového omezení.
- Gemcitabin v monoterapii se doporučuje u pacientů v horším celkovém stavu a/nebo s limitujícími komorbiditami (1)[9]. Ke zvážení je tzv. fixed-dose-rate (FDR) podání gemcitabinu rychlostí 10mg/m^2/min. (např. dávka 1000 mg/m^2 i.v. na 100 minut), které maximalizuje intracelulární koncentraci fosforylované formy gemcitabinu.

NEPLATNÉ

- 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[10].
- Ve druhé linii léčby lze použít režim s kontinuálním 5-fluorouracilem (případně v kombinaci s oxaliplatinou) u pacientů, kteří byli v první linii léčeni režimem s gemcitabinem a gemcitabin v monoterapii či v kombinaci u nemocných léčených v první linii režimem s 5-fluorouracilem.[11,12]

**** O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2019 rozhodnuto.***

Algoritmus léčby metastazujícího onemocnění v první linii



Podle Higuera O, et al. World J Gastroenterol. 2016;22:764-775.

NEPLATNÉ

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.

Doporučení pro dispenzarizaci u pacientů po radikální resekci :

- klinické vyšetření + CA 19–9 první 2–3 roky á 3–6 měsíců, následně minimálně 1x ročně
- CT vyšetření na zvážení při symptomech a elevaci CA 19-9

U pacientů se vznikem karcinomu pankreatu před 50. rokem života a u pacientů se suspekcí na familární výskyt má být doporučena genetická konzultace.

Příklady léčebných schémat

Adjuvantní chemoterapie

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
gemcitabin	1000	i.v. inf. 30 min. (FDR 100 min.)	1., 8.,15.	à 4 týdny, 6×
gemcitabin	1000	i.v. 30 min.	1., 8.,15.	à 4 týdny, 6×
kapecitabin*	1660	p.o.	21 dnů + 7 dnů pauza	à 4 týdny, 6×

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, 12×

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
mFOLFIRINOX				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
irinotekan	150	i.v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny
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
gemcitabin v monoterapii				
gemcitabin do progrese	1000	30 (100) min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny do progrese
nab-paklitaxel + gemcitabin				
nab-paklitaxel	125	30 min. inf.	1., 8., 15	
gemcitabin	1000	30 (100) min. inf.	1., 8., 15.	à 4 týdny
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
mFOLFOX 6				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny
OFF				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	8., 22.	
leukovorin	200	i.v.inf. 120 min.	1., 8., 15., 22.	
5-fluorouracil	2000	24 hod. kont.inf.	1., 8., 15., 22.	à 6 týdnů
nal-IRI + 5-FU/LV				
nal-IRI*	80	i.v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 30 min.	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny
konkomitantně s radioterapií				
5-fluorouracil	250	24 hod. kont. i.v. inf.	7 dní v týdnu v průběhu RT	

**** O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2019 rozhodnuto.***

NEPLATNÉ

Literatura:

1. *Conroy T, Hammel P, Hebbar M et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. ASCO 2018 (Abstract No. LBA4001)*
2. *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.*
3. *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].*
4. *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.*
5. *Barhoumi 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.*
6. *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.*
7. *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.*
8. *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.*
9. *Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997; 15(6): 2403-13.*
10. *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.*
11. *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.*
12. *Oettle H, Riess H., Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONCO-003 trial. J Clin Oncol 2014;32(23):2423-29.*

NEPLATNÉ

8. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BRONCHU A PLÍCE (C34)

8.1 Nemalobuněčný karcinom

8.1.1 Stadium I (IA1 = T1a, IA2 = T1b, IA3 = T1c 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 angioinvaze, grade 3, invaze pleury, klínová resekce a pNX.

8.1.2 Stadium II (IIA = T2bN0, nebo IIB = T1a-c, T2a,b N1, 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, T4N0-1 nebo IIIB = T3-T4N2, T1-2N3 nebo IIIC = T3-T4N3, 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 (komorbidity) 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 ozářením 2 cykly chemoterapie s bezprostřední časovou návazností radioterapie, konkomitantní chemoradioterapie by měla být podávána ve spolupráci radioterapeutického centra a pneumoonkologického pracoviště.
Durvalumab v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 na ≥1 % nádorových buněk a u kterých nedošlo k progresi onemocnění při chemo-radiační léčbě na bázi platiny. Léčba se doporučuje do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity nebo maximálně 12 měsíců.
* ***V České republice nebylo o úhradě durvalumabu k 1.3.2019 rozhodnuto.***

NEPLATNÉ

Tabulka 1. Režimy chemoterapie pro konkomitantní chemoradioterapii

Cytostatikum	způsob podání	dávka (mg/m² nebo AUC)	den	interval cyklu	dávka a načasování RT	CHT mimo ozařovací dobu
SWOG protokol						
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			
RTOG protokol						
cisplatina	i.v.	100	1, 29	28 dní	60Gy od dne 1	ne
vinblastin	i.v.	5	1, 8, 15, 22, 29			

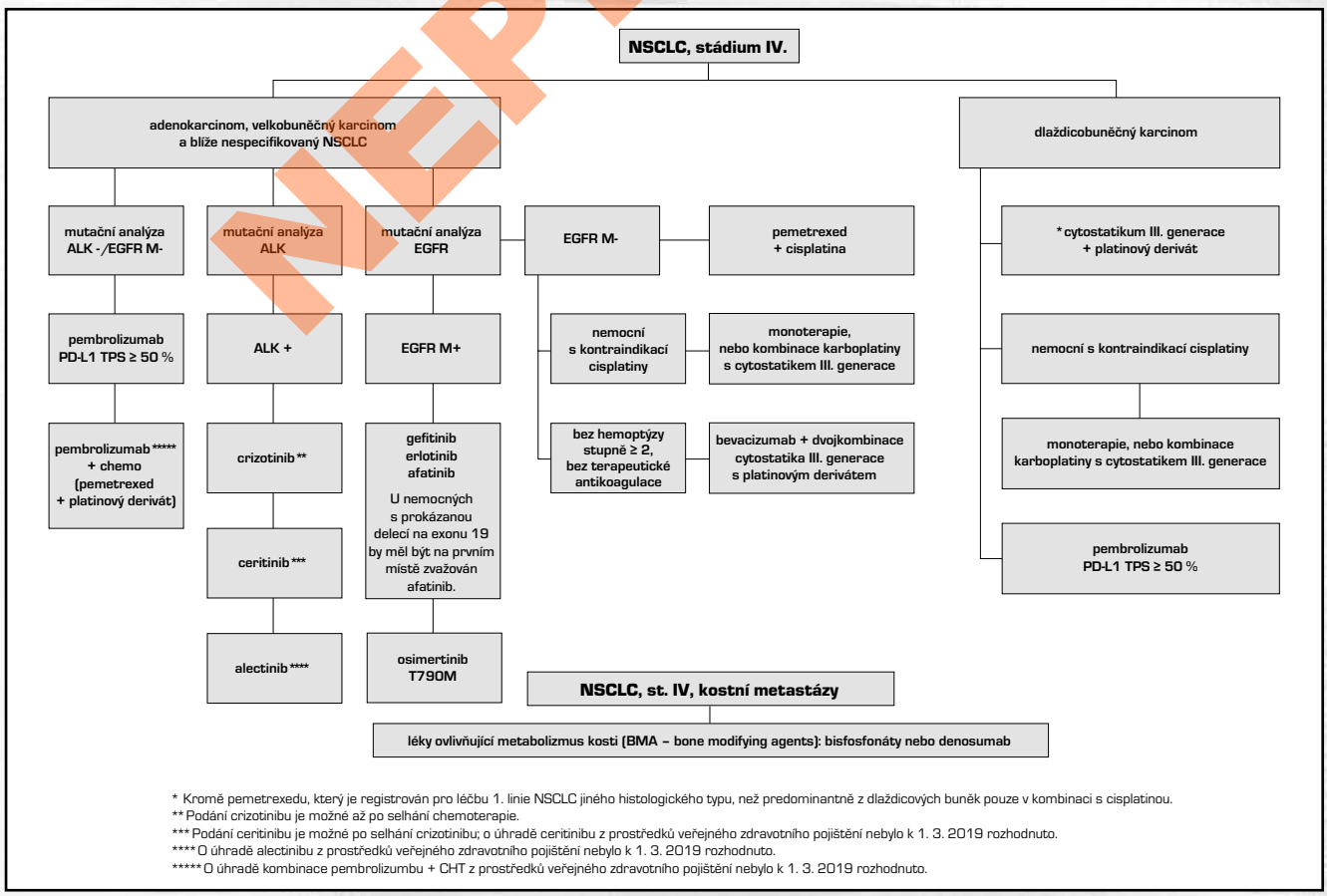
Cytostatikum	způsob podání	dávka (mg/m² nebo AUC)	den	interval cyklu	dávka a načasování RT	CHT mimo ozařovací dobu
LAMP protokol					2 cykly a 21 dní po CRT	
karboplatina	i.v.	AUC 2	1x týdně	7 dní	63Gy od dne 1	AUC6
paklitaxel	i.v.	45-50	1x týdně			200
Cisplatina + vinorelbin						
cisplatina	i.v.	80	Den 1			Celkem 4 cykly
vinorelbin	i.v.	12,5 při RT	1, 8, 15	28 dní	59,4Gy od C2D4	25 mimo RT
vinorelbin	i.v.	15	1, 8	21 dní	66Gy od C3D1	25 mimo RT
vinorelbin	p.o.	40	1, 8	21 dní	66 Gy od C3D1	60 C1 80 C2
Cisplatina + pemetrexed (PROCLAIM)						
cisplatina	i.v.	75	1, 22, 43	21	60-66Gy od dne 1	0
pemetrexed	i.v.	500	1, 22, 43			4cykly po RT

8.1.4 Stadium IV (IVA =T jakékoli, N jakékoli, M1a,b, IVB = M1c) a stadium IIIB nebo IIIC (pokud 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



* Kromě pemetrexedu, který je registrován pro léčbu 1. linie NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk pouze v kombinaci s cisplatinou.
** Podání crizotinibu je možné až po selhání chemoterapie.
*** Podání ceritinibu je možné po selhání crizotinibu; o úhradě ceritinibu z prostředků veřejného zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2019 rozhodnuto.
**** O úhradě alectinibu z prostředků veřejného zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2019 rozhodnuto.
***** O úhradě kombinace pembrolizumbu + CHT z prostředků veřejného zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2019 rozhodnuto.

NEPLATNÉ

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, afatinib a osimertinib*. 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 nebo osimertinibu v první linii k 1.3.2019 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.
Ceritinib* v monoterapii je indikován v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým NSCLC pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK).
Alectinib je indikován v monoterapii jako léčba první linie dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové kinázy (ALK).
K 1.3 2019 nebyla v ČR pro ceritinib a alectinib v první linii léčby ALK pozitivních nádorů stanovena úhrada.

Další prediktivní molekulární markery (ROS1, $BRAF^{V600E}$) je možné vyšetřovat na vyžádání klinika.
Dabrafenib* v kombinaci s trametinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic s mutací V600 genu BRAF.
K 1.3. 2019 nebyla v ČR pro dabrafenib v kombinaci s trametinibem v první linii léčby BRAFV600E pozitivních nádorů stanovena úhrada.

Crizotinib* v monoterapii je indikován jako léčba dospělých pacientů s ROS1-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC).
K 1.3. 2019 nebyla v ČR pro crizotinib v první linii léčby ROS1 pozitivních nádorů stanovena úhrada.

Vzhledem k registraci a úhradě imunoterapeutických přípravků typu inhibitorů kontrolních bodů buňky, kdy některé indikace vyžadují potvrzení přítomnosti nebo určité výše exprese ligandu PD-L1, je prováděno reflexní testování této exprese u skvamózních i neskvamózních NSCLC.
Pembrolizumab* je v monoterapii indikován v první linii k léčbě metastazujícího NSCLC (skvamózního i neskvamózního typu) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score - TPS) ≥50 %, bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK.

Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou je indikován v první linii k léčbě metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK.
V České republice nebylo o úhradě pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií v první linii k 1. 3. 2019 rozhodnuto.

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 přešetření k posouzení efektu léčby.

NEPLATNÉ

Skvamózní karcinom:
Necitumumab* 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 necitimumabu k 1.3. 2019 rozhodnuto.

Pembrolizumab* 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) ≥50 %, bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK.

8.1.4.2 Udržovací léčba

V České republice mají 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 progrese 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 progrese onemocnění.
Po skončení chemoterapie s bevacizumabem se pokračuje v monoterapii bevacizumabem do progrese nemoci, pokud při ukončení chemoterapie byla prokázána parciální remise nebo stabilizace onemocnění.

8.1.4.3 Druhá a další linie léčby

8.1.4.3.1 Druhá a další linie léčby u ALK pozitivních NSCLC

Pro pacienty s ALK pozitivním NSCLC jsou v další linii léčby registrovány tyto přípravky:
Crizotinib je registrován pro léčbu nemocných již dříve (chemoterapií) léčených s pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK. Ceritinib je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK.) dříve léčených crizotinibem.
Alectinib je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové kinázy (ALK), pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) po předchozí léčbě crizotinibem.
Brigatinib je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK), kteří byli dříve léčeni crizotinibem.
K 1. 3. 2019 nebyla v ČR pro ceritinib, brigatinib a alectinib ve druhé a další linii léčby ALK pozitivních nádorů stanovena úhrada.

8.1.4.3.2 Druhá a další linie léčby u EGFR mutovaných NSCLC

Osimertinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, u kterých došlo k progresi při léčbě EGFR TKI a byla u nich prokázána mutace T790M.

8.1.4.3.3 Druhá linie a třetí linie léčby u pacientů bez řídících mutací

U vhodně indikovaných nemocných je prokázáno prodloužení celkového přežití další linií systémové terapie. 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, 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).
Dále je v kombinaci s docetaxelem indikován ramucirumab k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých po chemoterapii založené na platině došlo k progresi onemocnění.
****K 1.3. 2019 nebyla v ČR pro nintedanib a ramucirumab stanovena úhrada.***

NEPLATNÉ

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 nebo pembrolizumab v monoterapii. Dalším lékem pro druhou linii léčby NSCLC je atezolizumab. Ten je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po předchozí chemoterapii. Pacientům s mutacemi aktivujícími EGFR nebo ALK-pozitivní mutací nádoru má být podána cílená léčba před podáním přípravku. Ve třetí linii léčby je možno použít inhibitor tyrozinkinázy EGFR (elrotinib nebo afatinib), pokud nebyl použit v 1. nebo 2. linii.

K 1. 3. 2019 nebyla pro pembrolizumab, afatinib a atezolizumab ve 2.a 3. linii stanovena úhrada.

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

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 antracykliny. U nemocných neprogredujících na I. linii terapie je indikováno preventivní ozáření neurokrania – ve stadiu limitovaném i extensivním. Ve stadiu extensive disease je možné zvážit ozáření nitrohrudního residua v případě kompletní remise nebo velmi dobré parciální remise mimohrudních 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 nejméně po 3 měsících od ukončení chemoterapie I. linie, je možno použít stejné léky jako v I. linii,
- u nemocných, u kterých nebylo dosaženo objektivní léčebné odpovědi I. linií léčby nebo s relapsem v období kratším než 3 měsíce od skončení léčby I. linií je v II. linii nutno podat jiný chemoterapeutický režim.

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.

NEPLATNÉ

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/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
NSCLC – neoadjuvantní				
karboplatina/paklitaxel				
paklitaxel	200	i.v.	1.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 3 týdny
NSCLC – adjuvantní				
karboplatina/vinorelbin – p.o. nebo i.v.				
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	
vinorelbin	30	i.v.	1., 8.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny
Eskalace dávky vinorelbinu na 80 mg/m² od 2. cyklu				
cisplatina/vinorelbin – p.o.				
vinorelbin	80	p.o.	1., 8.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny
karboplatina/paklitaxel				
paklitaxel	175	i.v.	1.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny
karboplatina/paklitaxel				
paklitaxel	200	i.v.	1.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 3 týdny
Počet cyklů v neoadjuvanci 2–4, v adjuvanci 4–6, po 2. cyklu je nutné přešetření k posouzení efektu léčby				
NSCLC – paliativní: 1. linie				
cisplatina/vinorelbin				
vinorelbin	25	i.v.	1., 8.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
karboplatina/vinorelbin – p.o.				
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny 1. cyklus
	+			
vinorelbin	80	p.o.	1., 8.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů

NEPLATNÉ

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
cisplatina/vinorelbin – p.o.				
vinorelbin	80	p.o.	1., 8.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
docetaxel/cisplatina				
docetaxel	75	i.v.	1.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
cisplatina/gemcitabin				
gemcitabin	1200	i.v.	1., 8.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
cisplatina/IFS/mitomycin				
mitomycin	8	i.v.	1.	
cisplatina	50	i.v.	1.	
ifosfamid	3000	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
cisplatina/pemetrexed				
pemetrexed	500	i.v.	1.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
Dávkování cisplatiny: 75–80 mg/m²				
pemetrexed v udržovací léčbě				
pemetrexed	500	i.v.	1.	à 3 týdny do progrese
karboplatina/paklitaxel/bevacizumab				
bevacizumab	7,5 mg/kg	i.v. inf. (90 minut)	1.	
paklitaxel	200	i.v.	1.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 3 týdny 6 cyklů
	+			
bevacizumab	7,5 mg/kg	i.v. inf. (90 minut)	1.	à 3 týdny do progrese
Délku infuze je možné při dobré snášenlivosti zkrátit na 60 minut a následně na 30 minut				
docetaxel/karboplatina				
docetaxel	75	i.v.	1.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
gemcitabin/karboplatina				
gemcitabin	1200	i.v.	1., 8.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů

NEPLATNÉ

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
vinorelbin/karboplatina				
vinorelbin	25	i.v.	1., 8.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
karboplatina/paklitaxel				
paklitaxel	90	i.v.	1., 8., 15.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 4 týdny 4–6 cyklů
Dávkování karboplatiny: 5–6 AUC				
gefitinib				
gefitinib	250 mg	p.o.	1.	denně do progrese
erlotinib				
erlotinib	150 mg	p.o.	1.	denně do progrese
afatinib				
afatinib	40 mg	p.o.	1.	denně do progrese
NSCLC – paliativní: 2. linie				
docetaxel				
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
docetaxel/nintedanib				
docetaxel	75	i.v.	1.	
nintedanib	200 mg	p.o.	2.–21.	à 3 týdny do progrese
pemetrexed				
pemetrexed	500	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
erlotinib				
erlotinib	150 mg	p.o.	1.	denně do progrese
NSCLC – paliativní: 3. linie				
erlotinib				
erlotinib	150 mg	p.o.	1.	denně do progrese
SCLC – 1. linie				
cisplatina/etoposid				
cisplatina	80	i.v.	1.	
etoposid	100	i.v.	1., 2., 3.	à 3 týdny 4 cykly

NEPLATNÉ

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
IFS/karboplatina/etoposid				
karboplatina	300	i.v.	1.	
ifosfamid	5000	i.v.	1.	
etoposid	120	i.v.	1., 2., 3.	à 4 týdny 4–6 cyklů
Pro vybrané pacienty, není standardní v 1. linii, nutná uroprotekce, nutná profylaktická aplikace G-CSF				
EC				
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	
etoposid	100	i.v.	1., 2., 3.	à 3 týdny
CAV				
doxorubicin	40	i.v.	1.	
cyklofosfamid	1000	i.v.	1.	
vinkristin	1,4	i.v.	1.	à 3 týdny
Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg				
SCLC – 2. linie				
topotekan				
topotekan	2,3	p.o.	1.–5.	à 3 týdny
SCLC – 2.–3. linie				
CAV				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
vinkristin	1,4	i.v.	1.	à 3 týdny
Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg				
doxorubicin/docetaxel				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny
Nestandardní režim spíše pro resistentní a refrakterní formu				
Thymický karcinom 1. linie:				
PAC				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
cisplatina	50	i.v.	1.	à 3 týdny 2–4 cykly
CAPP				
doxorubicin	20	i.v.	1.–3.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
cisplatina	30	i.v.	1.–3.	
prednison	0,6 mg/kg	p.o.	1.–5.	à 3 týdny 2–4 cykly

NEPLATNÉ

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
CAV				
doxorubicin	50	i.v. kont. inf.	1.	
cyklofosfamid	800	i.v.	1.	
vinkristin	1,4	i.v.	1.	à 3 týdny
				2–4 cykly
Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg				
ADOC				
doxorubicin	40	i.v.	1.	
cyklofosfamid	700	i.v.	4.	
cisplatina	50	i.v.	1.	
vinkristin	0,6	i.v.	3.	à 3 týdny
				2–4 cykly
CHOP				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
vinkristin	1,4	i.v.	1.	
prednison	0,6 mg/kg	p.o.	1.–5.	à 3 týdny
				2–4 cykly
Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg				
PACE				
doxorubicin	45	i.v.	1.	
cyklofosfamid	800	i.v.	1.	
cisplatina	80	i.v.	1.	
etoposid	80	i.v.	1.–3.	à 3 týdny
				2–4 cykly
PE				
cisplatina	60	i.v.	1.	
etoposid	120	i.v.	1.–3.	à 3 týdny
				2–4 cykly
Carbo-Px				
paklitaxel	225	i.v.	1.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny
				2–4 cykly
VIP				
cisplatina	60	i.v.	1.	
ifosfamid	1200	i.v.	1.	
etoposid	120	i.v.	1.–3.	à 3 týdny
				2–4 cykly

NEPLATNÉ

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Thymický karcinom: 2. linie				
PAC				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
cisplatina	50	i.v.	1.	à 3 týdny 2–4 cykly
Cílem je dokončit 2–4 cykly				
ADOC				
doxorubicin	40	i.v.	1.	
cyklofosfamid	700	i.v.	4.	
cisplatina	50	i.v.	1.	
vinkristin	0,6	i.v.	3.	à 3 týdny 2–4 cykly
PE				
cisplatina	60	i.v.	1.	
etoposid	120	i.v.	1.–3.	à 3 týdny 2–4 cykly
Maligní mezoteliom				
cisplatina/pemetrexed				
pemetrexed	500	i.v.	1.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
Dávkování cisplatiny: 75–80 mg/m²				

Dávkování léky biologické léčby a imunoterapie

	dávka (mg/m²)	způsob podání	opakování cyklu
Osimertinib	80 mg	p.o.	1xdenně, do progrese
Crizotinib	250 mg	p.o.	2xdenně, do progrese
Ceritinib	450 mg	p.o.	1x denně s jídlem, do progrese
Alectinib	600mg (4x 150mg tobolky)	p.o.	2x denně s jídlem, do progrese
Brigatinib	90mg 180mg	p.o. p.o.	den 1-7 1x denně 1xdenně od 8. dne do progrese
Ramucirumab	10mg/kg	i.v.	a 3 týdny, před infuzí docetaxelu.
Nivolumab	240mg	i.v.	každé 2 týdny
Pembrolizumab	200mg	i.v.	každé 3 týdny
Atezolizumab	1200mg	i.v.	každé 3 týdny
Durvalumab	10mg/kg	i.v.	každé 2 týdny

NEPLATNÉ

8.6 Sledování nemocných po onkologické léčbě

Nejlepší prognózu mají ti nemocní, u nichž byl nádor diagnostikován v operabilním stadiu a provedena úspěšná resekce plicního tumoru. Podíl radikálně operovaných nemocných ze skupiny všech pacientů s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem je poměrně nízký a v jednotlivých regionech České republiky může být odlišný. V celé České republice nepřesahuje 20 %. Prognóza u pacientů s neoperabilním lokoregionálně pokročilým onemocněním či generalizovaným onemocněním je i přes aplikovanou léčbu špatná. Medián přežití těchto nemocných obvykle nepřesahuje 18–24 měsíců jde-li o místně pokročilý nádor, a 12–18 měsíců, byl-li v době stanovení diagnózy plicní nádor již diseminovaný. I přes výše uvedené údaje je vhodné sledování nemocných s karcinomem plic po ukončení léčby.

Sledování nemocných s karcinomem plic po ukončení onkologické léčby (dispenzarizace) se týká všech nemocných s karcinomem plic. Patří do rukou pneumologa, který se onkologické problematice věnuje dlouhodobě nebo do rukou klinického onkologa, který má nastavenou spolupráci s pneumologem. V průběhu sledování je potřebná spolupráce s praktickým lékařem, a pokud nebyl nemocný léčen v komplexním onkologickém centru i s klinickým onkologem a pneumologem

Sledování nemocných po ukončené léčbě má za cíl *časně odhalit progresi* v období, kdy je rozsah nádoru a stav výkonnosti takový, že je možná další léčba. Z publikovaných studií vyplývá, že k zachycení recidivy dochází většinou při klinickém vyšetření. Prodloužení života nebylo při pravidelném sledování prokázáno, ale včasné zahájení léčby při progresi vede k zamezení nebo zpomalení příznaků, které karcinom plic vyvolává. Včasné zachycení progrese umožňuje nejen léčbu chirurgickou, chemoterapii, biologickou léčbu, radioterapii, ale i včasné zahájení léčby paliativní.

Dalším cílem sledování je *zachycení jiného, duplicitního nádoru* (karcinomu plic nebo nádoru v jiné lokalizaci). Nemocní s karcinomem plic jsou totiž ohroženi vznikem duplicity ve 2–15 %.

V průběhu sledování nemocných s karcinomem plic lze *identifikovat i neonkologické problémy,* jako jsou komplikace dříve podané nebo provedené léčby, a také souběžná onemocnění, která jsou někdy mylně interpretována jako progrese základního onemocnění.

Na frekvenci kontrol po ukončení léčby není jednoznačný názor, ale většina publikací se shoduje na následujícím postupu. Po radikální léčbě karcinomu plic je v prvním roce od jejího ukončení doporučeno provádět kontroly po 3 měsících. Během kontroly se odebírá anamnéza, provádí fyzikální vyšetření, radiologické vyšetření včetně CT, hematologické a biochemické vyšetření včetně nádorových markerů a bronchoskopické vyšetření. V průběhu 2. a 3. roku jsou doporučeny kontroly po 4 měsících, 4. a 5. rok po 6 měsících a v následujících letech jedenkrát ročně. Při každé kontrole je nutné zaměřit se při odběru anamnézy především na obtíže, zejména na novou nebo recidivující bolest na hrudníku, nově vzniklý kašel nebo změnu charakteru kašle, hemoptýzu, chrapot, škytavku, hubnutí, nechutenství, neurologické obtíže, kostní bolest.

NEPLATNÉ

Literatura:

1. *Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. J.Clin.Oncol.2004; 22:330–363.*
2. *Ardizzoni A, Hansen HH, Dombernowsky P et al. Topotecan, a new active drug in the second line treatment of small-cell lung cancer: A phase II study in patients with refractory and sensitive disease. J.Clin.Oncol. 1997; 15:2090-2096.*
3. *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.*
4. *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.*
5. *Krug L.M: An Overview of Chemotherapy for Mesothelioma. Hematom Oncol Clin Nam 19, 2005, 1117-1136.*
6. *Kumar A., Wakelee H.: Second- and Tird-Line Treatments in Non-Small Cell Lung cancer. Current Treatment Options in Oncology 2006, 7:37-49.*
7. *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.*
8. *Laskin J.J., Sander A.B.: State of the Art in Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Investigation, 2005, 23:427-442.*
9. *Pawel J., Schiller J.H., Shepherd F.A. et al.: Topotecan Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristin for the Treatment of Recurrent Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology, 1999, 17: 658-667.*
10. *Perry, M.C., Herndon, J.E., Eaton, W.L. et al.: Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an upddate of Cancer and Leukemia Group B study 8083. J. Clin. Oncol. 1998, 16:2466-2467.*
11. *Porta R.R., Wittekind CH., Goldstraw P.: Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. Lung Cancer 2005, 49: 25-33.*
12. *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.*
13. *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.*
14. *Scagliotti G.: An evaluation of pemetrexed in second-line treatment of non-small cell lung cancer. Expert Opin. Pharmacother. 2005, 6 (16): 2855-2866.*
15. *Scagliotti G V, Park K, Patil S et al: Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemonaive patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. Eur J Cancer 2009; (45): 2298-2303.*
16. *Winton T., Livingston R., Johnson D. et al.: Vinorelbin plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl j. Med 2005, 352: 2589-2597.*

17. 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.
18. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009; 361: 947-957.
19. Scagliotti GV, Parikh P, Pavel J, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patiens With Advanced-Stage Non Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 3543-3551.
20. Sculier J Pand Moro-Sibilot D. First-and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer, Eur Respir J 2009; 33:915-930.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Yang JC, Wu YL, Schuler M et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials.Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):141-51. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8. Epub 2015 Jan 12.
26. 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.
27. 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.-
28. NCCN Guidelines version 2. 2018 - Thymomas and Thymic Carcinomas.
29. Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, LUME-Lung 1 Study Group et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014 Feb;15(2):143-55. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70586-2. Epub 2014 Jan 9
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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.
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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;373(2):123-35
40. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Jul;18(7):874-886. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30339-X. Epub 2017 Jun 9
41. 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.
42. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7. Epub 2015 Dec 19.
43. dostupné na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004124/human_med_001961.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
44. Data FDA, dostupné na: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm472525.htm2
45. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, ALEX Trial Investigators, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Aug 31;377(9):829-838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795. Epub 2017 Jun 6.
46. Mok TS, Wu YI, Ahn MJ, et al.: Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med, 2017, 376, s. 629–640.
47. Garassino MC, Rizvi N, Besse B, et al: Atezolizumab as 1L therapy for advanced NSCLC in PD-L1–selected patients: Updated ORR, PFS and OS data from the BIRCH study. 2016 World Conference on Lung Cancer. Abstract OA03.02. Presented December 5, 2016.
48. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015;373(17):1627-39.
49. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al.; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017;389(10066):255–65.
50. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.; KEYNOTE-024 Investigators. N Engl J Med 2016;375(19):1823-1833.
51. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;378(22):2078-2092.
52. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, at al; PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018 Dec 13;379(24):2342-2350. doi: 10.1056/NEJMoa1809697. Epub 2018 Sep 25

NEPLATNÉ

53. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non–small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113-125
54. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol. 2017 Aug 1;35(22):2490-2498. doi: 10.1200/JCO.2016.71.5904. Epub 2017 May 5.
55. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet. 2014 Aug 23;384(9944):665-73. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60845-X. Epub 2014 Jun 2

NEPLATNÉ

9. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MĚKKÝCH TKÁNÍ (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, kombinace nejúčinnějších ctostatik.

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-α + melfalanu (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 progrese onemocnění (ke dni vydání MK nemá v ČR úhradu pro tuto dg.),
– rekurentní po chirurgii/± RT agresivní fibromatóza (desmoid) – tamoxifen, vinblastin/methotrexát, TKI (imatinib, sorafenib – ke dni vydání MK nemají v ČR úhradu pro tuto dg.),
– rhabdomyosarkom alveolární/embryonální – protokoly EpSSG RMS 2005/v. 2008, ARST 0431. Pleimorfní RMS u dospělých se doporučuje léčit jako ostatní HG STS.

Nejčastěji užívané kombinace léčebných látek – 1. linie

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
ADM			
doxorubicin	70–75 mg/m² bolus	1.	à 3 týdny
IFO (při KI ADM)			
ifosfamid	3 g/m²/den v infúzi	1.– 3. + mesna	à 3 týdny
EPI/IFO			
epirubicin	60 mg/m²/den bolus	1. a 2.	
ifosfamid	3 g/m²/den v infúzi	1.–3. + mesna + GCSF	
AD (neoadjuvance/adjuvance – leiomyosarkom)			
doxorubicin	60 mg/m² bolus	1.	
dakarbazin	750 mg/m² v infúzi	1.	à 3 týdny
trabektedin*	1,5 mg/m²	v kont. 24 hod. infuzi cestou CVK	à 3 týdny
Pouze při kontraindikaci podání ADM ± IFO			
Další linie: individuální přístup			
ifosfamid	3 g/m²/den v infúzi	1.–3. + mesna	à 3 týdny
trabektedin	1,5 mg/m²	v kont. 24 hod. infuzi cestou CVK	à 3 týdny

NEPLATNÉ

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
gemcitabin/docetaxel			
gemcitabin	675–900 mg/m^2	1. a 8.	
docetaxel	75 mg/m^2	8.	à 3 týdny
gemcitabin	1000 mg/m^2	1. a 8.	à 3 týdny
paklitaxel *(angiosarkom)*	80 mg/m^2 v 60 min. infuzi	1., 8., 15.	à 4 týdny
dakarbazin	1000 mg/m^2	1.	à 3 týdny
pazopanib *(vyjma liposarkomu)*	800 mg/den		
eribulin *(liposarkom)*	1,23 mg/m^2	1. a 8.	à 3 týdny
gemcitabin/dakarbazin			
gemcitabin	1800 mg/m	1.	
dakarbazin	500 mg/m^2	1.	à 2 týdny

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 **melfalanem.** v dávce 10 mg/litr objemu dolní končetiny, resp. 13 mg/litr objemu horní končetiny (monitoring scintilační kamerou).

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

Sledování po léčbě: je doporučeno individualizovat v závislosti na míře rizika relapsu v korelaci s histologickým subtypem a charakterem proběhlé léčby (klinické vyšetření, zobrazovací metoda primárního tumoru a plic u LG sarkomů a 4–6 měsíců do 5 let, u HG sarkomů a 3–4 měsíce do 3 let, poté 2× ročně, po 6 letech ročně, další vyšetření při klinické indikaci).

NEPLATNÉ

Literatura:

1. *NCCN Clinical Practise Guidlines in Oncology, STS, V. 1/2019, www.nccn.org.*
2. *Casali PD, Abecassis N, Bauer S, et. al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018, May 28, https://doi.org/10.1093/annonc/mdy096.*
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 andvanced or metastatis 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, Stacchiotti S, Verderio P et. al: Short, full-dose adjuvant chemotherapy (CHT) in high-risk adult soft tissue sarcomas (STS):long term follow-up a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. Ann Oncol 2016:27:2283-88.*
8. *Palassini E, Ferrari S, Verderio P et al. Feasibility of Preoperative Chemotherapy With or Without Radiation Therapy in Localized Soft Tissue Sarcomas of Limbs and Superficial Trunk in the Italian Sarcoma Group/Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas Randomized Clinical Trial: Three Versus Five Cycles of Full-Dose Epirubicin Plus Ifosfamide. J Clin Oncol 2015; 33: 3628-3634.*
9. *Gronchi A, Ferrari S, Quaqliuolo V. et al.Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. Lancet Oncol 2017,18:811-22.*
10. *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.*
11. *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.*

12. Monk BK, Blessing JA, Street DG et al:Phase II evalution of trabectedin in the treatment of advanced, persistent, or recurrent uterine leiomysarcoma: A gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 2012:124:48-52.
13. Blay JY. Going further in the knowledge of Yondeslis, what´s new in daily clinical practice? Future Oncol. 2014, (8 Suppl), 13-17.
14. 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.
15. 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.
16. Blay JY, Italiano A, Ray-Coquard I et al: Long-term outcome and effect of maitenance therapy in patients with advanced sarcoma treated with trabectedin: An analysis if of 181 patients of the French ATU compassionate use program. MBC Cancer 2013:13:64.
17. 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.
18. Hensley ML. Update of gemcitabine and docetaxel combination therapy for primary and metastatic sarcomas. Curr Opin Oncol. 2010 Jul;22(4):356-361.
19. 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.
20. Schlemmer M, Reichardt P, Verweij J et al. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study od the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. Eur J Cancer. 2008. 44(16):2433-2436.
21. Italiano A, Cioffi A, Penel N et al. Comparsion of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. Cancer 2012, 118:3330-3336.
22. Garcia-DEl-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabin alone in patients with metastatic soft tissue sarcoma: a Spanisch Group for Research on Sarcomas study. J Clin Oncol 2011, 29:2528-2533.
23. Garcia-DEl-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J et al. Randomized phase II study comparing gemcitabin plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma. A Spanisch Group for research on Sarcoma study. J Clin Oncol 2011:29:2528-2533.
24. Kasper B, Baumgarten C, Garcia J et al. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). Ann Oncol 2017, 28:2399-2408..
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Wilky BA, Meyer CF, Trent JC. Pazopanib in sarcoma: expanding the PALETTE. Curr Opin Oncol 2013, 25(4):373-378.
29. Rutkowski P, Klimczak A, Lugowska I et al. Long-term results of treatment of advanced dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) with imatinib mesylate - The impact of fibrosarcomatous transformation. Eur J Surg Oncol 2017.
30. Wray CJ, Benjamin RS, Hunt KK, et al. Isolated limb perfusion for unresectable extremity sarcoma: Results of 2 single-instution phase 2 trials. Cancer 2011:117:3235-3241.
31. Deroose JP, Eggermont AM, van Geel AN et al. Long-term results of tumor necrosis factor alfa and melphalan-based isolated limb perfusion in loccaly advanced extrermity soft tissue sarcomas, J Clin Oncol 2011,oct 20, 29(30):4036-4044.
32. 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.
33. 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 leiomysarcoma (LMS) J Clin Oncol 2016, 34: 786-793.
34. Seddon B, Whelan J, Strauss SJ. Ge DDis: 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).
35. 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.
36. 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.
37. Tap WD, Jones LR, Van Tine BA et al: Olaratumab 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.
38. http://lilly.mediaroom.com/index.php?s=9042&item=137861
39. Berry V, Basson L, Bogat E et al. REGOSARC: Regorafenib versus placebo in doxorubicin-refractory sofft tissue sarcoma – A quality-adjusted time without symptoms of progression versus toxicity analysis. Cancer 2017, 123:2294-2302.
40. Drilon A, Laetsch TW, Kremmar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion Positive Cancers in Adult and Children. N Engl J Med. 2018, 578(8):731-739.

NEPLATNÉ

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

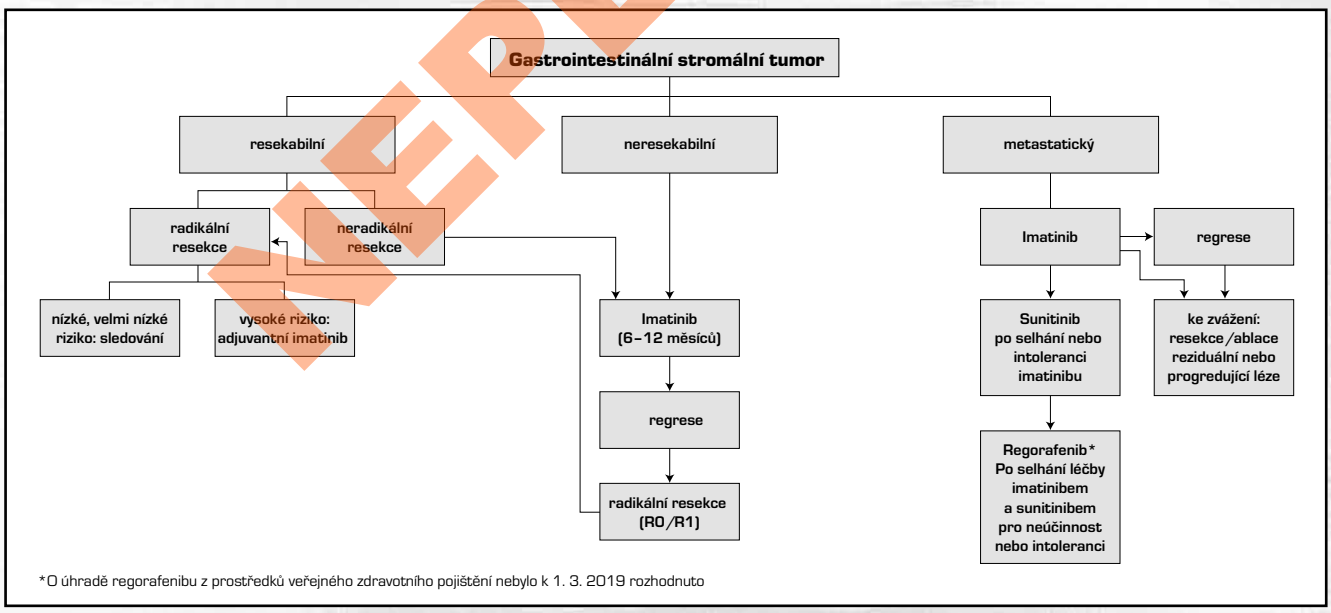
				Mitotický index
Stadium IA	T1, T2	N0	M0	nízký
Stadium IB	T3	N0	M0	nízký
Stadium II	T1, T2	N0	M0	vysoký
	T4	N0	M0	nízký
Stadium IIIA	T3	N0	M0	vysoký
Stadium IIIB	T4	N0	M0	vysoký
Stadium IV	jakékoliv T	N1	M0	jakýkoliv
	jakékoliv T	jakékoliv N	M1	jakýkoliv

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.



NEPLATNÉ

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 komorbidity 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 nizkým 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
sunitinib	37,5	p. o.	kontinuálně do progrese onemocnění	
regorafenib	160	p.o.	1.–21.	à 4 týdny

NEPLATNÉ

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 vykazuji 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 (1055 pac.)	JEJUNUM/ ILEUM (629 pac.)	DUODENUM (144 pac.)	REKTUM (111 pac.)
<5 na 50 HPF	≤2 cm	ŽÁDNÉ	ŽÁDNÉ	ŽÁDNÉ	ŽÁDNÉ
	>2 ≤ 5 cm	VELMI NÍZKÉ	NÍZKÉ	NÍZKÉ	NÍZKÉ
	>5 ≤ 10 cm	NÍZKÉ	STŘEDNÍ	**VELMI VYSOKÉ**	**VELMI VYSOKÉ**
	>10 cm	STŘEDNÍ	**VELMI VYSOKÉ**		
>5 na 50 HPF	≤ 2 cm	ŽÁDNÉ	**VELMI VYSOKÉ**	**NEZNÁMÉ**	**VELMI VYSOKÉ**
	>2 ≤ 5 cm	**STŘEDNÍ**	**VELMI VYSOKÉ**	**VELMI VYSOKÉ**	**VELMI VYSOKÉ**
	>5 ≤ 10 cm	VELMI VYSOKÉ	**VELMI VYSOKÉ**	**VELMI VYSOKÉ**	**VELMI VYSOKÉ**
	>10 cm	VELMI VYSOKÉ	**VELMI VYSOKÉ**		

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

NEPLATNÉ

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 forpatients 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 imatininb: randomized trial. Lancet 2004; 364: 1127–1134.*
4. *Zalcberg JR, Verveij 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 openlabel 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.*
14. *Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii21–iii26, 2014.*
15. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, STS, V. 1/2018, www.nccn.org.*

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 (zmíněny pouze základní režimy). Systémová léčba chordomu, obrovskobuněčného kostního nádoru či adamantinomu je nad rámec kapitoly.

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 předléčení, PS (ifosfamid/etoposid, cyklofosfamid/etoposid, cyklofosfamid/topotekan, gemcitabin, gemcitabin/docetaxel, sorafenib, regorafenib, HD ifosfamid, ifosfamid/karboplatina/± etoposid, bisfosfonáty, aplikace radionuklidů.

EURAMOS, MAP:

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
doxorubicin	37,5 (= 75 mg/m²/sérii)		1., 2.	
cisplatina	60 (= 120 mg/m²/sérii + G-CSF		1., 2.	
methotrexát	12 g/m² (max. doporučená celková dávka 20 gramů/1 podání)		21., 28.	rescue leucovorinem dle protokolu

10.2 High grade pleimorfní kostní sarkomy (extrémně vzácné)

– neoadjuvantní/adjuvantní chemoterapie – pouze v indikovaných případech na základě rozhodnutí multioborového týmu – doxorubicin, cisplatina,
– adjuvantní chemoterapie možná – doxorubicin, cisplatina,
– paliativní chemoterapie – režimy pro osteogenní sarkom.

10.3 Chondrosarkom

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

NEPLATNÉ

10.4 Nádory skupiny Ewingova sarkomu (i mimokostní)

– 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 nebo treosulfan/melfalan s auto PBSC pouze v indikovaných případech).

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

EWING 2008:

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
režim VIDE				
vinkristin	1,5 (max. dávka 2 mg/podání)		1.	
ifosfamid	3 g/m² + mesna		1.–3.	
doxorubicin	20		1.–3.	
etoposid	150		1.–3.	+ G-CSF à 21 dnů
režim VAI				
vinkristin	1,5 (max. dávka 2 mg/podání)		1.	
aktinomycin	0,75		1.–2.	
ifosfamid	3 g/m² + mesna		1.–2.	à 21 dnů
režim VAC				
vinkristin	1,5 (max. dávka 2 mg/podání)		1.	
aktinomycin	0,75		1.–2.	
cyklofosfamid	1500 + mesna		1.	à 21 dnů

NEPLATNÉ

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/m² 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.

Topotekan, irinotekan, temozolomid, etoposid, gemcitabin, docetaxel, sorafenib, regorafenib, pazopanib, mifamurtid 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).

Sledování po léčbě: u HG osteogenního a Ewingova sarkomu je schéma sledování součástí protokolů (EURAMOS, Ewing 2008, 2012), v ostatních případech je individuální v závislosti na míře rizika relapsu (klinické vyšetření, zobrazovací metoda primárního tumoru + plic, další vyšetření jen při klinické indikaci) a to u vysoce maligních sarkomů první dva roky a 3 měsíce, 3. rok a 4 měsíce, 4. a 5. rok a 6 měsíců, poté ročně. Samozřejmostí je sledování funkčního stavu a možné pozdní toxicity léčby.

Literatura:

1. *NCCN Clinical Practise Guidlines in Oncology, Bone Cancer, V. 2/2019, www.nccn.org.*
2. *Casali PD, Bielack S, Abecassis N. et. al. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018, 29 (suppl 4), iv 79 - iv 95.*
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 maitenance pegylated interferon a-2b (MAP-IFN) versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good response to preoperative MAP: First results of the EURAMOS. 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, Marchessi 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. *Grignari G, Palmerini E, Dileo P et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. Ann Oncol. 2012,Feb, 23(2):508-516.*
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. *Duffaund F, Mir O, Boudon-Rouquette P. et al: Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo controled, phase 2 study. Lancet Oncol 2018, Nov, pii:S1470-2045(18), 30742-3*
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 cyclofosfamid 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, MCAlliser 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.*
20. *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.*

NEPLATNÉ

11. ZHOUBNÉ NOVOTVARY KŮŽE (C43-44)

11.1 Zhoubný melanom kůže (C43)

11.1.1 Adjuvantní léčba

V adjuvantní léčbě maligního melanomu je standardem cílená léčba s kombinací BRAF a MEK inhibitoru a imunoterapie s checkpoint inhibitory. Z cílené léčby má aktuálně u pacientů III. stádia s mutací onkogenu BRAF V600 v EU registraci kombinace **dabrafenib + trametinib (1)**. U moderní imunoterapie mají registraci v adjuvantní léčbě anti-PD-1 protilátky **nivolumab (1) a pembrolizumab (1)**. Pembrolizumab je indikován k adjuvantní léčbě u pacientů po kompletní resekci III. stádia, nivolumab po kompletní resekci III. a IV. stádia. Délka trvání moderní adjuvantní léčby je maximálně 12 měsíců. V situaci, kdy není stanovena úhrada léčby z pojištění nebo pacient nebude indikován k léčbě z jiných důvodů (pravidla úhrady, medicínské důvody) je dnes nejvhodnějším postupem u nemocných po radikální operaci zařazení do klinické studie s novými léky.

Účinnost adjuvantní léčby s interferonem alfa je velmi omezená. **Ve stádiu IIB-III lze podávat interferon alfa ve středních dávkách (2B)**. Prodloužení celkového přežití při použití středních dávek interferonu alfa lze očekávat u pacientů stádia IIB s ulcerací primárního nádoru, u stádia III s ulcerací primárního nádoru a mikroskopickým postižením spádových uzlin (subanalýza studie EORTC 18952). U ostatních skupin pacientů nebyl vliv na délku celkového přežití prokázán. U stádia III lze indikovat **vysokodávkovaný interferon alfa-2b (2B)**. Významně větší účinnost vysokých dávek interferonu ve srovnání se středními dávkami nebyla jasně prokázána, režim je však zatížen vyšší toxicitou. Lepší výsledky lze opět očekávat u pacientů s ulcerací primárního melanomu.

Příklady léčebných adjuvantních schémat

	dávka mg	den aplikace	opakování cyklu
****nivolumab (stádium III a IV po kompletní resekci)**			
nivolumab	3 mg/kg i.v. inf.	1.	á 2 týdny, max. 12 měsíců
**** pembrolizumab (stádium III po kompletní resekci)**			
pembrolizumab	200 mg i.v. inf.	1.	á 3 týdny, max. 12 měsíců
****dabrafenib + trametinib (stádium III po kompletní resekci)**			
dabrafenib	150 mg p.o.	2x denně	denně, max. 12 měsíců
trametinib	2 mg p.o.	1x denně	denně, max. 12 měsíců
interferon alfa ve středních dávkách (stádium IIB-III po kompletní resekci)			
interferon alfa	9 MIU s.c.	5x týdně	po dobu 4 týdnů
následně	9 MIU s.c.	3x týdně	po dobu 48 týdnů
interferon alfa-2b ve vysokých dávkách (stádium III po kompletní resekci)			
interferon alfa-2b	20 MIU/m^2 i.v.	5x týdně	po dobu 4 týdnů
následně	10 MIU/m^2 s.c.	3x týdně	po dobu 11 měsíců

*****O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2019 rozhodnuto.***

11.1.2 Neoadjuvantní léčba

Neoadjuvantní cílená léčba nebo imunoterapie u melanomu není zatím indikována.

NEPLATNÉ

11.1.3 Paliativní léčba

Standardem léčby pokročilého maligního melanomu je cílená léčba (u nemocných s mutací onkogenu BRAF V600) a moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory. 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, encorafenib + binimetinib) 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 postižení kostí, mozku, plic nebo jiného viscerálního postižení je v EU k intralezionální aplikaci (kožní, podkožní, uzlinové léze) registrován přípravek Imlygic (T-VEC); v ČR však zatím nemá stanovenu úhradu.

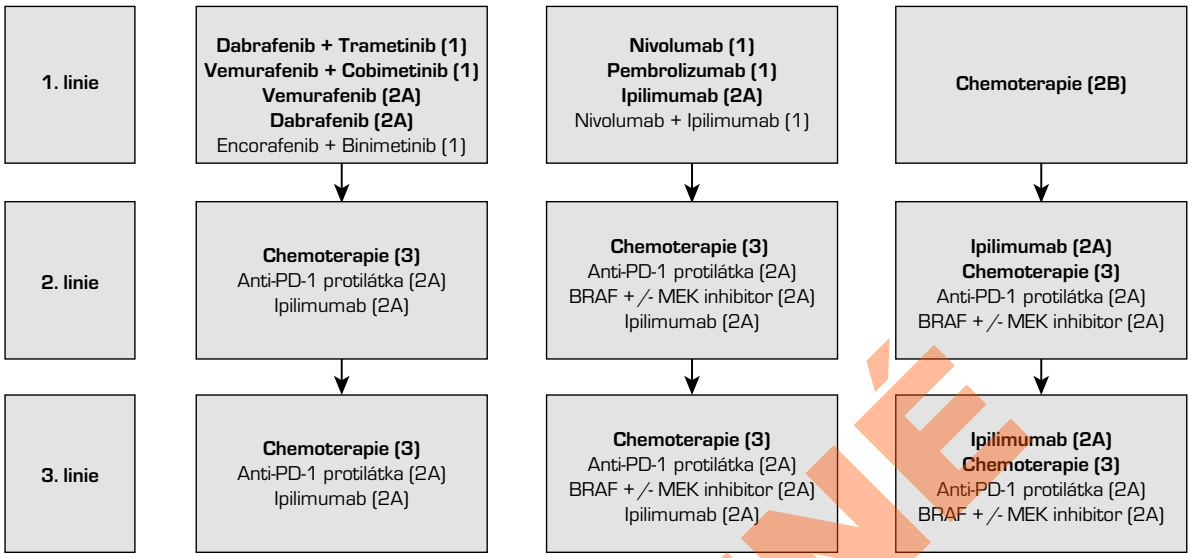
U pacientů, kteří nejsou vhodní k cílené léčbě a moderní imunoterapii (medicínské důvody, indikační omezení úhrady) je nadále indikována paliativní chemoterapie. Na rozdíl od předchozích preparátů jsou všechny režimy cytotoxické chemoterapie účinné jen omezeně a nebyl zde prokázán benefit v prodloužení celkového přežití.

ČOS: Stupně evidence a doporučení

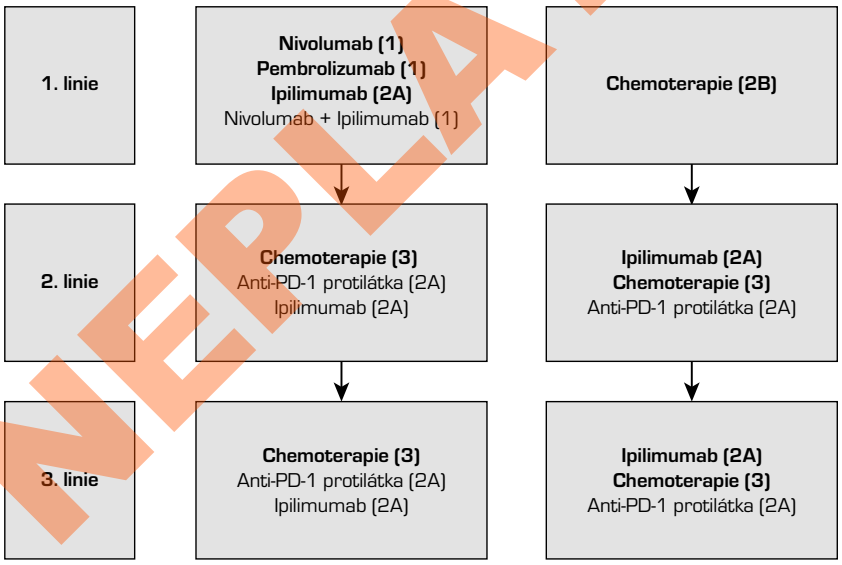
Stupeň 1	Založeno na vysokém stupni důkazů, jednotné doporučení ČOS, že léčba je vhodná.
Stupeň 2A	Založeno na nižším stupni důkazů, jednotné doporučení ČOS, že léčba je vhodná.
Stupeň 2B	Založeno na nižším stupni důkazů, doporučení ČOS, že léčba je vhodná.
Stupeň 3	Založeno na jakémkoliv stupni důkazů,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

NEPLATNÉ

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)



NEPLATNÉ

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, COLUMBUS – 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. Léčba u imunoterapie by měla pokračovat do ověřené progrese (možnost pseudoprogrese).

Chemoterapie je indikována v případech, kdy není vhodná cílená léčba nebo moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory (medicínské důvody, indikační omezení úhrady dle SÚKL). Neexistují důkazy o účinnosti chemoterapie po selhání cílené léčby a moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory.

Léky psané tučným písmem mají v dané indikaci k 1. 3. 2019 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 nepoužívat léky zaměřené na stejnou cílovou strukturu.

Příklady léčebných paliativních schémat

	dávka mg/m²	den aplikace	opakování cyklu
***ipilimumab**			
ipilimumab	3 mg/kg i.v. inf.	1.	à 3 týdny, 4×
***nivolumab**			
nivolumab	240 mg i v. inf.	1.	à 2 týdny do progrese
nebo			
nivolumab	480 mg i.v.inf.	1.	á 4 týdny do progrese
***pembrolizumab**			
pembrolizumab	200 mg i.v. inf.	1.	à 3 týdny do progrese
** **ipilimumab + nivolumab**			
ipilimumab	3 mg/kg i.v. inf.	1.	à 3 týdny, 4×
nivolumab	1 mg/kg i.v. inf.	1.	à 3 týdny, 4×
poté			
nivolumab	240 mg i.v. inf.	1.	à 2 týdny do progrese
nebo			
nivolumab	480 mg i.v. inf.	1.	á 4 týdny do progrese
***vemurafenib**			
vemurafenib	960 mg p.o.	2× denně	denně do progrese
***dabrafenib**			
dabrafenib	150 mg p.o.	2× denně	denně do progrese
****trametinib**			
trametinib	2 mg p.o.	1× denně	denně do progrese
***dabrafenib + trametinib**			
dabrafenib	150 mg p.o.	2× denně	denně do progrese
trametinib	2 mg p.o.	1× denně	denně do progrese
***vemurafenib + cobimetinib**			
vemurafenib	960 mg p.o.	2× denně	denně do progrese
cobimetinib	60 mg p. o.	1× denně den 1.–21.	à 4 týdny, do progrese
****encorafenib + binimetinib**			
encorafenib	450 mg p.o.	1x denně	denně do progrese
binimetinib	45 mg p.o.	2x denně	denně do progrese
Dakarbazin (DTIC)			
DTIC	1000	1.	à 3 týdny
CVD			
DDP	20	1.–4.	
VBL	1,5	1.–4.	
DTIC	800	1.	à 3 týdny

NEPLATNÉ

	dávka mg/m²	den aplikace	opakování cyklu
BOLD			
BLM	15 mg/den	1., 4.	
VCR	1,5 mg/den	1., 5.	
CCNU	80	1.	
DTIC	200	1.–5.	à 4 týdny
fotemustin			
fotemustin	100	1., 8., 15.	4–5 týdnů interval bez terapie s následnou udržovací fází den 1., 22.

***Omezení úhrady ze zdravotního pojištění dle SÚKL k 1. 3. 2019.**

****O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2019 rozhodnuto.**

11.1.4 Dispenzarizace pacientů po léčbě (follow-up)

Dispenzarizaci provádí onkolog, dermatolog, případně praktický lékař.

stádium	Klinické kontroly*	Zobrazovací metody**
0 (melanom in situ)	1x za rok	při symptomech
IA - IIA	á 6–12 měsíců prvních 5 roků, dále 1x za rok do 10. roku, poté individuálně	při symptomech
IIB - IV	á 3-6 měsíců první 2 roky, dále á 3–12 měsíců do 5. roku, pak 1x za rok do 10. roku, poté individuálně	á 3–12 měsíců prvních 5 let, dále při symptomech a individuálně dle rizika

NEPLATNÉ

***Klinické kontroly:** Intervaly mezi klinickými kontrolami nejsou pevně stanoveny. Vyšší frekvence jsou vhodné během prvních 2-3 let po operaci, kdy se vyskytuje nejvíce relapsů, zvláště u pokročilejších stádií. Kontroly provádět s ohledem na riziko relapsu (přítomnost ulcerace, mitóz, metastáz v sentinelové uzlině, satelitů, Clark IV-V u tenkých nádorů, výskyt spontánní regrese), historie melanomu v osobní anamnéze, pozitivní rodinná anamnéza, přítomnost dysplastických névů. V rámci kontrol klást hlavní důraz na vyšetření jizvy, palpace uzlin, pátrání po intransitních metastázách, vyšetření kůže. Kožní kontroly ideálně provádět ve spolupráci s dermatologem (zvýšené riziko duplicitních melanomů i nemelanomových nádorů kůže).

****Zobrazovací metody u asymptomatických pacientů:** UZ vyšetření, RTG plic, CT, PET/CT, MR mozku - není shoda, vliv na celkové přežití dosud nebyl jednoznačně potvrzen. Zvážit UZ kontroly spádové uzlinové oblasti u rizikových pacientů bez provedené SLNB (biopsie sentinelové uzliny), nebo u pacientů s pozitivní SLNB, kteří nepodstoupili disekci spádových uzlin (první 3 roky od operace).

Laboratorní vyšetření: nutnost pravidelného laboratorního vyšetření u asymptomatického pacienta je diskutabilní, není obecně doporučováno. Při podezření na relaps má sérový protein S100b větší míru specificity než LDH.

Doporučení: aktuálně není shoda na follow-up schématu (intervaly, zobrazovací metody), vliv na přežití není jasný. Zobrazovací vyšetření a laboratorní vyšetření jsou indikovány dle úvahy lékaře na základě klinického vyšetření. Klást důraz na pravidelné samovyšetřování – vyšetření kůže, jizvy a uzlin. U nemocných ve stádiu IV musí být přístup zcela individuální, podle konkrétního stavu pacienta.

Hlavní zdroj: NCCN Guidelines Version 1.2019 a ESMO Clinical Practice Guidelines z roku 2015

Literatura:

1. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol 1996;14:7-17.
2. Eggermont AM, Suciu S, Testori A, et al. Ulceration of primary melanoma and responsiveness to adjuvant interferon therapy: Analysis of the adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991 in 2,644 patients. J Clin Oncol 2009;27(Suppl 15):9007.
3. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. J Exp Clin Cancer Res 2000;19:21-34.
4. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. J Clin Oncol 2007; 25(34):5426-5434.
5. Atkins MB, Hsu J, Lee S, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the eastern cooperative oncology group. J Clin Oncol 2008 Dec 10; 26(35):5746-5754.
6. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med 2012,366:707-714.
7. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. New England Journal of Medicine 2011;364:2507-16.
8. McArthur GA, Chapman PB, Robert C et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol. 2014;15(3):323-32.
9. Ascierto PA, Minor D, Ribas A, et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2013 Sep 10;31(26):3205-11.
10. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012 Jul 28;380(9839):358-65.
11. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2012;367(2):107–114.
12. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011;364(26):2517-26.
13. Hodi FS, O´Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:711-23.
14. 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.
15. 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.
16. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2015; 372: 2521-2532.
17. 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.
18. 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).
19. Souhrn údajů o přípravku (SPC) Yervoy, Opdivo, Keytruda, Zelboraf, Tafinlar, Mekinist a Cotellic.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. J Clin Oncol 2015; 33:1191.
28. 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.
29. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med 2015; 372:2006.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. N Engl J Med. 2017; 377:1824-1835.
34. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. N Engl J Med. 2018; 378:1789-1801.
35. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2017; 377:1813-1823.
36. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(5):603-615.

NEPLATNÉ

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 progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

***** O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2019 rozhodnuto.***

Literatura

1. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med 2012;366:2171-2179.

2. Souhrn údajů o přípravku (SPC) Erivedge.

11.3 Karcinom z Merkelových buněk (C44)

Pro léčbu dospělých pacientů s metastatickým karcinomem z Merkelových buněk je indikován v monoterapii přípravek Bavencio (avelumab). Doporučená dávka přípravku je 10 mg/kg intravenózně v průběhu 60 minut každé 2 týdny. Léčba probíhá do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti s radiologicky potvrzenou progresí onemocnění nesouvisející s významným klinickým zhoršením, definovanou jako žádné nové nebo zhoršující se příznaky, žádná změna výkonnostního stavu po dobu delší než dva týdny a bez potřeby záchranné léčby, mohou v léčbě pokračovat.

****Omezení úhrady ze zdravotního pojištění dle SÚKL k 1. 3. 2019.***

Literatura

1. Souhrn údajů o přípravku (SPC) Bavencio.

2. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(10):1374-1385.

3. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. J Immunother Cancer. 2018;6(1):7.

11.4 Pokročilý spinocelulární karcinom (C44)

U pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem, který není vhodný k chirurgické léčbě nebo radioterapii, nebo pokud je chirurgická léčba nebo radioterapie kontraindikována a u pacientů se symptomatickým metastazujícím spinocelulárním karcinomem není dosud jednoznačný standard paliativní systémové terapie. Obvykle jsou indikovány režimy: cisplatina v monoterapii (80–100mg/m^2 á 3 týdny) nebo kombinace cisplatina + 5-fluororuracil (cDDP 80–100mg/m^2 den 1 + 5-FU 800-1000mg/m^2 den 2–5, opakování á 3–4 týdny).

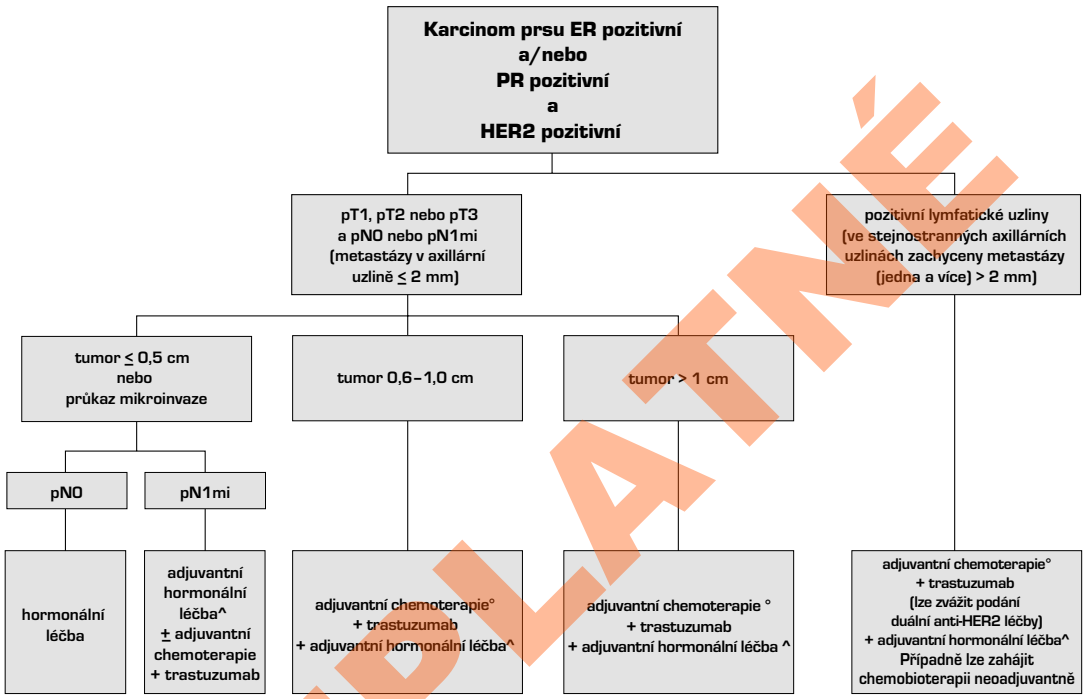
NEPLATNÉ

12. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PRSU (C50)

12.1 Invazivní karcinom

12.1.1 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



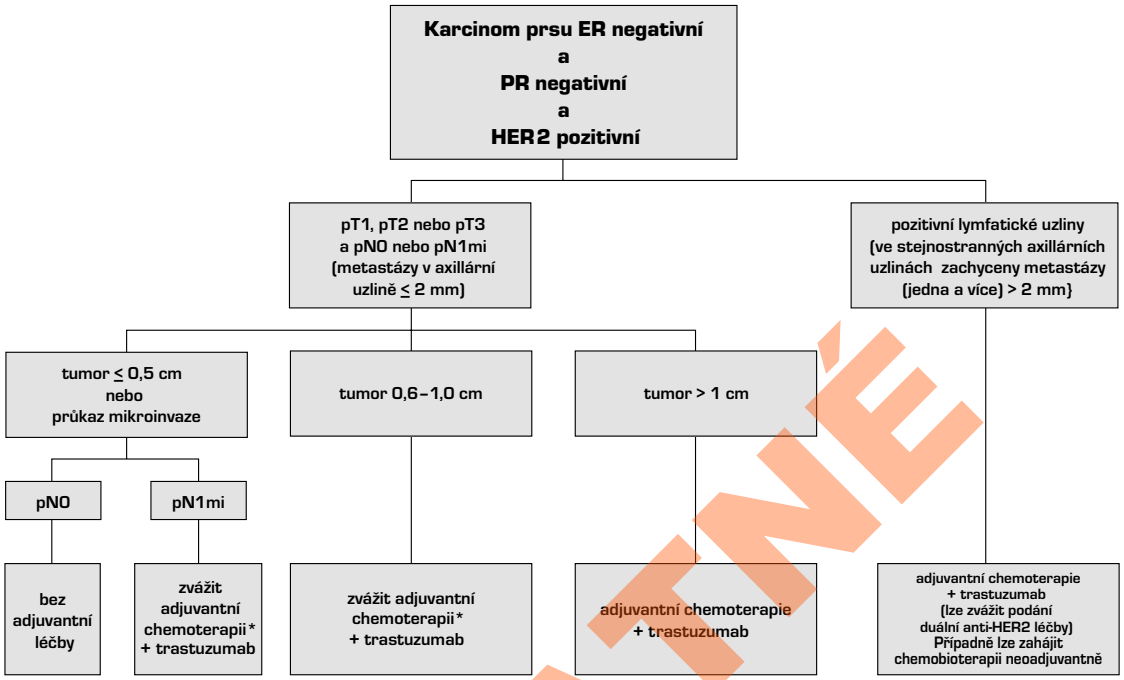
POZNÁMKY:

^ 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.

NEPLATNÉ

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

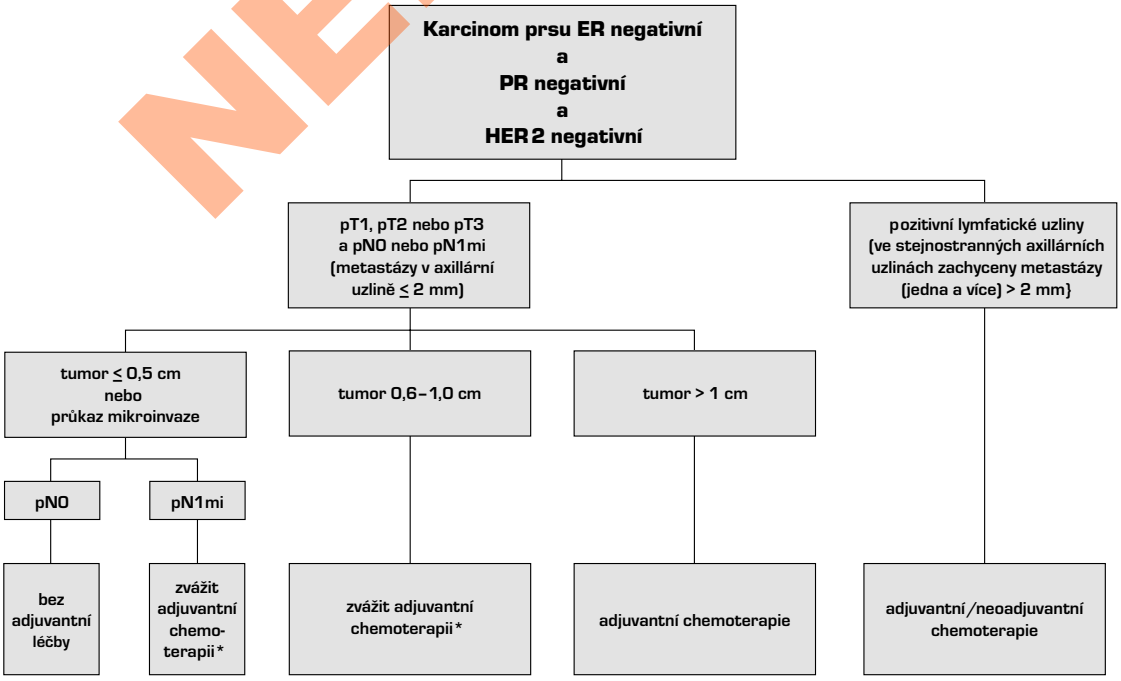


POZNÁMKY:

* 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.

NEPLATNÉ

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.

12.1.1.1 Adjuvantní hormonální léčba

Pre nebo perimenopauzální pacientky by měly být léčeny dle současných doporučení ESMO/ASCO a St. Gallen 2017:

- Délka adjuvantní HT 5–10 let dle rizika.
- Tamoxifen v monoterapii na dobu 5 let u pacientek s nízkým rizikem recidivy onemocnění.
- Prodloužená adjuvance s TX nebo sekvenčně TX a následně inhibitor aromatáz na dobu 7–10 let u pacientek se středním nebo vysokým rizikem recidivy onemocnění tam, kde lze očekávat benefit adjuvantní HT. Evidentní benefit v parametru OS u pacientek s uzlinovým postižením (ATLAS).
- TX nebo exemestan + OA (ovariální suprese) u pacientek se středním a vysokým rizikem recidivy onemocnění (dle studií SOFT a TEXT 5 let).
- OA v kombinaci s TX nebo exemestanem u pacientek mladších 35 let (pouze u středního a vysokého rizika) a u těch, které zůstávají premenopauzální po podání adjuvantní CHT.
- Optimální doba podávání LH-RH analog 5 let.
- V případě, že je OA indikována – měl by být použit goserelin 3,6 mg sc. 1× za 28 dní nebo je možno použít triptorelin v dávce 3 mg 1× za 28 dní (v této indikaci není hrazen). 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 denzity a TK.
- Při kombinaci LH-RH a IA je vhodná kontrola sérových hladin estradiolu a FSH.

Prezervace ovariální funkce

- Prezervace ovariální funkce – po dobu podávání neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie lze pacientkám nabídnout LH-RH analoga (společná analýza 5 klinických studií, SABCS 2017). Další možností je prezervace embryí nebo oocytů (po domluvě s pacientkou konzultace IVF centra).

Postmenopauzální pacientky

- je možno použít jednu z následujících léčebných možností:

Nízké riziko – standardně léčba 5 let, tamoxifen, inhibitor aromatázy nebo switch. Prodloužená adjuvantní hormonoterapie se nedoporučuje.

Střední a vysoké riziko – inhibitor aromatázy zařadit v prvních 5 letech, u vysokého rizika up-front, u obou skupin prodloužená adjuvantní HT. Rizikové faktory pro časné zařazení IA (prvních 5 let léčby): vysoký grade, vysoké Ki67, N+, lobulární ca, HER2+. Prodloužené podání hormonoterapie: stádium II/III, iniciální léčba tamoxifenem. Tamoxifen samotný – nízké riziko, intolerance inhibitoru aromatázy.

Možnosti prodloužené léčby:

1. tamoxifen na 10 let (aTTOM, ATLAS).
2. tamoxifen 4,5–6 let, pak switch na letrozol 5 let (celková doba léčby 10 let dle MA 17).
3. tamoxifen 2–3 roky a switch na IA, celkově déle než 5 let (NSABP B-42, DATA, IDEAL).
4. inhibitor aromatázy up front 5 let a pokračovat dalších 2–5 let dle tolerance (studie MA 17R, NSABP B-42, DATA, IDEAL)

Adjuvantní bisfosfonáty: postmenopauzální pacientky středního a vysokého rizika (kyselina zoledronová 4 mg iv. 1× za 6 měsíců po dobu 3-5 let nebo klodronát 1200 mg denně perorálně 2–3 roky).

Pravidelné vyšetření kostní denzity a podpůrná medikace calciovými preparáty a vitaminem D3 je doporučována při medikaci s IA. V případě použití IA u pacientek, které byly před CHT premenopauzální, je doporučována pravidelná monitorace hladin estradiolu a FSH, hlavně u pacientek mladších 45 let.

NEPLATNÉ

Tab. 1: Adjuvantní terapie – SR pozitivní a HER2 negativní onemocnění:

Adjuvantní terapie – ER pozitivní/HER2 negativní onemocnění	
Subtypy dle klinicko-patologického a genomického rizika	**Léčebná doporučení**
Vysoká pozitivita SR, pT1a/pT1bpN0, nízká proliferace, G1 nebo nízké „genomické riziko“	Hormonální léčba dle menopauzálního stavu
– Premenopauzální pacientky	Tamoxifen po dobu 5 let
– Postmenopauzální pacientky	Tamoxifen nebo IA po dobu 5 let
Vysoká/střední exprese ER a PR, pT1c/pT2pN0 nebo pN1, střední nebo vysoká proliferace nebo grade a/nebo střední „genomické riziko“	Hormonální terapie dle menopauzálního stavu +/- adjuvantní chemoterapie
– Premenopauzální pacientky – nejasné „klinické riziko“ (pN0), střední „genomické riziko“	Ovariální suprese + tamoxifen nebo ovariální suprese + exemestan – v některých případech adjuvantní chemoterapie – v některých případech prodloužená hormonální terapie Tamoxifenem
– Premenopauzální pacientky – střední/vysoké „klinické riziko“ (pN1), střední/vysoké „genomické riziko“	Ovariální suprese + exemestan, adjuvantní chemoterapie ve většině případů – prodloužená adjuvantní terapie Tamoxifenem
– Postmenopauzální pacientky – nejasné „klinické riziko“ (pN0), střední „genomické riziko“	IA up-front, chemoterapie ve většině případů – bisfosfonáty
– Postmenopauzální pacientky – střední/vysoké „klinické riziko“ (pN1), střední/vysoké „genomické riziko“	Adjuvantní chemoterapie, IA jako první hormonální léčba po dobu min. 3–5 let – prodloužená terapie IA dle rizika/tolerance – bisfosfonáty
Střední nebo nízká exprese ER/PR, pT3 a/nebo N2-3, vyšší proliferace, střední nebo vysoké „genomické riziko“	Adjuvantní chemoterapie + hormonální léčba dle menopauzálního stavu
– Premenopauzální pacientky – vysoké riziko	Adjuvantní chemoterapie a ovariální suprese + IA (u premenopauzálních pacientek po chemoterapii) – prodloužená terapie IA dle rizika/tolerance u postmenopauzálních pacientek
– Postmenopauzální pacientky – vysoké riziko	Adjuvantní chemoterapie a hormonální terapie IA – prodloužená terapie IA dle rizika/tolerance – bisfosfonáty

Curigliano G et al., De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Annals of Oncology. 2017 Aug 1;28(8):1700-12.

NEPLATNÉ

12.1.1.2 Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie dle závěrů ze St. Gallen 2017 by měla být zvažována u triple negativních nádorů, HER2 pozitivních nádorů a u nádorů luminálního typu, které jsou specifikovány níže.

A – u nádorů luminal A-like 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-like 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. V případě nejasného klinického rizika lze zvážit použití multigenových testů (luminal B-like nádory: HER2 negativní, variabilní/nízká exprese ER/PR nebo vysoké Ki-67, ideálně všechny grady nebo G2-3). Pacientky s vysokým genomickým rizikem mají být léčeny adjuvantní CHT, jakou a kolika cykly dle výsledku multigenových testů nevíme. Low risk nemocné z CHT neprofitují a mají být léčeny HT samotnou. V případě indikace multigenových testů by pacientka neměla mít kontraindikaci k podání CHT a v případě vysokého genomického rizika by měla souhlasit s podáním CHT. Prospektivní data pro premenopauzální i postmenopauzální pacientky má Oncotype DX (studie TAILORX) a Mammaprint (studie MINDACT). V ČR je VZP hrazeno vyšetření pomocí Oncotype DX za níže uvedených podmínek:

– indikace vyšetření z KOC
– tumor grade 2,
– bez postižení axilárních uzlin,
– s pozitivitou ER a negativitou HER2,

– s přítomností dalšího rizikového faktoru (vysoká hodnota Ki 67, PR nízce 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 < 12) a naopak podání CHT při hodnotě RS ≥ 25.

Další informace o prognóze onemocnění u pacientek se SR pozitivním karcinomem prsu můžeme získat pomocí dalších multigenových testů, jako např. Prosigna, Endopredict, PAM50 ROR score, EpClin Score (v ČR není u těchto testů stanovena úhrada).

C – u triple negativních nádorů by měla být adjuvantní chemoterapie založena na antracyklinech a taxanech. U nádorů nízkého rizika lze zvážit podání pouze antracyklinového režimu (např. AC) nebo TC.

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

Nejčastěji používánými 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 (HER2+, TNBC). V případě podání dose-dense režimu je nutné pacientku zajistit 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. 4. Taxany v adjuvantní léčbě je možné podat v následujících: AC-T (doxorubicin, cyklofosfamid 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, cyklofosfamid 6×), 4× TC (docetaxel, cyklofosfamid), v režimu 4× FEC 100 → paklitaxel weekly 100 mg/m^2 8× nebo v režimu – 3× FEC 100 a 3× docetaxel (PACS 01).

12.1.1.3 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 nižšího rizika (velikost nádoru do 3 cm, N0) je akceptovatelné podání kombinace trastuzumab a paklitaxelu. Trastuzumab lze podat v i.v. nebo s.c. formě. Délka podávání trastuzumabu v adjuvanci je 12 měsíců. Duální anti-HER2 léčba má benefit především u pacientek SR- a/nebo N+(APHINITY). Délka podávání je jeden rok.

Duální anti-HER2 léčba nemá k 1. 3. 2019 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.

Adjuvantní terapii neratinibem je možno zvážit po ukončení adjuvantní léčby trastuzumabem, délka podávání je 1 rok. Největší benefit z této léčby mají pacientky SR+, N+ a pacientky s reziduem po neoadjuvantní léčbě.

Léčba neratinibem nemá k 1. 3. 2019 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.

NEPLATNÉ

Tab. 2: Doporučení pro adjuvantní systémovou terapii u triple negativní a HER2 pozitivního časného karcinomu prsu

Subtypy podle rizika klinicko-patolog. a genomického	Léčebné doporučení
Duktální TNBC	
pT1aN0	Rutinně bez CHT
Vyšší T a/nebo N stadium	Adjuvantní chemoterapie obsahující antracykliny a taxany. Neoadjuvantní chemoterapie u klin. st. II a III, obsahující antracykliny a taxany. U rezid. tumoru po neoadjuvantní chemoterapii lze zvážit podání adjuv. CHT.
ER- a HER2+	
pT1aN0	Bez systémové terapie.
pT1b,c a N0	CHT+trastuzumab. Lze podat paklitaxel weekly 12× + 1 rok trastuzumab, bez antracyklinů.
Vyšší T nebo N stadium	Preferována je neoadjuvantní terapie - antracykliny, následně taxan + 1 rok trastuzumab. Lze podat i režim TCH. Duální anti-HER2 blokádu (trastuzumab + pertuzumab + CHT) lze zvážit především u N+ pacientek.
ER+ a HER2+	Platí stejná doporučení jako u ER- a HER2+ pacientek + hormonální terapie dle menopauzálního stavu. Duální anti-HER2 blokádu lze zvážit především u N+ pacientek.

Tab. 3: Podtypy karcinomu prsu dle St. Gallen 2017

Podtyp karcinomu prsu	Charakteristika
TNBC	Negativní ER, PR a HER2.
Hormon-receptor negativní a HER2 pozitivní	ASCO/CAP doporučení.
Hormon-receptor pozitivní a HER 2 negativní	ASCO/CAP doporučení.
Spektrum ER pozitivních a HER2 negativních karcinomů prsu	
Vysoká pozitivita ER aPR, nízká proliferace, nízký grade (luminal A-like)	Nízké riziko dle MGA (pokud je dostupná) Vysoká hladina ER/PR a nízká proliferace podle Ki-67 nebo G1.
Střední	Střední riziko dle MGA pokud je dostupná Klinicky nejasné riziko a odpověď na hormonální léčbu.
Nízká pozitivita ER a PR, vysoká proliferace(luminal B-like)	Vysoké riziko dle MGA Nízká pozitivita ER/PR, vysoká proliferace podle Ki-6, grade 3.
MGA-multigenová analýza	

NEPLATNÉ

Tab. 4: Adjuvantní terapeutické režimy pro klinická stadia I-IIIB HER2 negativní

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
CMF				
cyklofosfamid	600	i.v.	1., 8.	
metotrexát	40	i.v.	1., 8.	
fluorouracil	600	i.v.	1., 8.	à 4 týdny 6x
AC (Fisher)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4x
FEC				
fluorouracil	500	i.v.	1.	
epirubicin	100	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 6×
TC				
docetaxel	75	i.v.	1.	
CFA	600	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4×
Dose dense AC/paklitaxel (Citron)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 2 týdny podat celkem 4 série
paklitaxel*	175	i.v.	1.	à 2 týdny podat celkem 4 série
filgrastim	5 µ/kg	s. c.	3.–10.	
nebo				
pegfilgrastim	6 mg	s. c.	2.	
** Možná je varianta podání paklitaxelu weekly v dávce 80 mg/m² 12×.*				
AC/paklitaxel weekly				
ADM	60	i.v.	1.	
CFA	600	i.v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série následně
paklitaxel weekly	80	i.v.		týdně 12×
TAC (Nabholtz 2002)				
docetaxel	75	i.v.	1.	
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 6×
AC/docetaxel (Minckwitz)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4× následně
docetaxel	100	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4×

NEPLATNÉ

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
FEC/docetaxel (PACS 01)				
fluorouracil	500	i.v.	1.	
epirubicin	100	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 týdny × 3 následně
docetaxel	100	i.v.	1.	à 3 týdny × 3
FEC/paklitaxel weekly				
fluorouracil	600	i.v.	1.	
epirubicin	90	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny × 4
paklitaxel	100	i.v.		weekly – 8×

Tab. 4A: Adjuvantní terapeutické režimy pro klinická stadia I-IIIB HER2 pozitivní

Trastuzumab lze podávat v i.v. nebo s.c. formě. Při s.c. podání je fixní dávka 600 mg à 3 týdny, při i.v. podání je saturační dávka 8 mg/m² a následně 6 mg/m² (à 3 týdny) nebo 4 mg/m² a následně 2 mg/m² (weekly režim). Pertuzumab v kombinaci s trastuzumabem je podáván i.v., saturační dávka je 840 mg, následně se pokračuje dávkou 420 mg.
Neratinib je podáván v dávce 240 mg, po dobu jednoho roku.

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/paklitaxel + H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny podat 4 série, poté
paklitaxel	80	i.v. inf. 1 hod	1.	týdně 12×
Trastuzumab *týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.*				
AC/paklitaxel + H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny podat 4 série, poté
paklitaxel	175	i.v. inf. 3 hod	1.	celkem 4×
Trastuzumab *týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.*				
AC/docetaxel + H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4× následně
docetaxel	100	i.v. inf. 1 hod	1.	à 3 týdny 4×
Trastuzumab *týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.*				
Docetaxel/Karboplatina+H				
docetaxel	75	i.v.	1.	
karboplatina	AUC6	i.v.	1.	à 3 týdny celkem 6×
Trastuzumab *týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.*				
Paklitaxel+H				
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12x

NEPLATNÉ

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/paklitaxel+ H + P				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	á 3 týdny 4x
následně				
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12x
pertuzumab*	840	i.v.	D1	
následně	420	i.v.		
trastuzumab	8 mg/kg	i.v.	D1	
následně	6 mg/kg			

***Pertuzumab** nemá v dané indikaci k 1. 3. 2019 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.*

AC/docetaxel + H + P				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1	á 3 týdny 4x
následně				
trastuzumab		i.v. nebo sc.		
pertuzumab				
první dávka	840 mg	i.v. infuze 60 minut	1.	
další dávky	420 mg	i.v. infuze 30 minut		
*docetaxel				
první dávky	75	i.v. infuze 60 minut	1.	á 3 týdny 4x

**Při dobré toleranci podat docetaxel v dalším cyklu v dávce 100mg/m²*

Neratinib				
Neratinib*	240 mg	t.d.	p.o.	kontinuálně po dobu jednoho roku

***Neratinib** nemá v dané indikaci k 1. 3. 2019 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.*

12.1.1.4 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 Ki-67, HER2+).

Podáním neadjuvantní CHT lze:

- umožnit provedení parciálního operačního výkonu,
- dosažení operability původně inoperabilního nálezu,
- zisk 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 hormonalní 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 podáváni je 6–8 měsíců, preferovány jsou inhibitory aromatáz. Neoadjuvantní režimy jsou součástí tab. č. 4a a dále v tab. č. 5.

NEPLATNÉ

Tab. 5: Neoadjuvantní terapeutické režimy

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/docetaxel (NSABP B - 27)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4× následně
docetaxel	100	inf. 1 hod.	1.	à 3 týdny 4× podat celkem 4×
AT				
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	inf. 3 hod.	1.	
TAC				
podává se 6×, dávka standardní jako v adjuvanci				
AC/paklitaxel weekly				
ADM	60	i.v.	1.	
CFA	600	i.v.	1.	à 3 týdny, 4× následně
paklitaxel weekly	80	i.v.		týdně 12×
Dose dense AC/paklitaxel (Citron)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 2 týdny 4× následně
paklitaxel	175	i.v.	1.	à 2 týdny 4× podat celkem 4 série
filgrastim	5 µ/kg	s. c.	3.–10.	
nebo				
pegfilgrastim	6 mg	s. c.	2.	
Možná je varianta podání paklitaxelu weekly v dávce 80 mg/m² 12×.				
DDP				
cisplatina	75	i.v.	1.	à 3 týdny podat celkem 3–4×
CBDCA/paklitaxel				
karboplatina	AUC6	i.v.	1.	
paklitaxel	80	i.v.	1., 8., 15.	à 3 týdny podat celkem 3–4×
CBDCA/paklitaxel				
karboplatina	AUC2	i.v	1.	týdně 12 x
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12x
EC				
epirubicin	100	i.v.	1.	
cyklofosfamid	830	i.v.	1.	à 3 týdny podat celkem 3–4×

NEPLATNÉ

Režimy s trastuzumabem:

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
NOAH studie – AT/CMF				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
paklitaxel	150	i.v. inf. 3 hod.	1.	à 3 týdny 3× následně
paklitaxel	225	inf. 3 hod.	1.	à 3 týdny 4×
CMF				
cyklofosfamid	600	i.v.	1., 8.	
metotrexát	40	i.v.	1., 8.	
5-fluorouracil	600	i.v.	1., 8.	à 4 týdny, podat 3×
Současně s chemoterapií trastuzumab ve 3 týdenním podání v i. v. nebo s.c. formě.				
AC/paklitaxel +H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4× následně
paklitaxel	80	i.v. inf. 1 hod.	1.	týdně 12×
Současně s chemoterapií trastuzumab ve 3 týdenním podání v i. v. nebo s.c. formě.				
AC/docetaxel + H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	á 3 týdny 4x
následně				
docetaxel	100	i.v. inf. 1 hod.	1.	á 3 týdny 4x
Trastuzumab týdně nebo á 3 týdny v i.v. nebo s.c. formě.				
AC/paklitaxel + H+P*				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4× následně
pertuzumab	840	i.v.	D1, následně 420 i.v.	à 3 týdny
trastuzumab	8 mg/kg	i.v.	D1, následně 6 mg/kg i.v.	à 3 týdny
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12 týdnů
AC/docetaxel + H + P*				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	á 3 týdny 4x
následně				
trastuzumab		i.v. nebo sc.		
pertuzumab				
první dávka	840 mg	i.v. infuze 60 minut	1.	
další dávky	420 mg	i.v. infuze 30 minut		
**docetaxel				
první dávky	75	i.v. infuze 60 minut	1.	á 3 týdny 4x

***Při dobré toleranci podat docetaxel v dalším cyklu v dávce 100mg/m²*

**** Pertuzumab** nemá v dané indikaci k 1. 3. 2019 v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.*

NEPLATNÉ

12.1.2 Stadium IV – metastatické onemocnění

Možnosti systémové paliativní léčby:

12.1.2.1 Léky ovlivňující metabolizmus kosti (BMA – bone modifying agents)

– bisfosfonáty (klodronát, ibandronát, zoledronát, pamidronát),
– monoklonální protilátka denosumab.

Indikovány při zjištění osteolytických, osteoblastických nebo smíšených metastáz do osového skeletu (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 již iniciálně podávat 1× za 3 měsíce. Denosumab je podáván 1× za 4–6 týdnů (data bezpečnosti na dobu 5 let).

12.1.2.2 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.

U premenopauzálních žen:

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

U postmenopauzálních žen – výběr první linie hormonální léčby je závislý na typu a délce adjuvantní HT, DFI, rozsahu postižení, biologickém věku pacientky a PS, potřebě rychlé kontroly nemoci, preferenci pacientky, sociálně-ekonomických a psychologických faktorech a spolupráci pacientky. Léčebné možnosti jsou: kombinace IA a CDK4/6 inihibitoru, popřípadě kombinace fulvestrantu a CDK4/6 inhibitoru). U de novo pacientek a pacientek s rekurencí onemocnění kombinační terapie IA a CDK4/6 inhibitoru (palbociklib, ribociklib, abemaciklib) signifikantně prodlužuje PFS (10 měsíců) s akceptovatelnou toxicitou bez ovlivnění kvality života a je proto preferovanou možností v první linii léčby. U pre a perimenopauzálních žen a mužů je nutno kombinaci IA a inhibitorů CDK 4,6 doplnit OA. Výsledky OS jsou očekávány. V současné době neexistuje biomarker, který by predikoval skupinu pacientek s největším benefitem. (k 1.3.2019 nemají CDK4/6 inhibitory v ČR úhradu)
Další možnosti jsou: inhibitor aromatázy, tamoxifen, fulvestrant (není stanovena úhrada).

Optimální sekvence léčby po první linii hormonální léčby je nejasná, záleží na výběru předchozí hormonální léčby v neo/adjuvanci a první linii pro MBC. Léčebné možnosti jsou: fulvestrant + CDK4/6 inhibitor. Kombinace fulvestrantu a CDK 4/6 inhibitoru po první linii léčby u premenopauzálních, perimenopauzálních pacientek s OA ,mužů a postmenopauzálních pacientek signifikantně prodlužuje PFS (6-7 měsíců) a současně zlepšuje kvalitu života a měla by být u pacientek zvažovaná(k 1.3.2019 nemají CDK4/6 inhibitory úhradu v ČR). Dalšími možnostmi jsou: exemestan plus afinitor, inhibitor aromatázy, fulvestrant, tamoxifen, megestrol acetát.

12.1.2.3 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), palbociklib, ribociklib, everolimus a bevacizumab.

Vyšetření exprese HER2 metodou IHC a/nebo vyšetření HER2 metodou ISH v certifikované laboratoři 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)

- Všechny pacientky s HER2 pozitivním metastatickým karcinomem prsu by měly být léčeny anti-HER2 léčbou. Výjimkou jsou pouze ty pacientky, u kterých je anti-HER2 léčba kontraindikována.
- 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.
- U pacientek s diseminovaným HER2 pozitivním karcinomem prsu, které dosáhly CR, není jednoznačně stanovena optimální délka trvání anti-HER2 léčby po dosažení CR. Léčba je dlouhodobá, s přihlédnutím k benefitu a možným komplikacím.

NEPLATNÉ

- Dle stávajících doporučení je standardem léčby v I. linii kombinace trastuzumab + pertuzumab + taxan. Tato kombinace je doporučena i u pacientek, které byly v rámci neo/adjuvantní terapie léčeny trastuzumabem, a u kterých k progresi onemocnění nedošlo v průběhu adjuvantní léčby nebo do 6 měsíců po ukončení adjuvance. V rámci I. linie je možné i podání trastuzumabu v kombinaci s taxany, vinorelbinem ev. HT (u selektované skupiny pacientek, viz níže). Pertuzumab má od 1. 2. 2018 úhradu v I. linii léčby MBC.
- Po selhání první linie léčby by pacientkám měla být nabídnuta léčba trastuzumab emtansinem (t-DM1) ve druhé linii léčby. V rámci druhé linie se jedná o nejefektivnější léčbu. T-DM1 je jednoznačně indikován u pacientek předléčených kombinací trastuzumabu a chemoterapie. Aktuálně je hrazena terapie T-DM1 pouze u pacientek předléčených trastuzumabem, u pacientek předléčených pertuzumabem a trastuzumabem je nutno léčbu schválit RL.
- 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 v I. linii, ne však kombinace s pertuzumabem.
- Po selhání dvou linií anti-HER2 léčby by pacientka měla být dále léčena anti-HER2 terapií, přičemž možné kombinace jsou: lapatinib + kapecitabin, lapatinib + trastuzumab, trastuzumab + chemoterapie, monoterapie trastuzumabem, trastuzumab + hormonální terapie (SR+ pacientky). Výše uvedené kombinace nejsou hrazeny a léčbu je nutné schválit RL (kromě kombinace kapecitabin + lapatinib).
- U SR+ pacientek lze po iniciální anti-HER2 léčbě s chemoterapií (při dosažení odpovědi na léčbu) pokračovat „udržovací" léčbou v podobě kombinace anti-HER2 léčby a hormonální terapie. Kombinace T-DM1 s hormonální léčbou není možná.
- U selektované skupiny pacientek (pacientky odmítající chemoterapii, obava z velké toxicity chemoterapie, pacientky s minimálním rozsahem onemocnění, pacientky s vysokou pozitivitou SR) lze zvážit iniciálně léčbu trastuzumabem v kombinaci s hormonální léčbou nebo kombinaci lapatinib + IA (není úhrada).
- U pacientek SR- po vyčerpání anti-HER2 terapie dále chemoterapie samotná.

12.1.2.4 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 progrese 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 (přednostně u SR-), paklitaxel vázaný na albumin. U pacientek s kumulativní dávkou doxorubicinu > 240 mg/m^2 nebo epirubicinu > 360 mg/m^2, 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. 6.

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 (přednostně u SR -), 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.

NEPLATNÉ

Tab. 6: Chemoterapeutické režimy pro metastatické onemocnění (paliativní režimy)

Režimy pro HER2 pozitivní metastatické onemocnění:

Pozn. Trastuzumab lze podávat v s.c. nebo i.v. formě. Při s.c. podání je fixní dávka 600mg à 3 týdny, při i.v. podání je saturační dávka 8 mg/m² a následně 6 mg/m² (à 3 týdny) nebo 4mg/m² a následně 2 mg/m² (weekly režim)

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
trastuzumab/NVLB				
vinorelbin	25	i. v. krátká infuze	1., 8	à 3 týdny
trastuzumab		i. v. nebo s.c.		
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	à 3 týdny
trastuzumab		i.v. nebo s.c.		
T-DM1 (Kadcyla)	3,6 mg/kg	i.v. infuze na 90 minut, další lze podat již 30 min.	1.	à 3 týdny
trastuzumab/paklitaxel				
paklitaxel	80–90	i.v. infuze 60 minut	1.	à 1 týden
trastuzumab		i.v. nebo s.c.		
trastuzumab/docetaxel				
docetaxel	75-100	i.v. inf. 1 hod.	1.	á 3 týdny
Trastuzumab týdně nebo á 3 týdny v i.v. nebo s.c. formě.				
pertuzumab/trastuzumab/docetaxel				
trastuzumab		i.v. nebo s.c.	1.	
pertuzumab	první dávka 840 mg	i.v. infuze 60 minut	1.	
	další dávky 420 mg	i.v. infuze 30 minut		
*docetaxel	první dávky 75	i.v. infuze 60 minut	1.	à 3 týdny
**Při dobré toleranci podat docetaxel v dalším cyklu v dávce 100 mg/m².*				
pertuzumab/trastuzumab/paklitaxel				
trastuzumab		i.v. nebo s.c.	1.	
pertuzumab	první dávka 840 mg	i.v. infuze 60 minut	1.	
	další dávky 420 mg	i.v. infuze 30 minut		
paklitaxel	80mg	i. v. infuze 60 min.	1., 8., 15.	à 3 týdny
Premedikace: 8 mg dexametazonu i.v. první 2 podání, potom redukce na 4 mg i.v. v případě, že se neobjeví hypersenzitivní reakce.				
trastuzumab/inhibitor aromatázy				
trastuzumab		i.v. nebo s.c.		
trastuzumab/kapecitabin				
trastuzumab		i.v. nebo s.c.		
kapecitabin	2000–2500		1.–14.	à 3 týdny

NEPLATNÉ

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
lapatinib/kapecitabin				
lapatinib	1250 mg/den	p.o. 5 tbl.		denně
kapecitabin	2000	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
lapatinib/letrozol				
lapatinib	1500 mg/den	p.o. 6 tbl.		denně
letrozol	2,5 mg/den	p.o. tbl.		denně

Režimy pro HER2 negativní onemocnění – monoterapie:

paklitaxel				
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.				
paklitaxel				
paklitaxel	80–90	i.v. hodinová infuze	1.	à 1 týden, celkem 6–8×, následuje 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.				
docetaxel				
docetaxel	100	i.v. 1 hod. infuze	1.	à 3 týdny
Premedikace: dexametazon 8 mg p.o. à12 hodin, celkem 6 dávek, začít večer před podáním docetaxelu.				
docetaxel				
docetaxel	35–40	i.v. 30 min. infuze	1. celkem 6–8 podání, potom 2 týdny pauza	à 1 týden,
Premedikace: dexametazon 8 mg p.o. večer a ráno před aplikací CHT a večer po aplikaci CHT.				
gemcitabin				
gemcitabin	800–1200	i.v.	1., 8., 15.	à 4 týdny
NVLB – monoterapie				
vinorelbin	25	i.v. krátká infuze	1.	à 1 týden
nebo				
vinorelbin	30	i.v. krátká infuze	1., 8.	à 3 týdny
nebo				
vinorelbin	60	p.o.		à týdně
3 podání, pak v případě normálního krevního obrazu 80 mg/m² týdně.				
kapecitabin monoterapie				
kapecitabin	2000–2500	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
Eribulin monoterapie				
eribulin	1,23	i.v. bolus (2–5 min.)	1., 8.	à 3 týdny
Abraxan				
paklitaxel vázaný na albumin	260	i.v. infuze	1.	à 3 týdny

NEPLATNÉ

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
CBDCA monoterapie				
CBDCA	AUC 4-6	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
Preference u pacientek s TNBC				
DDP monoterapie				
cisplatina	50–75	i. v. infuze	1.	à 3 týdny
Preference u pacientek s TNBC				
nepegylovany liposomální doxorubicin				
doxorubicin (Myocet)	60–75	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
AT (docetaxel)				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
docetaxel	75	i.v. hodinová infuze	1.	à 3 týdny
Jako první podat doxorubicin, premedikace: setrony, kortikoidy jako u docetaxelu.				
AT (paklitaxel)				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
paklitaxel	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.				
NVLB/docetaxel				
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/m² p.o.				
NVLB/epirubicin				
vinorelbin	25	i.v. krátká infuze	1., 8.	
epirubicin	90	i.v.	1.	à 3 týdny
Event. vinorelbin 60 mg/m² p.o.				
NVLB/ADM				
vinorelbin	25	i.v. krátká infuze	1., 8.	
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny
GT/paklitaxel				
gemcitabin	1250	i.v. infuze	1., 8.	
paklitaxel	175	i.v. infuze 3 hod.	1.	à 3 týdny
XENA				
kapecitabin	2000	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	à 3 týdny
XENA				
kapecitabin	2000	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
vinorelbin	60	p.o.	týdně	à 3 týdny

NEPLATNÉ

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
kapecitabin/docetaxel				
kapecitabin	2000–2500	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
docetaxel	60–75	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
GD				
gemcitabin	800	i.v. infuze	1., 8., 15.	
docetaxel	35	i.v. infuze	týdně	à 4 týdny
GD				
gemcitabin	1000	i.v. infuze	1., 8.	
docetaxel	75	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
EC				
epirubicin	75	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny
gemcitabin/vinorelbine				
gemcitabin	1000	i.v. infuze	1., 8.	
vinorelbin	25	i.v. infuze	1., 8.	à 3 týdny
NPLD/CFA				
nepegylovaný liposomální doxorubicin	60–75	i.v. infuze	1.	
cyklofosfamid	600	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
CBDCA/gemcitabin				
CBDCA	AUC 2	i.v.	1., 8.	
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
cDDP/gemcitabin				
cisplatina	30	i.v.	1., 8.	
gemcitabin	750	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
cDDP/gemcitabin				
cisplatina	25	i.v.	1., 8., 15	
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8., 15	à 4 týdny
cDDP/vinorelbin				
cisplatina	75	i.v.	1.	
vinorelbin	25	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
bevacizumab/paklitaxel				
bevacizumab	10 mg/kg	i.v. infuze	1., 15	
paklitaxel	90	i.v. infuze	1., 8., 15	à 4 týdny
První infuze bevacizumabu se podává 90 minut, při dobré snášenlivosti druhá infuze 60 minut a další 30 minut.				

NEPLATNÉ

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Metronomicky CFA + MTX (pro indolentní onemocnění)				
cyklofosfamid	50 mg tbl.	p.o.	denně	
metotrexát	2,5 mg tbl.	p.o.	2× denně 2 dny v týdnu (pondělí, úterý nebo pondělí, čtvrtek)	bez přestávky
Metronomicky orální vinorelbin				
vinorelbin	40–50 mg total dose	p.o.	1., 3., 5.	bez přestávky
Metronomicky kapecitabin + cyklofosfamid				
kapecitabin	500 mg	p.o.	2–3× denně	
cyklofosfamid	50 mg	p.o.	1× denně	bez přestávky
Pozn.: je možno podávat v metronomickém režimu i u pacientek, které jsou předléčeny kapecitabinem ve standardním dávkování.				
Everolimus + exemestan				
everolimus	10	p.o.		denně
+				
exemestan	25	p.o.		denně
Palbociklib + hormonoterapie				
Palbociklib	125 mg	p.o.	1.–21.	à 4 týdny
Je možno kombinovat s letrozolem nebo fulvestrantem (viz doporučení výše)				
Ribociklib + hormonoterapie				
Ribociklib	600 mg	p.o.	1.–21.	à 4 týdny
Kombinace s letrozolem (viz doporučení výše)				

NEPLATNÉ

Doporučení pro follow-up pacientek po po léčbě pro karcinom prsu stadia I-III

– Klinické vyšetření každých 4-6 měsíců během prvních 5 let, následně jednou ročně.
– MG jednou ročně prvních 10 let, potom á 2 roky v rámci screeningu.
– Rutinní biochemické vyšetření a vyšetření TM nejsou nutné u asymptomatických pacientek, stejně tak vyšetření pomocí zobrazovacích metod kromě mamografie.

Ostatní screeningová vyšetření cestou PL a registrujícího gynekologa.

Literatura:

1. *Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completition of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005, 365, 60-62.*
2. *International Breast Cancer Study Group (IBCSG), on behalf of the Breast International Group (BIG). Letrozol vs. Tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. BIG 1-98: A prospective randomised double-blind phase III study. The Primary Therapy of Early Breast cancer 9th International Conference in St.Gallen, Switzerland, 26 January 2005. Also available as: Thurliman BJ, Keshaviah A, Mouridsen H et al BIG 1-98: Randomised double-blind phase III study to evaluate letrozol (L) vs. Tamoxifen (T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer (Abstract) J Clin Oncol (Annual Meeting Proceedings) 2005, 23, 511.*
3. *Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D et al. Anastrozol appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. Breast Cancer Res Treat 2003, 82, 6-7.*
4. *Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al A randomised trial of exemestan after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004, 350, 1081-1092.*
5. *Jakesz R, Kaufmann M, Ginant M et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozol after 2 yeras adjuvant tamoxifen: combined resultes from 3123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 Trial. Breast Cancer Res Treat 2004, 88, 7.*
6. *Goldhirsch A, Glick J.H, Gelber R.D, Coastes A.S. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. Annals of Oncology 2005, 16, 10, 1569-1583.*
7. *Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomised trial of letrozol in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003, 349, 1793-1802.*

8. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C et al. Randomised trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-postive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003, 21, 1431-1439.
9. Roche H, Fumoleau P, Spielman M et al. Five years analysis of PACS 01 trial: 6 cycles od FEC100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. Breast cancer res Treat 2004, 88, 27.
10. Miller K. J Clin Oncol. 23: 792-799, 2005: Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab + capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer.
11. O'Shaughnessy J et al. Ann Oncol 2001;12:1247-54: Randomized, Open Label, Phase III Trial of Oral Capecitabine (Xeloda) vs. a Reference Arm of Intravenous CMF (Cyclophosphamide, Methotrexate and 5-Fluorouracil) As First Line.
12. O'Shaughnessy J et al. J Clin Oncol 2002;20:2812-23: Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Antracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results.
13. O'Shaughnessy J, Oncology, 2002 Oct°16(10 Suppl 12):17-22: Capecitabine and Docetaxel in Advanced Breast Cancer: Analyses of a Phase III Comparative Trial.
14. Slamon D.J. et al. N Eng J Med 2001; Vol 344, No 11 (March 15), 783 - 792. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antipody against HER2 for Metastatic Breast Cancer that Overexpresses HER2.
15. Burstein H. J. et al. J Clin Oncol 2: Vol 21, No 15 (August 1), 2003: pp 2889 - 2895. Trastuzumab and Vinorelbine as First-Line Therapy for HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer: Multicenter Phase II Trial With Clinical Outcomes, Analysis of Serum Tumor Markers as Predictive Factors, and Cardiac Surveillance Algorithm.
16. Vogel C L, Cobleigh M A, Tripathy D, et al. J Clin Oncol: Vol 20: 719 - 26. Efficacy and Safety of Trastuzumab as a single agent in First - Line Treatment of HER2 overexpressing Metastatic Breast Cancer.
17. Piccard - Gebhart M J et al. N Eng J Med 2005; 353: 1659-71. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2 - Positive Breast Cancer
18. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 353 (16): 1673-1684, 2005.
19. E2100: Miller KD, et al. BCRT 2005;94:Abstract 3.
20. Goldhirsch A., Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer:highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Annals of Oncology 22: 1736-1747, 2011.
21. Von Minckwitz G et al. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 1025 – ASCO 2008).
22. Gianni L et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumour and safety analysis. J Clin Oncol, 25: 2007 (June 20 suppl. – ASCO 2007).
23. Baselga J et al. Efficacy of neoadjuvant trastuzumab in patients with inflammatory breast cancer: data from the NOAH (NeoAdjuvant Herceptin) Phase III trial. Eur J Cancer Supplements, Vol 5 No 4, Page 193 (ECCO 2007, Abstract: 2030).
24. Jones et al. Breast Cancer Res Treat. 2007;106(suppl 1):S5. Abstract 12.
25. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD et al. Recommendation from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. Ann Oncol. 2007;18(12):1927-1934.
26. De-Maio E et al.: Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. BMC Cancer, 20 Mar 2007 vol 7, no. 1, p. 50.
27. Jones SE, Savin MA, Holmes FA et al. Phase III Study Comparing Doxorubicin plus Cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as Adjuvant Therapy for operable breast Cancer J Clin Oncol 24; 2006, 5381-5387.
28. Langley RE, CarmichelJ, Jones Al, et al.:Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy of metastatic breast cancer: United Kingdom Cancer research Institute. J Clin Oncol. 23: 8322-8330, 2005.
29. Von Minckwitz G. Zielinski C, et al. Capecitabine vs. capecitabine plus trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBD 26/BIG 3-05). J Clin Oncol. 26 (May 20 suppl): Abstract 1025, 2008.
30. Seidman AD: Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. Oncology 15 (Suppl 3): 11-14, 2001.
31. Bear HD, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjutant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 21: 4165-4174, 2003.
32. Dieras V et al. Randomized paralel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. J.Clin Oncol 22: 4958-4965,2004.
33. Von Minckwitz G et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: The GEPARTRIO pilot study. Ann Oncol 16: 56-63,2005.
34. Buzdar et al. J Clin Oncol 2005; 23: 3676-3685.
35. Kelly G. Response and cardiac toxicity of trastuzumab given in conjunction with weekly paclitaxel after doxorubicin plus cyclophopshamide. Clin Breast Cancer 2006 Aug 7 (3): 237-243.
36. Wardley MA et al. Randomized Phase II Trial of First-Line Trastuzumab Plus Docetaxel and Capecitabine Compared With Trastuzumab Plus Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2009 Dec 28.
37. Robert NJ, Eirmann W, Pienkowski T, et al: BCIRG 006: Docetaxel and trastuzumab-based regimens improve DFS and OS over AC-T in node positive and high risk node negative HER2 positive early breast cancer patients: Quality of life (QOL) at 36 months follow-up. J Clin Oncol (meeting Abstracts) 2007 25: 19647.
38. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. CONFIRM: a phase III, randomized, parallel-group trial comparing fulvestrant 250 mg vs fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. Program and abstracts of the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 9-13, 2009; San Antonio, Texas. Abstract 25.
39. Mauriac L, Piplej JE, Quaresma Albano J et al. Fulvestrant (Faslodex) versus anastrozol for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases combined resultes from two multicentric trials. Eur J Cancer 2003;39:1228-1233.
40. Johnson S, Piplej J, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer.JCO: J Clin Oncol 2009; 28:1-11.
41. Robertson J, Llombart-Cussac A, Rolski J. et al. Activity of fulvestrant 500 versus anastrozol 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: resultes from the FIRST study. J Clin Oncol 2009;27:4530-4535.
42. Henderson IC, Berry DA et al: Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients with Node-Positive Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 21:976-983,2003.
43. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE et al.: Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2011 Jan 20; 364 (3): 205-14.

NEPLATNÉ

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, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003 Apr 15;21(8):1431-9.
49. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplan in triple- negative breast cancer. J Clin Oncol 2010;28(7): 1145-53.
50. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporon S, et al. Significantly Longer Progression-Free Survival With nab-Paclitaxel Compared With Docetaxel As First-LineTherapy for Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 27:3611-3619.
51. Cortes J, O´Shaugghmessy J, Loesch D, et al., Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011 Mar 12;377(9769):914-23.
52. Heinemann V, Stemmler HJ, Wohlrab A et al: High efficacy of gemcitabine and cisplatin in patients with predominantly anthracycline - and taxane-pretreated metastatic breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2006; 57: 640-646.
53. Burch PA, Mailliard JA, Hillman DW et al. Phase II study of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic breast cancer: a North Central Cancer Treatment Group Trial. Am J Clin 2005; 28: 195-200.
54. Vassilomanolakis M, Koumakis G, Barbounis V et al. Vinorellbine and cisplatin in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines. Ann Oncol 2000; 11: 1155-1160.
55. Pertuzumab, trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastic breast cancer (CLEOPATRA) study:overall survival rusults 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. Pedele P, Marino A, et al: Efficacy and safety of low-dose metronomic CT with capecitabine in heavily preatreated patiens with metastatic cancer.
60. Alba E, Chacon JI, 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.
63. GIANNI, Luca, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. The lancet oncology, 2012, 13.1: 25-32.
64. SCHNEEWEISS, A., et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Annals of oncology, 2013, 24.9: 2278-2284.
65. VON MINCKWITZ, Gunter, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. New England Journal of Medicine, 2017, 377.2: 122-131.
66. MARTIN, Miguel, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology, 2017, 18.12: 1688-1700.

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 exscize/ radikální vulvektomie ± ipsilaterální či bilaterální inguinofemorální disekce ev. v indikovaných případech provedení SLN). Bezpečnostní resekční okraj musí dosahovat velikosti 1–2 cm.
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/paklitaxel (2A), karboplatina/paklitaxel (2B).

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

Kombinovaná léčba nepřináší zásadní léčebný benefit.

Adjuvantní léčba

Lokalizované onemocnění:
Stádium IA (hloubka invaze menší nebo rovno 1 mm) – 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 pozitivitě sentinelové uzliny následuje inguinofemorální disekce s následnou radioterapií či chemoradioterapií nebo radioterapie ± chemoterapie v konkomitanci.

NEPLATNÉ

Indikace chemoterapie v rámci konkomitance:

– postižení 2 a více lymfatických uzlin, či pokud metastáza v 1 lymfatické uzlině dosahuje velikosti více než 2 mm, přítomnost lymfangioinvaze, 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/m²)	den aplikace	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	40	1.	à 1 týden

NEPLATNÉ

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 175 mg/m^2 + cDDP 75mg/m^2 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^2 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).

NEPLATNÉ

Literatura:
1. JEWELL, Elizabeth L. Vaginal Cancer Treatment Protocols. [online].
2. ŠLAMPA, 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 dostupu 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
• Konizace nebo prostá hysterectomie.

Stádium IA2
• Konizace nebo prostá hysterectomie.
• SLNB v případě LVSI.
• EBRT na pánev +BRT (pokud pacientka není schopna operace).

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.

Stadium IVB
• Paliativní CHT +/- bevacizumab.

15.1.1 Konkomitantní chemoterapie k potenciaci kurativní radioterapie

	dávka (mg/m²)	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
Managment léčby lokoregionálních recidiv je závislý od předchozí léčby, kterou pacientka absolvovala s adjuvantním či kurativním záměrem. Pokud 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 chemoterapie ev. v kombinaci s bevacizumabem 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, ev. v kombinaci s bevacizuma-

NEPLATNÉ

bem. U pacientek léčených primární RT/CHT by měla být zvážena možnost chirurgické extirpace nádoru (v rozsahu extirpace tumoru pánevní exenterací nebo laterálně extendovaného výkonu.

Chemoterapeutické režimy vhodné pro I. linii paliativní léčby

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	50	1.	à 3 týdny
paklitaxel	135	1.	à 3 týdny
bevacizumab	15 mg/kg	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.	
paklitaxel	175	1.	
topotekan	0,75	1.–3.	à 3 týdny
paklitaxel	175	1.	
topotekan	0,75	1.–3.	
bevacizumab	15 mg/kg	1.	à 3 týdny

Pokud je nutno přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je možno pokračovat v léčbě bevacizumabem, pokud je podávání bevacizumabu samotného dobře snášeno. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progrese či při netoleranci léčby bevacizumabem.

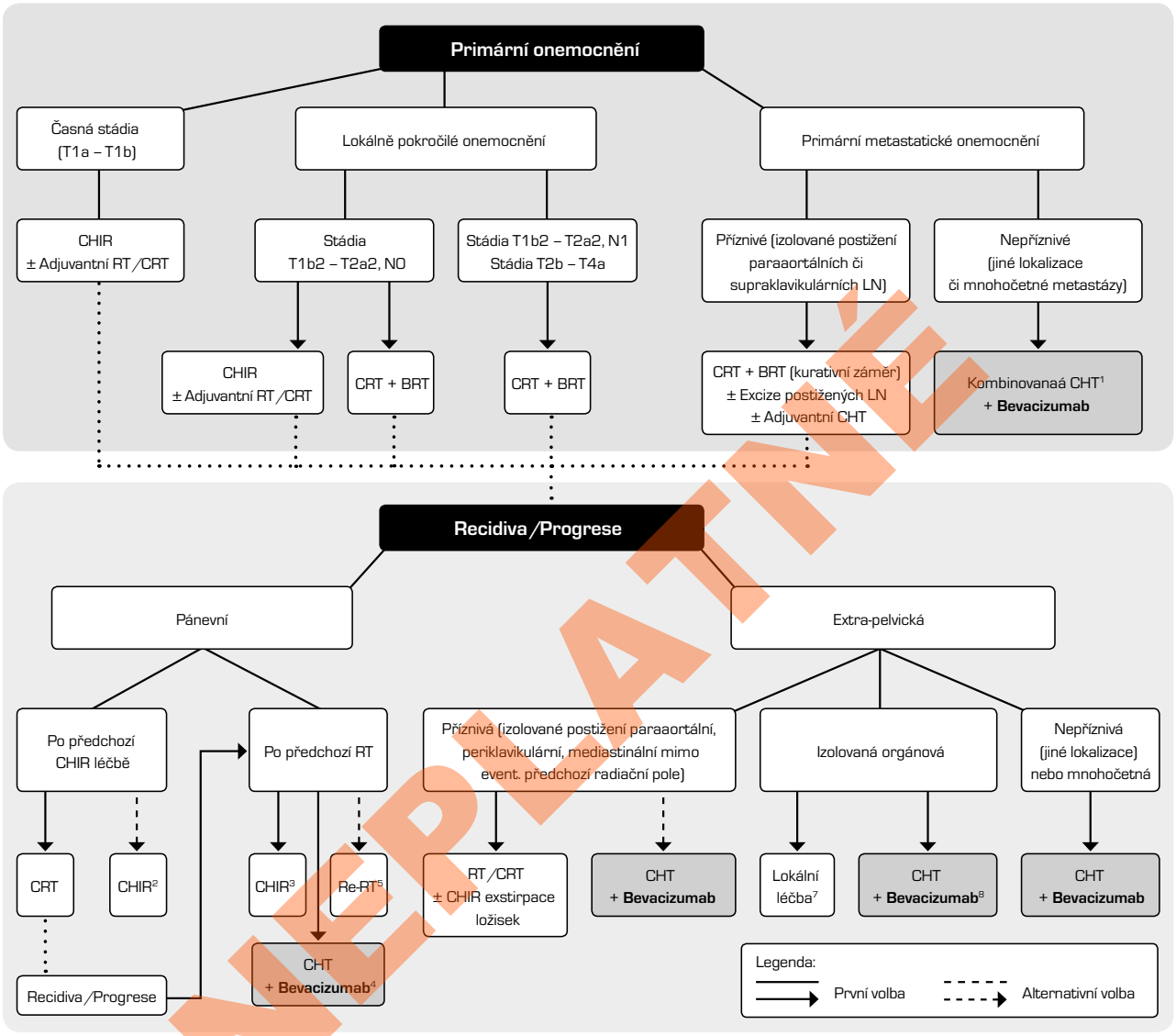
V monoterapii I. linie lze použít: DDP, CBDCA, paklitaxel.
Ve 2. linii léčby lze použít docetaxel, ifosfamid, epirubicin, topotekan, gemcitabin, 5-fluorouracil, mitomycin C, irinotekan.
Paklitaxel, docetaxel, gemcitabin, bevacizumab nejsou dle SPC určeny k léčbě nádorů děložního čípku (nutno se souhlasem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

NEPLATNÉ

Indikační schéma pro podání antiangiogenní léčby (bevacizumab) u pacientek s karcinomem děložního hrdla*

Upraveno dle nových mezinárodních doporučených postupů ESGO/ESTRO/ESP)*

Autor: prof. MUDr. David Cibula, CSc.; Recenzenti: prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MUDr. Igor Sirák, Ph.D.



NEPLATNÉ

Vysvětlivky:
1. DDP/PTX nebo Topotecan/PTX. **2.** Exenterační výkon ve vybraných případech (např. píštěle, absces). **3.** Pánevní exenterace u pacientek s centrální pánevní recidivou bez postižení pánevní stěny. Laterálně extendovaná endopelvická resekce (LEER) u vybraných pacientek s invazí do pánevní stěny. **4.** Pokud celkový stav neumožňuje provedení exenterace, ale je možné podat dublet chemoterapie v kombinaci s biologickou léčbou. **5.** Re-iradiace u vybraných pacientek, jejichž celkový stav neumožňuje provedení exenterace. **6.** Pokud není možné využít radioterapie. **7.** Dle orgánového postižení (CHIR resekce, radiofrekvenční ablace, intervenční BRT, stereotaktická RT). **8.** Pokud není možné využít lokální léčbu.

Zkratky:
CHIR = chirurgie; **CRT** = chemoradioterapie; **RT** = radioterapie; **BRT** = brachyradioterapie; **LN** = lymfatické uzliny; **CHT** = chemoterapie; **PTX** = paklitaxel; **DDP** = cisplatina.

Poznámky:
- Algoritmus je schematický, neobsahuje všechna doporučení, některé postupy mohou mít další alternativu.
- Autoři doporučených postupů, stejně jako autoři tohoto schématu, nejsou zodpovědní za způsob využití těchto textů.
- Každý, kdo využívá tato doporučení, je zodpovědný za svá rozhodnutí učiněná na základě zvážení všech okolností u konkrétního pacienta.

Indikace Bevacizumabu:**
- K léčbě pacientek s metastatickým, rekurentním nebo perzistentním karcinomem děložního čípku.
- U kterých není indikována léčba operační a/nebo radioterapie.
- V kombinaci s cisplatinou a paklitaxelem (event. s topotekanem a paklitaxelem).
- Léčba se ukončuje při zjištění progrese či při netoleranci léčby bevacizumabem.

Reference:
* Dle nových mezinárodních doporučených postupů pro management pacientek s karcinomem děložního hrdla (ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer).
** Avastin: Souhrn údajů o přípravku, 2. 6. 2017.

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/m²)**	**den aplikace**	**opakování cyklu**
doxorubicin	50	1.	
ifosfamid	5 g/m²	24 hod. i.v. inf.	à 3–4 týdny
mesna		kontinuálně	
gemcitabin	675-900	1.8	
docetaxel	75	1.	á 3 týdny
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).

NEPLATNÉ

Literatura:

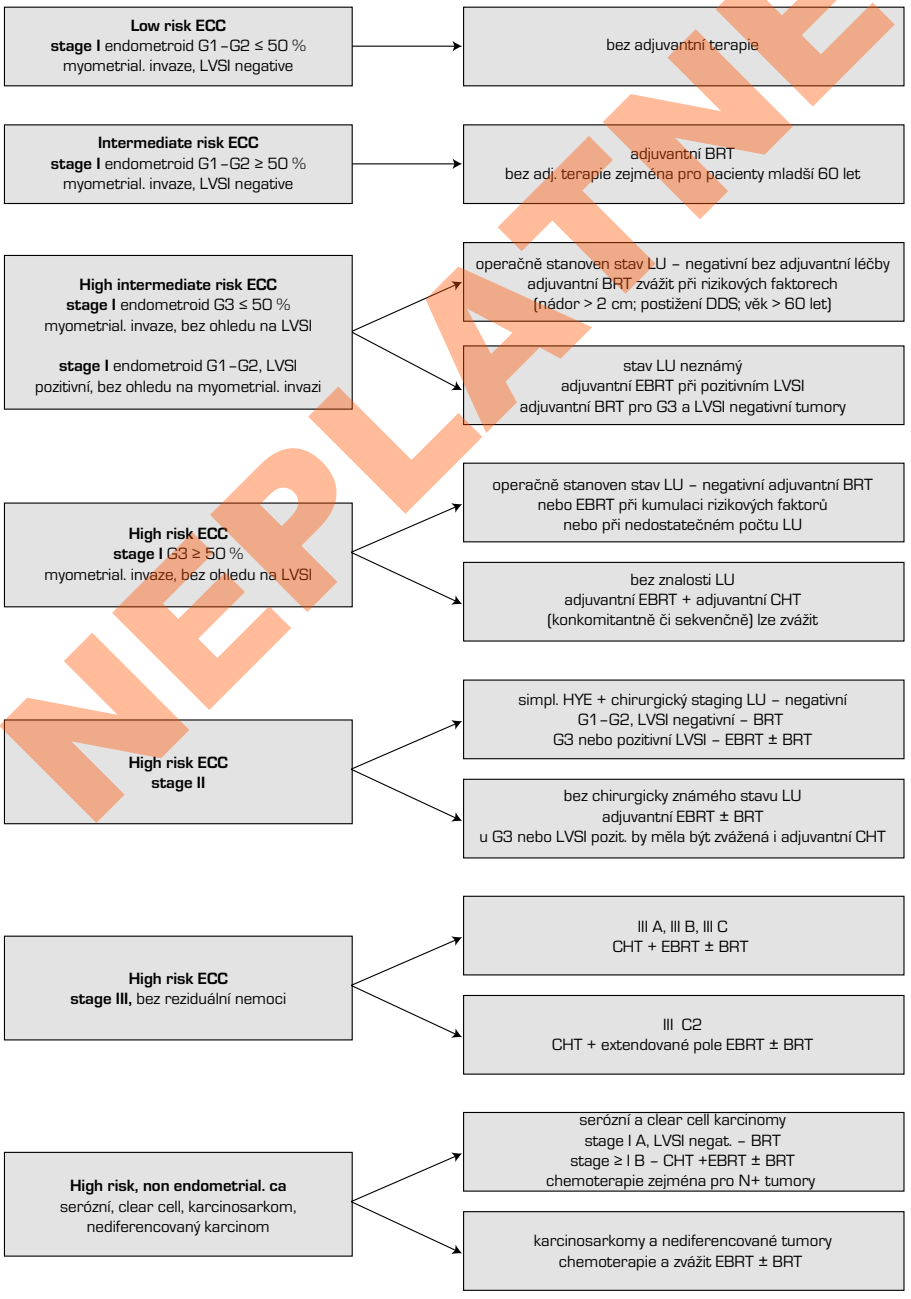
1. *Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. 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 KS1, 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.*
14. *Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindegaard JC, Mahantshetty U, Mathevet P,McCluggage WG, McCormack M, Naik R, Nout R, Pignata S,Ponce J, Querleu D,Raspagliesi F, Rodolakis A, Tamussino K, Wimberger P, Raspollini MR. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2018 May;28(4):641-655.*

16. ZHOUBNÝ NOVOTVAR TĚLA DĚLOŽNÍHO (C54)

Adenokarcinom děložního těla

- Základní léčebnou metodou je chirurgická léčba
- U endometroidního histotypu stádia IAG1 možno zvažovat fertilitu šetřící léčbu.
- U serozního histotypu je rozsah chirurgické léčby identický s léčbou ovariálního karcinomu.
- 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 pacientek ve špatném stavu.
- 1. volbou chemoterapie v adjuvantní léčbě je kombinace CBDCA/PTX, alternativní režimy cDDP/doxorubicin, CBDCA/docetaxel, event. monoterapie CBDCA.

16.1 Adjuvantní léčba



ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer
Published in 2016 – Ann Oncol 2016 ; 27: 16-41.
Authors: N. Colombo, C. Creutzberg, F. Amant, T. Bosse, A. González-Martín, J. Ledermann, C. Marth, R. Nout, D. Querleu, M.R. Mirza & C. Sessa

NEPLATNÉ

Standardem léčby je 6 cyklů chemoterapie Paklitaxel/CBDCA v třítýdenním intervalu. Výsledky této dvoukombinace v rámci klinických studií jsou srovnatelné s tříkombinací TAP (paklitaxel/DDP/doxorubicin). Dvojkombinace 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.	
paklitaxel	175	1.	à 21–24 dnů, 3–6 cyklů
karboplatina	AUC 5–6	1.	
docetaxel	75	1.	à 3 týdny
**Tento režim zvážit v případě kontraindikace paklitaxelu*			
cisplatina	50	1.	
doxorubicin	60	1.	à 24–28 dnů, 3–6 cyklů
cisplatina	50	1.	à 3 týdny
doxorubicin	45	1.	à 3 týdny
paklitaxel	160	1.	à 3 týdny

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.

NEPLATNÉ

16.2 Pokročilé a metastatické onemocnění

A. Operace je doporučená pouze v případě optimální cytoredukce (žádná reziduální nemoc). V selektivních případech je vhodné provedení paliativních operací ke zmírnění specifických symptomů

B. Exenterace může být zvážená u pacientek s lokálně pokročilými tumory a při izolovaných centrálních recidivách po RT, u kterých lze očekávat dosažení čistých resekčních okrajů

C. Kompletní resekce vzdálených oligometastáz a relapsu v pelvických či retroperitoneálních LU může být zvažována v případě , že je to technicky možné v závislosti od lokalizace

Neexistuje standardní II. linie léčby. Určitá skupina pacientek, které dosáhly kompletní odpověď 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 iniciální 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/m²)	den aplikace	opakování cyklu
karboplatina	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	1.	à 3 týdny
PAC			
cisplatina	50	1.	
doxorubicin	50	1.	
CFA	500	1.	à 24–28 dnů

cytostatikum	dávka (mg/m²)	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.*

16.2.1 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).

16.3 Chemoterapie sarkomů

Chemoterapie jako součást komplexní léčby sarkomů.

16.3.1 Karcinosarkom (maligní smíšený Müllerianský tumor, vycházející z tkáně, těla děložního nebo hrdla děložního)

cytostatikum	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
IFO v monoterapii	3 g/m²	1.–3.	à 3 týdny
Mesna	800	6 hod. a 12 hod.	po IFO
DDP (cisplatina)	75	1.	
ifosfamid	3–5 g/m²	1.	3–4 týdny
Mesna	800	6 hod. a 12. hod.	po IFO
ifosfamid	3–5 g/m²	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.

NEPLATNÉ

16.3.2 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 zvážit chemoterapii a/nebo radioterapii
  Stádium IVA – chemoterapie a/nebo radioterapie
  Stádium IVB – chemoterapie +/- paliativní radioterapie

cytostatikum	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
doxorubicin	60–75	1.	à 3 týdny
doxorubicin ifosfamid Mesna	50 5 g/m² kontinuálně	1. 24 hod.	à 3–4 týdny
gemcitabin docetaxel	900 100	1., 8. 8.	à 3 týdny
doxorubicin dakarbazin	60 750	1. 1.	à 3 týdny

Další možnosti monoterapie: dakarbazin, doxorubicin, epirubicin, ifosfamid, gemcitabin, pazopanib.
**Docetaxel a gemcitabin nejsou dle SPC k léčbě sarkomů schváleny (nutno se souhlasem RL).*

NEPLATNÉ

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.*
8. *Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. Radiother Oncol. 2015, Dec;117(3):559-81.*

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

17.1 Epiteliální

17.1.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

Po chirurgické léčbě epiteliálních 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 lymfedenektomie)

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/m²)	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

NEPLATNÉ

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
ICON 7			
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 1cm³.			
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			
P			
cisplatina	75–100	1.	à 3 týdny
CBDCA			
karboplatina	AUC 5–6	1.	à 3 týdny

17.1.2 Chemoterapie jako součást sekundární léčby

17.1.2.1 Pacientky, u nichž není předpoklad odpovědi na léčbu platinovým derivátem

Zpravidla pacientky, u nichž je recidiva nebo progrese onemocnění diagnostikována v kratším časovém odstupu od předchozí linie s platinovým derivátem, nejčastěji v intervalu kratším než 6 měsíců, nebo pacientky progredující na léčbě platinovým derivátem. Ve II. a dalších linií lze doporučit léčbu monoterapií nebo kombinaci s bevacizumabem. Chirurgický vstup má pouze paliativní záměr – např. ileózní stav, atd. V této skupině pacientek lze předpokládat přibližně stejnou pravděpodobnost odpovědi na chemoterapii u všech používaných agens. Není doporučovaná monochemoterapie s platinovým derivátem. U indikovaných pacientek lze očekávat největší benefit při kombinaci s bevacizumabem. Bevacizumab lze kombinovat s paklitaxelem, topotekanem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem, nejvhodnější je kombinace s paklitaxelem. Bevacizumab je v této indikaci hrazen pacientkám, které nebyly léčeny více než dvěma předchozími liniemi chemoterapie.

Doporučený režim pro pacientky nepředléčené bevacizumabem

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
paklitaxel	týdně 80	1., 8., 15., 22.	à 4 týdny
bevacizumab	10 mg/kg	1.,15.	à 4 týdny
topotekan	4	1., 8., 15.	à 4 týdny
*bevacizumab	10 mg/kg	1.,15.	à 4 týdny

NEPLATNÉ

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
topotekan	1,25	1.–5.	à 3 týdny
*bevacizumab	15 mg/kg	1.	à 3 týdny
pegylovaný lipozomální doxorubicin	40	1.	à 4 týdny
*bevacizumab	10 mg/kg	1.,15.	à 4 týdny

Popř. zvážit i oba další režimy, které však nebudou hrazeny

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2019 rozhodnuto.

Doporučené režimy u pacientek předléčených bevacizumabem, nebo režimy vyšších linií

A/ **gemcitabine 800 mg/m² i.v.** *v týdenním režimu (weekly)*
B/ **etoposide 50 mg/m² p.o. 10-14 dnů se 14 denní pauzou** *(perorální etoposid není t.č. v ČR dostupný)*
C/ **liposomální doxorubicin 50 mg/m² i.v.** *(interval 28 dnů)*
D/ **doxorubicin 50 mg/m² i.v.** *(interval 28 dnů)*
E/ **docetaxel 100 mg/m² i.v.** *(interval 21 dnů)*
F/ **paklitaxel 80mg/m² i.v.** *v týdenním režimu (weekly)*
G/ **topotecan 1,5 mg/m² i.v. 1.-5. den** *(interval 28 dnů)*

17.1.2.2 Pacientky, u nichž je předpoklad odpovědi na léčbu platinovým derivátem

Zpravidla pacientky, u nichž je diagnostikována recidiva/progrese onemocnění po době delší než 6 měsíců od ukončení předchozí linie chemoterapie s platinovým derivátem. Sekundární debulking je doporučovaný při relapsu onemocnění minimálně po 6 měsících od primární léčby (1. recidiva onemocnění), preferovaným postupem je však provedení debulkingu v případě progrese po 12 a více měsících.
Nejvhodnější k operaci je solitární recidiva u pacientek v dobrém celkovém stavu. V tuto chvíli nejsou jasná data o vlivu sekundárního debulkingu na prodloužení celkového přežití. U žen s dobrým výkonnostním stavem a/nebo chirurgicky odstraněnou recidivou je chemoterapie potencionálně kurativní. Chemoterapie má potenciál dosažení dlouhodobé remise.
Při rozhodování o typu chemoterapie je nutno zvažovat kvalitu života s ohledem na další toxicitu léčby. Kombinovaná chemoterapie založená na platinovém derivátu v této skupině dosahuje lepších výsledků než monoterapie. 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/m²)	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
docetaxel	60–75	1.	
CBDCA	AUC 5–6	1.	à 3 týdny

NEPLATNÉ

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
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
Tento režim je nejvhodnější pro pacientky, které zrelabovaly mezi 6.–12. měsícem po primární terapii.			
Caelyx	30	1.	à 4 týdny
CBDCA	5 AUC	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 progrese onemocnění.			
Režimy pro monoterapii			
topotekan	1,5	1.–5.	à 3 týdny
etoposid p.o.	25–50	1.–14.	à 3 týdny
gemcitabin	750–1000	1., 8., 15.	à 4 týdny
CBDCA	5–6 AUC	1.	à 3 týdny
cisplatina	75	1.	à 3 týdny
pegylovaný lipozomální doxorubicin (Caelyx)	50	1.	à 4 týdny
docetaxel	75–100	1.	à 3 týdny
paklitaxel weekly	80	1.	à 1 týden

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

Maintenance terapie Olaparibem

Přípravek Lynparza je indikován v monoterapii k udržovací léčbě dospělých pacientek s relabujícím high grade serózním epiteliálním karcinomem vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním tumorem 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. Přípravek Lynparza je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
*Olaparib	400		2× denně kontinuálně do progrese

Léčba Olaparibem má být zahájena nejpozději 8 týdnu po podání poslední série chemoterapie s platinovým derivátem

Poznámka: Germinální mutace jsou testovány ČIA akreditovanými molekulárně-genetickými laboratořemi, somatické mutace jsou testovány Patologickou společností vybranými referenčními laboratořemi.

NEPLATNÉ

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/m²)	den aplikace	opakování cyklu
BEP (cisplatina, etoposid, bleomycin)			
DDP	20	1.–5.	
etoposid	100	1.–5.	
bleomycin	30 mg	2., 9., 16. nebo 1., 8., 15.	à 3 týdny
EP (etoposid, cisplatina)			
DDP	20	1.–5.	
etoposid	100	1.–5.	à 3 týdny
CE (etoposid, karboplatina)			
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, ifosfamidu, paklitaxelu: VeIP (vinblastin, IFO, DDP), TIP (paklitaxel, IFO, DDP), VAC (vinkristin, daktinomycin, cyklofosfamid), paklitaxel/gemcitabin, paklitaxel/CBDCA, docetaxel/CBDCA, paklitaxel/IFO, platina-refrakterní a rezistentní pacientky mají horší prognózu při rekurenci.

NEPLATNÉ

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.

NEPLATNÉ

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.*

17.3. 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 ≥60, BMI≥17).

Dávkování

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

Removab je určen pouze k intraperitoneální aplikaci.

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

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

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

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2019 rozhodnuto.

NEPLATNÉ

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 vyjímečně (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.*

NEPLATNÉ

Doporučení pro sledování onkogynekologických pacientek

Obecná doporučení:

1. Pacientky musí být pečlivě informovány o klinických příznacích recidivy a komplikacích předchozí onkologické léčby.
2. Spolupráce s registrujícím gynekologem zůstává nepřerušena během péče v onkogynekologickém centru.
3. Předání zpět do plné péče registrujícímu gynekologovi je možné podle posouzení individuálního rizika recidivy.
4. Mamografický screening zajišťuje praktický lékař nebo registrující gynekolog.
5. Screening kolorektálního karcinomu zajišťuje praktický lékař nebo registrující gynekolog.
6. Běžná gynekologická péče je zajišťována podle doporučení ČGPS registrujícím gynekologem.
7. U pacientek po fertilitu šetřící léčbě gynekologických malignit je těhotenství doporučeno nejdříve za 6 měsíců od ukončení chemoterapie nebo od operační léčby.
8. ERT/HRT není po léčbě jakéhokoliv gynekologického nádoru kontraindikována s výjimkou EST (endometriálního stromálního sarkomu).
9. Doporučení pro sledování je možné individualizovat s ohledem na prognostické faktory, léčebnou modalitu a riziko či přítomnost nežádoucích účinků léčby, včetně dřívějšího předání do péče registrujícího gynekologa.
10. Vyšetření, jejichž rutinní provádění není níže doporučeno (např. cytologie, sérové tumorové markery, další zobrazovací vyšetření) nebo nejsou doporučena ošetřujícím onkologynekologem či onkologem, jsou nadbytečná a neměla by se provádět.
11. U pacientek léčených primárně operační léčbou je hlavním dispenzarizujícím pracovištěm onkogynekologické centrum. U pacientek léčených primární (chemo)radioterapií je hlavním dispenzárním pracovištěm oddělení radiační onkologie.
12. Při podezření na recidivu onemocnění je pacientka neprodleně referována na pracoviště, kde probíhá nebo probíhala dispenzarizace.

Pozn.: Expertní UZ vyšetření provádí lékař v onkogynekologickém centru s erudicí ve vyšetřování pacientek se zhoubnými gynekologickými nádory.

NEPLATNÉ

Karcinom zevních rodidel – vulvy (C51)

1.–2. rok **– možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**
- á 3 – 4 měsíce
- Gynekologické vyšetření + vulvoskopie

3.–5. rok – ***možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem***
- á 6 měsíců
- Gynekologické vyšetření
- Dále dle charakteru kožních změn interval 6–12 měsíců.

Karcinom děložního hrdla (C53)

Po radikální chirurgické léčbě (hysterektomie či radikální hysterektomie)

1. a 2. rok **– možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**
- á 3 – 6 měs.
- Gynekologické vyšetření včetně kolposkopie pochvy
- UZ ledvin během 1. roku sledování
- HPV test nejdříve za 6 měsíců, při negativitě kontrolní HPV za 24 měsíců, při negativitě obou odběrů dále á 3 – 5 let
- Stěr z pochvy na cytologii neprovádět!

3. – 5. rok – ***možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem***
- á 6 – 12 měs
- Gynekologické vyšetření

Po primární (chemo)radioterapii

• U pacientek po primární (chemo)radioterapii sledování na oddělení radiační onkologie
• U lokálně pokročilých nádorů ke zhodnocení efektu léčby zobrazovací vyšetření nejdříve za 3 měsíce po skončení RT
• Stěr z pochvy na cytologii neprovádět!

Po fertilitu šetřící léčbě

1. a 2. rok
  – á 3 měs.
  – Gynekologické vyšetření + kolposkopie + cytologie
  – HPV test nejdříve za 6 měsíců, při negativitě kontrolní HPV za 24 měsíců, při negativitě obou odběrů dále á 3 – 5 let
  – Expertní UZ či MRI pánve za 6 – 12 měsíců
3. – 5. rok - ***možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem***
  – á 6 – 12 měs.
  – Gynekologické vyšetření
  – HPV test každých 3 – 5 let (viz výše)

Karcinom endometria (C54)

Po hysterektomii:

1.–2. rok – možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem
  – á 3 – 6 měsíců
  – Gynekologické vyšetření
3.–5. rok – možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem
  – á 6 – 12 měsíců
  – Gynekologické vyšetření

Po fertlitu šetřící léčbě:

Kontrola efektu po 6 měsících léčby:
• Ultrazvuk pánve
• HSK + Kyretáž
• Dle odpovědi:
  – Perzistence onemocnění – doporučit hysterektomii
  – Parciální odpověď (karcinom – atypická hyperplázie – hyperplázie) - pokračování v hormonální léčbě s kontrolou za další 3 měsíce
  – Kompletní odpověď (není přítomen karcinom ani atypická hyperplázie):
  – ukončení hormonální léčby, snaha o těhotenství, odeslání pacientky do CAR, nadále kontroly (UZ + HSK s kyretáží) á 6 měsíců do otěhotnění
  – neplánuje-li pacientka těhotenství, pak pokračování v hormonální léčbě, kontroly á 6 měsíců (UZ + HSK s kyretáží)

Po porodu doporučit časnou operační léčbu (hysterektomii +/- BSO.

Zhoubné nádory ovária (C56)

Karcinom ovária – invazivní epiteliální karcinom

• Intervaly vyšetření a strategie sledování (prováděná vyšetření) je stanoveno individuálně
• Hlavním parametrem ve sledování po skončení léčby může být hodnota Ca125 (pokud vstupně zvýšeno) nebo pouze sledování symptomů
• U pacientek s negativní hodnotou Ca125 před léčbou je sledování na základě symptomů
• U LG (low-grade) karcinomů a u pacientek po fertilitu šetřící léčbě je vhodné zařadit zobrazovací vyšetření (primárně expertní UZ) v uvedených intervalech viz výše
• **Sledování možno ve spolupráci s ošetřujícím gynekologem**

NEPLATNÉ

Border-line nádory ovária

Stádium I

Po kompletní operaci

1.–5. rok – ***možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem***
- – á 6 měsíců
- – Gynekologické vyšetření

5.–10. rok – ***možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem***
- – á 1 rok
- – Gynekologické vyšetření
- – Po fertilitu šetřící léčbě

1.–3. rok
- – á 6 měsíců
- – Gynekologické vyšetření + expertní UZ

4.–10. rok – ***možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem***
- – á 1 rok
- – Gynekologické vyšetření + UZ pánve

Vyšší stádia

1. a 2. rok
- – á 3–6 měsíců
- – Gynekologické vyšetření + Ca125 (pokud vstupně zvýšeno) + expertní UZ

3.–5. rok - ***možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem***
- – á 6 – 12 měsíců
- – Gynekologické vyšetření + Ca125 (pokud vstupně zvýšeno) + UZ pánve

6.–10. rok – ***možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem***
- – á 1 rok
- – Gynekologické vyšetření + UZ pánve

Gonadostromální nádory ovária

1. – 5. rok – ***možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem***
- – á 6 – 12 měsíců
- – Gynekologické vyšetření + UZ pánve

6. – 10. rok – ***možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem***
- – á 1 rok
- – Gynekologické vyšetření + UZ pánve

Nádory ze zárodečných buněk

1. a 2. rok
- – á 3 měsíce
- – Gynekologické vyšetření
- – **Tumor markery** (AFP, LDH, hCG, CA 125 pokud bylo zvýšeno)
  - – 1. – 6. měsíc á 4 týdny
  - – 7. – 24. měsíc á 3 měsíce
- – Pokud sérové markery nebyly zvýšené, zobrazovací vyšetření dle rozhodnutí klinika

3. – 5. rok – ***možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem***
- – á 1 rok
- – Gynekologické vyšetření

NEPLATNÉ

Sarkomy

Leiomyosarkom (LMS), High grade endometriální stromální sarkom (HG-ESS), Nediferencovaný sarkom (UUS), Adenosarkom (dle typu maligní mezenchymální komponenty)

1. a 2. rok
   - – á 3–4 měsíce
   - – Gynekologické vyšetření
   - – CT hrudník, břicho, pánev á 6–12 měsíců

3. – 5. rok - ***možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem***
   - – á 6–12 měsíců
   - – Gynekologické vyšetření

Low-grade endometriální stromální sarkom (LG-ESS), Adenosarkom (dle typu maligní mezenchymální komponenty)

1. a 2. rok
   - – á 3–4 měsíce
   - – Gynekologické vyšetření
   - – Expertní UZ á 6 měsíců

3.–5. rok - ***možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem***
   - – á 6–12 měsíců
   - – Gynekologické vyšetření
   - – Expertní UZ á 12 měsíců

6.–10. rok - ***možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem***
   - – á 1 rok
   - – Gynekologické vyšetření + UZ pánve

NEPLATNÉ

Literatura:

1 Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, Bidzinski M, Brännström M, Landoni F, Mahner S, Mahantshetty U, Mirza M, Petersen C, Querleu D, Regauer S, Rob L, Rouzier R, Ulrikh E, van der Velden J, Vergote I, Woelber L, van der Zee AGJ. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients With Vulvar Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2017 May;27(4):832-837.

2 Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindegaard JC, Mahantshetty U, Mathevet P, McCluggage WG, McCormack M, Naik R, Nout R, Pignata S, Ponce J, Querleu D, Raspagliesi F, Rodolakis A, Tamussino K, Wimberger P, Raspollini MR. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2018 May;28(4):641-655.

3 Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. Radiother Oncol. 2015 Dec;117(3):559-81.

19. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PROSTATY (C61)

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

19.1.1 Léčba nízce 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 a funkčních výsledků (kontinence, erekce) 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 nomogramů MSKCC či Briganti),
   - v indikovaných případech nervy šetřící operační postupy.

2. Radioterapie (RT) s kurativním záměrem viz standard SROBF (www.srobf.cz)

Indikace radioterapie je specifikována v Národních radiologických standardech – radiační onkologie, Věstník MZ ČR, částka 2, 26. 1. 2016 (www.srobf.cz).

   - teleradioterapie -3D konformní radioterapie nebo IMRT (intensity modulated RT), případně stereotaktická RT (ta má zatím nižší úroveň důkazů - 2A),
   - radioterapie s neoadjuvantní, konkomitantní či adjuvantní hormonální supresí (u nemocných s nízkým rizikem není nutná, u pacientů se středním rizikem – krátkodobé režimy 4–6 měsíců),
   - 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 ug/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 a max. 50 % nádoru v délce vzorku),
   - léčbu zahajujeme při známkách aktivity onemocnění (např. progrese GS v rebiopsii po 4–6 měsících při PSA doubling time < 3 roky, při známkách lokální progrese) nebo dle přání pacienta,
   - významným faktorem při rozhodování o 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 či nevhodných k radikální léčbě (RP nebo RT).

19.1.2 Léčba vysoce rizikového karcinomu prostaty (cT2c-T3 a/nebo GS 8-10 a/nebo PSA > 20 µg/l) karcinomu prostaty

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 nejméně 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.
3. Hormonální léčba pacientů nevhodných ke kurativní léčbě jako paliace symptomů u lokálně pokročilého onemocnění. Léčba primárně jako **monoterapie** – LHRH agonisté/antagonista nebo orchiektomie, **tzv. androgen deprivační terapie** – ADT.
   - časná,
   - odložená,
   - androgenní suprese v režimu kontinuálním nebo intermitentním (nutné informovat pacienta o možném nižším účinku intermitentní suprese s ohledem na celkové přežití).

NEPLATNÉ

19.1.3 Lokální terapie karcinomu prostaty – RP a kurativní RT:

- po RP je očekáváno, že nedetekovatelného PSA bude dosaženo do 6 týdnů
- po kurativní RT je pokles PSA pomalejší, dosažení nadiru (až 3 roky a více) PSA < 0,5 µg/ml je spojováno s dobrou prognózou

19.1.4 Adjuvantní a salvage léčba po RP

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

- časná salvage/adjuvantní radioterapie je indikována při pozitivních chirurgických okrajích, pT3, pN1 a nenulová hodnota PSA po RP,
- v případě pN1 je indikována adjuvantní radioterapie a LHRH agonisté/antagonista do 24 měsíců od ukončení radioterapie,
- odložená salvage radioterapie při vzestupu PSA > 0,2 µg/l (optimálně před dosažením hladiny 0,5 µg/l), ev. salvage brachyterapie po selhání zevní radioterapie.
- k salvage léčbě při prokázané perzistenci karcinomu prostaty po RP (PSA nad 0,7 µg/l, pN0) lze zvážit přidání bicalutamidu 150 mg denně na 24 měsíců od zahájení radioterapie (1),

19.1.5 Obecná doporučení indikace androgendeprivační léčby (ADT) kombinované s radioterapií

• Neoadjuvantní ADT

Je indikována u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty, u pacientů se středně rizikovým karcinomem prostaty je ke zvážení. Optimální trvání neoadjuvantní aplikace je 4–6 měsíců.

• Adjuvantní ADT

U pacientů se středně rizikovým karcinomem prostaty bez ADT, ev. zvážit krátkodobé podání ADT na 4–6 měsíců.
U pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty je doporučená doba podávání ADT 2–3 roky.

19.1.6 Selhání lokální léčby

PSA monitoring slouží k zachycení residuálního pánevního postižení či výskytu mikrometastáz

- za selhání lokální léčby po RP je považováno zvýšení PSA ≥ 0,2 µg/l ve dvou následných měřeních
- za selhání lokální léčby po kurativní RT je považován vzestup PSA o 2 µg/l nad nadir po RT

Zvažované možnosti léčby:

- po RP - radioterapie nebo androgenní deprivace dle pravděpodobnosti lokální nebo systémové recidivy (riziko systémového onemocnění = GS 8-10 nebo pT3b nebo PSA doubling time < 12 měsíců nebo PSA relaps < 3 roky od výkonu),
- po RT - androgenní deprivace, salvage RP pouze ve vybraných případech.

19.2 Léčba metastatického karcinomu prostaty (Tx Nx M1)

19.2.1 Hormonální léčba metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty (mHSCP)

Primární androgenní deprivace, (ADT) – monoterapie – LHRH antagonista/agonisté nebo orchiektomie[1]

- časná nebo odložená (pouze u vybraných pacientů),
- kontinuální nebo intermitentní (pouze u vybraných pacientů a za pečlivé monitorace)
- podávání abirateron acetátu spolu se zavedenou ADT s vysokým rizikem časné progrese definovaným splněním dvou ze tří tzv. high risk kritérii: GS ≥ 8, ≥ tři kostní metastázy, viscerální metastázy(1). K 1. 3. 2019 není rozhodnuto o úhradě z prostředků v. z. p
- chemohormonoterapie (ADT + docetaxel s/bez prednisonu). Chemoterapie je indikována u pacientů s vysokým rizikem časné progrese definovaným tzv. high volume kritérii: 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 s/bez prednisonu) (1). Tato indikace docetaxelu je v současnosti off-label.
- u pacientů v dobrém stavu PS 0-1 s nově diagnostikovaným karcinomem prostaty s limitovaným metastatickým postižením (tedy nesplňujícími kritéria high-volume disease) lze zvážit radioterapii na primární nádor 55Gy/20 frakcí/4 týdny (1 frakce denně), případně 36Gy/6 frakcí/6 týdnů (jedna frakce týdně).
- po selhání ADT (androgen deprivační terapie) nutno zvážit existenci kastračně rezistentní formy onemocnění.

NEPLATNÉ

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 progrese: 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 progrese: výskyt dvou nebo více nových kostních lézí nebo progrese v měkkých tkáních podle RECIST.

U všech nemocných je indikováno zajištění kastračních hladin LHRH agonisty/antagonisty, nebo chirurgickou kastrací (1). Další možnosti léčby závisí na rozsahu onemocnění M0 CRPC a M1 CRPC a přítomnosti symptomů.
K časné klinické detekci M1 CRPC může posloužit doporučení skupiny RADAR. Při PSA nad 2 ng/ml provést scintigrafii skeletu a CT břicha a malé pánve. Jsou-li vyšetření negativní, měla by být opakována, když je PSA nad 5 µg/ml a opět při zdvojení PSA při testování PSA po 3 měsících. Při indikaci citlivějších moderních zobrazovacích metod bychom měli zvažovat benefit pro pacienta.

Léčba nemetastatického CRPC (M0 CRPC, non-mCRPC)

- zajištění ADT (LHRH analoga nebo OE),
- sledování u nemocných, kde PSA-DT > 10 měsíců,
- apalutamid je indikován u pacientů s nemetastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty, kteří mají vysoké riziko vzniku metastatického onemocnění. (1) *K 1. 3. 2019 není rozhodnuto o úhradě z prostředků v. z. p.*
- enzalutamid je indikován u pacientů s nemetastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty, kteří mají vysoké riziko vzniku metastatického onemocnění. (1) *K 1. 3. 2019 není rozhodnuto o úhradě z prostředků v. z. p.*
- 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,
- zařazení do klinickýchstudií.

Léčba asymptomatického či mírně symptomatického metastatického onemocnění (mCRPC):

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

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

- chemoterapie docetaxel + prednison ve třítýdenním 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 nebo viscerálními metastázami.
- Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz s možnou lymfadenopatií do 3 cm) jejichž onemocnění progreduje po nejméně dvou předchozích liniích systémové léčby mCRPC (jiné než analogy LHRH) nebo kteří nejsou způsobilí pro žádnou dostupnou systémovou léčbu mCRPC.

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

- Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz, ECOG 0-2 metastáz s možnou lymfadenopatií do 3 cm) jejichž onemocnění progreduje po nejméně dvou předchozích liniích systémové léčby mCRPC (jiné než analogy LHRH) nebo kteří nejsou způsobilí pro žádnou dostupnou systémovou léčbu mCRPC.
- estramustin fosfát (3),
- symptomatická a podpůrná léčba

NEPLATNÉ

Následná léčba:

Pro pacienty ECOG 0-1 předléčené 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),

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, radium-223 (viz aktuální indikační omezení) 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 agents (kabazitaxel a ARTA) 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,

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 prvostupňových 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 skríning ve věku 40 let.

19.4. Obecná doporučení ke sledování po lokální terapii:

- rutinní DRE po RP není vyžadováno u pacientů s příznivou histologií (tj. < pT3, pN0, GS < 8), pokud se pravidelně kontroluje PSA
- rutinní DRE po RT by mělo probíhat vždy, vzhledem k možnosti vzniku sekundárních malignit (rekta, anu) a chronické radiační proktitidy
- rutinní follow-up u asymptomatických pacientů zahrnuje PSA +/- DRE ve 3., 6. a 12. měsíci po léčbě, poté každých 6 měsíců ve 2.–3. roce a následně ročně celoživotně
- biopsie prostaty po kurativní RT by měla být indikována pouze u pacientů indikovaných k salvage terapii
- u asymptomatických pacientů bez biochemického relapsu nejsou indikovány žádné zobrazovací metody

Kastračně senzitivní onemocnění - sledování během androgen-deprivační terapie:

- obecně jsou pacienti sledováni ve 3–6 měsíčních intervalech
- před zahájením a dále dle prvních výsledků: PSA, Hb, kreatinin, jaterní testy, glykemie, testosteron (především v 1. roce a kdykoliv při vzestupu PSA pro potvrzení účinnosti léčby), lipidový profil, +/- DRE
- u všech pacientů by měla být doporučena změna životního stylu (tj. dieta, fyzická zátěž, ukončení kouření apod.)
- pacienti na dlouhodobé ADT terapii by měli být předem vyšetřeni a dále monitorováni se zaměřením na vedlejší účinky ADT (osteoporóza, metabolický syndrom, kardiovaskulární riziko)

NEPLATNÉ

Kastračně rezistentní onemocnění:

- u non-mCRPC monitorace PSA každých 3-6 měsíců, sledování doubling time PSA, zobrazovací metody až dle vývoje PSA či symptomů
- pacienti s mCRPC na systémové léčbě by měli být pravidelně vyšetřováni s cílem ověřit odpověď na léčbu či detekovat progresi

LHRH- agonisté

	dávka (mg)	způsob podání	opakování cyklu
Goserelin (Zoladex Depot)	10,8	Implantát s.c.	á 12 týdnů
Leuprorelin (Eligard)	22,5, resp. 45	s.c.	á 12 týdnů, resp. 24 týdnů
Leuprorelin (Leptoprol)	5	Implantát s.c.	á 12 týdnů
Triptorelin (Diphereline)	3, resp. 11,25	i.m./s.c.	á 4 týdny, resp. á 12 týdnů
Triptorelin (Decapeptyl Depot)	3,75	i.m./s.c.	á 4 týdny

LHRH –antagonisté

Degarelix (Firmagon)	iniciálně 240, poté udržovací dávka 80	s.c.	á 4 týdny

NEPLATNÉ

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-naive 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.*
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 dinase. 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, Fizzazi 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; 369:213-223July 18, 2013DOI: 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.*

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. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, Sartor O, Patel MP, Bahary JP, Zietman AL, Pisansky TM, Zeitzer KL, Lawton CA, Feng FY, Lovett RD, Balogh AG, Souhami L, Rosenthal SA, Kerlin KJ, Dignam JJ, Pugh SL, Sandler HM; NRG Oncology RTOG. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017 Feb 2;376(5):417-428.
22. Karim Fizazi, Namphuong Tran, Luis Enrique Fein, Nobuaki Matsubara at all. On Behalf of the LATITUDE Investigators LATITUDE: A phase III, double-blind, randomized trial of androgen deprivation therapy with abiraterone acetate plus prednisone or placebos in newly diagnosed high-risk metastatic hormone-naive prostate cancer, presented ASCO 2017.
23. Národní radiologické standardy - radiační onkologie, Věstník MZ ČR, částka 2, 26. 1. 2016 (www.srobf.cz).
24. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2018 Dec 1;392(10162):2353-2366.
25. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/xtandi
26. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/erleada
27. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et all. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2465-2474.
28. Asd Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et all. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Apr 12;378(15):1408-1418.

NEPLATNÉ

20. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VARLETE (C62)

Základem léčby je chirurgická léčba, tedy radikální ingvinální 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: AFP ≥ 1000 a ≤ 10,000 µg/ml nebo HCG ≥ 5000 IU/l a ≤ 50,000 IU/l nebo LDH ≥ 1,5× N a ≤ 10× N
nepříznivá prognóza	primárně v mediastinu nebo viscerální metastázy jiné než plicní nebo následující hodnoty markerů jakékoliv z: AFP > 10,000 µg/ml nebo HCG > 50,000 IU/l (10,000 µg/ml) nebo LDH > 10× N

NEPLATNÉ

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 %).

a) Orchiektomie a následné přísné sledování (surveillance) – doporučeno pro nádory pT1–3 bez rizikových faktorů (1).

b) Orchiektomie a adjuvantní chemoterapie (CHT) – 1 (preferováno) nebo 2 cykly CBDCA dle AUC 7 (1).

c) 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.

a) Sledování s kontrolou nádorových markerů a opakováním CT à 2–3 měsíce, při vzestupu markerů nebo nálezu metastáz na zobrazovacích vyšetřeních aktivní léčba (2A).

b) Chemoterapie 3 cykly BEP (2B).

c) 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

a) Orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ipsilaterálních ilických uzlin (30 Gy) (2A).

b) Orchiektomie a kurativní chemoterapie – 3× BEP nebo 4× EP (2A).

20.1.4 Stadium IIB

a) Orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ilických uzlin 36 Gy (2A).

b) 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) progrese 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× VeIP 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× VeIP 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 (preferováno) 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).

NEPLATNÉ

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 odpověd (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 observovat (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).

NEPLATNÉ

Kurativní chemoterapeutické režimy (1. a 2. linie)

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
BEP (1. linie)				
bleomycin	30 mg t.d.	i.v.	1., 8., 15. (2., 9., 16.)	
etoposid	100	i.v.	1.–5.	
cisplatina	20	i.v.	1.–5.	à 3 týdny
EP (1. linie)				
etoposid	100	i.v.	1.–5.	
cisplatina	20	i.v.	1.–5.	à 3 týdny
VIP (1. linie) při kontraindikaci bleomycinu				
etoposid	75	i.v.	1.–5.	
ifosfamid	1200	i.v.	1.–5.	
mesna	1200 s IFO	i.v.	1.–5.	
cisplatina	20	i.v.	1.–5.	à 3 týdny
VeIP (2. linie)				
vinblastin	0,11 mg/kg	i.v.	1., 2.	
ifosfamid	1200	i.v.	1.–5.	
mesna	400 à 8 hod.	i.v.	1.–5.	
cisplatina	20	i.v.	1.–5.	à 3 týdny
TIP (2. linie)				
paklitaxel	175	i.v.	1.	
ifosfamid	1200	i.v.	2.–6.	
mesna	800 s IFO	i.v.	2.–6.	
cisplatina	20	i.v.	2.–6.	à 3 týdny
CBDCA (seminomy st. IA a IB)				
karboplatina	AUC 7 (1–2 série)	i.v.	1.	à 3 týdny

NEPLATNÉ

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, neutrofily < 500 nebo trombocyty < 100 v den předpokládaného zahájení cyklu. Cytopenie není kontraindikací podání bleomycinu den 8. a 15. (event. den 9. a 16.).

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

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Paklitaxel/gemcitabin				
paklitaxel	175	i.v.	1.	
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
GEMOX				
gemcitabin	1000–1250	i.v.	1., 8.	
oxaliplatina	130	i.v.	1.	à 3 týdny
etoposid				
etoposid	50 tot. dávka	p.o.	1.–14.	à 3 týdny (vysoce paliativní)

20.3 Dispenzarizace pacientů po léčbě (follow-up)

Dispenzarizaci provádí onkolog, urolog, případně praktický lékař.

Tabulka 1: *Seminomy I. stádium – aktivní surveillance, po adjuvantní chemoterapii s karboplatinou nebo adjuvantní radioterapii*

Vyšetření	Rok				
	1	**2**	**3**	**4-5**	**6-10**
Klinická kontrola	2x	2x	2x	1x	1x
Nádorové markery	2x	2x	2x	1x	1x
RTG plic	-	-	-	-	-
CT břicha a pánve	2x	2x	1x (36. měsíc)	1x (60. měsíc)	-

Tabulka 2: *Neseminomy I. stádium – aktivní surveillance*

Vyšetření	Rok				
	1	**2**	**3**	**4-5**	**6-10**
Klinická kontrola	4x - 6x*	4x	2x	1-2x	1x
Nádorové markery	4x - 6x*	4x	2x	1-2x	1x
RTG plic	2x	2x	1x*	1x* (60. měsíc)	-
CT břicha a pánve	2x	1x - 2x (18.* a 24. měsíc)	1x (36. měsíc)	1x (60. měsíc)	-

*high-risk pacienti (přítomnost lymfovaskulární invaze)

Tabulka 3: *Neseminomy I. – III. stádium a seminomy II. a III. stádium – po léčbě v kompletní remisi (individuální přístup u pacientů s aktivním onemocněním)*

Vyšetření	Rok				
	1	**2**	**3**	**4-5**	**6-10**
Klinická kontrola	4x	4x	2x	2x	1x
Nádorové markery	4x	4x	2x	2x	1x
RTG plic	1-2x	1x	1x	1x	-
CT břicha a pánve	1-2x	1x (24. měsíc)	1x (36. měsíc)	1x (60. měsíc)	-
CT plic*	1-2x	1x (24. měsíc)	1x (36. měsíc)	1x (60. měsíc)	-

*CT plic provést místo RTG plic v případě plicních metastáz při diagnóze

NEPLATNÉ

UZ scrota provést při nejasném klinickém nálezu nebo symptomech, edukace o samovyšetřování varlete.

Sledovat i možné pozdní následky onkologické léčby – hlavně toxicita kardiovaskulární, dále renální a neurologická po cisplatině, plicní po bleomycinu. Vhodné provádět 1x ročně: KO+diferenciál, biochemie, lipidy, testosteron v séru, pravidelné kontroly TK.

Není shoda ve follow-up schématech (intervaly mezi klinickými kontrolami, nádorovými markery a zobrazovacími metodami). Změna je plně v kompetenci ošetřujícího lékaře dle rizikových faktorů relapsu a klinického průběhu onemocnění.

Hlavní zdroj: EAU guidelines on testicular cancer, verze z r. 2017

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, Bihrle R. Current status of retroperitoneal lymph node dissection and testicular cancer: When to operate. Cancer control 2002;9(4):277-83.*
7. *International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International germ-cell consensus classification: A prognostic factorbased staging system for metastatic germ-cell cancers. J Clin Oncol 1997;15:594-603.*
8. *Oldenburg J et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. Journal of Clinical Oncology 2003;21(17):3310-3317.*
9. *Jones RH, Vasey PA. Part I: Testicular cancer management of early disease. The Lancet Oncology 2003b;4(12): 738-47.*
10. *Toner GC, Motzer RJ. Poor prognosis germ-cell tumors: Current status and future directions. Semin Oncol 1998;25:194-202.*
11. *McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF et al. Ifosfamide + cisplatin regimens as first-line salvage therapy in germ-cell tumors: Response and survival (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1996;14:250.*
12. *Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germcell tumor. J Clin Oncol 1998;16:2500-2504.*
13. *Beyer J, Kramer A, Mandanas R et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ-cell tumors: A multivariate analysis of prognostic factors. J Clin Oncol 1996;14:2638-2645.*
14. *Rick O, Kollmannsberger C, Hartmann JT, et al. The role of high-dose chemotherapy in relapsed germ cell tumors. World J Urol (Germany), Apr 2004;22(1) p25-32.*
15. *Kollmannsberger Ch., Nichols C., Bokemyer C., Recent advances in management of patients with platinum-refractory testicular germ cell tumors, Cancer 2006;106:1217-26.*
16. *Hinton S., Catalano Pj, Einhorn L., Phase II trial of paclitaxel and gemcitabine in refraktory germ cell tumors, J Clin Okol 2001;20:1859-1963.*
17. *Kollmannsberger C., Beyer J., Liersch R et al, Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refraktory 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 patiens with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. Ann Oncol 2004;15:493-497.*
19. *Oliver RT, Mason M, Mead GM et al, Radiotherapy versus single dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma, a randomized trial, Lancet 2005;366:293-300.*
20. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Testicular Cancer v. 1. 2019.*
21. *European Association of Urollogy (EAU), Guidelines on Testicular Cancer 2017.*
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.*

NEPLATNÉ

21. ZHOUBNÝ NOVOTVAR LEDVINY (C64)

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

Základem je léčba chirurgická. Pokud je to možné, pak by u všech T1 tumorů měla být proveden ledvinu šetřící výkon, ve všech ostatních případech je provedena radikální nefrektomie. Retrospektivní studie ukazují klinický přínos lymfadenektomie u vysoce rizikových tumorů. Miniinvazivní přístupy (laparoskopický nebo robotický) mají nižší morbiditu oproti otevřenému přístupu. Onkologické výsledky jsou srovnatelné. Miniinvazivní přístup by měl být preferován vždy, pokud nejsou ohroženy onkologické, funkční nebo perioperační výsledky. U nádorů malého objemu (small renal mass) u pacientů s kratší předpokládanou dobou života je možné sledování nebo miniinvazivní postupy, např. RFA. Biopsie nádoru není indikována, pokud její výsledek neovlivní další postup.
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 neztišitelné krvácení.
- Cytoredukční nefrektomii jako zahájení léčby indikujeme individuálně v závislosti na celkovém stavu pacienta a rozsahu onemocnění. Dle prospektivní studie (CARMENA) bylo prokázáno, že podání samotného multikinázové inhibitoru (sunitinib) nebylo inferiorní ve srovnání s nefrektomií a následným podáním sunitinibu. V této studii však byli pacienti ve střední nebo špatné prognostické skupině dle MSKCC. Navíc 17% pacientů v rameni se samotným sunitinibem prodělalo následně nefrektomii a v rameni s nefrektomií a následným sunitinibem opět 17% pacientů nedostalo sunitinib, všichni tito pacienti však byli zařazeni do analýzy celkového přežití (primární cíl studie). Z uvedeného vyplývá určitá opatrnost při hodnocení závěrů této studie. Naopak bylo prokázáno prodloužené přežití po cytoredukční nefrektomii před systémovou imunoterapií cytokiny u pacientů: s operabilním nádorem, při limitovaném rozsahu onemocnění (nefrektomie odstraní >75 % celkového objemu tumoru), bez mozkových a jaterních metastáz, v dobrém celkovém stavu (ECOG 0-1), při absenci duktálního karcinomu nebo sarkomatoidního tumoru. Indikace cytoredukční nefrektomie by měla být přísně individuální, lze ji zvážit u pacientů v dobrém výkonnostním stavu (ECOG 0 či maximálně 1) a bez masivního metastatického postižení.
- Chirurgická léčba metastáz je doporučena pouze v případě možnosti jejich kompletního odstranění a zvážení přínosu vs. operační zátěže.

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 nebo dle IMDC (Heng a kol. 2009) – tabulka 2, pro léčbu temsirolimem pak tzv. modifikovaná MSKCC kritéria (Hudes a kol. 2007) – tabulka 3. Pokud pacient patří do skupiny se střední prognózou dle skórovacího systému MSKCC z roku 2002 nebo dle IMDC z roku 2009 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.

Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanovené SÚKL* *(úhrada může být vázána jen na MSKCC kritéria)***.

NEPLATNÉ

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 mmo/l,
• Karnofsky index ≤ 70 %,
• interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby.

Dobrá prognóza

Tabulka 2: *Skórovací systém dle IMDC z roku 2009: platí pro léčbu TKI a bevacizumab*

• hemoglobin < dolní hranice normy,
• korigované sérové kalcium > 2,5 mmo/l,
• Karnofsky index ≤ 70 %,
• interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby,
• neutrofile nad horní limit normy,
• tromobocytoza nad horní limit normy.

Dobrá prognóza: žádný faktor
Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory
Špatná prognóza: 3 a více faktorů

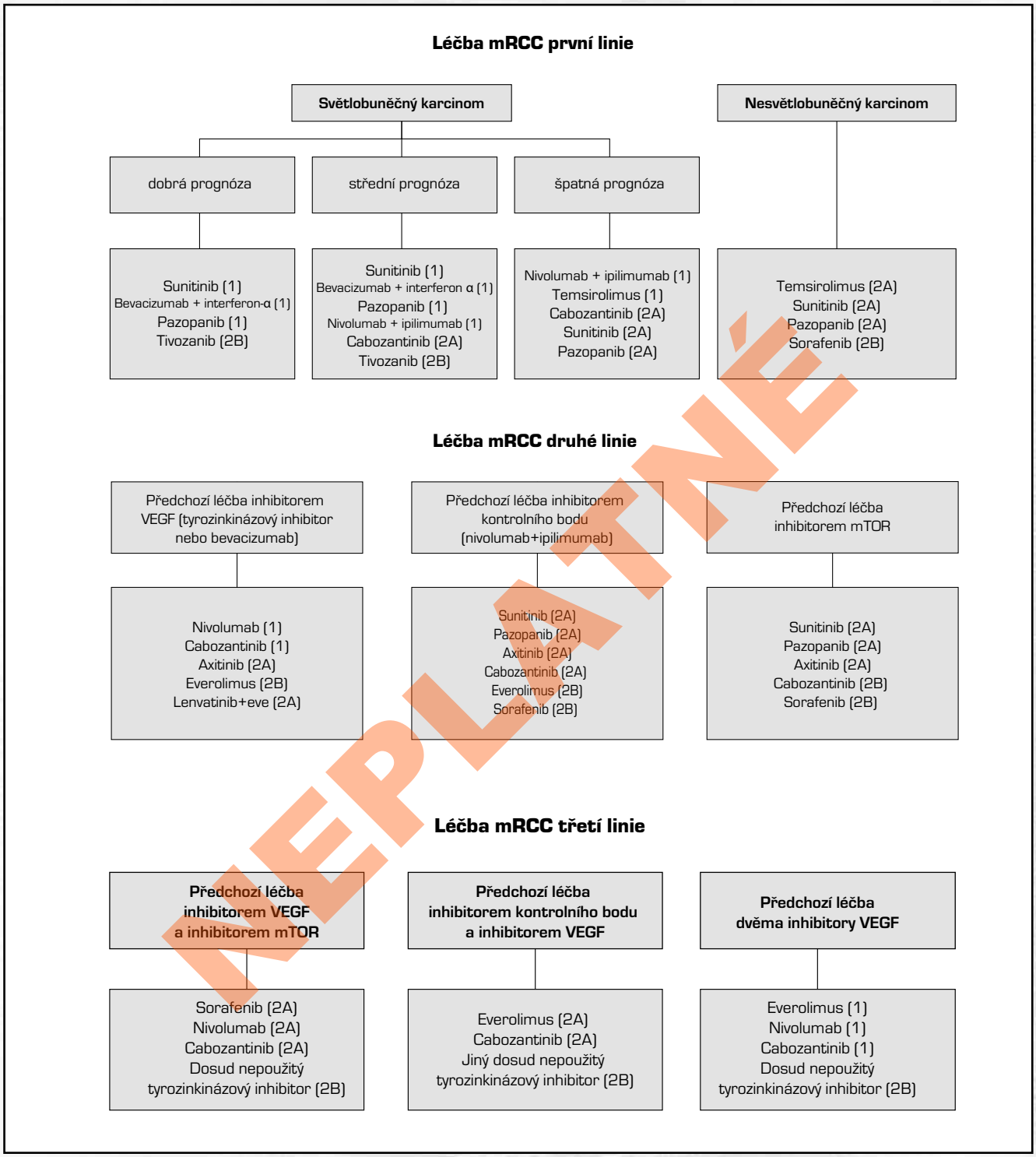
Tabulka 3: *Skórovací systém pro temsirolimus (Hudes a kol. 2007)*

• LDH>1,5 násobek horní hranice normy,
• hemoglobin < dolní hranice normy,
• korigované sérové kalcium > 2,5 mmo/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

NEPLATNÉ

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



NEPLATNÉ

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

Komentář k léčebným schématům

- **Uvedená doporučení jsou založená na nejnovějších medicínských poznatcích a nemusí se vždy shodovat s pravidly úhrady léku od plátce péče.**
- U nemocných s mRCC by mělo být vždy preferenčně zvažováno zařazení do klinické studie.
- 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.
- 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 přičlenit 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 progrese
sorafenib	400 mg (800 mg denně) p.o.	2× denně	kontinuálně do progrese
temsirolimus	25 mg i.v. infuze		1× týdně do progrese
bevacizumab interferon-alfa	10 mg/kg i.v. infuze 9 MIU s.c.	1., 15.	do progrese 3× týdně
everolimus	10 mg p.o.		kontinuálně do progrese
pazopanib	800 mg p.o.		kontinuálně do progrese
axitinib	5 mg p. o. (dle tolerance navýšení na 10 mg)	2× denně	kontinuálně do progrese
cabozantinib	60 mg p.o.		kontinuálně do progrese
tivozanib	1,5 mg (1340 ug) p.o.	1.–21.	à 4 týdny
lenvatinib a everolimus	18 mg a 5 mg p.o.		kontinuálně do progrese

Vhodné zařazení do klinických studií ve všech liniích léčby.

NEPLATNÉ

21.2.3 Možnosti imunoterapie

Možnosti imunoterapie:

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
Nivolumab	240 mg TD nebo 480 mg TD		240 mg á 2 týdny 480 mg á 4 týdny do progrese či toxicity, celková doba podání není známa*
INF alfa	5–10 MIU s.c.		do progrese onemocnění nebo toxicity 3× týdně
Nivolumab	3 mg/kg		první 4 cykly á 3 týdny poté á 2 týdny do progrese nebo toxicity*
ipilimumab	1 mg/kg		á 3 týdny 4 cykly

**Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanovené SUKL.*

NEPLATNÉ

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.
21. Motzer R.J; Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib Versus Sorafenib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results From a Phase III Trial. Journal of Clinical Oncology. Volume 31. 2013: 30:3791.
22. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. The Lancet Oncology , Volume 16 , Issue 15 , 1473-1482.
23. Heng DY, Xie W, Regan MM, et a l. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol. 2009 Dec 1;27(34):5794-9.
24. Méjean A, Ravaud A1, Thezenas S1, Colas S, et a l. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Aug 2;379(5):417-427.

25. Choueiri TK, Hessel C2, Halabi S3, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer. 2018 May;94:115-125.
26. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Apr 5;378(14):1277-1290.

Renální karcinom-follow-up

Zobrazovací vyšetření a laboratorní vyšetření jsou indikovány dle úvahy lékaře na základě klinického vyšetření. Kontroly a vyšetření se pak u pacientů s RCC zaměřují na pooperační komplikace, renální funkce (kontroly GFR, biochemie, krevní obraz, moč+sed), lokální a kontralaterální rekurence a vzdálené metastázy. Doba sledování není jasná, všeobecné doporučení je minimálně 5 let po operaci (pozdní relapsy i low- risk tumorů nejsou vyloučené). Základním vyšetření je CT vyšetření břicha a pánve (možno též zvážit i MRI pro snížení radiační zátěže), CT hrudníku. CT hrudníku může být později nahrazeno RTG plic. UZ břicha a pánve se doporučuje u pacientů s nízkým rizikem- viz níže uvedená tabulka. Kostní skan a CT/PET vyšetření se provádí jen v indikovaných případech.

U pacientů s RCC provádíme skórování rizika rekurence dle nomogramů, následně dle stupně rizika se stanovuje frekvence kontrol a vyšetření, nejčastěji užíváme nomogramy: UISS či SSIGN. Níže je uvedená tabulka UISS, lze použíti on-line kalkulátory:
https://www.mdcalc.com/ucla-integrated-staging-system-uiss-renal-cell-carcinoma-rcc
https://www.mdcalc.com/ssign-score-renal-cell-carcinoma-rcc

Stanovení míry rizika dle UISS (University of California Los Angeles Integrated Staging System):

Pacienti		Prognostické skupiny			
		T stádium	Grade dle Fuhrmanové	ECOG status	5-ti leté nádorově spec. přežití (%)
Lokalizované onemocnění (N0, M0)	Nízké riziko	1	1–2	0	91.1
	Střední riziko	1	1–2	1 nebo více	80.4
		1	3–4	Jakýkoliv	
		2	Jakýkoliv	Jakýkoliv	
		3	1	Jakýkoliv	
		3	2–4	Jakýkoliv	
	Vysoké riziko	3	2–4	1 nebo více	54.7
		4	Jakýkoliv	Jakýkoliv	
Metastatické onemocnění	Nízké riziko	N_1M_0	Jakýkoliv	Jakýkoliv	32
		N_2M_0/M_1	1–2	0	
	Střední riziko	N_2M_0/M_1	1–2	1 nebo více	19.5
			3	0, 1 nebo více	
			4	0	
	Vysoké riziko	N_2M_0/M_1	4	1 nebo více	0

Frekvence vyšetření a zobrazovacích metod dle míry rizika:

Míra rizika	Léčba	Sledování						
		6 m	1 rok	2 roky	3 roky	4 roky	5 let	> 5 let
Nízké	RN/PN pouze	US	CT	US	CT	US	CT	Možno ukončit
Střední	RN/PN/ kryo/RFA	CT	CT	CT	US	CT	CT	CT jednou za dva roky
Vysoké	RN/PN/ kryo/RFA	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT jednou za dva roky

Kryo=kryoterapie; CT vyšetření- břicha a pánve a plic (možno zvážit i MRI), PN=parciální nefrektomie; RFA=radiofrekvenční ablace; RN=radikální nefrektomie; US=UZ břicha, ledvina a lůžka po operaci

NEPLATNÉ

Literatura

1. *Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2002 Dec 1;20(23):4559-66.*
2. *Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. J Urol. 2002 Dec;168(6):2395-400 .*

NEPLATNÉ

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.
Opakovaná resekce (re-TUR) je doporučena v případě pochybností o úplnosti první resekce, u všech T1 tumorů a v případě absence svaloviny detruzoru v resekátu (neplatí pro TaLG/G1 a primární CIS).

22.1.2

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

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

K výpočtu konkrétního rizika recidivy, respektive progrese 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 - viz follow-up.

Konkrétní postup:

- U pacientů s nízce rizikovými tumory (primární, solitární TaG1 menší než 3 cm) pouze kontroly.
- U pacientů se středně rizikovými tumory (všechny mimo nízce a vysocerizikových tumorů) další intravezikální chemoterapie** nebo intravezikální imunoterapie BCG vakcínou*.
- U pacientů s vysoce rizikovými tumory (mnohočetné a zároveň recidivující a zároveň > 3cm velké TaG1-2/LG tumory, všechny T1, všechny G3/HG, CIS) intravezikální imunoterapie BCG vakcínou*. V případě selhání léčby BCG vakcínou je indikována cystektomie.

Používaná cytostatika:
mitomycin-C, epirubicin
**Schéma (liší se dle použitého cytostatika): např. u mitomycinu-C se jedná většinou o 4 instilace v týdenních intervalech, další á 4 týdny 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. Po třech nebo šesti měsících léčby je možné provést vícečetnou biopsii měchýře k ověření efektu instilací. V případě selhání léčby BCG vakcínou je indikována cystektomie.

NEPLATNÉ

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. Po třech nebo šesti měsících léčby je možné provést vícečetnou biopsii měchýře k ověření efektu instilací. V případě selhání léčby BCG vakcínou je indikována cystektomie.

** BCG vakcína je v současné době dostupná v ČR, je však nutné žádat revizního lékaře (v případě, že není dostupný SLP).*

22.3 Stadium II a III

Staging a radikální léčbu provádí urolog. Indikace k radikální léčbě by měla být na základě rozhodnutí multidisciplinárního týmu.

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

Možnosti neoadjuvantní a adjuvantní systémové léčby:
Neoadjuvantní systémová chemoterapie s cisplatinou v případě T2-T4a N0M0 tumorů před cystektomií s cílem eradikace potenciálních mikrometastáz, respektive dosažení downstagingu (úroveň důkazů 1). Pouze s cisplatinou kombinované neoadjuvantní režimy prokázaly prodloužení přežití. 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 cisplatiny na dva dny (35 mg/m²-den 1 a 2, či den 1 a 8; úroveň důkazů 2B). Perioperativní chemoterapie s karboplatinou není v této indikaci doporučena. MVAC v klasickém dávkování není v neoadjuvanci doporučen pro vyšší toxicitu ve srovnání s režimy ddMVAC a gemcitabin/DDP.
Adjuvantní systémová chemoterapie je zvažována po cystektomii u lokálně pokročilých nádorů (pT3, pT4) a při průkazu lymfovaskulární invaze u pacientů, kteří nedostali neoadjuvantní chemoterapii.

Používaná cytostatika:
metotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina, gemcitabin.

Použité režimy:
gemcitabin/DDP, ddMVAC

Režimy neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
ddMVAC			
metotrexát	30	1.	
vinblastin	3	2.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	à 14 dnů
			3–4 cykly
Nutná primární profylaxe růstovými faktory po každém cyklu CHT (např. filgrastim 48 MIU s.c. den 4–10)			
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8., 15.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	à 4 týdny
			3–4 cykly

NEPLATNÉ

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	à 3 týdny 3–4 cykly

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

Záchovné režimy:
Vhodné jen pro pacienty neschopné cystektomie nebo cystektomii odmítající. Podmínkou je provedení maximální TUR resekce nádoru (případně ve více dobách).
Příklad režimu chemoradioterapie: DDP 100mg/m² 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. Radioterapie u inoperabilních nádorů či u pacientů neschopných radikální operace, event. v kombinaci se systémovou chemoterapií dle celkového stavu pacienta.

22.4.2 Generalizované nádory TxNxM1

Paliativní systémová chemoterapie dle celkového stavu pacienta. Možno též zvážit imunoterapii checkpoint inhibitory (atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab)**.
Prognóza je horší u nemocných ve špatném celkovém stavu (Karnofsky PS <80 %) a s viscerálními metastázami.

Používaná chemoterapie:
metotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina, karboplatina, gemcitabin, paklitaxel, vinflunin*.

Použité režimy:
Preferovanými režimy jsou DDP/gemcitabin a ddMVAC (úroveň důkazů 1). Klasické schéma MVAC je pro svoji toxicitu považováno v první linii léčby za obsolentní. Po vyčerpání efektu první linie má data ze studie fáze III pouze vinflunin (úroveň důkazů 1). Z jiných studií vyplývá, že vinflunin byl efektivní i u pacientů s předchozí neoadjuvantní či adjuvantní chemoterapií (level 2B**). Monoterapie nebo režimy s taxány či karboplatinou jsou také možnou alternativou (úroveň důkazů 2A).

Checkpoint inhibitory (**):
Atezolizumab
V monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem po předchozí chemoterapii obsahující platinu nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou.

Nivolumab
V monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých po selhání předcházející léčby zahrnující platinové deriváty.

NEPLATNÉ

Pembrolizumab
V monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu a u pacientů, u kterých není chemoterapie obsahující platinu vhodná.

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny kontraindikace k podání cisplatiny (cisplatina „unfit pacienti") – stačí splnění jednoho parametru. Kromě níže uvedených se uplatňují obecné kontraindikace chemoterapie (ECOG ≥ 3, závažné komorbidity zásadně ovlivňující přežití nebo orgánové funkce, dále aktivní závažná infekce, nesouhlas a nespolupráce pacienta).

ECOG PS ≥ 2
Clearence kreatininu <60ml/min
Neuropatie stupně ≥ 2
Srdeční selhání stupně III a více
Audiometrická ztráta sluchu stupně ≥ 2

Režimy 1. linie – indikovaná paliativní chemoterapie

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
ddMVAC			
metotrexát	30	1.	
vinblastin	3	2.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	à 14 dnů 3–4 cykly
Nutná primární profylaxe růstovými faktory po každém cyklu CHT (např. filgrastim 48 MIU s.c. den 4–10)			
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8., 15.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	à 4 týdny
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1200	1., 8., 15.	
DDP	75	1.	à 4 týdny
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	à 3 týdny
gemcitabin/karboplatina			
gemcitabin	1000	1., 8.	
CBDCA	AUC 5–6	1.	za 4 hod. po aplikaci gemcitabinu à 3 týdny
paklitaxel/gemcitabin			
paklitaxel	180–200 mg	1.	
gemzar	1000 mg	1., 8., 15.	jednou 21–28 dnů

*Při kontraindikaci DDP je možno použít CBDCA. Je nutno si uvědomit, že CBDCA má nižší účinnost. Taktéž je možné zvážit u těchto pacientů podání atezolizumabu či pembrolizumabu **.*

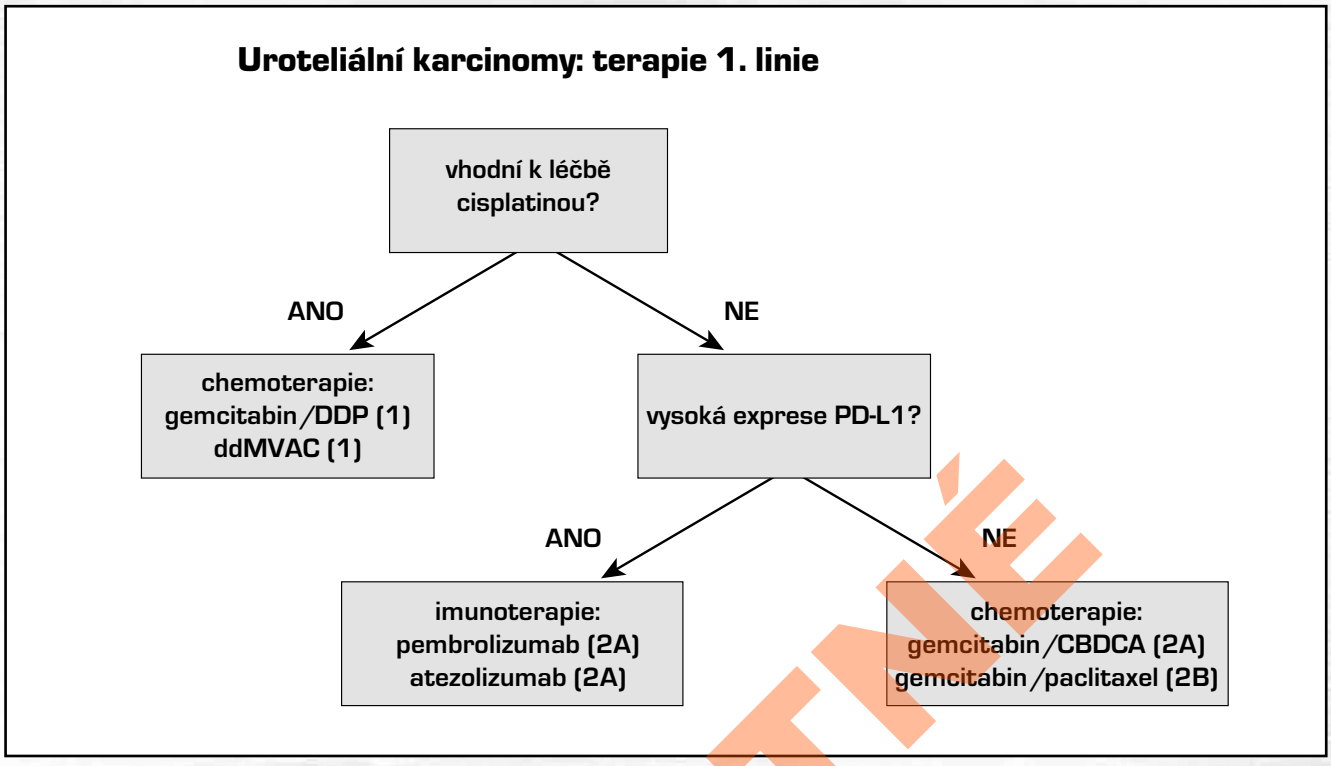
NEPLATNÉ

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
Režimy 2. a vyšší linie – paliativní chemoterapie dle individuálního přístupu			
	dávka (mg/m²)	**den aplikace**	**opakování cyklu**
gemcitabin monoterapie			
gemcitabin	1000–1200	1., 8., 15.	à 4 týdny
vinflunin monoterapie			
vinflunin	280–320	1. 20 min.	à 3 týdny
paklitaxel			
paklitaxel	175-200	1. ve 3 hodinové infuzi	
přešetření po 3 cyklech, pokud PD, pak ukončit			
MVAC			
metotrexát	30	1.,15.,22.	
vinblastin	3	1.,15.,22.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	á 4- 5 týdnů
MVAC - tento režim možno použít v modifikaci u silně předléčených pacientů ve velmi dobrém klinickém stavu.			
Atezolizumab	1200 mg	i.v.	à 3 týdny
Nivolumab	240 mg TD	i.v.	à 2 týdny
Pembrolizumab	200 mg	i.v.	à 3 týdny

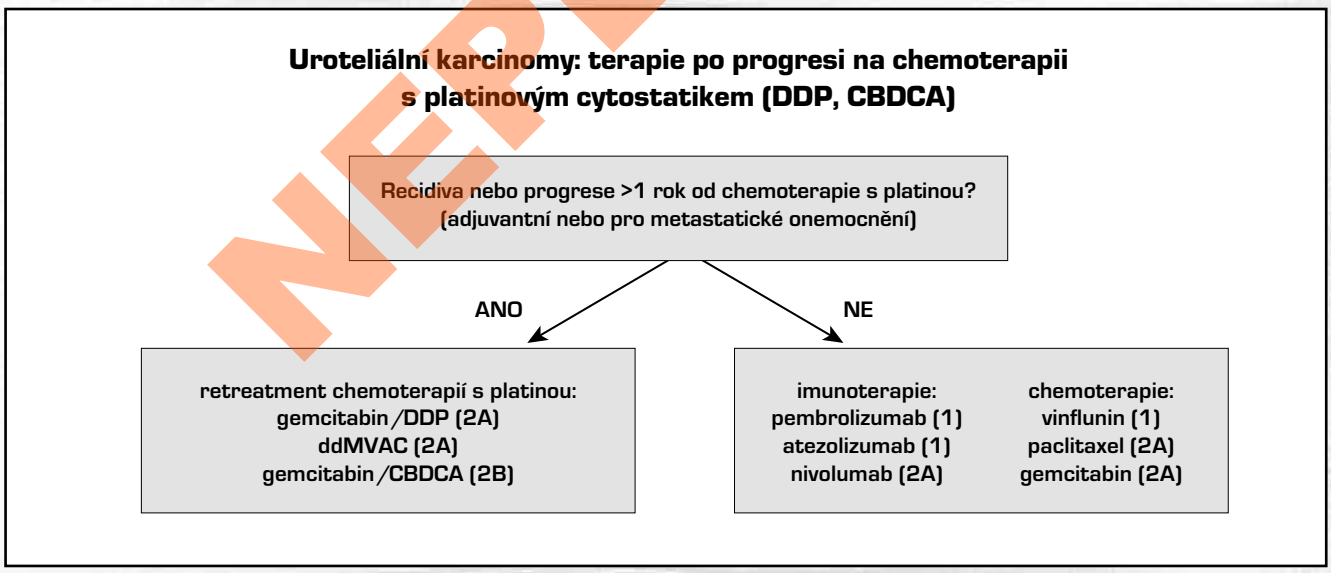
Indikační omezení úhrady Javloru dle SÚKL:
Vinflunin je hrazen v monoterapii léčby dospělých pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem přechodného epitelu močového ústrojí stádia TxN1-3M0 nebo TxNxM1 po selhání předchozích režimů léčby, obsahujících platinu u pacientů, kteří současně a) mají 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 progrese základního onemocnění.

O úhradě přípravků ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2019 rozhodnuto.

NEPLATNÉ



Poznámky: *Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanovené SÚKL. Stanovení exprese PD-L1 bylo v každé studii pro daný checkpoint inhibitor prováděno jinou diagnostickou metodou. Z toho vyplývá, že se liší i cut-off vysoké exprese PD-L1, což je nutné zvážit při indikaci konkrétního checkpoint inhibitoru. Léčba imunoterapií probíhá do ověřené progrese onemocnění (možnost pseudoprogrese).*



NEPLATNÉ

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.
7. Gartrell BA, He T, Sharma J, et al. Update of systemic immunotherapy for advanced urothelial carcinoma. Urol Oncol. 2017 Dec;35(12):678-686.
8. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2017 Jan 7;389(10064):67-76.
9. Bellmunt J,de Wit R,Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2017; 376:1015-1026
10. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Mar;18(3):312-322.
11. Addeo R, Caraglia M, Bellini S, et al. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mytomicin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. J Clin Oncol. 2010 Feb 1;28(4):543-8.
12. Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 May 8;319(18):1880-1888.
13. Meluch AA, Greco FA, Burris HA 3rd, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. J Clin Oncol. 2001 Jun 15;19(12):3018-24.

Follow up karcinom močového měchýře

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být zaměřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby. O indikaci jednotlivých vyšetření rozhoduje ošetřující lékař, který provádí dispenzarizaci.

A. Neinvazivní tumor močového měchýře

Základním vyšetřením je cystoskopie a cytologie moči. Četnost návštěv se liší podle rizikové skupiny (viz 22.1.3.)
V případě nízkého rizika kontroly za tři a devět měsíců po TUR a poté ročně po dobu nejméně pěti let. V případě vysokého rizika kontroly á 3 měsíce první dva roky, poté á 6 měsíců do pěti let od TUR a poté ročně dlouhodobě. Kontroly u středního rizika jsou plánovány individuálně mezi výše uvedenými rizikovými skupinami.
Zobrazovací metody: u tumorů vysokého rizika IVU nebo CT-IVU (nebo jiná zobrazovací metoda dle renálních funkcí) jednou ročně dlouhodobě

B. Invazivní tumor močového měchýře po radikální cystektomii

Dispenzarizace je prováděna ve spolupráci urologa , onkologa, event. praktického lékaře. Součástí sledování jsou laboratorní vyšetření (renální funkce, cytologie moči, močový sediment, jaterní enzymy, elektrolyty, krevní obraz, krevní plyny) prováděny v intervalu 3–6 měsíců po dobu dvou let a poté jednou ročně dlouhodobě.
Zobrazovací metody (CT hrudníku, břicha a malé pánve s vylučovací fází, UZ břicha a pánve) by měla být indikována na základě rizika možné rekurence onemocnění v intervalu á 6 měsíců po dobu 3 let a poté á 1 rok dlouhodobě.

V případě sledování pacientů po parciální cystektomii vhodné provádět kontrolní pravidelné cystoskopie a cytologické vyšetření moči.

Další sledování se provádí dle klinického projevu možného relapsu a stupně rizika rekurence onemocnění. Dispenzarizace po 5 letech je možná ve spolupráci s praktickými lékaři.

C. Invazivní tumor močového měchýře po záchovné terapii

Dispenzarizace prováděna ve spolupráci onkologa, urologa a event. praktického lékaře. Laboratorní a zobrazovací vyšetření jsou prováděny v podobně jako u pacientů po cystektomii (nemusí být kontrolovány krevní plyny). Dalším vyšetřením v průběhu sledování je pravidelná cystoskopie, cytologie moči a ke zvážení restagingová TUR po ukončení radioterapie. Kontroly by malý být prováděny v intervalu 3–6 měsíců po dobu 2 let a následně v intervalu 6–12 měsíců dlouhodobě. Dispenzarizace po 5 letech je možná ve spolupráci s praktickými lékaři.

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 ≥ 40, KPS < 70 %, nádor ≥ 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 (6× PCV) po proběhlé radioterapii je podložena výsledky studie RTOG 9802 (pacienti po neradikální resekci a/nebo věk ≥ 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 ≥ 80%).

Low-risk skupina

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

High-risk skupina

- adjuvantní radioterapie + chemoterapie (6× PCV), preference u oligodendrogliomů (1),
- adjuvantní radioterapie (2A),
- sledování (2A)*,
- konkomitantni chemoradioterapie a adjuvantni chemoterapie s temozolomidem (Stuppův režim) (2B)**,
- adjuvantní chemoterapie (temozolomid) (2B).

**Sledování jen u pacienta neurologicky stabilního nebo asymptomatického.*
***možnost u IDH-wt difuzního astrocytomu s metylací MGMT.*

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).

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).

NEPLATNÉ

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

23.2.1 Adjuvantní léčba

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

- radioterapie + (neo)adjuvantní chemoterapie s PCV (1),
- konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie stemozolomidem) (2A),
- radioterapie (KI < 60 %) (2A).

Režim PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin) – možno zvážit 4× před nebo 6× po radioterapii u anaplastických oligodendrogliomů s přítomnou kodelecí 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 astrocytom

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

** 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. Zatím jsou k dispozici pouze data potvrzující význam adjuvantní chemoterapie (12 cyklů TMZ) po ukončení radioterapie. Vliv konkomitantní chemoterapie je nejasný, data ještě nebyla publikována.*

23.2.1.3 Glioblastoma multiforme

- konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s temozolomidem (Stuppův režim) (1),
- konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s temozolomidem (Stuppův režim) + TTF* (1),
- hypofrakcionovaná radioterapie s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem u pacientů > 65 let (1), (při předpokladu obtížného zvládání dlouhého šestitýdenního Stuppova režimu)
- 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).

** Léčbu s TTF (Tumor Treating Fields – systém Optune) v kombinaci s adjuvantní chemoterapií s temozolomidem lze zvážit u dospělých pacientů s nově diagnostikovaným supratentoriálním glioblastomem, kteří jsou po provedené konkomitantní chemoradioterapii bez známek progrese nebo recidivy nádoru. Léčba s TTF probíhá do progrese onemocnění. O úhradě léčby s TTF ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2019 rozhodnuto.*

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

23.2.2 Léčba recidivy/progrese

Vyčerpat možnosti chirurgie a radioterapie. Individuálně po resekci recidivy glioblastomu zvážit pooperační konkomitantní chemoradioterapii následovanou samotnou chemoterapií (3).

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),

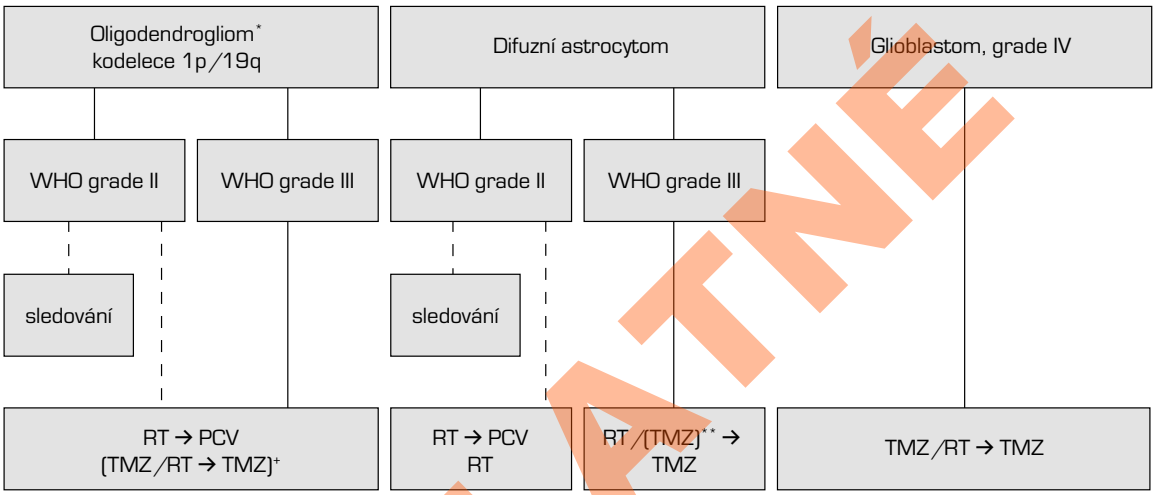
NEPLATNÉ

– 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 - kodelece 1p/19q, mutace IDH, mutace ATRX, metylace promotoru genu pro MGMT. U intrakraniálního supratentoriálního ependymomu (G2/3) vyšetřovat RELA fúzní gen (prognostický faktor).*

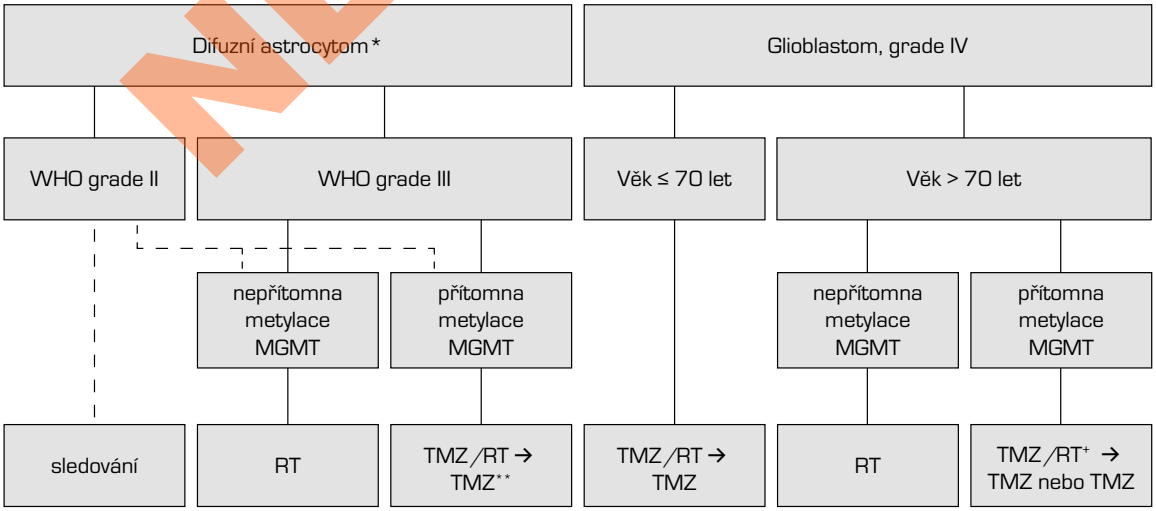
Léčebný algoritmus gliálních nádorů mozku (dle molekulárních markerů)

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).
\+ 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.

NEPLATNÉ

Adjuvantní chemoterapeutické režimy

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
PCV (RTOG 9402)				
prokarbazin	75	p.o.	8.–21.	
CCNU – lomustin	130	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	à 6 týdnů, 4 cykly před radioterapií
PCV (EORTC 26951, RTOG 9802)				
prokarbazin	60	p.o.	8.–21.	
CCNU – lomustin	110	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	à 6 týdnů(EORTC 26951), à 8 týdnů (RTOG 9802) 6 cyklů po radioterapii
Temozolomid s konkomitantní RT a následnou aplikací temozolomidu (glioblastoma multiforme)				
temozolomid	75	p.o.	1.–42. (po celou dobu RT, včetně víkendů) pauza 4 týdny, poté	
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	à 4 týdny, 6 cyklů
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) pauza 4 týdny, poté	
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	à 4 týdny, max. 12 cyklů
Temozolomid (po samostatné RT a/nebo operaci)				
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	à 4 týdny, max. 12 cyklů
Temozolomid (EORTC 22033, low-grade gliomy)				
temozolomid	75	p.o.	1.–21.	à 4 týdny max. 12 cyklů
Paliativní chemoterapeutické režimy				
PCV				
prokarbazin	60	p.o.	8.–21.	
CCNU – lomustin	110	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	à 6–8 týdnů 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
CCNU v monoterapii				
CCNU–lomustin	110	p.o.	1.	à 6–8 týdnů 4–6 cyklů dle efektu a tolerance

NEPLATNÉ

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

NEPLATNÉ

23.3 Ependymomy

Možno zvážit paliativní chemoterapii na basi 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 cm², bez metastáz v páteřním kanálu na MR, cytologicky negativní mozkomíšní mok, absence vzdálené diseminace) je indikována pooperační radioterapie kraniospinální osy nebo konkomitantní chemoradioterapie kraniospinální osy s následnou chemoterapií.

U skupiny **s vysokým rizikem rekurence** (neresekabilní nebo reziduální nádor >1,5 cm² 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 konkomitantní chemoradioterapie 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/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
vinkristin konkomitantně s RT a následným režimem s DDP/CCNU/VCR				
vinkristin	1,5 (max. 2 mg)	i.v.	1., 8., 15. 22., 29., 36.	konkomitantně s radioterapií
pauza 6 týdnů, následně				
cisplatina	75	i.v.	2.	
CCNU – lomustin	75	p.o.	1.	à 6 týdnů max 8 cyklů
vinkristin	1,5 (max. 2 mg)	i.v.	2., 8., 15.	
DEC režim				
cisplatina	25	i.v.	1.–4.	
etoposid	40	i.v.	1.–4.	
± cyklofosfamid	1000	i.v.	4.	cyklus à 4 týdny max. 8 cyklů

**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.*

23.6 Dispenzarizace pacientů po léčbě (follow-up)

Dispenzarizaci provádí radiační a klinický onkolog, neurochirurg, případně praktický lékař. Klinické kontroly probíhají ve spolupráci s neurologem (EEG vyš., antiepileptická léčba).

Histologický typ	Klinické kontroly	MR mozku
Low grade gliomy (grade 1 a 2)	á 3–6 měsíců po 5 let, poté 1x ročně	á 3-6 měsíců po 5 let, poté 1x ročně
High grade gliomy (grade 3 a 4)	á 3–4 měsíce po 3 roky, poté á 6 měsíců do 5. roku, poté 1x ročně	á 3-4 měsíce po 3 roky, poté á 6 měsíců do 5. roku, poté 1x ročně První MR vyšetření za 1–2 měsíce po ukončení radioterapie
Ependymomy	á 3–4 měsíce po 2 roky, poté á 6 měsíců do 5. roku, poté 1x ročně	á 3–4 měsíce 1. rok, poté á 4–6 měsíců 2. rok, poté á 6–12 měsíců do 5. roku, poté 1x ročně (+ MR vyš. páteřního kanálu, pokud byl vstupně postižen)
Meduloblastomy dospělých a supratentoriální PNET	á 3 měsíce po 2 roky, poté á 6 měsíců do 5. roku, poté 1x ročně	á 3 měsíce po 2 roky, poté á 6 měsíců do 5. roku, poté 1x ročně (+ MR vyš. páteřního kanálu, pokud byl vstupně postižen)

NEPLATNÉ

Laboratorní vyšetření:

- standardně jen při chemoterapii
- při kortikoterapii glykémie a kalémie
- při antiepileptické terapii dle indikace hladina antiepileptik v séru, dále KO+dif., jaterní testy.

Zdroj: ESMO guidelines 2014, NCCN guidelines v 2.2018, EANO guidelines 2017.

Změna je plně v kompetenci ošetřujícího lékaře!!!

NEPLATNÉ

Literatura:

1. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers, Version 2.2018*
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 medicinae, 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).*
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.*
28. *Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017; 318(23): 2306-2316.*
29. *van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. Lancet. 2017; 390(10103): 1645-1653.*
30. *Lakomý R, Kazda T, Šlampa P. Gliomy. Současná diagnostika a léčba. 2. vydání. Maxdorf Jessenius, 2018.*

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 thyreotropinem alfa, která vede ke snížení výskytu lokoregionálních relapsů a zlepšuje celkové přežití.
Po operaci je nutná terapie hormony štítné žlázy v tzv. supresních dávkách, jejíž délka závisí na stratifikaci rizika tumoru vstupně a také po léčbě.

24.1.1 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.
V léčbě 1. a 2. linie je nutno na prvním místě zvažovat léčbu TKI.

24.1.2 Zevní radioterapie je indikována u tumorů neakumulujících radiojód jako

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

24.1.3 Lokoregionální relaps/metastatické onemocnění

Vždy je nutno zvážit kombinaci chirurgické léčby a terapii 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 – lenvatinib, sorafenib (viz níže).

NEPLATNÉ

24.2 Medulární karcinom štítné žlázy

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 progrese onemocnění.
Po operaci je nutná celoživotní substituční terapie hormony štítné žlázy.

24.2.1 Chemoterapie

Neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie není indikována. Paliativní chemoterapie má velmi omezenou účinnost, lze podat dacarbazin. V 1. 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 – vandetanib, cabozantinib (viz níže),
- paliativní chemoterapie - dacarbazin

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 na bázi antracyklinů, taxanů nebo platinových derivátů. 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.

NEPLATNÉ

24.4 Léčebná schémata u lokálně pokročilého a metastatického onemocnění

24.4.1 Cílená léčba

24.4.1.1 Lenvatinib

Lenvatinib je multikinázový inhibitor (VEGFR, FGFR, PDGFR, RET, KIT), který je indikován k léčbě diferencovaného karcinomu štítné žlázy (2A). V registrační studii SELECT bylo dosaženo významné prodloužení doby do progrese onemocnění oproti placebu (19 měsíců oproti 3,6 měsícům). Míra odpovědi na léčbu lenvatinibem činila 65 %.

Indikace dle SPC

Lenvatinib je hrazen v léčbě dospělých pacientů dosud neléčených pro karcinom štítné žlázy inhibitorem tyrozinkináz nebo léčených jedním předchozím léčebným režimem obsahujícím inhibitor tyrozinkináz. Pacienti musejí splňovat všechny tyto podmínky: stav výkonnosti dle ECOG 0-1, diagnóza progresivního, lokálně pokročilého nebo metastazujícího diferencovaného karcinomu štítné žlázy (papilární/folikulární/z Hürthleho buněk), který je rezistentní na léčbu radiojódem

a u kterého není možné nebo vhodné použití alternativní lokoregionální terapeutické alternativy (zevní radioterapie, embolizace, intraluminální radiofrekvenční termoablace). Terapie je hrazena do progrese onemocnění. Rezistence na radiojód (RAI) je definována následovně: léze bez vychytávání jodu na RAI snímku nebo progrese po RAI léčbě během 12 měsíců po podání terapie RAI nebo podaná kumulativní dávka RAI větší nebo rovna 22,2 GBq.

Léčba je možná jako 1. nebo 2. linie u pacientů předléčených jiným tyrozinkinázovým inhibitorem – v registrační studii vykazovali i tito pacienti léčebný benefit (doba do progrese 15,1 měsíců).

24.4.1.2 Sorafenib

Sorafenib je dalším multikinázovým inhibitorem pro léčbu diferencovaného karcinomu štítné žlázy (VEGF, PDGF, RET, RAF) (2A). V registrační studii DECISION prokázal signifikantní prodloužení doby do progrese onemocnění oproti placebu (10,8 měsíců oproti 5,8 měsícům).

Indikace dle SPC

Sorafenib je indikován v léčbě dospělých pacientů dosud neléčených pro karcinom štítné žlázy cílenou terapií, thalidomidem nebo chemoterapií o stavu výkonnosti dle ECOG 0-1 s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným (papilární/folikulární/z Hürthleho buněk) karcinomem štítné žlázy, který je rezistentní na léčbu radiojodem a u kterého není možné nebo vhodné použití alternativní lokoregionální terapeutické alternativy (zevní radioterapii, embolizaci, intraluminální radiofrekvenční termoablaci). Rezistence na radiojód (RAI) je definována následovně: léze bez vychytávání jodu na RAI snímku nebo kumulativní dávka RAI je větší nebo rovna 22,2 GBq nebo progrese po RAI léčbě během 16 měsíců od zařazení nebo po dvou léčbách pomocí RAI s odstupem 16 měsíců.

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.*

Volbu konkrétního TKI je nutno zvažovat individuálně, s ohledem na očekávanou terapeutickou odpověď a komorbidity

24.4.2.1 Vandetanib

Vandetanib je cílená léčby pro pacienty s medulárním karcinomem štítné žlázy. Je silným inhibitorem VE-GFR-2, EGFR a RET tyrosinkináz (2A). V registrační studii ZETA prokázal statisticky signifikantní prodloužení doby do progrese onemocnění oproti placebu (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 SÚKL k 1.3.2019

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

24.4.2.2 Cabozantinib

Cabozantinib jako cílená léčba pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy je nově dostupný preparát prodlužující dle klinických studií dobu do progrese i celkové přežití (2A). Působí jako inhibitor receptorových tyrosinkináz (VEGF, MET, RET). Doba do progrese onemocnění v registrační studii EXAM byla signifikantně delší než u placeba (11,2 měsíce oproti 4,0 měsícům). Medián celkového přežití přesahoval 26 měsíců oproti placebu.

NEPLATNÉ

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 bez progrese 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 do progrese 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 SÚKL k 1.3.2019
Preparát nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění a je hrazen zdravotními pojišťovnami na základě individuálně schválených žádostí.

24.4.3 Režimy cílené léčby

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

24.5.1 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/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
doxorubicin	60-75	iv. inf.	1	á 3 týdny
doxorubicin	20	iv. inf.	1	1xtýdně
paklitaxel karboplatina	60-100 AUC2	iv. inf. iv. inf.	1	1xtýdně
paklitaxel karboplatina	135-175 AUC 5-6	iv. inf. iv. inf.	1	á 3-4 týdny
paklitaxel	60-90	iv. inf.	1	1xtýdně

NEPLATNÉ

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
paklitaxel	135-200	iv. inf.	1	á 3-4 týdny
docetaxel	60	iv. inf.	1	á 3-4 týdny
doxorubicin	60	iv. inf.		
docetaxel	20	iv. inf.	1	1xtýdně
doxorubicin	20	iv. inf.		

Centra pro léčbu karcinomu štítné žlázy v ČR:
MOÚ Brno, FN Brno, FN Hradec Králové, FN Motol Praha, FN Olomouc, FN Plzeň.

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>[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 Diff erentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and diff erentiated 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.*
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.*

NEPLATNÉ

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.

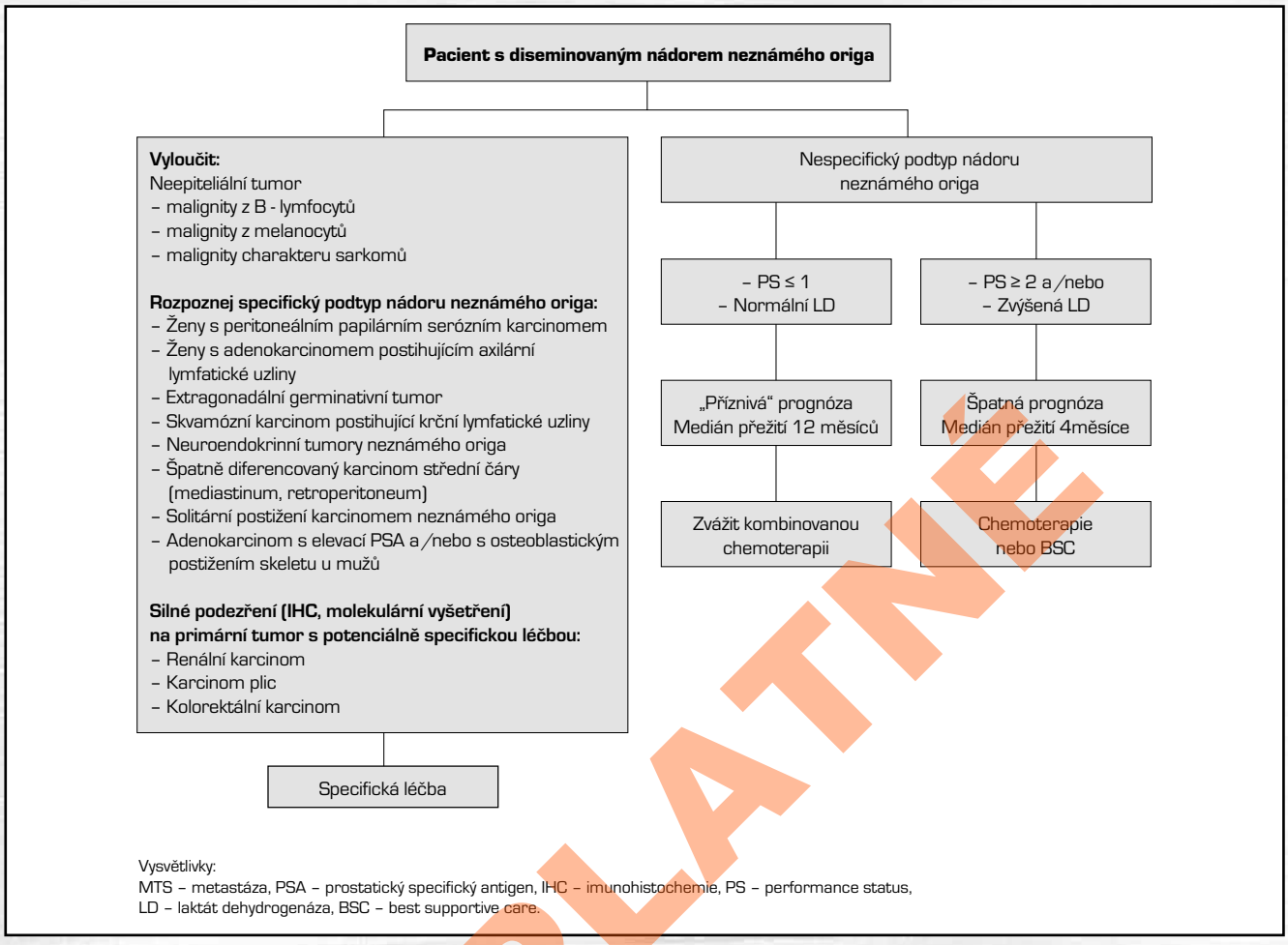
Prognóza pacientů s diseminovaným nádorem neznámého origa jako celku je nepříznivá. Histologicky převažují adenokarcinomy, 50% pacientů má mnohočetné postižení. Je možné vyčlenit dvě skupiny nemocných na základě klinických a patologických kritérií (viz schéma 1).

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.

NEPLATNÉ

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



Vysvětlivky:
MTS – metastáza, PSA – prostatický specifický antigen, IHC – imunohistochemie, PS – performance status, LD – laktát dehydrogenáza, BSC – best supportive care.

NEPLATNÉ

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 chemoterapií 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). Pokud je dostupná vhodná klinická studie, měla by být pacientům nabídnuta. Podání cílené protinádorové léčby nebo protinádorové imunoterapie na podkladě genomického profilování nádoru (metody sekvenování nové generace, NGS se stanovením potenciálních léčebných cílů), případně podání orgánově specifické léčby nejsou v současné době standardními postupy a jejich užití není mimo rámec klinické studie mezinárodními guidelines doporučeno. 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, adjuvantní 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.
- Tříselné 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.
- Tříselné 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.

NEPLATNÉ

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 analoga – hormonálně aktivní, pozitivní oktreotidový scan, streptozocin, 5 fluorouracil, dakarbazin, doxorubicin, kapecitabin, temozolomid, sunitinib, everolimus, PRRT)

Vybrané režimy chemoterapie

Adenokarcinom

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
paklitaxel	175–200	i.v. infúze 3 hodiny	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC = 5–6	i.v.	1.	
paklitaxel	175–200	i.v. infúze 1 hodina	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC = 5–6	i.v.	1.	
*etoposid	50 mg/den v alternaci 100 mg/den	p.o.	1.–10.	
docetaxel	65	i.v.	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC = 5–6	i.v.	1.	
gemcitabin	1000–1250	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
cisplatina	75	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.	

NEPLATNÉ

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
FOLFIRI				
irinotecan	180	i.v.	1.	
leukovorin	400	i.v.	1.	á 2 týdny
5 fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
	2400	i.v. 46 hodin	1.	

** Perorálni etoposid není v současné době v České republice dostupný – lze zajistit na mimořadný dovoz.*

Spinocelulární karcinom

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
paklitaxel	175–200	i.v. 3 hodiny	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC = 5–6	i.v.	1.	
cisplatina	75	i.v.	1.	à 3 týdny
gemcitabin	1000–1250	i.v.	1., 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.	
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 = 5–6	i.v.	1.	
docetaxel	60	i.v.	1.	à 3 týdny
cisplatina	75	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

Léčebné režimy – viz kapitola neuroendokrinní nádory.

NEPLATNÉ

Literatura

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]). Version 1/2019. Dostupné online na 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. Varadhachary GR, Raber MN. Cancer of unknown primary site. N Engl M Med 2014;371:757-65.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Radomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatinas first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:2006-12.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Sun W[1], 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.
23. 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.
24. 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.

NEPLATNÉ

26. ZHOUBNÉ NOVOTVARY LYMFATICKÉ TKÁNĚ (C81-86)

Zde uvedená velmi stručná doporučení jsou výtahem z doporučení „Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s malig-ními lymfomy", která vypracovala a průběžně aktualizuje Kooperativní lymfomová skupina – nejnovější aktualizovaná verze je k dispozici z června 2018. Je doporučeno orientovat se zejména podle nich. Dostupná jsou v elektronické podobě na www stránkách: www.lymphoma.cz.

Péče o nemocné s lymfomy probíhá na řadě pracovišť, ale ve své komplexnosti je soustředěna do center intenzivní hematologické péče – CIHP (viz tabulka 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. 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 (základními metodami jsou CT, CT/PET + trepanobiopsie), další rizikové faktory (zejména LDH, beta2 mikroglobulin, stav zdatnosti pacienta dle WHO a další) a stanovit prognostické riziko. V případě stanovování rozsahu onemocnění se postupuje podle platných mezinárodních doporučení29, která jsou upravena konsensem Kooperativní lymfomové skupiny30.

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, vyjadřuje toto doporučení vždy aktuální stav - nutno ale hlídat aktuální způsob úhrady u každého léku. Tyto léky jsou v textu označeny (*).

NEPLATNÉ

26.1 Hodgkinův lymfom – C81

Všichni pacienti mají být léčeni podle léčebných protokolů nebo v klinických studiích (konzultace s CIHP). Do léčby nově vstupuje PET řízená terapie – hodnocení dle Deauville skóre (DS) dle interim PET vyšetření. Za PET negativní se považuje DS 1-3, PET pozitivní pak DS 4+5.

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

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

26.1.1 Principy léčby 1. linie

Časná stádia: stádium IA, IB, IIA, IIB bez rizikových faktorů

Mladší pacienti (do 60 let): 2x ABVD + radioterapie (RT) involved site (IS) 20 Gy.
Starší pacienti (> 60 let): 2x ABVD + RT IS 20 Gy nebo 2x AVD + RT IS 20 Gy.

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

Mladší pacienti (do 60 let): 2x ABVD → pacienti PET2 pozitivní (DS 4+5)→ 2x BEACOPP eskalovaný + RT IS 30 Gy; pacienti PET2 negativní (DS 1-3) → 2x ABVD + RT IS 30 Gy.
Starší pacienti (>60 let): 2x ABVD + 2x AVD + RT IS 30 Gy nebo 4x AVD + RT IS 30 Gy.

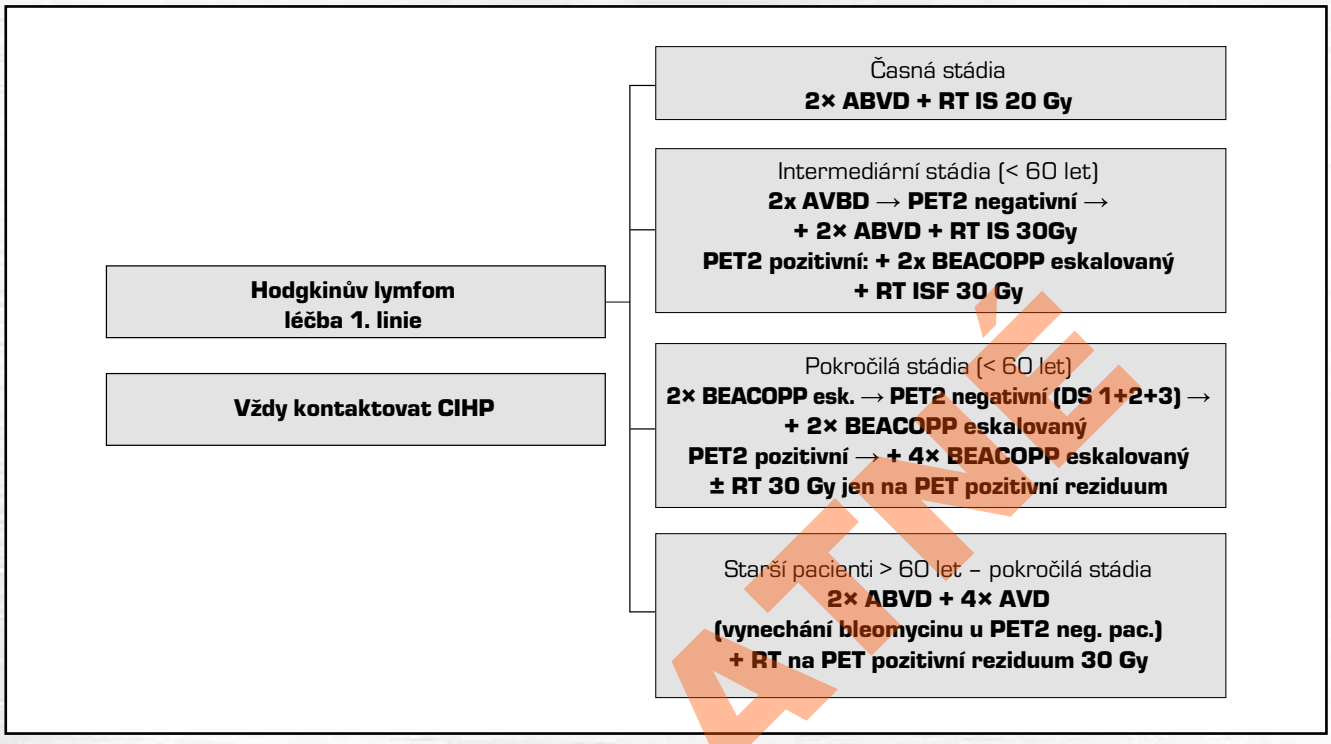
Pozn.: indikace protonové radioterapie – dle rozhodnutí radioterapeuta s ohledem na riziko kardiotoxicity, plicní nebo jiné toxicity; v případě žen ve fertilním věku by měla být preferována protonová RT.

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

Mladší pacienti (do 50-60 let): 2x BEACOPP eskalovaný → PET2 negativní (DS 1-3) → 2x BEACOPP eskalovaný; PET2 pozitivní (DS 4+5) → 4x BEACOPP eskalovaný.
Alternativně lze použít 2x ABVD → PET2 negativní → 4x AVD; → PET2 pozitivní → 4x BEACOPP eskalovaný.

Radioterapie: jen na oblast PET pozitivního rezidua – dávka: 30 Gy.

Starší pacienti (>60 let): 2x ABVD + 4x AVD (vynechání bleomycinu u PET2 neg. pacientů) + RT IS 30Gy na PET pozitivní reziduum; u PET 2 pozitivních pacientů: 4x ABVD + RT IS 30Gy na PET pozitivní reziduum.



NEPLATNÉ

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): Záchranná chemoterapie (např. DHAP, ICE, GDP, IGEV) → při dosažení CR → vysokodávkovaná léčba (autologní transplantace - ASCT)

Při dosažení PR + SD → 2.linie salvage chemoterapie (např. BEGEV, GVD) → autologní transplantace

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

Při dalších relapsech po ASCT: brentuximab vedotin nebo nivolumab

Starší pacienti (nad 65 let): Záchranná 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 (v této indikaci má úhradu od 1.2.2019) nebo po nejméně dvou liniích léčby, kde autologní transplantace nebo kombinovaná chemoterapie nepřestavuje léčebnou možnost; existují data i o úspěšném opakování léčby brentuximab vedotinem31 a pozitivním efektu udržovací léčby u rizikových nemocných po autologní transplantaci (v těchto indikacích lék dostupný zatím 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.*

26.1.3. Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí

Léčba Hodgkinova lymfomu s lymfocytární predominancí (LPHL)

Stav LPHL	Doporučení
1. linie léčby – časná stádia	
Stádium IA, IIA	1. Observace (stadium IA, pokud byla lymfatická uzlina úplně odstraněna) 2. Radioterapie IF 30Gy 3. Rituximab* v monoterapii
Stádium IB, IIB	R* - ABVD + RT IF 30 Gy R* - CHOP + RT IF 30 Gy R* - COP + RT IF 30 Gy
Pokročilá stádia:	6x R*-CHOP nebo 6x R* - ABVD +- RT 30Gy
Relaps/refrakterní LPHL	1. Rituximab* 2. Rituximab* + chemoterapie 3. Vysokodávkovaná chemoterapie + autologní transplantace = ASCT (při opakovaném relapsu)
Transformace do DLBCL	1. R-CHOP (pokud R-CHOP nebo R-ABVD nebyl podán v předchozích liniích léčby) 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 > 6cm,
- hemoglobin < 120 g/l.

NEPLATNÉ

Počet rizikových faktorů

0	nízké riziko
1–2	střední riziko
3–5	vysoké riziko

PRIMA - PI prognostický index

– nízké riziko: **bez postižení kostní dřeně a** B-2 mikroglobulin ≤ 3 mg/l,
– střední riziko: **postižení kostní dřeně ale** B-2 mikroglobulin ≤ 3 mg/l,
– vysoké riziko: B-2 mikroglobulin > 3 mg/l.

GELF kritéria pro zahájení léčby imunochemoterapií

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

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 monoterapie rituximabem* 4–8 dávek
Lokalizované onemocnění – stádia I, II	radioterapie IF 24–30 Gy nebo 4-8 dávek rituximabu* v monoterapii, event. rituximab* v kombinaci s radioterapií, event. rituximab* v kombinaci s chemoterapií; v indikovaných případech možno zvážit „watch and wait" přístup
Lokalizované či pokročilé onemocnění splňující některé z GELF kritérií pro zahájení léčby	8 cyklů rituximabu (obinutuzumabu***) + chemoterapie (CHOP, Bendamustine, COP) + udržovací léčba rituximabem (obinutuzumabem***) po 2-3M 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*

**** Jedná se o indikaci zatím bez schválené úhrady; nutno požádat pojišťovnu dle par. 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb*

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).

26.2.3 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 + obinutuzumab (u rituximab refrakterních nemocných) s následnou udržovací léčbou obinutuzumabem po 2M po dobu 2 let,

NEPLATNÉ

- u mladších nemocných s časným relapsem nebo rozsáhlým postižením zvážit záchrannou terapii (platinový režim) s následnou vysokodávkovanou léčbou a autologní transplantací
- ibritumomab tiuxetan ^{90}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.)*

*** Ve 2. relapsu 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 progrese 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 positivní 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 aaIPI (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.

NEPLATNÉ

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

Riziko	IPI skóre	aaIPI skóre
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, např. DA-EPOCH-R, CHOEP)

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

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

- u pacientů s IPI 0, bez bulk tumoru: 6-8 cyklů rituximabu a 4 cykly CHOP chemoterapie,
- u ostatních pacientů s nízkým rizikem (aaIPI 0-1): 8 dávek rituximabu a 6 cyklů chemoterapie CHOP 21 nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin,
- u pacientů s vyšším středním a vysokým rizikem (aaIPI 2–3) **vždy kontaktovat CIHP** ohledně intenzifikace léčby s ASCT; mimo studii je standardem 8 dávek rituximabu + 6 cyklů chemoterapie CHOP 21 nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin, (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: 3xR-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 jen RT na oblast reziduam
- ozáření na iniciální bulk nutno zvážit v případě se spornou PET negativitou a omezenými možnostmi následné léčby event. relapsu.

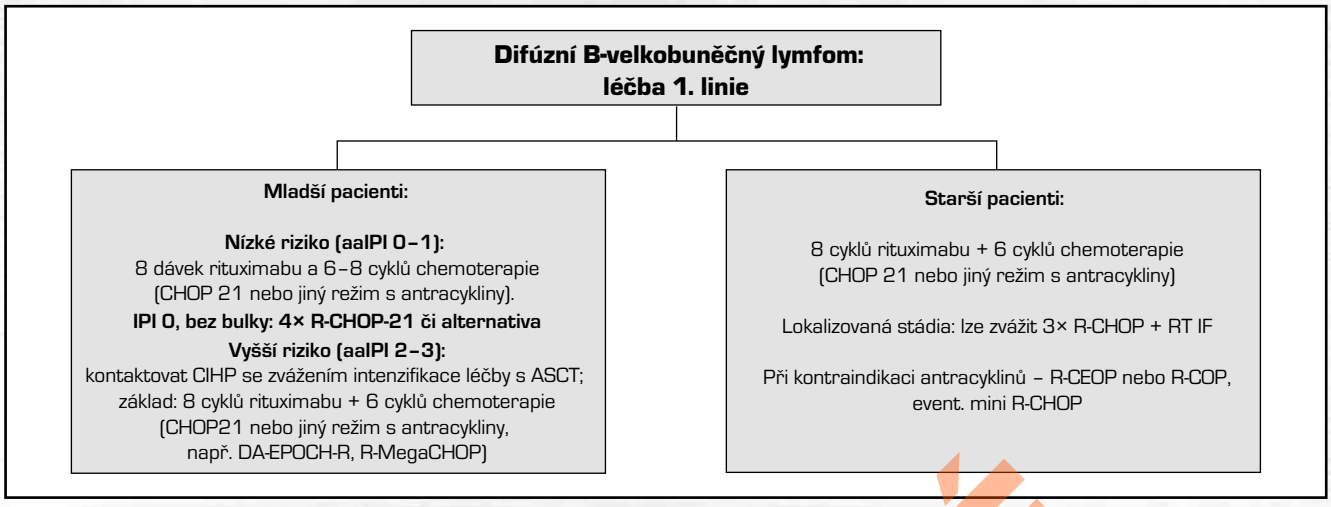
Starší pacienti (nad 65 let)

- 8 dávek rituximabu 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: 3xR-CHOP + RT IF,
- doplňující radioterapii vždy zvážit v případě iniciálního bulky onemocnění *nebo* PET pozitivního nebo PET sporného rezidua.

Obecné:

- V případě vysokého rizika CNS relapsu (CNS IPI 4 a více) je indikováno podání vysokodávkovaného metotrexátu v rámci indukční terapie (2x).

NEPLATNÉ



Primární mediastinální B lymfom - léčba 1. linie: 6x DA-EPOCH-R, event.6x R-CHOP + 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 kombinace 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

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).
Použití allogenní transplantace krvetvorných buněk je možné u velmi selektované skupiny nemocných.
V léčbě 2. a dalších relapsů je kromě výše uvedených režimů možno zvážit event. R-gemcitabine + dexamethason, R-Bendamustine**, pixantron**, R-bendamustine** + polatuzumab vedotin **.

** 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. Dle současné dohody (tj. platné v době vydání těchto aktualizovaných doporučení) s VZP u této pojišťovny o rituximab není nutno žádat.*

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**, gemcitabine + dexamethason +- rituximab*, pixantron**

*** Jedná se o off label indikaci, o Bendamustine, pixantron, polatuzumab vedotin nutno požádat pojišťovnu dle par. 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb. Ohledně žádosti o rituximab – viz výše.*

U nemocných ve špatném biologickém stavu: paliativní terapie (gemcitabine, kortikoidy, etoposid, cholrambucil, cyklofosfamid, metronomická terapie).

Použití geneticky modifikovaných T lymfocytů s chimerickým antigenním receptorem (CAR T-cell) zatím není v ČR dostupné.

26.3.2.1 Lymfom z plášťových 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 krvetvorných buněk + udržovací léčba rituximabem* po 2-3M po dobu 2-3 let při dosažení CR nebo PR (max.12 dávek)

NEPLATNÉ

Pacienti starší 60-65 let:	6 cyklů rituximabu* + chemoterapie (R*-CHOP alternující s R*-Ara/C + udržovací léčba rituximabem* po 3M po dobu 3 let nebo do progrese lymfomu, event. kombinace Bendamustine* + rituximab* nebo R*-CHOP alternující s R*-DHAOx u starších, fit nemocných

26.3.2.2. Lymfom z plášťových 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.) O rituximab je nutné žádat vždy kromě pacientů VZP, kde aktuálně není nutné žádat o schválení úhrady.*

26.3.3 Lymfoblastový lymfom

Léčba jako u akutní lymfoblastové leukémie (ALL), pacienta nutno předat do péče CIHP. V případě CD20 pozitivity chemoterapie v kombinaci s rituximabem*.

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

26.3.4 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.).*

26.3.5 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).
U starších pacientů (> 60-65 let) a/nebo při nemožnosti podat fludarabin v plných dávkách je možné použít rituximab s jinou chemoterapií (např. R-bendamustine, R-chlorambucil, Obinutuzumab – chlorambucil, Ofatumomab-chlorambucil, RCD, případně R-CHOP, R-COP, R- dexamethason).
U nemocných s mutací/delecí TP53 v úvodu je na zvážení podání ibrutinibu*.

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

Léčba relapsu:

Základem léčby jsou stejné režimy jako v 1. linii; o optimální volbě rozhoduje stav nemocného, věk, doba do relapsu atd. cytogenetický nález (zejména delece a/nebo mutace TP53 Možno použít například: FCR, FCR lite, Bendamustine* + rituximab, R-chlorambucil, ibrutinib, rituximab + idelalisib; v dalším relapsu po BCR inhibitorech pak lze zvážit podání venetoclaxu*.

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

26.3.6 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 IF.
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.).*

NEPLATNÉ

26.3.7 Lymfoplasmocytární lymfom s IgM monoklonální komponentou (Waldenstromova makroglobulinémie)

U asymptomatických nemocných bez přitomnosti velké nádorové masy (bulky postižení, cytopenie) je indikováno sledování (watch and wait).

V případě indikace terapie je většinou režimem volby R-CD (rituximab*, cyklofosfamid, prednison), případně rituximab* s jinou chemoterapií (COP, bendamustin* ev. další). V případě relapsu je možné terapii opakovat případně zvolnit jiný režim. U nemocných s přítomnou somatickou mutací MYD88 265P (90% nemocných) je velmi účinným lékem ibrutinib*, tento však nemá stanovenou úhradu.

** 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, CHOEP nebo CHOP-like režim, event..CHP + brentuximab vedotin*),
- u mladších pacientů < 60-65 let zvážit zkrácení intervalu na 14 dní (CHOEP 21 nebo CHOEP 14),
- u mladších pacientů je možné zvážit jako konsolidaci léčby1.linie vysokodávkovanou terapii 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; nově byla prokázána efektivita BV v léčbě 1.linie nemocných s T-NHL v kombinaci s režimem CHP. Lék je k dispozici zatím pouze na individuální schválení dle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb.*

NEPLATNÉ

26.4.2 Primární kožní T lymfomy: Mycosis fungoides, Sézary syndrom

26.4.2.1 Principy léčby mycosis fungoides

Léčba se řídí klinickým stádiem dle TNMB klasifikace ISCL/EORTC 2007 a rizikovými faktory.
Cíle léčby jsou úleva od symptomů, redukce nádorového objemu a oddálení progrese onemocnění.
Vzhledem k vzácnosti výskytu by léčba měla být konzultovaná a vedená pracovištěm se zkušenostmi s léčbou (vybraná dermatologická centra, CIHP).
Systémová protinádorová léčba včetně biologické léčby je poskytována v CIHP.

Klinické stádium MF	1. linie léčby	2. linie léčby
Časná klinická stádia IA, IB, IIA tj. T1-2N1,2XM0B0-1	Sledování Léčba cílená na kůži: topické kortikosteroidy UVB / PUVA Lokální radioterapie Topická chemoterapie (karmustin)	Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi: Interferon-α retinoidy (bexaroten, acitretin) Celotělové/lokální povrchové ozáření elektrony Nízkodávkovaný metotrexát
Pokročilá stádia MF IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB tj.T3N0-2,XM0-1B0-2	Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi: Interferon-α Celotělové/lokální povrchové ozáření elektrony Nízkodávkovaný metotrexát Monochemoterapie (gemcitabin, chlorambucil) ECP	Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi: Bexaroten Monochemoterapie (gemcitabin, chlorambucil, liposomální doxorubicin) Brentuximab vedotin Alemtuzumab Alogenní transplantace kostní dřeně Polychemoterapie (CHOP, CHOP-like)

NEPLATNÉ

Poznámky:
Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi může být kombinovaná s léčbou cílenou na kůži nebo se systémovou léčbou (nízkodávkovaným metotrexátem).
Bexaroten je dle SPC indikovaný pro 2. linii léčby po předchozí jedné systémové léčbě.
ECP, extrakorporální fotoferéza, je indikovaná u erytrodermických forem MF, samotná nebo v kombinaci s léčbou cílenou na kůži nebo se systémovou léčbou.
Liposomální doxorubicin v off-label indikaci.
Brentuximab vedotin je aktuálně schválen EMA v léčbě 2. linie u CD30+ primárních kožních lymfomů, lze jej zvážit ve 3. linii léčby u konkrétních nemocných, je dostupný pouze na individuální schválení dle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb.)
Alemtuzumab je indikovaný hlavně u B2, je dostupný ve specifickém léčebném programu na vybraných pracovištích CIHP.
Polychemoterapie je indikovaná pouze s paliativním cílem péče.

26.4.2.2 Principy léčby Sézaryho syndromu

Léčba by měla probíhat v CIHP, na pracovišti se zkušenostmi s léčbou.
V léčbě je nutné se vyhnout imusupresivním léčivým přípravkům (kortikosteroidy, cyklosporin, atd.), tzv. imunitní systém šetřící přístup.
Podpůrná léčba (pruritu příp. bolesti, primární antimikrobní profylaxe, péče o kůži) je nedílnou součástí léčby.

	1. linie léčby	2. linie léčby
Sézary syndrom	ECP Chlorambucil + prednison Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi: – Interferon-α – retinoidy (bexaroten, acitretin) Nízkodávkovaný metotrexát	Alemtuzumab Alogenní transplantace kostní dřeně Chemoterapie (gemcitabine, CHOP, CHOP-like polychemoterapie)

Poznámky:
ECP, extrakorporální fotoferéza, samotná nebo v kombinaci s léčbou cílenou na kůži nebo se systémovou léčbou.
Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi může být kombinovaná s léčbou cílenou na kůži nebo se systémovou léčbou (nízkodávkovaným metotrexátem, chlorambucilem).
Bexaroten je dle SPC indikovaný pro 2. linii léčby po předchozí jedné systémové léčbě, preskripce je v současné době v ČR vázaná na vybraná dermatologická centra.
Alemtuzumab samostantně nebo v kombinaci s ECP, je dostupný ve specifickém léčebném programu na vybraných pracovištích CIHP.
Polychemoterapie je indikovaná pouze s paliativním cílem péče.

NEPLATNÉ

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 léčebnými možnostmi.

Léčba primárních kožních B buněčných lymfomů patří do rukou hematologa, měla by probíhat v CIHP disponujícím všemi léčebnými 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 (CHOP, bendamustine, COP), dále pro léčbu v 1. linii CD20 pozitivního difúzního B-velkobuněčného lymfomu v kombinaci s chemoterapií (R-CHOP, DA--EPOCH-R 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 odpověděl na úvodní léčbu minimálně PR (1x 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 dikce SPC je indikován od 2. relapsu, v 1. relapsu podléhá schválení revizním lékařem). Dále je indikován u nemocných s lymfomem z buněk plášťové zóny* v kombinaci s chemoterapií. U nemocných, kde bylo indukční léčbou dosaženo CR či PR je indikován v rámci udržovací léčby po 3 měsících po dobu 3 let nebo do progrese lymfomu, pokud nastane dříve*.
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 progrese či celkového přežití u dalších diagnóz: folikulární lymfom s malou nádorovou masou dle GELF kritérií, lymfom z plášťových buněk (MCL), lymfom z malých lymfocytů (SLL), Burkittův lymfom, MALT lymfomy, další CD20 pozitivní lymfomy (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}Yttriem v léčbě maligního lymfomu

Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním ^{90}Yttriem 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). V této indikaci má od 1.2.2019 úhradu.
Brentuximab vedotin je indikován i 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) a dále pro nemocné s CD30 pozitivním relabujícím/refrakterním primárním kožním T-lymfomem (CTCL) po předchozích minimálně 2 liniích systémové terapie.[33]
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 1x za 3 týdny - max. 16 cyklů. Existují data i o úspěšném opakování léčby brentuximab vedotinem[31]
V současné době brentuximab vedotin má schválenou úhradu jen v indikaci relapsu po ASCT. V ostatních 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 plášťových buněk a u nemocných v 1.linii CLL/SLL s prokázanou mutací/delecí TP53- a dále u relabujícího/refrakterního onemocnění typu CLL/SLL (zde má úhradu). Dále je indikován k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií (WM), kteří již podstoupili alespoň jednu předchozí terapii, nebo v první linii u pacientů, u nichž není vhodná chemo-imunoterapie (v této indikaci nemá úhradu). Existují klinická data o jeho účinnosti i u nemocných s jinými typy lyfomů, např.non-GC subtypem DLBCL.V současné době má schválenou úhradu jen u R/R CLL/SLL; ve všech ostatních případech je nutné žádat o schválení ZP podle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).

NEPLATNÉ

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 (zde má úhradu)). V současné době má schválenou úhradu jen u nemocných s R/R CLL/SLL; v ostatních 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 plášťových buněk. Existují klinická data o jeho účinnosti i u nemocných s jinými typy lyfomů, v komibnaci s rituximabem v relapsu folikulárního lymfomu, dále např. u non-GC subtypu DLBCL.V současné době nemá schválenou úhradu a v inikovaných případě 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 případě 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 plášťových 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 indikace. Dále je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s obinuzumabem u skupiny rituximab refrakterních nemocných s folikulárním lymfomem. V současné době u relabujících/rafrakterních pacientů nemá schválenou úhradu a v indikovaných případě 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 indikována následně udržovací léčba obinutuzumabem po 2M po dobu 2 let – v této indikaci má aktuálně úhradu. Současně byla prokázána jeho účinnost v 1.linii léčby FL v kombinaci s chemoterapií (CHOP, bendamustine, COP) s následnou udržovací léčbou po 2M po dobu 2 let. V současné době nemá v 1.linii FL schválenou úhradu pro tuto indikaci a v indikovaných případě 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 má schválenou úhradu.

26.6.10 Venetoclax v léčbě maligních lymfomů

Venetoclax je indikován v monoterapii pro léčbu pacientů s CLL/SLL lymfomem s delecí 17p nebo mutací genu TP53 nebo s absencí delece 17p nebo mutace genu TP53 - u dospělých pacientů v min. třetí a vyšší linii paliativní léčby, u kterých došlo k prokazatelnému selhání léčby inhibitorem BCR signalizace (ibrutinib nebo idelalisib), nebo u kterých byla tato léčba ukončena pro intoleranci. Současně byla prokázána i účinnost venetoclaxu s rituximabem ve 2. a další linii léčby CLL/SLL. V současné době nemá schválenou úhradu a v indikovaných případě je nutné žádat o schválení ZP podle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).

26.6.11 Nivolumab v léčbě maligních lymfomů

Nivolumab je indikován k léčbě relabujícího nebo rezistentního klasického Hodgkinova lymfomu po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem nebo po samotné autologní transplantaci i u nemocných BV nepředléčených. V této indikaci má lék úhradu.

NEPLATNÉ

26.6.12 Pembrolizumab v léčbě lymfomů

Pembrolizumab je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem (cHL), u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT) a brentuximab vedotin (BV), nebo u kterých transplantace není vhodná a BV u nich selhal. Byla prokázána i jeho účinnost u primárního mediastinálního B lymfomu. V žádné z těchto indikací nemá pembrolizumab úhradu a v inikovaných případě je nutné žádat o schválení ZP podle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).

26.6.13 Ofatumumab v léčbě lymfomů

Ofatumumab je v kombinaci s chlorambucilem nebo bendamustinem indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL – a tedy i SLL bez předchozí léčby, kteří nemohou být léčeni terapií založenou na fludarabinu, dále v kombinaci s fludarabinem a cyklofosfamidem v léčbě relabující CLL/SLL. V žádné z těchto indikací se však ofatumumab neprokazuje vyšší účinnost než jiné anti CD20 protilátky (rituximab, obinutuzumab) a zároveň nemá pro žádnou z těchto indikací úhradu.

26.6.14 Alemtuzumab v léčbě lymfomů

Alemtuzumab je možné použít v léčbě relabujících kožních T lymfomů, jeho význam u CLL/SLL je již omezený. V žádné z těchto indikací není registrován ani nemá úhradu, je možné o něj žádat v rámci specifického programu.

NEPLATNÉ

26.7. Sledování nemocných po léčbě lymfomů

Obecná pravidla pro sledování po léčbě

Pacienty po léčbě lymfomu dlouhodobě dispenzarizujeme pro riziko vzniku relapsu/progrese onemocnění a pro monitoraci pozdních následků terapie.

Frekvence kontrol po léčbě závisí na:

- histologickém subtypu lymfomu - kurabilní /agresivní/ lymfomy vs. nekurabilní /indolentní/ lymfomy
- typu léčby (primoterapie vs. terapie relapsu/progrese onemocnění)
- kvalitě dosažené léčebné odpovědi

Klinické a laboratorní kontroly:

- anamnéza
- fyzikální vyšetření
- laboratorní vyšetření (krevní obraz + diferenciální rozpočet leukocytů), u NHL se sleduje hodnota LDH, u HL sedimentace (FW) a hodnota C-reaktivního proteinu.

Možný relaps/progresi monitorujeme pomocí zobrazovacích vyšetření, kde typ a frekvence provádění jsou závislé na typu lymfomu a dosažené léčebné odpovědi. Ve studiích je načasování kontrolních zobrazovacích vyšetření určeno protokolem.

Monitorace relapsu/progrese dominuje u indolentních lymfomů, sledování projevů pozdní toxicity léčby se dostává do popředí u kurabilních agresivních lymfomů.

26.7.1. Kurabilní lymfomy

Nejčastěji HL a DLBCL (pravděpodobnost relapsu v dlouhodobějším časovém horizontu se snižuje)

Klinické a laboratorní kontroly:

- po dosažení CR 4x ročně á 3 měsíce po dobu prvních 2 let, dále á 6 měsíců do 4. roku, následně 1x ročně dlouhodobě.

Dle lokální praxe pracoviště je na zvážení kontrola nemoci pomocí RTG hrudníku a UZ břicha. Nedoporučuje se provádění PET/CT vyšetření pro možnost falešně pozitivních výsledků PET vyšetření (až 20 %). PET/CT je indikováno především při obtížích nemocného suspektních z relapsu/progrese onemocnění.

26.7.2 Nekurabilní lymfomy

Nejčastěji indolentní lymfomy (FL, SLL, MZL), z agresivnějších zejména MCL (vyšší riziko relapsu a pravděpodobnost relapsu se zvyšuje v čase).

Klinické a laboratorní kontroly:

- po lokální radioterapii: á 6 měsíců první 2 roky, následně 1x ročně
- po systémové chemoterapii: á 3-4 měsíce první 2 roky, á 6 měsíců do 5. roku, poté 1x ročně dlouhodobě
- frekvence kontrol se určuje v závislosti na kvalitě dosažené léčebné odpovědi a dle přítomnosti rizikových faktorů

Zobrazovací vyšetření se provádí ke zhodnocení léčebné odpovědi po ukončení indukční terapie (CT či PET/CT), dále většinou v šestiměsíčních intervalech po dobu 1 roku a po ukončení udržovací léčby (nejčastěji CT vyšetření).
Ve fázi sledování je nemoc dále kontrolována nejčastěji pomocí UZ vyšetření (periferní uzliny, vyšetření břicha) a RTG vyšetření hrudníku dle lokální praxe - většinou 1x za 12 měsíců do 5. roku, poté již jen při suspekci na relaps/progresi lymfomu.

V případě přítomnosti asymptomatické reziduální masy po terapii je provedení zobrazovacích vyšetření po léčbě indikováno v intervalech dle obtíží nemocného, dle uvážení klinika a dle lokální praxe pracoviště, aby byla včas zachycena event. progrese onemocnění. Obecně lze ale říci, že přínos použití zobrazovacích vyšetření je z dlouhodobého časového horizontu sporný. Vyšetření PET/CT se nedoporučuje. Toto vyšetření je indikováno ve výjimečných případech, např. v případě PET avidního rezidua po léčbě ke kontrole aktivity nemoci v čase.

26.8 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 v rámci aktuálních doporučení KLS pro léčbu lymfomů. Použití G-CSF se řídí platnými EORTC doporučeními.

26.8.1. 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^2

léčivo	dávka (mg/m^2)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
R-COP (R-CVP) při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
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	

NEPLATNÉ

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
R-CHOP 21 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 > 4×10^9/l nebo pegfilgrastim 6 mg 1 ampule 2. den cyklu jednorázově s.c.				
R-CHOEP 14 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
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/m² i.v. : 0,5 hodiny před a 2 hodiny po zahájení cyklofosafamidu G-CSF **obligatorně** – filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4×10^9/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/m²*				
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/m²*				
ABVD				
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	

NEPLATNÉ

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
BEACOPP eskalovaný				
cyklofosfamid	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 4. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 1,5× 10^9/l

nebo

Pegfilgrastim 6 mg s. c. jednorázově 4. den cyklu (další cyklus podat až klesne počet leukocytů <15× 10^9/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	
Cyklofosfamid	750	i.v.	5. den	
Prednison	60	p.o.	1.–5. den, 2× denně	

Pozn.: Etoposid, doxorubicin a vinkristin smíchat do jedné infuse, kontinuální podání 96 hod. Dávky jsou uvedeny vždy na jeden den (tj. celková dávka etoposidu je 200 mg/m², atd.

Pozn.: Výše uvedenou infusi nutno podávat do centrální kanyly

Pozn.: Cyklofosfamid v hodinové infusi

Pozn.: filgrastim 300 µg ode dne 6 do ANC >5x10^9/l nebo pegfilgrastim 6 mg den 6

Pozn.: kontrola KO+diff 2x týdně

*Pozn.: 6-8 cyklů (2 cykly nad dosažení kompletní remis**e). U HIV-pozitivních pacientů:** Rituximab 375 mg/m2 den 1+5, Methotrexát 12 mg intrathekálně den 1+5 od 3. cyklu (6 dávek), 3-6 cyklů (2 cykly nad dosažení kompletní remise)*

Úpravy dávkování:

Nadir ANC nepoklesne pod 0.5x10^9/l = v následujícím cyklu zvýšení dávky etoposidu, cyklofosfamidu a doxorubicinu o 20%

Nadir ANC <0.5x10^9/l při jednom či dvou měřeních = stejná dávka jako v předchozím cyklu

Nadir ANC <0.5x10^9/l při třech a více měřeních nebo nadir trombocytů <25x109 alespoň při jednom měření = v následujícím cyklu snížení dávky etoposidu, cyklofosfamidu a doxorubicinu o 20%

Úpravy dávkování u HIV-pozitivních pacientů:

Nadir ANC <0.5x10^9/l nebo nadir trombocytů <25x10^9/l po 2-4 dny: v následujícím cyklu snížení dávky cyklofosfamidu o 25%

Nadir ANC <0.5x10^9/l nebo nadir trombocytů <25x10^9/l po ≥5 dní: v následujícím cyklu snížení dávky cyklofosfamidu o 50%

NEPLATNÉ

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
RCD pro Waldenstromovu makroglobulinémii				
rituximab	375	i.v.	1. den	à 3 týdny 6–8 cyklů
cyklofosfamid	100 2× denně	p.o.	1.–5. den	
dexametazon	20 mg fixní dávka	i.v.	1. den	
BR (bendamustin)				
rituximab	375*	i.v.	1. den	à 4 týdny 6 cyklů
bendamustin	90 (v relapsu 70)	i.v.	1.–2. den	
** V případě SLL je dávka rituximabu od 2. cyklu 500 mg/m²*				
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/m²	i.v.		
obligatorně G-CSF s.c. nebo i.v. ode 6. dne do vzestupu leuko > 0,5×10⁹/l 4–6 cyklů, **lokální radioterapie 50 Gy** po 2.–4. cyklu				

26.8.2 Záchranné (salvage) režimy a mobilizační režimy

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
R-ICE 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	

uroprotekce: mesna (100 % dávky ifosfamidu) – zahájit 30 minut před podáním ifosfamidu, podávat po celou dobu infúze ifosfamidu

Výpočet dávky karboplatiny:

1) výpočet glomerulní filtrace (GFR)

(140 – věk v letech) × hmotnost v kg/72 × sérový kreatinin v mg/dl

(u žen: vypočtená × 0,85)

2) výpočet dávky karboplatiny v mg

5 mg/ml/min × (GFR + 25) ml/min

G-CSF obligatorně

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

nebo

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

NEPLATNÉ

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
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 5 µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4×10^9/l				
nebo				
pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 5. den jednorázově s.c.				
R-ESAP 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	
methylprednisolon	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 > 4×10^9/l				
nebo				
pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 6. den jednorázově 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 > 65 let frakcionovaně 3.–5. den*				
***) podání zahájit 30 min před ifosfamidem*				

NEPLATNÉ

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
Ara-C + dexametason				
cytosin-arabinosid	2000* 2× denně	i.v.	1. a 2. den	à 4 týdny
dexametason	20 mg fixní dávka*	p.o.	1.–4. den	
**) redukce dávek u nemocných > 65 let:*				
ara-C 1000 mg/m² 1–2× denně (dle stavu pacienta)				
dexametazon 10 mg/den				
Etoposid + Dexametazon				
etoposid	100	p.o.	1.–5. den	à 4 týdny
dexametazon	20 mg fixní dávka	p.o.	1.–5. den	
IGEV				
ifosfamid	2000	i.v.	1.–4. den	à 3 týdny
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	
IVE				
ifosfamid	3 g/m²/24 hod	i.v.	1.–3. den	à 3 týdny
Mesna	1,8 g/m²	i.v.	Před 1. infuzí ifosfamidu	
	3 g/m²/d	i.v.	1.–3. den	
	5,4 g/m²	i.v.	12 hodin po ifosfamidu	
etoposid	200 mg/m²/2 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 1,0×10⁹/l				
Nemobilizační cykly: G-CSF 100 µg denně s.c. ode dne 7				
Mobilizační cykly: G-CSF 300 µg denně s.c. ode den 5				

NEPLATNÉ

26.8.3 Režimy pro vysoce agresivní lymfomy

léčivo	dávka (mg/m²)	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, 3. den pouze u vysokého rizika
hydrocortison	50 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	1. den 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 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 a poté každé 3 hod., celkem 7dávek	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 (à12 hod.)	1. a 2. den (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× 10^9/l a trombocytů >100× 10^9/l. **Redukce dávek nejsou přípustné!** Pacienti s CNS infiltrací při diagnóze dostávají další dávky intrathékální 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			

NEPLATNÉ

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
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 2hod. 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/m² v bolusech při podávání cyklofosfamidu (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 (pacienti > 60 let či v horším klinickém stavu)	i.v. à 12 hodin (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 aplikace cyklofosfamidu		1.–3. den
doxorubicin	50 mg	i.v. kontinuálně 24 hod		4. den
vinkristin	2 mg fixní dávka	i.v. 12 hodin po cyklofosfamidu		4. a 11. den
dexametazon	40 mg fixní dávka	i.v.		1.–4. den + 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				

NEPLATNÉ

b) 2. část (cyklus 2,4,6,8)

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. à 6 hod. celkem 8× nebo do poklesu hladiny MTX < 0,1umol/L	
cytosin-arabinosid	3000 mg	i.v. 2× denně po 12 hodinách	2.–3. den (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^2 u pacientů > 60 let, při kreatininu > 132 µmol/l či hladině metotrexátu >20 µmol/l na konci 24hodinové infúze.
- redukce vincristinu 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 21dní, 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^2 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 1×10^9/l, trombocyty > 40×10^9/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.

NEPLATNÉ

Intenzifikace
- **HyperCVAD** v měsících 6 a 18
- **Rituximab** 375 mg/m² i.v. dny 1 a 11 (pokud CD20 ≥ 20 %)
- **Metotrexát** 100 mg/m² 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

26.8.4 Režimy pro CNS lymfomy

Inovované schéma kombinující chemoterapii a radioterapii dle DeAngelisové

léčivo	dávka (mg/m²)	podání
5× R-MPV (po 14 dnech)		
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 nebo do poklesu hladiny MTX po 1× 10^{-8} 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 u pacientů s pozitivní cytologií likvoru

Pozn.: u pacientů > 60 let redukce dávek MTX na 1500-2500 mg/m²

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^{-8} mg/dL (sudé cykly)

<table>
<tr><td colspan="3">Restaging</td></tr>
<tr><td rowspan="4">CR</td><td colspan="2">PR</td><td rowspan="4">SD, PD</td></tr>
<tr><td colspan="2">2× R-MPV</td></tr>
<tr><td colspan="2">Restaging</td></tr>
<tr><td>CR</td><td>PR</td></tr>
<tr><td colspan="2">RT mozku 23,4 Gy</td><td colspan="2">RT mozku 45 Gy</td></tr>
<tr><td>vysokodávkované Ara-C</td><td colspan="2">3000 mg/m²
(maxim. dávka 6000 mg) den 1,2</td><td>2 cykly s odstupem 4 týdnů</td></tr>
</table>

G-CSF: filgrastim 5 μg/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 ozářeni bez orbitálního zastínění plnou dávkou 23,4 Gy u kompletní remise a 36Gy u pacientů s odpovědí menší než kompletní remise.

NEPLATNÉ

Režim MARIETA pro systémové lymfomy s úvodním postižením CNS či s relapsem v CNS (izolovaným i kombinovaným CNS-systémovým)

léčivo	**dávka (mg/m²)**	**podání**
2× R-CHOP-21 (u nově diagnostikových pacientů – není povinný)		
2× MATRIX		
rituximab	500	den 0
metotrexát	3500: – 500 v 15min infúzi – 3000 ve 3 h infúzi	den 1
leukovorin	15 mg à 6 hod	24 hod. po podání MTX nejméně 72 hodin nebo do poklesu hladiny MTX po 1× 10^{-8} 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/m², cytarabin na 1 g/m² 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 **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 + 10 Gy boost**	**1× R-ICE**	**RT mozku 36 Gy + 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

NEPLATNÉ

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 à 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 mozku*
• *CR, PR po RT mozku: zvážit pacienta k HDT+ASCT*

Režim BCNU + thiotepa + ASCT

léčivo	**dávka (mg/m²)**	**podání**
BCNU	400	v 500 ml FR v 1hod infusi den 6
thiotepa	5 mg/kg	ve 250 ml FR ve 2 hod infusi den -5 a -4 à 12 hod (celkem 4 dávky)
	Infuse PBPC den 0	

Modifikace režimu MARIETTA dle toxicity:

1. Hematologická toxicita: pouze v případě grade IV (neutrofily <500/mm³, trombocyty pod 25 000/mm³) a pouze v případě, že je tato komplikována infekcí:

• redukce dávky AraC či ifosfamidu 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

NEPLATNÉ

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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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
11. Ardeshna 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
12. Pott C., Delftu-Laurue M et al.- R-CHOP vs. R-FC followed by maintenance with rituximab or IFN: first results of MRD assessment within the randomized trial for elderly patients wit MCL – Ann of Oncol 2011, Volume 22, Suppl 4, abstract 233.
13. 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.
14. Younes A et al.: Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refracotry Hodgkin´s Lymphoma. J Clin Oncol. 2012 Jun 20;30(18):2183-9.
15. 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.
16. Gopal AK. PI3K-Delta Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. N Engl J Med 2014;370:1008-18.
17. 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
18. Janikova A, Bortlicek Z, Campr V 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]
19. Craig H. Moskowitz, MD1,et al.: 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
20. Ferreri A.J., Cwynarski K.e at.: Addition of thiotepa and rituximab to amtimetabolits significantly improves outcome in primary CNS lymphoma: first randomization of the IELSG32 trial. Hematol Oncol 2015; 33: 103, abstract 009
21. 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
22. Sykorova A, Pytlik 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 2016
23. Bartlett et al. - Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies .Journal of Hematology & Oncology 2014, 7:24
24. Armand P et al.: Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. J Clin Oncol. 2018 May 10;36(14):1428-1439. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0793. Epub 2018 Mar 27.
25. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Lancet. 2017 Aug 5;390(10094):555-566. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31266-7. Epub 2017 Jun 7.
26. Fermé C, Thomas J, Brice P, Casasnovas O et.al.: ABVD or BEACOPP along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) H9-U intergroup randomised trial. Eur J Cancer. 2017 Aug;81:45-55. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.005. Epub 2017 Jun 8.
27. André et al. - Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin. Oncol. 2017; 35(16):1786-1794.
28. Borchmann P et al. - PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group.
29. Hiddeman W et al.- Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. J Clin Oncol. 2018 Aug 10;36(23):2395-2404. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8960. Epub 2018 Jun 1.
30. Cheson B et al. - Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. J Clin Oncol. 2018 Aug 1;36(22):2259-2266. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3656. Epub 2018 Mar 27.
31. Horwitz S et al.- Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2018 Dec 3. pii: S0140-6736(18)32984-2. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32984-2. [Epub ahead of print]

NEPLATNÉ

27. NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY

Neuroendokrinní nádory mohou vznikat z neuroendokrinních tkání, jako je epifýza, příštitná 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, 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

Apendektomie je dostačující u: NEN menší než 2 cm, G1/2, v distální části appendixu, s R0 resekcí, 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 lymfangioinvazí, infiltrací mesoappendixu nad 3 mm.
Po radikální resekci náhodně zjištěných dobře diferencovaných NET appendixu velikosti < 1cm (apendektomie), po R0 resekci není nutné další pravidelné sledování. U diferencovaných NET appendixu velikosti 1–2cm po R0 resekci je vhodné zvážit další sledování. Pacienti s NET appendixu velikosti > 2 cm by měli být sledováni (2× v 1. roce po resekci, pak ročně).

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.

NEPLATNÉ

Tabulka 1 – Přehled hlavních charakteristik NEN žaludku (Modifikace podle ENETS)

	NEN (NET) typu 1	NEN (NET) typu 2	NEN typu 3
Podíl na celkovém počtu NEN žaludku	70–80 %	5–6 %	14–25 %
Dispozice vzniku	Chronická atrofická gastritida	Gastrinom, MEN-1	Neznámé, sporadický výskyt
Typizace/nomenklatura	Nejčastěji NET G1	NET G1 nebo NET G2	NEN G3 (neuroendokrinní ca, NEC)
Běžný rozměr **Multiplicita** **Vzhled**	< 1–2 cm 65 % vícečetné 78 % polypoidní	< 1–2 cm Vícečetné Polypoidní	> 2 cm Solitární Polypoidní, infiltrující, exulcerované
Hladiny gastrinu	Zvýšené	Zvýšené	Normální
Acidita žaludeční sekrece	Snížená	Zvýšená	Normální
Riziko metastáz	2–5 %	10–30 %	50–100 %
Riziko úmrtí	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.
NET typu 1+2	T1N0, Grade 1, < 1 cm, bez anigoinvaze	Observace možná[a)]		
	T1N0, Grade 1, 2, > 1 cm nebo sangioinvazí	Endoskopická mukozní resekce (EMR)[b,c)]		
	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[d)]	Somatostatinová analoga* Chemoterapie	
NEN typu 3	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

NEPLATNÉ

Komentář k tabulce 2:

a) U miniaturních lézí o velikosti do 1 cm bez angioinvaze a gradingu 1 (Ki-67 do 2 %) indikována endoresekce 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 vitaminu 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 cytoredukci, RFA, embolizaci nebo chemoembolizaci jaterních metastáz. V přísně selektovaných případech (Ki 67 < 5 %) může být zvažována transplantace jater při vyloučení extrahepatálních metastáz a resekovaném primárním nádoru.

K léčbě hormonálně podmíněných symptomů u funkčních nádorů (karcinoidový syndrom, glukagonomový syndrom, pankreatická cholera, Zollinger-Ellisonův sy, méně u insulinomu) mohou být indikována **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 octreotidem 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.

Telotristat (Xermelo)* je indikován k léčbě průjmu při karcinoidovém syndromu, a to v kombinaci s léčbou analogem somatostatinu u pacientů, u kterých není léčba analogem somatostatinu dostatečná. Doporučená dávka je 250 mg třikrát denně. Pokud nedojde ke zlepšení během 12 týdnů léčby, tak zvažovat ukončení této léčby.

NEPLATNÉ

Protinádorová léčba analogy somatostatinu

Analoga somatostatinu lanreotid a oktreotid LAR mají vlastní protinádorovou účinnost (antiproliferativní efekt), která byla dokumentována jak u hormonálně funkčních, tak nefunkčních neuroendokrinních nádorů. Jde o class efekt této skupiny léků. Vstupní kriteria do registračních studií u obou léků byla rozdílná a terapeutické indikace uvedené v SPC Somatuline Autogel a Sandostatin LAR z těchto studií vycházejí.

Indikace analog somatostatinu jako protinádorových léků, adaptováno podle SPC:

Sandostatin LAR 30 mg: Léčba pacientů s pokročilými neuroendokrinními nádory středního střeva nebo neznámou lokalizací primárního nádoru, u kterých byl vyloučen jiný původ než ve středním střevu. (Nepatří sem NET pankreatu.)

Somatuline Autogel 120 mg: Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) 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, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.

Pozor, úhradová pravidla se s těmito indikacemi zcela nekryjí. Zohledňují mimo jiné dělení NET podle diferenciace na G1 a G2 a také objem tumorosní nálože v játrech, což je parametr, který se v běžné praxi nepoužívá.

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.

Systémová chemoterapie NET G1,G2

Streptozotocin, 5-fluorouracil, dakarbazin, doxorubicin, kapecitabin, temozolomid a jejich kombinace. T.č. streptozotocin v ČR bez registrace, capecitabin a temozolomid nemají registraci pro tuto indikaci. U nádorů pankreatu 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 progrese nemoci (dynamika růstu).
Dávkování: sunitinib 37,5 mg/den p.o. kontinuálně do progrese.
Raymondova studie fáze III prokázala efekt sunitinibu v dávce 37,5 mg kontinuálně versus placebo v prodloužení času do progrese 11,4 versus 5,5 měsíce [HR = 0,418 (95% CI 0,263, 0,662) p = 0,0001] u dobře diferencovaných progredujících pankreatických NET.

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 placebu v prodloužení času do progrese onemocnění 11 versus 4,6 měsíce [HR = 0,35 (95% CI 0,27;0,45), p < 0,0001] u dobře nebo středně diferencovaných 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, pokoročilými, dobře diferencovanými , nefunkčními NET plicního a gastrointestinálního původ-

NEPLATNÉ

du při podávání everolimu oproti placebu. Došlo k 52% snížení rizika progrese 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 neuroendokrinní tumorů s progresí onemocnění*. Everolimus je jediný protinádorový lék, u kterého byla v této indikaci prokázána účinnost studií III. fáze.

27.2.2 Neuroendokrinní karcinom G3 (velkobuněčný a malobuněčný)

chemoterapie metodou volby: cisplatina + etoposid

Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m²)	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
CAPTEM (Fine, 2014)				
Kapecitabin	1500	p.o. ve 2 dávkách max 2500 mg/den	1.–14.	
Temozolomid	150–200 (nižší dávka při předchozí chemoterapii nebo extenzivní radioterapii)	p.o. ve 2 dávkách	10.–14.	à 4 týdny
5FU + streptozotocin				
5FU	400	i.v. bolus	1.–5.	à 6 týdnů
*streptozotocin	500	i.v. inf.	1.–5.	
Etoposid + cisplatina				
etoposid	130	i.v.	1.–3.	à 4 týdny
cisplatina	45	i.v.	2.–3.	

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2019 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.*

NEPLATNÉ

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:101093/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

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

Nevolnost a zvracení způsobené onkologickou terapií můžou zásadním způsobem ovlivnit kvalitu života pacientů a mít dopad na další léčbu. Zvracení, a zvlášť nevolnost, patří k nejčastějším nežádoucím účinkům léčby. Moderní antiemetická terapie může zásadním způsobem snížit riziko výskytu nevolnosti a zvracení, např. snižuje riziko u vysoce emetogenní terapie z 90 % až na 30 %. Proto adekvátní antiemetická terapie by měla být nedílnou součástí moderní onkologické terapie. Přesto v reálné praxi dostává antiemetika podle platných standardů pouze asi polovina nemocných.

Principy efektivní profylaxe a léčby nevolnosti a zvracení

- nevolnost a zvracení po protinádorové léčbě jsou nemocnými vnímány jako obávané stresující potíže
- cílem je prevence nevolnosti a zvracení, nikoliv až léčba již vzniklých potíží
- účinnost antiemetik je vyšší při preventivním než při léčebném podání
- riziko nevolnosti a zvracení trvá ještě 2–4 dny po skončení emetogenní chemoterapie
- opožděné zvracení je častější u nemocných, kteří prodělali zvracení akutní
- prodělaná nevolnost či zvracení po chemoterapii mohou být zdrojem anticipačního zvracení
- nevolnost je častější než zvracení a je hůře ovlivnitelná
- nemocný může v době po podání protinádorových léků zvracet i z jiných důvodů.

Typy nevolnosti a zvracení po protinádorové léčbě

Typ zvracení	Charakteristika
Akutní	do 24 hod. od zahájení protinádorové léčby
Opožděné	za 24–120 hod. (den 2.–5., výjimečně až do sedmého dne od zahájení léčby)
Anticipační	před zahájením dalšího cyklu léčby
Průlomové	vzniká přes optimální antiemetickou profylaxi
Refrakterní	přetrvává i po záchranné antiemetické léčbě

Emetogenita protinádorové léčby závisí na emetogenním potenciálu jednotlivých léků a na individuálních rizikových faktorech konkrétního pacienta.

Klasifikace cytotoxických léků podle stupně emetogenity se poněkud liší podle různých zdrojů, prodělává určitý vývoj v čase a nemusí proto být definitivní. V našich podmínkách preferujeme společná guidelines mezinárodní a evropská, vypracovaná odbornými společnostmi MASCC a ESMO s poslední aktualizací v roce 2016, přihlížíme však i k americkým každoročně aktualizovaným guidelines NCCN.

NEPLATNÉ

Emetogenita jednotlivých intravenózních protinádorových léků podle MASCC/ESMO 2016, doplněno podle klasifikace NCCN 2017

Vysoká *(riziko emeze > 90 %)*	Střední *(30–90 %)*	Nízká *(10–30 %)*	Minimální *(< 10 %)*
cisplatina	azacitidin	aflibercept	asparagináza
cyklofosfamid >1,5g/m^2	bendamustin	cytarabin < 1000 mg/m^2	bevacizumab
dakarbazin	clofarabin	docetaxel	bleomycin
karmustin >250 mg/m^2	cyklofosfamid 0,5–1,5 g/m^2	doxorubicin liposomal	bortezomib
mechloretamin	cytarabin > 1000 mg/m^2	eribulin	
streptozotocin	dactinomycin	etoposid	cetuximab
kombinace AC	daunorubicin	fluorouracil	cladribin
karboplatina (≥4 AUC)	doxorubicin	gemcitabin	cytarabin < 100 mg/m^2
	epirubicin	kabazitaxel	decitabin
	idarubicin	metotrexat 50–250 mg/m^2	fludarabin
	ifosfamid	mitomycin	metotrexat < 50 mg/m^2
	irinotekan	mitoxantron	nelarabin
	karboplatina	paklitaxel (nab)	pertuzumab
	karmustin < 250 mg/m^2	pemetrexed	rituximab
	melphalan	pentostatin	trastuzumab
	metotrexat > 250 mg/m^2	trastuzumab-emtansin	vinblastin
	oxaliplatina	topotekan	vincristin
	trabektedin		vinorelbin
	thiotepa		
	busulfan iv		

Emetogenita jednotlivých perorálních protinádorových léků podle MASCC/ESMO 2016, doplněno podle klasifikace NCCN 2017

Střední a vysoké riziko zvracení	ceritinib, crizotinib, cyklofosfamid, lomustin, olaparib, prokarbazin, trifluridin/tipiracil, temozolomid, vinorelbin, busulfan p.o
Nízké a minimální riziko zvracení	aafatinib, dasatinib, dabrafenib, erlotinib, everolimus, gefitinib, imatinib, kapecitabin, lapatinib, palbociklib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, trametinib, vemurafenib, vismodegib

Doplňující komentář

- emetogenita kombinované chemoterapie se řídí nejvíce emetogenním lékem, ale obvykle je vyšší, než u jednotlivých léků
- kombinace AC (antracyklin + cyklofosfamid) a také karboplatina je pro výrazné riziko emeze zejména v opožděné fázi klasifikována mezi HEC
- u vysoce emetogenní chemoterapie (highly emetogenic chemotherapy, HEC) a středně emetogenní chemoterapie (moderately emetogenic chemotherapy, MEC) je doporučována kombinovaná profylaxe od prvního cyklu chemoterapie
- v jednotlivých případech může být emetogenita vyšší, než by odpovídalo uvedené klasifikaci
- při opakovaných cyklech chemoterapie je nutné brát do úvahy toleranci předchozího cyklu
- emetogenita chemoterapie závisí také na individuálních faktorech nemocného, které jsou v poslední době již zahrnovány do úvahy při rozhodování o antiemetické kombinaci léků.

NEPLATNÉ

Individuální faktory nemocného, ovlivňující riziko zvracení po protinádorové léčbě

Zvýšení rizika	Nižší riziko
mladý pacient < 50 roků	starší pacient
žena	muž
dřívější zvracení (po lécích, při kinetóze)	pravidelná konzumace alkoholu > 5 drinků/týden
zvracení po předchozích cyklech léčby	
anxiózní pacient	
pokročilé nádorové onemocnění, metastázy, kachexie	

Přehled dávkování antimetik

	Jednotlivá dávka		
Generický název léku	**perorálně**	**intravenózně**	**Režim nebo interval podání**
	mg	***mg***	***hod.***
Antagonisté $5HT_3$ receptoru			
ondansetron	8–16	8–16	12–24
granisetron	2	1	24
palonosetron	0,5	0,25	120 (48)
Antagonisté NK_1 receptoru			
aprepitant	125 (den 1), 80 (den 2 a 3)		3denní režim
fosaprepitant		150	1denní režim
netupitant/palonosetron	300/0,5		1denní režim
Kortikosteroid			
dexametazon	4–16	4–16	12–24
Antagonisté dopaminového receptoru			
metoklopramid	10	10–20	6
haloperidol	2	1–2	6
Ostatní			
olanzapin	5–10		24
alprazolam	0,25–0,5		6

NEPLATNÉ

Doplňující komentář

- ondansetron je i přes krátký poločas plazmatické eliminace podáván v jedné nebo ve dvou denních dávkách
- biologická dostupnost setronů při perorálním podání je přibližně 60 %, přesto však je antiemetická účinnost ekvivalentní při stejných dávkách i.v. nebo p.o.; příčinou může být vazba na receptory v GIT
- u ondansetronu i granisetronu je možné podat celou denní dávku naráz nebo ji rozdělit do dvou dávek
- palonosetron je setronem II. generace s vysokou afinitou k $5\text{-}HT_3$-receptorům, kde vyvolává internalizaci těchto receptorů s účinkem přetrvávajícím až 5 dnů
- palonosetron je standardně podáván v jedné dávce na celý cyklus chemoterapie, je však možné i opakované podání např. den 3 a den 5 při 5-denním režimu s cisplatinou
- jednotlivá doporučená dávka granisetronu i.v. je pouze 1 mg (1/3 ampule běžně dostupné síly)
- aprepitant je podáván ve standardním 3-denním režimu (1.den 125 mg, další 2 dny po 80 mg, obsaženo v jednom balení), je však možné i prodloužené podání v 5-denním režimu s dávkami 80 mg den 4 a 5, nebo je zejména při ambulantním podání možná i jednorázová dávka všech tří tablet (285 mg)
- aprepitant, fosaprepitant a netupitant jsou středně silnými inhibitory CYP3A4 a proto mají potenciál interakcí s léky, které jsou také metabolizovány tímto enzymem; nebyl však prokázán žádný klinicky významný vliv na metabolismus současně podávaných cytotoxických léků

- aprepitant signifikantně zvyšuje hladiny kortikosteroidů, proto při jejich vzájemné kombinaci je doporučeno snížit obvyklou dávku dexametazonu o 40 %
- netupitant/palonosetron je fixní kombinace dvou účinných látek v jedné kapsly, inhibitoru $5HT_3$-receptorů s inhibitorem NK_1-receptorů; obě látky mají dlouhý biologický poločas, takže jedna kapsle je podávána pro celý cyklus chemoterapie, musí však být podána 1 hod. předem (maximální koncentrace obou komponent v plazmě je dosaženo až za 5 hod.)
- dávka dexametazonu při profylaxi akutního a opožděného zvracení závisí od emetogenity režimu
- nedoporučuje se kombinace metoklopramidu s haloperidolem, olanzapinem a fenotiaziny pro zvýšené riziko extrapyramidové symptomatiky
- atypické antipsychotikum olanzapin (thiobenzodiazepin) blokuje v CNS několik neurotransmiterů: dopaminové, serotoninové, adrenergní receptory, muskarinové receptory a histaminové receptory, působí proti akutní (srovnatelně s aprepitantem) i opožděné nevolnosti (superiorně ve srovnání s aprepitantem).

Podmínky úhrady nových antiemetik z veřejného zdravotního pojištění v roce 2019

Antiemetika aprepitant, netupitant a palonosetron signifikantně zlepšují kontrolu zvracení po vysoce i středně emetogenní chemoterapii, ale jejich cena je podstatně vyšší (orientačně 1500-2000,- Kč na jeden cyklus léčby) proti všem starším lékům, včetně setronů I. generace, což ovlivňuje podmínky úhrady zdravotními pojišťovnami.

Aprepitant je v síle 80 a 125 mg hrazen po dobu 3 dnů jako součást režimu zahrnujícího kortikosteroid a antagonistu 5-HT3 (setrony) v prevenci nauzey a zvracení v důsledku silného uvolnění serotoninu, navozeného vysoce emetogenní cytotoxickou chemoterapií, v další linii po selhání léčby setrony.

Palonosetron v tabletě je se zvýšenou úhradou hrazen v prevenci nauzey a zvracení v důsledku silného uvolnění serotoninu, navozeného středně emetogenní cytotoxickou chemoterapií v případě selhání předchozí léčby setrony I. generace (ondansetron, granisetron).

Palonosetron injekce je se zvýšenou úhradou hrazen v prevenci nauzey a zvracení v důsledku silného uvolnění serotoninu, navozeného cytotoxickou chemoterapií v případě selhání předchozí léčby setrony I. generace (ondansetron, granisetron). Při výkonu ambulantní péče se s označením symbolem „A" účtuje zdravotní pojišťovně spolu s příslušným výkonem jako zvlášť účtovaný přípravek.

Netupitant/palonosetron je se zvýšenou úhradou hrazen jako součást léčebného režimu zahrnujícího kortikosteroid u pacientů: - s nauzeou a zvracením v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií, založenou na bázi cisplatiny, v další linii po selhání léčby setrony; - s nauzeou a zvracením v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou terapií kombinací cyklofosfamid a antracyklin (AC kombinace), v další linii po selhání léčby setrony.

Olanzapin je při předpisu na recept s úhradou pojišťovny vázán na odbornost psychiatra. Pokud je hrazen nemocným, může být předepsán kterýmkoliv lékařem (cena se dle výrobce pohybuje kolem 400 Kč za balení 28 tablet).

NEPLATNÉ

Profylaxe nevolnosti a zvracení po jednodenní vysoce emetogenní chemoterapii (HEC)

Medikace	Akutní fáze (den 1)	Opožděná fáze
+ 5-HT_3 inhibitor (setron)	ondansetron 16–24 mg p.o. nebo 8–16 mg i.v. nebo granisetron 2 mg p.o. nebo 1 mg i.v. nebo palonosetron 0,25 mg i.v. nebo 0,5 mg p.o.	0
NK_1 inhibitor	aprepitant 125 mg p.o. nebo netupitant 300 mg	aprepitant 80 mg p.o. dny 2–3
+ kortikosteroid	dexametazon 12 mg p.o. nebo i.v.	8 mg p.o. nebo i.v. dny 2–4
± olanzapin	olanzapin 10 mg p.o.	10 mg p.o. dny 2–4
± benzodiazepin*	alprazolam 0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.	0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.
± inhibitor H_2 receptorů nebo inhibitor protonové pumpy		

**nesmí se kombinovat s olanzapinem*

Doplňující komentář

- trojkombinace setron + NK_1 inhibitor + dexametazon je doporučený typ profylaxe od prvního cyklu HEC (i když aprepitant je na recept zatím takto hrazen až po selhání předchozí léčby), ekvivalentem je kombinace netupitant + palonosetron + dexametazon
- perorální fixní kombinace palonosetronu s netupitantem by měla být vzhledem k dlouhému poločasu obou komponent podána 1 hod. před zahájením chemoterapie
- profylakticky je doporučeno antiemetika podat 30-60 minut před zahájením chemoterapie
- k této trojkombinaci je možné přidat olanzapin, čím je dosažena ještě další redukce výskytu nevolnosti, nesmí se ale kombinovat s benzodiazepinem
- palonosetron je dnes preferovaným setronem nejen u středně, ale i vysoce emetogenní chemoterapie; volba může být ovlivněna individuálními rizikovými faktory nemocného
- palonosetron je u kardiaků bezpečnější než setrony I. generace
- trojkombinace aprepitant + setron + dexametazon zabraňuje akutnímu zvracení u 90 % léčených, zatímco kombinace setron + dexametazon u 70 % a samotný setron jen u 50 %,
- NK_1 inhibitory signifikantně snižují výskyt opožděného zvracení i nevolnosti
- setrony v následujících dnech po skončení chemoterapie již nemají proti opožděnému zvracení vyšší účinek než dexametazon nebo metoklopramid
- dexametazon se nepřidává, pokud protinádorová léčba obsahuje odpovídající dávku jiného kortikosteroidu
- alprazolam a také olanzapin je u starších a velmi oslabených pacientů doporučen v nižších dávkách

Olanzapinový režim

Trojkombinace palonosetronu, dexametazonu a olanzapinu je alternativou profylaxe vysoce emetogenní nebo středně emetogenní chemoterapie (HEC i MEC). Olanzapin je v této kombinaci srovnatelnou náhradou za aprepitant, což je doloženo klinickou studií fáze III, v profylaxi opožděné nevolnosti je dokonce účinnější. Výhodou tohoto režimu je účinné krytí opožděné fáze olanzapinem i palonosetronem, zkrácené podávání dexametazonu a také minimální riziko prodloužení QT intervalu vzhledem k použití palonosetronu.

Medikace	Jednotlivá dávka a cesta podání	Doba podávání
palonosetron	0,25 mg i.v.	den 1
dexametazon	12 mg i.v.	den 1
olanzapin	10 mg p.o.	dny 1–4

Profylaxe nevolnosti a zvracení po jednodenní středně emetogenní chemoterapii (MEC)

Medikace	Akutní fáze (den 1)	Opožděná fáze
5-HT_3 inhibitor	palonosetron 0,25 mg i.v. nebo 0,5 mg p.o. nebo ondansetron 16 mg p.o. nebo 8–12 mg i.v. nebo granisetron 2 mg p.o. nebo 1 mg i.v.	0
+ kortikosteroid	dexametazon 12 mg p.o. nebo i.v.	8 mg p.o. nebo i.v. dny 2–3
± NK_1 inhibitor	aprepitant 125 mg p.o.	80 mg p.o. dny 2–3
± benzodiazepin	alprazolam 0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.	0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.
± inhibitor H_2 receptorů nebo inhibitor protonové pumpy		

Doplňující komentář

- palonosetron je ze setronů u MEC upřednostněn pro vyšší účinnost proti opožděnému zvracení
- v případě potřeby je možné u MEC podávat setrony i den 2 a 3 pokud není aplikován NK1 inhibitor
- pokud profylaxe není dostačující, je možné použít režimy jako u HEC
- při aplikaci aprepitantu je potřeba snížit dávku kortikoidů

NEPLATNÉ

Profylaxe nevolnosti a zvracení po chemoterapii s nízkou emetogenitou

Medikace	Profylaxe akutního zvracení (den 1)	Profylaxe opožděného zvracení
kortikosteroid	dexametazon 8 mg p.o. nebo i.v. 1× denně	0
nebo 5-HT_3 inhibitor	ondansetron 8 mg p.o. nebo 8 mg i.v. 1× denně nebo granisetron 2 mg p.o. nebo 1 mg i.v.	0
nebo D_2 inhibitor	metoklopramid 10 mg p.o. nebo i.v. 3× denně	0
± benzodiazepin	alprazolam 0,25–0,5 mg p.o. 4× denně	0
± inhibitor H_2 receptorů nebo inhibitor protonové pumpy		

Doplňující komentář

- všichni nemocní s chemoterapií nízké emetogenity by měli mít profylaxi akutní emeze jednotlivým lékem
- vědecké doklady pro antiemetickou profylaxi u chemoterapie s nízkou emetogenitou jsou omezené

Při **chemoterapii s minimální emetogenitou** není u nemocných s negativní anamnézou doporučena rutinní profylaxe akutního ani opožděného zvracení.

Antiemetická profylaxe při vysokodávkové chemoterapii před transplantací krvetvorných buněk

- doporučena je trojkombinace palonosetronu a dexametazonu s NK1 inhibitorem, přednostně podání fixní kombinace palonosetronu s netupitantem vzhledem k dlouhému poločasu obou složek (při vysokém riziku opožděného zvracení)
- při podání NK1 inhibitorů nebyla zjištěna klinicky významná interakce s cytotoxickými léky
- vhodné je doplnění trojkombinace léků o olanzapin, podávaný 4 dny (čtyřkombinace léků)

Antiemetická profylaxe při vícedenní aplikaci chemoterapie

- terapie se odvíjí od emetogenního potenciálu jednotlivých cytostatik s ohledem na to, ve kterých dnech a v jakém režimu jsou aplikovány
- často může docházet k překryvu akutní a opožděné nevolnosti a zvracení
- u vysoce emetogenní terapie, jakou je například vícedenní aplikace u testikulárních nádorů, vzniká maximum potíží až ve 3.-5. dnu opožděná potíže můžou trvat až do 8. dne
- u režimu vícedenní aplikace cisplatiny se doporučuje kombinace NK1 inhibitor + 5HT_3 inhibitor + dexametazon
- doporučuje se aplikovat dexametazon až do 8. dne

Antiemetická profylaxe při radioterapii

Emetogenita	Ozařovaná oblast	Jednotlivé dávky antiemetik	Frekvence podání
Vysoká riziko >90 %	celotělové ozáření, total body irradiation, TBI	ondansetron 8 mg p.o. nebo granisetron 2 mg p.o. vždy + dexametazon 4 mg p.o.	2× denně 1× denně 2× denně
Střední 60–90 %	horní oblast břicha kraniospinální oblast	ondansetron 8 mg p.o./i.v ± dexametazon 4 mg p.o.	1× denně 1× denně
Nízká 30–60 %	hrudník, pánev, kranium, hlava a krk	ondansetron 8 mg p.o. (preferenčně při kraniu) nebo 5HT_3 inhibitor nebo dopaminový antagonista (nebo léčba až při potížích)	 1× denně
Minimální <30 %	prs, končetiny	léčba až při potížích metoklopramid 10 mg p.o./ i.v.	 1–4× denně

NEPLATNÉ

Doplňující komentář

- emetogenita je větší u vyšší jednotlivé dávky záření a při ozáření většího objemu tkáně
- profylakticky se antiemetikum podává před každou dávkou záření
- při kombinaci radioterapie s chemoterapií je profylaxe podávána podle více emetogenní složky, většinou podle chemoterapie.

Zásady léčby anticipačního zvracení

- prodělaná nevolnost a zvracení mohou být zdrojem vzniku anticipační nevolnosti a zvracení , výskyt se pohybuje kolem 10 %
- při již rozvinutém anticipačním zvracení má většina antiemetik, včetně inhibitorů 5-HT_3 receptorů, minimální nebo žádný efekt
- nejdůležitější zásadou je předcházení akutnímu i opožděnému zvracení plně účinnou profylaxí od prvního cyklu protinádorové léčby.
- doporučen je alprazolam v počáteční dávce 0,5 mg 3-4x denně, první dávka večer před podáním chemoterapie; u starých a velmi oslabených pacientů je počáteční dávkou 0,25 mg 2-3x denně
- úspěch přináší behaviorální terapie (hypnóza aj.) s cílem postupně snížit citlivost k chemoterapii

Léčba průlomového zvracení

Lék	Dávka	Intervaly podání
metoklopramid	10 mg i.v. v rychlé i.v. infuzi	3x denně
ondansetron	8-16 mg i.v. nebo 8-16 mg v rozpustné tabl. (linqueta)	jednorázově
granisetron	1 mg i.v. nebo 2 mg p.o.	jednorázově
haloperidol	1-2 mg i.v. nebo p.o.	4-6 hod.
dexametazon	12 mg i.v. nebo p.o.	24 hod.
prometazin	12,5-25 mg i.v. nebo i.v.infúze nebo p.o.	4 hod.
alprazolam	0,5-1,0 mg	6 hod.
olanzapin	5-10 mg denně po dobu 3 dnů	24 hod.

Zásady léčby průlomového zvracení

- léčba průlomového zvracení je obtížná a méně úspěšná než prevence nevolnosti a zvracení
- perorální cesta podání většinou není schůdná, ale v některých případech je možná
- léčba může vyžadovat současné podání několika léků různými cestami
- všeobecně je doporučeno podat lék z jiné skupiny, s jiným mechanismem antiemetického účinku
- novou možností léčby průlomového zvracení je atypické antipsychotikum olanzapin, který je možno podat 3 dny po sobě v denní dávce 10 mg
- antiemetické léky je často nutné podat opakovaně podle stanoveného schématu
- nemocní nereagující na konvenční antiemetickou léčbu mohou dostat kanabinoidy, např. dronabinol 5-10 mg p.o.
- je třeba zajistit hydrataci a korigovat elektrolytové dysbalance
- lékař by měl zhodnotit, zda průlomové zvracení nemá jinou příčinu (nádorové postižení střeva, obstrukce střeva, mozkové metastázy, elektrolytové poruchy, gastroparéza, léčba opioidy a jiné)

Úprava profylaxe v dalším cyklu chemoterapie po předcházejícím selhání antiemetické léčby

- přidat antiemetikum s odlišným mechanismem účinku, zejména NK1 inhibitor (pokud nebyl použit v předchozím cyklu), nebo metoklopramid
- změna 5-HT_3 inhibitoru (granisetron místo ondansetronu nebo palonosetron místo staršího setronu)
- podat dexametazon podle guidelines (pokud tomu tak z obavy před toxicitou nebylo v předchozím cyklu), což při emetogenní chemoterapii znamená jeho podání ještě 2-4 dny po poslední dávce cytostatik
- podat novou fixní kombinaci palonosetronu s netupitantem v jedné tabletě na celý cyklus chemoterapie
- přidat do kombinace anxiolytikum (alprazolam), pokud nebylo použito v předchozím cyklu

NEPLATNÉ

- při průvodné dyspepsii je na místě zvážit léčbu blokátorem kyselé žaludeční sekrece (někteří nemocní nedokáží rozlišit nevolnost po chemoterapii od jiných dyspeptických potíží).
- pokud nejde o chemoterapii kurativní, měl by být zvažován alternativní cytostatický režim s nižší emetogenitou.

Nežádoucí účinky antiemetik

- volba antiemetického režimu může být ovlivněna i nežádoucími účinky antiemetik
- nežádoucí účinky setronových antiemetik, především **bolesti hlavy** a **zácpa**, jsou většinou mírné a vyskytují se u 10 % léčených, včetně léčby palonosetronem
- setronová antiemetika (zejména ve vyšší i.v. dávce) prodlužují QT interval na EKG a mohou vyvolávat závažné arytmie; riziko narůstá u pacientů se srdečním onemocněním, s vrozeným prodloužením QT intervalu a při kombinaci s léky prodlužujícími QT interval
- palonosetron má významně nižší riziko prodloužení QT intervalu než starší setrony
- pro riziko závažných arytmií byl vyřazen z používání i.v. dolasetron a snížena maximální jednotlivá i.v. dávka ondansetronu na 16 mg (denní 24 mg)
- NK_1 inhibitory neměly v klinických studiích významné nežádoucí účinky, je potřeba ale myslet na jejich inhibiční vliv na CYP3A4
- z všeobecně známých nežádoucích účinků kortikosteroidů je při léčbě dexametazonem nutno zvažovat zejména jejich imunosupresívní působení a riziko zvýšení hladin glykémie
- nemocným s **hyperglykémií po dexametazonu** (>10 mmol/l před jídlem, typicky v odpoledních a večerních hodinách) je třeba dát přechodně diabetickou dietu nebo i insulin, volit snížené dávky dexametazonu a při vícedenní kortikoterapii zvažovat podání perorálních antidiabetik
- vzhledem k riziku zvýšení glykémie v odpoledních a večerních hodinách po dopoledním podání dexametazonu je u většiny nemocných po dobu léčby doporučeno omezit jednoduché cukry ve stravě; u špatně kompenzovaných diabetiků je možno snížit dávku dexametazonu na polovinu a zkrátit jeho podávání, pokud je v profylaxi použit palonosetron nebo aprepitant nebo olanzapin
- dalšími nežádoucími účinky dexametazonu jsou škytavka, nespavost, agitovanost, gastroesofageální refluxní choroba, akné
- při kontraindikaci k dexametazonu je možno nahradit kortikosteroidy aprepitantem nebo metoklopramidem
- při extrapyramidových vedlejších účincích metoklopramidu lze zvolit jiný inhibitor D_2 receptorů (haloperidol).
- metoklopramid a haloperidol také zvyšují riziko prodloužení QT intervalu
- vedlejším účinkem olanzapinu je sedace, v případě výraznější sedace při aplikace olanzapinu, je vhodné snížit dávku z 10 na 5 mg

NEPLATNÉ

Literatura

1. *Ellebaek E and Herrstedt J. Optimizing antiemetic therapy in multiple-day and multiple cycles of chemotherapy. Current Opinion in Supportive and Palliative Care 2008; 2:28-34.*
2. *Tomíška M. Aprepitant. Remedia 2009; 19:3-8.*
3. *Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. Support Care Cancer 2009.*
4. *Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with broad spectrum of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double blind study. Support Care Cancer 2009; DOI 10.1007/s00520-009-0680-9.*
5. *Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v119-v133.*
6. *Bash E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2011; DOI 10.1200/JCO.2010.34.4614.*
7. *Navari RM1, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. J Support Oncol. 2011; 9:188-195.*
8. *Grunberg S, Clark-Snow RA, Koeller J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: contemporary approaches to optimal management. Support Care Cancer 2010; 18 (Suppl 1): S1-S10.*
9. *Schwartzberg L, Szabo S, Gilmore J et al. Likelihood of a subsequent chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) event in patients receiving low, moderately and highly emetogenic chemotherapy (LEC, MEC, HEC). Curr Med Res Opinion 2011; 27:837-845. ¨*
10. *Botrel TE, Clark OA, Clark L et al. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT3R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. Support Care in Cancer 2011; 19:823-32.*
11. *Ettinger DS and Pannel Members. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf*

12. JinY, Sun W, Gu D et al. Comparative efficacy and safety of palonosetron with the first 5-HT3 receptor antagonists for the chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta analysis. Eur J Cancer Care 2013; 22:41-50.
13. Roila F, Ruggeri B, Ballatori E et al. Aprepitant versus dexametazone for preventing chemotherapy-induced delayed emesisin patients with breast cancer: a randomized double-blind study. J Clin Oncol 2014; 32:101-106.
14. Schmitt T, Goldschmidt H, Neben K et al. Aprepitant, granisetron, and dexametazone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after high-dose melphalan in autologous transplantation for multiple myeloma: results of a randomized, plabeco controlled phase III trial. J Clin Oncol 2014; 32:3413-3420.
15. Tomíška M. Úloha aprepitatu v antiemetické profylaxi z perspektivy doporučených postupů a úhadového omezení. Antiemetics News 2014; 4(1):11-14.
16. Popovic M, Warr DG, DeAngelis C et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Support Care Cancer 2014; 22:1685-1697.
17. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. Ann Oncol 2014; 25:1340-1346.
18. Aapro M, Rugo H, Rossi G et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. Ann Oncol 2014; 25:1328-33.
19. Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. Ann Oncol 2014; 25:1333-39.
20. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ er al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med. 2016 Jul 14;375(2)
21. Cawston H, Bourhis F, Eriksson J, et al. NEPA, a new fixed combination of netupitant and palonosetron, is a cost-effective intervention for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in the UK. Drugs in Context 2017; 6:212298 DOI: 107573/dic212298.
22. Clemons M, Bouganim N, Smith S, et al. Risk model-guided antiemetic prophylaxis vs physician´s choice in patients receiving chemotherapy for early-stage breast cancer. A randomized clinical trial. JAMA Oncol 2016; 2:225-31.
23. Dranitsaris G, Molassiotis A, Clemons M, et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. Ann Oncol 2017; 28:1260-7.
24. Hesketh PJ, Aapro M, Jordan K et al. A review of NEPA, a novel fixed antiemetic combination with the potential for enhancing guideline adherence and improving control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. BioMed Res International 2015; dx.doi.org/10.1155/2015/651879.
25. Natale JJ, Spinelli T, Calcagnile S et al. Drug-drug interaction profile of components of s fixed combination of netupitant and palonosetron: Review of clinical data. J Oncol Pharm Practice 2015; DOI:10.1177/1078155215586824.
26. Navari RM. Profile of netupitant/palonosetron (NEPA) fixed dose combination and its potential in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Drug Design Developement Therapy 2015; 9:155-61.

NEPLATNÉ

29. FARMAKOTERAPIE KOSTNÍ NÁDOROVÉ NEMOCI

29.1 Kostní nádorová nemoc

Skelet je jedním z nejčastějších míst nádorové diseminace. Kostní metastázy jsou zdrojem závažné morbidity: způsobují bolest, omezují hybnost a snižují celkovou kvalitu života. Mohou vést k patologickým frakturám, syndromu míšní komprese a hyperkalcémii. Kromě modalit protinádorové léčby využíváme v léčbě kostních metastáz také léky ovlivňující metabolismus kostí (bone modifying agents – BMA), které jsou součástí komplexní paliativní léčby kostní nádorové choroby. Vedou k redukci komplikací nádorového postižení skeletu (tzv. skeletal related events – SRE), mezi které řadíme vznik patologické fraktury, míšní kompresi, nutnost paliativní radioterapie, nutnost operačního řešení kostí metastázy; někdy je sem řazena i nádorová hyperkalcémie. Pro hodnocení účinnosti BMA je tedy určující prevence nebo oddálení vzniku SRE. Vliv užívání BMA na celkovou délku přežití je předmětem intenzivního výzkumu.

29.2 Léčba kostní nádorové choroby

K léčbě kostní nádorové choroby jsou v ČR dostupné tyto **BMA (bone modifying agents – léky ovlivňující metabolismus kosti):**

- bisfosfonáty (BF): ibandronát (IBA), klodronát (KLO), pamidronát (PÁM) a zoledronát (ZOL)
- monoklonální protilátka: denosumab (DMAB)

Efektivita BMA u jednotlivých typů nádorů

29.2.1 Karcinom prsu

Na základě metaanalýzy Cochrane Review[3] BF obecně snižují u pacientek s metastatickým postižením skeletu riziko vzniku SRE o 17 %, pokud vyloučíme z posuzovaných parametrů hyperkalcémii, dochází ke snížení ostatních SRE o 15 %. Perorální BF snižují riziko SRE o 16 %, parenterální BF o 17 %. Snížení relativního rizika vzniku SRE ve srovnání s placebem pro jednotlivé BF je následující: ZOL: 41 %, PAM 23 %, IBA i.v.: 20 %, IBA p.o.: 14 %; KLO p.o.: 15 %, u všech statisticky významně kromě IBA p.o. Statisticky a klinicky významný efekt na bolest skeletu byl prokázán u všech BF. Srovnání ZOL a PAM ukazuje 20 % redukci relativního rizika SRE ve prospěch ZOL.

Monoklonální protilátka DMAB snižuje riziko SRE ve srovnání se ZOL o dalších 18 %–26 % (v závislosti na typu SRE), snižuje průměrnou kostní morbiditu o 22 % (p = 0,0041), vyžaduje přechod na silné opiáty u nižšího procenta pacientek ve srovnání se ZOL a vede ke zlepšení kvality života u vyššího procenta pacientek ve srovnání se ZOL[1,2,3].

Na základě publikovaných dat mají z léčby BMA prospěch všechny pacientky s metastatickým postižením skeletu prokázaným na RTG bez ohledu na přítomnost symptomů. Pozitivní nález na scintigrafii skeletu bez odpovídajícího korelátu na RTG, resp. CT vyšetření není indikací k zahájení léčby BMA.

29.2.2 Karcinom prostaty

BMA obecně snižují riziko SRE a vedou ke zmírnění kostní bolesti. Ve studii srovnávající ZOL s placebem bylo prokázáno snížení rizika SRE z 49 % na 38 % (redukce o 11%) a objevení prvního SRE se oddálilo o více než 5 měsíců.[8] Na základě publikovaných dat se jako nejúčinnější bisfosfonát v redukci rizika SRE u nádoru prostaty jeví ZOL.[9] V menší randomizované studii u pacientů s metastatickým karcinomem prostaty léčených hormonální terapií bylo přidání klodronátu v dávce 2080 mg p.o. spojeno s významným prodloužením 5 letého přežití (30 % vs. 21 %)[7], nicméně další studie s jinými BF tyto výsledky nepotvrdili.

DMAB v přímém srovnání se ZOL ve studii fáze III snížil riziko první SRE o 18 %, p = 0,008 a prodloužil čas do vzniku SRE o 3,6 měsíce.[10]

29.2.3 Bronchogenní karcinom

V jediné publikované studii fáze III, která zahrnovala více diagnóz se solidními nádory, bylo v podskupině pacientů s plicním karcinomem a metastatickým postižením skeletu aplikací ZOL sníženo relativní riziko SRE o 27% (při zahrnutí i hyperkalcémie o 29%).[11] Účinnost ostatních BF nebyla v rozsáhlejších studiích u pacientů s bronchogenním karcinomem testována.

NEPLATNÉ

DMAB ve srovnání se ZOL ve studiích s různými solidními tumory nebo mnohočetným myelomem, v podskupině pacientů s plicním karcinomem snížil riziko SRE o 16%, ale ne signifikantně. V této studii bylo u denosumabu ve srovnání se ZOL v podskupině pacientů s plicním karcinomem prokázáno prodloužení celkového přežití o 1,2 měsíce (8,9, vs. 7,7 měsíce, p = 0,01) a ve skupině pacientů s NSCLC o 1,4 měsíce (9,5 vs. 8,1 měsíce, p = 0,0104)

29.2.4 Ostatní solidní tumory

Jsou dostupná data ze studii se solidními nádory, kde byly zahrnuty diagnózy karcinom ledviny, karcinom hlavy a krku, plicní karcinom, karcinom štítné žlázy a jiné) a ZOL oproti placebu redukovala riziko vzniku SRE o 31 % a prodloužila čas do vzniku prvé SRE.

Efektivita DMAB byla srovnávána se ZOL ve studii fáze III[12] zahrnující pacienty s jinými solidními nádory než karcinom prsu nebo prostaty.[13] Monoklonální protilátka DMAB ve srovnání se ZOL oddálila vznik první SRE o 6 měsíců (21,4 vs. 15,4 měsíce) a o 19 % snížila riziko první SRE (p = 0,034). Riziko první a další SRE snížil DMAB ve srovnání se ZOL o 15 %, p = 0,048.

29.3 Aplikační forma

BMA jsou k dispozici ve formě tablet k perorálnímu užití (KLO, IBA), intravenóznímu užití (KLO, PAM, IBA, ZOL) nebo k subkutánnímu (DMAB). Při dlouhodobé léčbě nádorové kostní nemoci je klíčově důležitá kompliance pacientů k léčbě. Při léčbě BMA se jedná o cílovou skupinu pokročile onkologicky nemocných, kteří často trpí zažívacími potížemi různého druhu. Praktické aspekty perorální léčby (velikost tablet, užívání nalačno a povinný interval do nejbližšího jídla, stejně tak GIT nežádoucí účinky – dyspepsie a průjmy) mohou pro některé pacienty představovat závažný problém. V mezinárodních doporučených postupech je u BF upřednostňováno podání parenterální před perorálním.[14] Při léčbě hyperkalcemie je jednoznačně indikované intravenózní nebo subkutánní podání. Perorální formy by měly být voleny u pacientů, kteří jim sami dávají předost a pro které je zatěžující pravidelné docházení do nemocnice. Dobrá informovanost, postoj lékaře a jeho schopnost vyjít vstříc požadavkům pacienta a zapojit jej do rozhodování o léčebném postupu jsou hlavními body, které přispívají k dobré spolupráci. Doporučené dávkování BMA v léčbě kostní nádorové choroby uvádí tab. č. 1.

Tab. 1: Obvyklé dávkování BMA[15]

BMA	intravenózní infuzní podání	subkutánní podání	perorální podání
klodronát	900 mg/ 4 h, každé 3–4 týdny (používá se výjimečně)	–	1024–2400 mg/den (nejčastěji 1600 mg/den)
pamidronát	90 mg/2 h, každé 3–4 týdny	–	–
zoledronát	4 mg/15 min, každých 12 týdnů nebo každé 3–4 týdny	–	–
ibandronát	6 mg/15 min, každé 3–4 týdny	–	50 mg/den
denosumab	–	120 mg každé 4 týdny	–

NEPLATNÉ

29.4 Nežádoucí účinky

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

29.4.1 Renální toxicita

29.4.1.1 Bisfosfonáty

U perorálních BF klinicky významná renální toxicita nebyla popsána. Toxicita intravenózních BF závisí na druhu, dávce, rychlosti a frekvenci podání. Snížení dávky a zpomalení rychlosti aplikace snižuje akutní toxicitu, prodloužení intervalu mezi jednotlivými aplikacemi snižuje chronickou toxicitu.[16] U pacientek léčených IBA se významná renální toxicita ne-

vyskytla.[17] Tabulka č. 2 uvádí doporučenou redukci dávek nebo úpravu rychlosti aplikace BMA při zhoršení renálních parametrů.

U zoledronátu a pamidronátu se doporučuje kontrola renálních funkcí před zahájením léčby a před každou aplikací. U ibandronátu je vhodná kontrola renálních funkcí na začátku léčby; průběžné kontroly před jednotlivými aplikacemi nejsou nutné.

29.4.1.2 Denosumab

Denosumab není vylučován ledvinami, proto při jeho podávání není nutné monitorovat renální funkce ani upravovat dávku v závislosti na clearance kreatininu.[4,10,12]

Tab. 2: Redukce dávky a rychlosti podání BP při renální dysfunkci[24]

Clearance kreatininu (ml/h)	pamidronát	zoledronát	ibandronát
> 90	90 mg/2 h	4 mg/15 min	6 mg ve 100 ml/15 min
60–90	Prodloužit délku aplikace na 90 mg/4 h	4 mg/15 min	6 mg ve 100 ml/15 min
30–60	Prodloužit délku aplikace na 90 mg/4 h	3–3,5 mg mg/15 min	Redukce na 4 mg v 500 ml/1h
< 30	Podání se nedoporučuje	Podání se nedoporučuje	Redukce na 2 mg v 500 ml/1h

29.4.2 Reakce akutní fáze

Souhrnné označení „reakce akutní fáze" zahrnuje celou řadu symptomů podobných chřipce: subfebrilie až febrilie, leukocytóza, svalová a kostní bolest, pocit únavy a vyčerpání.

Tato reakce se vyskytuje pouze po parenterálně podaných dusíkatých BF (PAM, ZOL, IBA), nejčastěji po aplikaci první dávky. Při opakovaném podání se vyskytuje výjimečně. Symptomy většinou odeznívají do 48 hod. a obvykle dobře reagují na nesteroidní antiflogistika. Frekvence tohoto syndromu je u BF v rozmezí 20–30%[1], u denosumabu se vyskytla u 8,7%.[18]

29.4.3 Nežádoucí účinky na GIT

Při perorálním podání BF se mohou vyskytnout pocity břišního diskomfortu, flatulence a průjmy, vzácněji ulcerace jícnu, žaludku a tlustého střeva. Absorpce BF je výrazně snížena při současnému příjmu tekutin a potravy. Proto je nutné BF užívat nalačno (nebo minimálně 2 hodiny po jídle), zapíjet dostatečným množstvím vody (150–250 ml) a stravu přijímat nejdřív za 30–60 minut (v závislosti na volbě preparátu). Z publikovaných studií vyplývá, že klinicky významné GIT nežádoucí účinky (především průjem) se vyskytují v 3–10% při léčbě klodronátem[18] a v < 7% při léčbě ibandronátem.

29.4.4 Osteonekróza čelisti (ONJ)

Incidence kolísá v závislosti na léčené populaci v rozmezí 1–10 % (častější u mnohočetného myelomu než u ostatních solidních nádorů), na použitém BMA (častější u DMAB a ZOL než u PAM) a na délce užívání BMA.[20] Uvedená čísla je třeba interpretovat uvážlivě vzhledem k velmi rozdílnému počtu pacientů léčených jednotlivými preparáty. Osteonekrózu čelisti je třeba považovat za nežádoucí účinek celé skupiny BMA (BF s obsahem dusíku -PAM, ZOL, IBA i monoklonální protilátky DMAB) a u všech léčených pacientů je třeba dodržovat doporučená profylaktická opatření.[14] Před zahájením léčby BMA by mělo předcházet stomatologické vyšetření a je vhodné provádět pravidelné kontroly.

29.4.5 Hypokalcémie

Všechny BMA mohou vést k vzniku hypokalcemie. Před zahájením léčby je třeba upravit preexistující hypokalcémii a hladinu kalcia je třeba v průběhu léčby kontrolovat. Při léčbě DMAB je riziko hypokalcémie vyšší než při léčbě ZOL, rizikový jsou zejména pacienti s renální insuficienci. Současně s podáváním BMA je doporučováno podávat kalcium (500 mg–1 g/d) a vitamin D3 (400–800 IU/ den).

NEPLATNÉ

Tab. 3: Nejčastější nežádoucí účinky BF

preparát	způsob podání	renální	RAF**	Dyspepsie	Průjem	ONJ***
Bisfosfonáty						
klodronát 1500 mg	i.v.	+	0	0	0	0
klodronát 800 mg (2×)	p.o.	0	0	+	++	0
klodronát 520 mg (2×)	p.o.	0	0	+	++	0
ibandronát 6 mg	i.v.	0	+	0	0	+
ibandronát 50 mg	p.o.	0	0	+	0	0
zoledronát 4 mg	i.v.	++	++	0	0	++
pamidronát 90 mg	i.v.	++	++	0	0	++
MAB *						
denosumab	s.c.	0	+	0	0	++

MAB – monoklonální protilátka; **RAF – reakce akutní fáze; * ONJ – osteonekróza čelisti*

NEPLATNÉ

29.5 Zahájení a trvání léčby

Podání BMA by mělo být u výše uvedených typů nádorů zahájeno bezprostředně po zjištění metastatického postižení skeletu na RTG nebo CT. Riziko nových SRE je prakticky trvalé, proto se doporučuje v léčbě pokračovat i při výskytu SRE. U pacientů s pokročilým onemocněním s limitovanou prognózou přežití je třeba zvažovat, zda je redukce SRE relevantním cílem s ohledem na celkové cíle léčby a péče. Aplikace BMA v této indikaci neprodlužuje přežití pacientů. Optimální délka léčby není stanovena. Ve většině klinických studií s BP byla léčba zkoumána po dobu 2 let. V individuálních případech je možné v léčbě pokračovat delší dobu. Několik studií potvrdilo srovnatelnou účinnost zoledronátu při 12 týdenním a 4 týdenním intervalu podávání. [25,26,27] Lze konstatovat, že režim s 12 týdenní aplikací ZOL je stejně účinný a o něco méně toxický než 4 týdenní režim a vzhledem k výhodnějšímu režimu aplikace z hlediska pacienta i poskytovatele péče, ho lze doporučit. Rutinní vyšetřování markerů kostního metabolismu se pro hodnocení léčebné odpovědi nedoporučuje.[14] Ukončit léčbu je třeba výrazném zhoršení celkového stavu pacienta.

29.6 Zásady terapie kostní nádorové nemoci

- **Optimální řešení kostních metastáz vyžaduje multidisciplinární tým**
- **Terapie BMA by měla být zahájena u všech pacientů s kostními metastázemi**
- **BMA oddalují vznik skeletálních příhod, snižují bolest a zlepšují kvalitu života**
- **Zoledronová kyselina je nejúčinnějším bisfosfonátem, je doporučován režim aplikace každých 12 týdnů**
- **Denosumab je účinnější než zoledronová kyselina v prevenci SRE**
- **Před zahájením terapie BMA je vhodná stomatologická kontrola**
- **Současně s podáváním BMA se doporučuje podávat kalcium a vitamin D3**
- **Terapie BMA se ukončuje při výrazném zhoršení stavu pacienta nebo při významné toxicitě**

Literatura:

1. *Rosen, L.S., Gordon, D., Kaminski, M. et al.: Long term effi cacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complicationsin patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomised, double blind, multicenter, comparative trial. Cancer 2003; 98: 1735-1744.*
2. *Stopeck, A.T., Lipton, A., Body, J.J., Steger, G.G., Tonkin, K., De Boer, R.H. et al. (2010a) Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. J ClinOncol 28: 5132-5139.*
3. *Pavlakis, N., Schmidt, R., Stocker, M. Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005; Jul 20; (3), 1-9.*
4. *Stopeck A, de Boer R, Fujiwara Y, et al. SABCS 2009: abstract 1877 and oral presentation.*
5. *Cleeland CS, Patrick DL, Fallowfield L, et al. SABCS 2010: abstract P1-13-01 and poster presentation.*
6. *Fallowfield L, Patrick D, Body JJ, et al. ASCO 2010: abstract 1025 and poster presentation.*
7. *Dearnaley, D.P., Mason, M.D., Parmer, M.K.B et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long term overall survival results from th MRC PRO4 and Pros5 randomised controlled trials. Lancet Oncol 2009;10: 872–876.*
8. *Saad, F., Gleason, D.M., Murray, R. et al. Long term effi cacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 879-882.*
9. *Yuen, K.K., Shelley, M., Sze, W.M. et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006; Oct 18; (4), 4-19.*
10. *Fizazi, K., Carducci, M., Smith, M., Damiao, R.,Brown, J., Karsh, L. et al. (2011) Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. Lancet 377: 813-822.*
11. *Rosen, L.S., Gordon, D., Tchekmedyian, S. et al. Long term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with NSCLC and other solid tumors: a randomised, phase III, double blind, placebo controlled trial. Cancer 2004; 100: 2613-2621.*
12. *Henry, D.H., Costa, L., Goldwasser, F., Hirsh, V., Hungria, V., Prausova, J. et al. (2011) Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patiens with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 29: 1125-1132. 13. Henry DH, von Moos R, Hungria V, et al. ASCO 2010: abstract 9133 and poster presentation.*
14. *Evropský úhel pohledu představuje doporučení mezínárodního panelu expertů: Aapro, M., Abrahamsson, P.A., Body, J.J. et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumors: recommendation of an international expert panel. Problematiku užití bisfosfonátů u starších pacientů zpracovává přehledně Gridelli, C. The use of bisphosphonates in elderly cancer patients, The Oncologist 2007; 12: 62-71.*
15. *Volně podle Body, J.J. Bisphosphonates for malignancy related bone disease: current status, future developments, Support Care Cancer 2006;14:408-418 a podle SPC jednotlivých preparátů.*
16. *Diel, I.J., Bergner, M.D., Grotz, K.A. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. J Support Oncol 2007; 5: 475-482.*
17. *Bell, R., Diel, I.J., Body, J.J. et al. Renal safety of ibandronate in patients with bone metastases from breast cancer: phase III trial results. Eur J Cancer Suppl 2004; 2: 132.*
18. *Paterson, A.H, Powls, T. J.,McCloskey, E.. et al. Double blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from Breast cancer.J Clin Oncol 1993; 11: 59-65.*
19. *Body, J.J., Diel, I.L. et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in Breast cancer patiens with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo controlled phase III studies. Br J Cancer; 90: 1133-1137.*
20. *Durie, B.M.G., Katz, M., Crowley, J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. N Eng J Med 2005; 23: 8580-8587.*
21. *Stopeck AT, Lipton A, Martín M, et al. SABCS 2011: abstract P3-16-07 and poster presentation.*
22. *Fizazi K et al : Denosumab in patients with metastatic prostate cancer previously treated with denosumab or zoledronic acid: 2-year open-label extension phase results from the pivotal phase 3 study, astract and poster, ESMO 2012.*
23. *V olně podle Moos, R.Bisphophonates treatment recommendation for oncologists. Th Oncologist 2005;100 (supl 1): 19-24. Dále dle SPC jednotlivých preparátů.*
24. *Cleeland CS, Patrick DL, Fallowfield L, et al. Effects of denosumab vs zoledronic acid (ZA) on pain in patients (pts) with advanced cancer and bone metastases: an integrated analysis of 3 pivotal trials. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl. 8), viii380.*
25. *Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. „The Lancet. Oncology." Lancet Oncol. 2013 Jun;14(7):663-70.*
26. *Hortobagyi GN, Lipton A, Chew HK et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA9500).*
27. *Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Jan 3;317(1):48-58. doi: 10.1001/jama.2016.19425.*

NEPLATNÉ

30. INDIKACE NUTRIČNÍ PODPORY ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH

Indikace k nutriční podpoře onkologických pacientů vycházejí z platných standardů ESPEN (Evropské společnosti pro parenterální a enterální výživu), publikovaných pro enterální výživu (EV) v roce 2016 a pro parenterální výživu (PV) v roce 2009 v monotematických číslech časopisu Clinical Nutrition (Clin Nutr. 2016 a 2009):

- Nutriční podpora je integrální součástí komplexní onkologické léčby.
- Nutriční podpora je poskytována nemocným s významným rizikem vzniku nebo prohloubení podvýživy.
- Doporučeným způsobem hodnocení nutričního rizika je rutinní používání nástroje Nutriční rizikový screening (NRS), který je pro tento účel schválen ČOS. Pro orientační zhodnocení nutričního stavu v ambulantním provozu je k dispozici nutriční dotazník Pracovní skupiny nutriční péče v onkologii při ČOS (PSNPO).

Cíle včasné a systematicky prováděné nutriční podpory:

- léčba malnutrice a snížení s ní spojené mortality,
- zvýšení protinádorového efektu onkologické léčby:
  - nepřímo dodržením celé dávky protinádorové léčby bez odkladů,
  - přímým vlivem (zvýšení citlivosti nádorové buňky na protinádorové léky),
- snížení nežádoucích účinků onkologické léčby,
- profylaxe malnutrice u nemocných s vysokým rizikem podvýživy,
- zlepšení kvality života nemocných.

Diagnostika nutričního rizika

- Nutriční diagnostika podává velmi cennou informaci o prognóze onkologického pacienta. Kombinace aktuálního BMI a relativní ztráty hmotnosti i grading malnutrice (G0-G4) úzce koreluje s mediánem očekávaného přežití (viz obrázek 1).

Obr. 1: Martin L et al.: Kritéria pro klasifikaci váhového úbytku v důsledku nádorového onemocnění

NEPLATNÉ

GRADING ZTRÁTY HMOTNOSTI
všechny nádory, n = 8160

Grade 1–4 postupně zhoršuje prognózu v onkologii

Ztráta hmotnosti (%) \ BMI (kg/m²)	28	25	22	20
20,5	0	0	1	1	3
6	1	2	2	2	3
11	2	3	3	3	4
15	3	3	3	4	4
	3	4	4	4	4

Systém třídění (stupně 0 až 4).
Medián doby přežití podle stupňů:
stupeň 0 – 20,9 měsíců
stupeň 1 – 14,6 měsíců
stupeň 2 – 10,8 měsíců
stupeň 3 – 7,6 měsíců
stupeň 4 – 4,3 měsíců

• Včasné rozpoznání nutričního rizika je v každodenní klinické praxi důležitější než diagnostika manifestní podvýživy. Jako indikátory se používají základní anamnestické a antropometrické údaje (viz tabulka 1):

Tab. 1

Indikátor	Kritérium patologie	Poznámka
Úbytek hmotnosti	≥ 5 % výchozí váhy za minulé 3 měsíce	hodnotí předchozí trend
Aktuální hmotnost	BMI < 20 kg/m^2 BMI < 22 kg/m^2 od 65 let výše	hodnotí aktuální stav
Nízký příjem stravy	< 2/3 běžné porce po minulé 2 týdny	předvídá tím budoucí trend

• Důležitým doplňujícím indikátorem je označení situace, která zvyšuje negativní důsledky podvýživy např. vyšší věk a závažné komorbidity. V onkologii přibývá ještě samostatný indikátor – **nutričně riziková diagnóza a/nebo nutričně riziková léčba**, které vycházejí ze zkušenosti s obdobnými stavy.
• Mezi typické nutričně rizikové diagnózy patří nádory hlavy a krku, horního GIT (jícen, žaludek, žlučové cesty, pankreas), pokročilý nádor kolorekta, nádory utlačující GIT (nádory mediastina/břicha včetně lymfomů), nádory plic s výjimkou lokalizovaných a nádory generalizované s celkovými příznaky (horečky, pocení, úbytek váhy).
• **Za nutričně rizikovou léčbu se považuje chemoterapie vyvolávající mukositidu zažívacího traktu, středně a vysoce emetogenní chemoterapie, radioterapie oblasti dutiny ústní, krku, jícnu a epigastria, veškeré tzv. velké operace plánované v blízké době, multimodální protinádorová léčbu a konkomitantní chemo/radioterapie.**
• Pro náročné podmínky práce onkologa v ČR byl vytvořen a validován jednoduchý Dotazník hodnocení nutričního rizika PSNPO, s jehož pomocí byl opakovaně měřen výskyt podvýživy v populaci onkologických pacientů ČR. Tento dotazník je doporučen ČOS a vyplněný v dokumentaci založený je jediným oficiálním dokumentem, kterým onkolog dokazuje zdravotní pojišťovně oprávněnost jím předepsaného ambulantního sippingu. Dotazník včetně vysvětlujících pokynů je volně ke stažení na http://www.linkos.cz/files/Dotaznik_nutricniho_rizika.pdf.

Stupňovitý systém nutriční podpory

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

Tab. 2: Stupňovitý systém nutriční podpory

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

NEPLATNÉ

Onkolog (tj. klinický onkolog, radiační onkolog, dětský onkolog, hematoonkolog) má možnost předepsat na recept přípravky pro sipping s úhradou zdravotní pojišťovny, za přesně stanovených podmínek i pokud není držitelem nutriční licence F016:

1. Přípravky ATC skupiny V06XX (vč. proteinových, diabetických formulí, obohacených o vlákninu apod.).
2. Na dobu maximálně 4 týdnů.
3. V množství obsahujícím maximálně 600 kcal/den (podle balení - např. 1,5x400kcal, 2x300kcal).
4. Podmínkou je časová nebo místní nedostupnost nutriční ambulance a dokumentace nutričního rizika (2–4 body podle „Dotazníku hodnocení nutričního rizika“ PSNPO), uložená v dokumentaci pacienta.

Blíže podmínky úhrady viz u jednotlivých preparátů na www.sukl.cz.

„**Dotazník hodnocení nutričního rizika**“ PSNPO je ke stažení na stránkách ČOS, www.linkos.cz, v sekci Pro odborníky – Důležité – Nutriční péče – Materiály pro praxi ke stažení. Mezi těmito jsou i edukační materiály pro pacienty, které je vhodné nemocným vydávat spolu s receptem.

Nutriční intervence má být prováděna individuálně, paralelně s protinádorovou léčbou, systematicky a za monitorování nutričního stavu.

Údaje o nutričním stavu a nutriční podpoře by měly být viditelnou součástí onkologické dokumentace. Ve složitějších vybraných případech může být přínosem vedení samostatného nutričního dekurzu, což může být optimálně zajištěno kontrolami v nutriční ambulanci, pokud je dostupná.

Pozn. (CAVE!): intenzivní nutriční intervence při těžké malnutrici (dlouhé hladovění, kombinace s nízkým BMI apod.) může vést k vážným až život ohrožujícím změnám v metabolismu, zejména klinicky manifestní hypofosfatémii, hypokalémii (**tzv. realimentační neboli refeeding syndrom**) s rizikem např. poruch vědomí, srdečního selhání a smrti. Je nutná pečlivá monitorace vnitřního prostředí, pozvolné navyšování živin a energie a někdy masivní substituce zmíněných iontů.

Praktické informace pro provádění nutriční podpory onkologických pacientů

Odhad potřeby živin na žádoucí (ideální) hmotnost pacienta:

- potřeba energie 30 kcal/kg a den (25–35),
- potřeba bílkovin 1,5–2,0 g bílkovin (aminokyselin)/kg a den (maso obsahuje cca 20 % bílkovin),
- kvalitní tuky v podílu celkové energie i přes 50 % denní energetické potřeby (tuky > cukry) – MCT, s výhodou omega-3 MK (EPA+DHA),
- cukry (složité > jednoduché s ohledem na zvýšené riziko poruch glykémie),
- mikronutrienty (vitamíny ve vodě a tuku rozpustné, minerály a stopové prvky) jsou v enterální formuli obsaženy v dostatečném množství,
- pro parenterální výživu je denní doporučené množství většinou obsaženo v 1 ampuli multivitaminových formulí,
- jinak lze obecně doporučit substituci při zjištěném nedostatku,
- na počátku nutriční intervence je ke zvážení zvláštní aplikace thiaminu (např. 200mg denně).

Doporučení pro zahájení nutriční podpory

Při rozvinuté nádorové kachexii je nutriční podpora málo účinná nebo neúčinná, u nemocných s rizikem podvýživy je proto nezbytné zahájit nutriční intervenci včas. Riziko podvýživy je obecně vysoké u nemocných s nádory GIT, pokročilými nádory, relabujícími nádory, někdy vzniká až v průběhu léčby a dalšího vývoje choroby.

Lékař-onkolog by měl vést léčbu každého pacienta se znalostí jeho nutričního rizika.

Vstupní nutriční riziko má být zhodnoceno a dokumentováno současně s vyšetřením rozsahu nádorového postižení, ještě před zahájením protinádorové léčby, nejlépe pomocí **rutinního používání nutričního rizikového screeningu u všech hospitalizovaných a u všech rizikových ambulantních pacientů**.

Podpůrná léčba

U pacienta s vysokým nutričním rizikem je třeba usilovat o maximálně účinnou podpůrnou léčbu ke zmírnění všech obtíží, které mohou interferovat s příjmem stravy (chronická nádorová bolest, nevolnost a zvracení při chemoterapii a radioterapii a při nádorovém onemocnění, nechutenství, xerostomie, zácpa, průjem, deprese). Takto vedená podpůrná léčba by měla být důraznější než u nemocných, u nichž je riziko podvýživy malé (diferencovaný přístup).

NEPLATNÉ

Edukaci o výživě potřebuje nejméně polovina onkologických pacientů. Účinná edukace vyžaduje opakování a kontrolu efektu. Základní edukace s vydáním tištěných materiálů a odkazů je možná v onkologické ambulanci, podrobná je zajišťována **nutričním terapeutem v nutriční ambulanci**.
Nutriční terapeut je zcela nezastupitelný při využití speciálních nástrojů, jako jsou zhodnocení záznamu stravy a sestavení individuálního jídelníčku.

Indikace k nutriční podpoře přípravky umělé klinické výživy (sipping, sondová nebo parenterální výživa)
- je na počátku léčby,
- v průběhu léčby,
- v případech, kdy podpůrná léčba a edukace pacienta nepostačují k udržení nutričního stavu,
- jedná-li se o hrozící nebo rozvinutou malnutrici
  (tj. zejména úbytek hmotnosti, nízké BMI, nedostatečný příjem stravy i očekávaný, sarkopenie, event. současně malnutricí způsobený nízký výkonnostní stav, nebo i přítomnost laboratorních parametrů malnutrice).

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

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

Nutriční podpora ve fázi symptomatické a terminální péče
Ukončení kauzální protinádorové léčby není důvod k ukončení nutriční podpory (ESPEN doporučení), je nutný individuální přístup, pacient souhlasí s nutriční podporou nebo si ji přeje. Cílem může být zmírnění úbytku tělesné hmotnosti a zmírnění ztráty výkonnosti. V terminální fázi onemocnění pacienti většinou potřebují pouze malé množství tekutin a jídla k uhašení pocitu žízně a hladu.

Formy nutriční podpory onkologických nemocných
Nutriční podpora v onkologii využívá všech přístupů, které jsou používány i v jiných oborech medicíny (sipping, nazogastrická sonda, nazojejunální sonda, perkutánní endoskopická gastrostomie-PEG, operační gastrostomie, výživová jejunostomie, parenterální výživa periferní nebo centrální, kompletní nebo doplňková, farmakologická léčba).

Enterální i parenterální výživa může být za určitých podmínek aplikována i v domácím prostředí pacienta s úhradou od pojišťovny, zajišťují centra, která mají smlouvu s plátci péče (viz www.skvimp.cz).

Zvláště je třeba zdůraznit, že **farmaceutická enterální výživa podávaná tenkou nazogastrickou sondou** je jednoduchým a efektivním způsobem nutriční podpory, kterým lze krátkodobě překlenout nízký příjem stravy u mnoha nemocných.

U nádorového onemocnění je velmi často přítomná sarkopenie, anorexie a/anebo kachexie. Vzhledem ke komplexním metabolickým změnám a proinflamatornímu stavu organismu je mnohdy nutné současně s nutriční podporou podávat další farmaka (anti-anorektika, protizánětlivé léky apod.)

Minimální standard nutriční péče v onkologii
- **nutriční rizikový screening** při zjištění diagnózy, přinejmenším u vyjmenovaných rizikových nádorů (nádory GIT, nádor plic, hematoonkologické choroby, všechny pokročilé nádory),
- zjišťování a hodnocení **úbytku hmotnosti** u všech onkologických pacientů,
- **přesné vážení** nemocných a stanovení **BMI** při diagnóze a v průběhu léčby,
- monitorování hladiny albuminu při krevních odběrech (nutná korelace k hydrataci, přítomnosti zánětu, event. poruše syntetické jaterní funkce, ledvinných funkcí apod.)
- **orientační zjišťování příjmu stravy** (procentuální vyjádření v poměru k dřívějšímu plnému příjmu stravy v době stabilní hmotnosti, který přibližně odpovídal nutriční potřebě),

NEPLATNÉ

- **dokumentace** nutričních parametrů v rámci onkologické dokumentace (ve vybraných případech samostatný nutriční dekurz, v optimálním případě vedený v nutriční ambulanci),
- **indikace nutriční podpory** podle stupňovitého systému,
- při dostupnosti **nutriční ambulance** může být nutriční podpora včetně edukace nemocného prováděna odborným personálem této ambulance.

10 bodů pro praxi

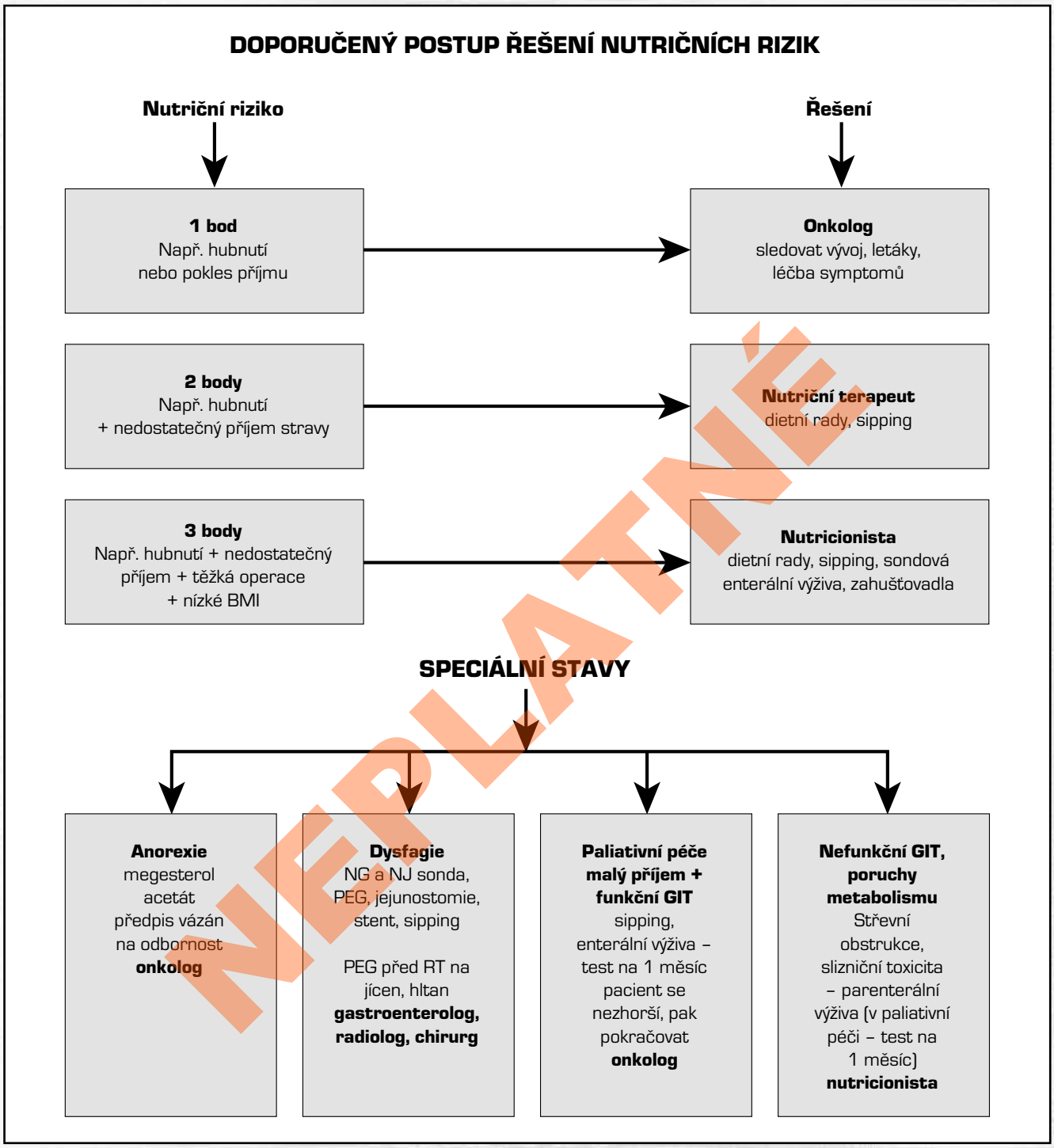
- jejichž reflexe na onkologických pracovištích může pozdvihnout nutriční péči na žádoucí úroveň.
- Rozvoj významné podvýživy je u onkologických nemocných častý a tento fakt dokazují i opakované plošné průzkumy nutričního rizika této populace v ČR.
- Podvýživa má jasný vztah k prognóze onkologického pacienta, přičemž tzv. grading malnutrice přímo koreluje s medián očekávaného přežití.
- Podvýživa, zvláště v oblasti beztukové tělesné hmoty, má dopad nejen na kvalitu života a performance status nemocných, ale zhoršuje i toleranci protinádorové léčby.
- Podvýživa je častým vedlejším následkem protinádorové léčby a i z pohledu iatrogenity si tak zaslouží aktivní intervenci.
- Série různých protinádorových intervencí vede k progresi malnutrice, která je v pokročilých stádiích řešitelná obtížněji, nákladněji a méně úspěšně než v počátečních. Proto je cílem včasný záchyt nemocných již v tzv. prekachexii a toto je důvodem k provádění vstupního nutričního skríningu.
- V týmu každého onkologického pracoviště je přítomen nutriční terapeut.
- V týmu každého onkologického pracoviště je přítomen onkolog s nadstavbovou nutriční licencí (tzv. licence F016), která jej opravňuje k předpisu umělé výživy i nad rámec dostupnosti každému onkologovi.
- Každé onkologické pracoviště úzce spolupracuje s nejbližší nutriční ambulancí a v zájmu dodržení časového harmonogramu léčby v něm mají jeho pacienti zajištěny přednostní termíny.
- Onkologické pracoviště má zajištěný tým k zřizování permanentních centrálních žilních vstupů a na úrovni sesterské dokonale zvládnutý sterilní management jejich používání, včetně specifik pro parenterální výživu.
- Lůžkové onkologické oddělení má k dispozici stabilní jednoduché portfolio umělé výživy, konkrétně:
  – koncentrovaný (od 2 kcal/1 ml výše) maloobjemový proteinový sipping
  – polymerní enterální výživu 1,5 kcal/1 ml s vlákninou (tzv. energy fibre)
  – parenterální all-in-one vaky o objemu 1000 ml s pevným časovým řádem k aplikaci (např. od 20.00 do 06.00).

NEPLATNÉ

Literatura:

1. *ESPEN Cancer Guidelines 2016. Clin Nutr. 2016 Aug 6. pii: S0261-5614(16)30181-9.*
2. *Deutz NEP, Safar A, Schutzler S et al.: Muscle protein synthesis in cancer patiens can be stimulated with a speciály formulated medici food. Clinical Nutrition (2011) 30: 759-768.*
3. *Mariani L, Lo Vullo S, Bozzetti F: on behalf of the SCRINIO Working Group: Weight loss in cancer patients: a plea for a better awareness of the isme, Support Care Cancer (2012) 20:301–309.*
4. *Martin L, Senesse P et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. J Clin Oncol. 2015 Jan 1;33(1):90-9. doi: 10.1200/JCO. 2014.56.1894. Epub 2014 Nov 24.*
5. *Faber J, Berkhout M, Fiedler U, Avlar M, Witteman BJ, Vos AP, Henke M, Garssen J, van Helvoort A, Otten MH, Arends: Rapid EPA and DHA incorporation and reduced PGE2 levels after one week intervention with a medical food in cancer patients receiving radiotherapy, a randomized trial. Clin Nutr. 2012, Jun;32(3):338-45. doi: 10.1016/j.clnu.2012.09.009. Epub 2012 Sep 28.*
6. *Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA. Cancer cachexia: impact, mechanism and emerging treatments, J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2013 June;4(2): 95-109.*
7. *Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. Oncology/hematology 2013;87: 172-200.*
8. *http://www.linkos.cz/files/Dotaznik_nutricniho_rizika.pdf.*

Obr. 2: Doporučený systém řešení nutričních rizik dle dotazníku PSNPO



NEPLATNÉ

31. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU HEMATOLOGICKÝCH TOXICIT

31.1. Doporučení pro léčbu anémie u onkologických pacientů erytropoezu stimulujícími proteiny (ESP)

Úvod

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

Dle WHO se rozlišují čtyři stupně anémie:

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

31.1.1 Zahájení léčby anémie

Před zahájením léčby anémie je nezbytné vyhodnocení klinické symptomatologie a současně se vyskytujících komorbidit s cílem určit, zda stav pacienta a/nebo závažnost anémie vyžadují její rychlou korekci krevní transfúzí. Pro léčbu symptomatické mírné až střední anémie pacientů s maligním onemocněním nemyeloidního typu, kteří podstupují chemoterapii, jsou v současnosti jako alternativa krevních převodů k dispozici ESP. V posledních letech došlo na základě systematického zhodnocení přínosu a rizik spojených s podáním ESP k výraznému zúžení indikace k jejich podání.
Přestože poslední metaanalýza studií s ESP neprokázala statisticky významný vliv na progresi nádoru a zvýšení mortality nemocných (7), zůstávají kriteria bezpečného podávání ESP na základě výsledků jednotlivých studií posuzujících mortalitu a progresi nemoci při léčbě ESP, ve shodě s doporučeními ASCO/ASH, EORTC, NCCN a EMA, velmi opatrná:

1. ESP by měly být zvažovány pouze u pacientů s nemyeloidními malignitami léčených chemoterapií.
2. ESP by neměly být podávány pacientům léčeným radioterapií.
3. ESP by měly být podávány nemocným s cílem snížit počet krevních převodů a zlepšit kvalitu života.
4. Racionální je ESP podávat onkologickým pacientům s Hb < 90–100 g/dl, a/nebo anemií symptomatickou.
5. Cílová hladina Hb by neměla přesáhnout 120 g/l.
6. Léčba by měla probíhat za p.o. nebo i.v. suplementace železa s kontrolou saturace transferinu (ferritin může být ovlivněn základní chorobou).
7. V průběhu léčby by měl lékař pamatovat na zvýšené riziko TEN –tromboembolické nemoci (7,5% vs. 4,9%).
8. Pokud je léčba ESP zahájena, měla by být podávána nejnižší účinná dávka, jež zabrání nutnosti podávání krevních převodů. Léčba by měla být ukončena u pacientů bez jednoznačné léčebné odpovědi po 6 týdnech.
9. Léčebná odpověď by měla být v závislosti na zvoleném přípravku pravidelně kontrolována po 4 až 6 týdnech léčby.

Před nasazením ESP by měl být pacient náležitě poučen o přínosech a rizicích ESP a podání krevních převodů a konečné léčebné rozhodnutí by mělo vycházet z pacientovy preference.

V současné době je v ČR kromě originálních preparátů epoetinu alfa (Eprex®), beta (Neorecormon®) a darbepoetinu alfa (Aranesp®) registrováno několik preparátů tzv. biosimilars ESP (epoetin alfa: Abseamed®, Epoetin alfa Hexal®, Binocrit®; epoetin theta: Eporatio®, Biopoin®; epoetin zeta: Retacrit®, Silapo®). Data srovnávající jednotlivé preparáty s obsahem ESP neprokázala v souhrnu jednoznačnou přednost kteréhokoliv z přípravků v otázce účinnosti a bezpečnosti.

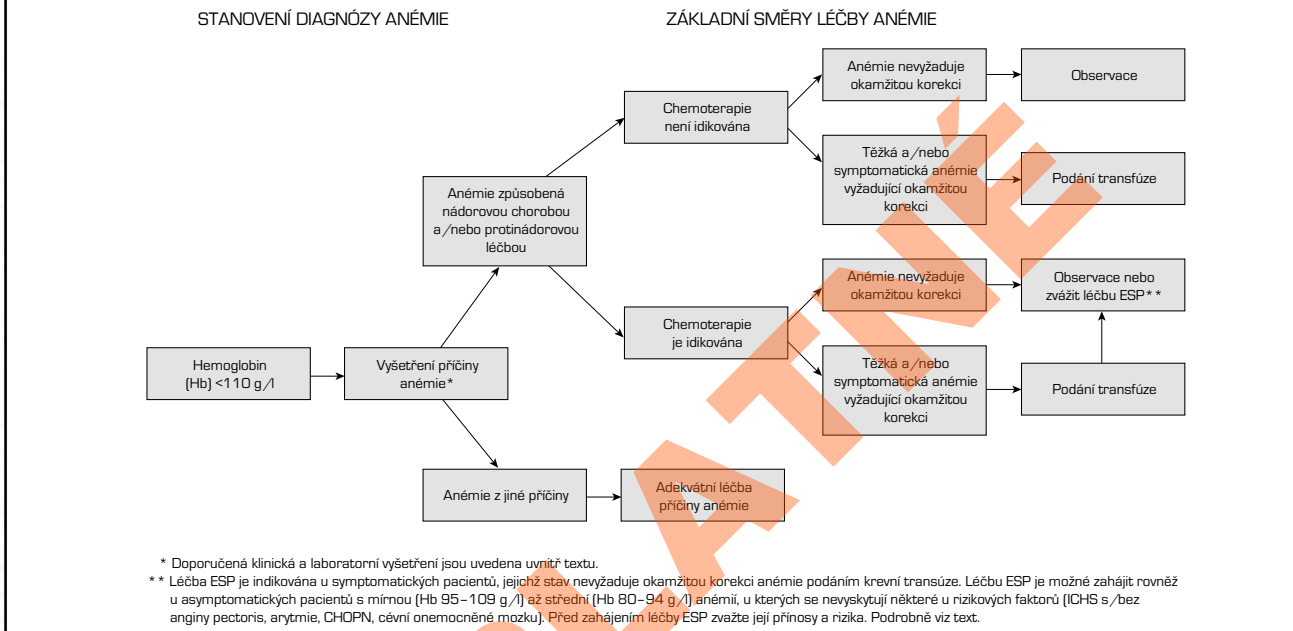
31.1.2 Suplementace železa

Při hodnotě ferritinu < 100 mg/l, a/nebo saturaci transferinu < 20 % je nutné zahájení suplementace preparáty železa. Perorální podávání preparátů železa nedosahuje takové účinnosti, jako intravenózní aplikace železa. Intravenózní ap-

NEPLATNÉ

likace železa je však spjata s rizikem nežádoucích účinků, včetně alergické reakce, a proto je preferována až po selhání perorálních přípravků nebo v případě nutnosti rychlého doplnění zásoby železa v organismu (absorpce Fe ze střeva činí maximálně 15 % podaného množství). Absorpce železa je dokonalejší, je-li preparát podáván na lačný žaludek a je potencována nápoji s obsahem kyseliny askorbové (vitamín C, 70–100 mg), citrónové a jablečné. V případě parenterální aplikace železa je nezbytné vypočítat celkovou chybějící dávku Fe, aby nedošlo k předávkování organismu. Potřebná dávka Fe (mg) = (150 – pacientův Hb g/l) × tělesná hmotnost (kg) × 3.

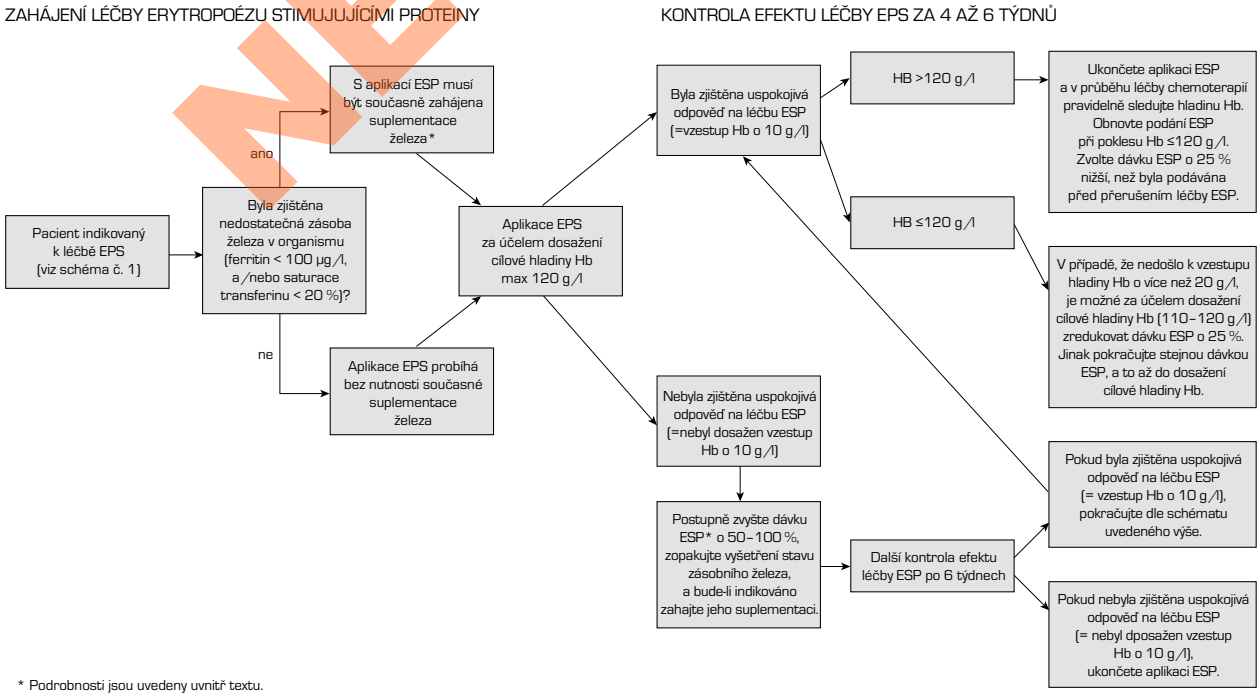
DOPORUČENÍ PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU ANÉMIE U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ



* Doporučená klinická a laboratorní vyšetření jsou uvedena uvnitř textu.

** Léčba ESP je indikována u symptomatických pacientů, jejichž stav nevyžaduje okamžitou korekci anémie podáním krevní transúze. Léčbu ESP je možné zahájit rovněž u asymptomatických pacientů s mírnou (Hb 95–109 g/l) až střední (Hb 80–94 g/l) anémií, u kterých se nevyskytují některé u rizikových faktorů (ICHS s/bez anginy pectoris, arytmie, CHOPN, cévní onemocnění mozku). Před zahájením léčby ESP zvažte její přínosy a rizika. Podrobně viz text.

DOPORUČENÍ PRO LÉČBU ANÉMIE ZPŮSOBENÉ NÁDOROVOU CHOROBOU A/NEBO CHEMOTERAPÍ ERYTROPOEZU STIMULUJÍCÍMI PROTEINY (ESP)



* Podrobnosti jsou uvedeny uvnitř textu.

NEPLATNÉ

Literatura:

1. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Cancer and Chemotherapy Induced Anemia, V.2.2017. Dostupné z: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf.*
2. *Bokemeyer C, Aapro MS, et al.: EORTC guidelines for use of erythropoietic proteins in anaemic patiens with cancer: 2006 update. Eur J Cancer, 2007, 43, str. 258-270.*
3. *Buliková A. Anémie z poruchy syntézy hemu. In: Penka M, Buliková A, Matýšková J., et al. Hematologie I - neonkologická hematologie. Grada 2001, 1. vydání, 201 stran, str. 18-19.*
4. *Rizzo, D., J., Brouwers, M., Hurley, P. et al. ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients with Cancer. JCO, 28(33), 2010. str. 4996-5010.*
5. *Kleinová J. Anémie onkologicky nemocného. Interní medicína pro praxi, 2011;13 (Suppl.C), str. C20-C26.*
6. *Aapro M, Jelkmann W, Constantinescu SN, Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer.,Br J Cancer. 2012 ;106(7):1249-58.*

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

Úvod a definice pojmů

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

Dle WHO se rozlišují čtyři stupně neutropenie:

- G1 neutrofily v rozmezí 1,5–1,9 $\times 10^9$/l
- G2 neutrofily v rozmezí 1,0–1,5 $\times 10^9$/l
- G3 neutrofily v rozmezí 0,5–1,0 $\times 10^9$/l
- G4 neutrofily v rozmezí < 0,5 $\times 10^9$/l

I) Febrilní neutropenie je definována jako stav, kdy dochází ke vzniku teploty a/nebo jiných známek infekce v době poklesu počtu neutrofilů v periferní krvi pod 0,5x10^9/l (nebo 1,0x10^9/l s předpokladem dalšího poklesu). Teplotou se rozumí vzestup tělesné teploty na nejméně 38,3°C (orální teplota); nebo teplota 38°C a vyšší, přetrvávající déle než 1 hodinu; nebo vzestup teploty na nejméně 38°C dvakrát během 24 hodin.

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

31.2.1 Použití G-CSF v profylaxi a léčbě febrilní neutropenie

Profylaktické použití G-CSF je racionální pouze v případě protinádorové léčby s kurativním záměrem nebo paliativní léčby prokazatelně prodlužující celkové přežití pacientů nebo dobu do progrese onemocnění. I v případě použití G-CSF k profylaxi FN by nemělo být opomenuto realizovat režimová opatření vedoucí ke snížení rizika výskytu infekce v době neutropenie, včetně sanace infekčních fokusů.

31.2.2 Primární profylaxe febrilní neutropenie

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

NEPLATNÉ

Vznik konkurenčního prostředí na trhu s G-CSF, který nastal v souvislosti s příchodem G-CSF v podobě tzv. biosimilars (podobných biologických přípravků), vede k významné redukci finančních nákladů na tuto podpůrnou léčbu.

Rizikové faktory vzniku febrilní neutropenie:
Febrilní neutropenie vzniká nejčastěji (až 74 % epizod) v průběhu prvních dvou sérií chemoterapie. Rozhodnutí o zahájení primární profylaxe FN G-CSF je možné stanovit na základě algoritmu, který obsahuje schéma č. 1. Jako první krok zhodnotíme rizikové faktory spjaté s plánovanou léčbou (myelotoxický potenciál a incidence febrilní neutropenie spojená s uvedeným režimem), následně rizikové faktory související se stavem pacienta.
Obecně platí, že primární profylaxe FN pomocí G-CSF je doporučena pro pacienty mající zvýšené riziko vzniku FN, případně i riziko komplikací jejího průběhu, u kterých je plánována léčba s vysokou incidencí FN a/nebo neutropenie G4. Jedná se například o dávkově-denzní režimy, nebo i „standardní" režimy s incidencí FN ≥ 20 % (nebo neutropenie G4 ≥ 70 % – režimy, kde není známé riziko FN). Naopak primární profylaxe FN pomocí G-CSF se nedoporučuje u nerizikových pacientů nebo při aplikaci chemoterapie s nízkým výskytem FN. Odkaz na podrobný seznam chemoterapeutických režimů s údaji o incidenci FN a neutropenie G3 a G4 naleznete na konci této kapitoly v seznamu literatury. Při rozhodování o zahájení primární profylaxe FN je nezbytné hodnotit všechny rizikové faktory. S ohledem na cíl a možnosti onkologické léčby je racionálním řešením využít v primární profylaxi neutropenie u paliativní léčby, zejména klade-li si za cíl pouze zmírnit symptomy nemoci, i jiné prostředky, např. redukci dávky chemoterapie nebo její odklad, použití jiného chemoterapeutického režimu s ekvivalentní protinádorovou účinností, ale s nižším rizikem vzniku FN.

Rizikové faktory vzniku febrilní neutropenie:
a) související s protinádorovou léčbou:
- myelotoxické chemoterapeutické režimy vedoucí k nadiru neutrofilů $<0{,}5\times10^9$/l a k délce trvání neutropenie G4 > 5 dní (pravděpodobnost vzniku teploty stoupá o přibližně 10 % s každým dnem, kdy je hodnota neutrofilů $< 0{,}5\times10^9$/l),
- předpokládaný pokles neutrofilů $< 0{,}1\times10^9$/l,
- samostatným rizikovým faktorem je nadir neutrofilů $< 0{,}25\times10^9$/l a lymfocytů $< 0{,}7\times10^9$/l,
- konkomitantní radioterapie,
- závažné poškození slizničních a kožních bariér (G3 a G4 toxicita).

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

31.2.3 Sekundární profylaxe febrilní neutropenie
Proběhlá epizoda FN je samostatným rizikovým faktorem k výskytu dalších epizod FN v průběhu dané chemoterapie. S novou epizodou FN se zvyšuje i pravděpodobnost vzniku komplikací jejího průběhu, včetně dalšího prodloužení intervalů mezi jednotlivými aplikacemi chemoterapie a/nebo redukce intenzity dávky chemoterapie. Obecně platí doporučení použít G-CSF k sekundární profylaxi FN v případě kurativní léčby nebo paliativní léčby prokazatelně prodlužující celkové přežití pacientů nebo dobu do progrese onemocnění. U paliativní léčby by mělo použití G-CSF předcházet komplexním zvážení situace, kdy bereme v úvahu dobu do restituce myelopoézy, komorbidity pacienta, možnosti další protinádorové léčby, včetně zodpovězení si otázky, zda lze od redukce dávky hematotoxického cytostatika reálně očekávat zkrácení délky trvání a závažnosti neutropenie. S ohledem na cíl a možnosti onkologické léčby je racionálním alternativním řešením využít v sekundární profylaxi FN u paliativní léčby redukci dávky chemoterapie nebo její změnu za režim s nižší myelotoxicitou. Toto řešení je primárně voleno u paliativní chemoterapie, která si klade za cíl pouze zmírnit symptomy nemoci.

NEPLATNÉ

31.2.4 Léčba febrilní neutropenie

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

Jedná se o nemocné s:

1) FN komplikovanou:
- multiorgánovým selhávaním při septickém syndromu,
- kardiopulmonálním selháváním,
- generalizovanou mykotickou infekcí,
- zánětlivým plicním infiltrátem.

2) rizikovými faktory morbidity a mortality FN (v době vzniku/v průběhu FN):

a) související s protinádorovou léčbou:
- protrahovaná (≥10 dnů) neutropenie <0,5×10^9/l,
- pokles neutrofilů <0,1×10^9/l,
- pokles CD4+ lymfocytů ≤ 0,2×10^9/l.

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

Poznámka:

Pokud febrilní neutropenie vznikne v době profylaktického podávání G-CSF, pak je-li podáván filgrastim pokračuje se dál v jeho aplikaci, pokud byl profylakticky použit pegfilgrastim, další G-CSF se již neaplikují.

31.2.5 Použití G-CSF v primární a sekundární profylaxi snížení relativní intenzity dávky aplikované chemoterapie (RDI)

Použití G-CSF v primární i sekundární profylaxi redukce RDI je racionální v případě protinádorové léčby s kurativním záměrem, a to pouze u těch diagnóz a/nebo chemoterapeutických režimů, kde již byla prokázána závislost mezi výsledkem léčby (délkou OS – celkové přežití, DFS – čas do progrese choroby) a dodržením plánované RDI (včetně dávkově-denzních režimů). Za účelem hodnocení intenzity dávky chemoterapie byl vytvořen projekt DIOS, který je dostupný na internetové adrese: http://dios.registry.cz. Projekt DIOS nabízí mimo jiné i možnost správně spočítat RDI.

31.2.6 Dávkování a způsob podání přípravků G-CSF

Výběr přípravku faktoru G-CSF závisí na rozhodnutí lékaře. V případě biosimilars byla u všech registrovaných přípravků (Accofil®, Biograstim®, Grastofil®, Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim®, Zarzio®) prokázána stejná biologická účinnost a zaměnitelnost s originálním přípravkem. Filgrastim (originální přípravek Neupogen®) a biosimilars G-CSF: 0,5 MIU (5 μg)/kg/den. Z důvodů růstové stimulace myeloidních buněk by první dávka filgrastimu neměla být podána v rozmezí 24 hodin před a 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. Filgrastim může být podáván denně, upřednostňována je aplikace podkožní injekcí. Denní podávání filgrastimu by mělo pokračovat až do doby, než byla překonána nejnižší očekávaná hranice množství (nadir) neutrofilů a než se jejich počet vrátil zpět do normálního rozmezí. Pegfilgrastim (Neulasta®), lipegfilgras-

NEPLATNÉ

tim (Lonquex®): 6 mg/cyklus chemoterapie. U osob s hmotností 45 kg a vyšší je doporučená jednorázová podkožní aplikace pegylovaných filgrastimů 6 mg na jeden cyklus chemoterapie. Pegylovaný filgrastim by neměl být podán dříve než za 24 hodin po cytotoxické chemoterapii a zároveň ne později než 14 před zahájením dalšího cyklu léčby. Jeho použití je tak vhodnější u chemoterapie s 3 týdenními cykly.

31.2.7 Nežádoucí účinky a kontraindikace použití G-CSF

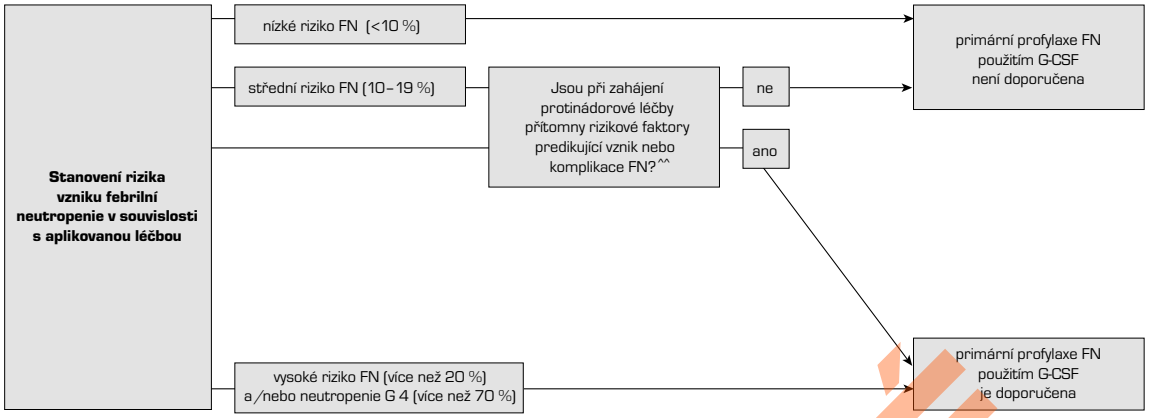
Nejčastějším nežádoucím účinkem, který byl pozorován v souvislosti s podáváním doporučených dávek G-CSF byly bolesti pohybového systému mírné až střední intenzity. Tyto bolesti lze obvykle potlačit běžnými analgetiky. G-CSF nesmí být podávány pacientům se známou přecitlivělostí na účinnou nebo na kteroukoli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

Literatura:

1. *Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours.,Eur J Cancer. 2011 ;47(1):8-32.*
2. *Klastersky J, Awada A. Prevention of febrile neutropenia in chemotherapy-treated cancer patients: Pegylated versus standard myeloid colony stimulating factors. Do we have a choice?,Crit Rev Oncol Hematol. 2011;78(1):17-23.*
3. *Choi CW, et al. Early lymphopenia as a risk factor for chemotherapy-induced febrile neutropenia. Am J Hematol. 2003;73(4):263-6.*
4. *Tomíška M, Burgetová D, Ráčil Z, Adam Z. Léčba infekcí u pacientů s maligními chorobami. In: Adam Z, et al. Obecná onkologie a podpůrná léčba, Grada 2003, pp 437-497.*
5. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Myeloid Growth Factors, V. 2. 2016. Dostupné z: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf.*
6. *Doporučený postup léčby febrilní neutropenie v Masarykově onkologickém ústavu v Brně.. http://www.mou.cz/file.html?id=103.*
7. *Projekt DIOS: Hodnocení zdravotních technologií (HTA) v onkologii - intenzita dávky chemoterapie. http://dios.registry.cz.*
8. *Doorduijn JK, Buijt I, van der Holt B, et al. Economic evaluation of prophylactic granulocyte colony stimulating factor during chemotherapy in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2004 Sep;89(9):1109-17.*
9. *Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, etl. al. First and Subsequent Cycle Use of Pegfilgrastim Prevents Febrile Neutropenia in Patients With Breast Cancer: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. J Clin Oncol 2005;23:1178-1184.*
10. *Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis., BMC Cancer. 2011 Sep 23;11:404.*

NEPLATNÉ

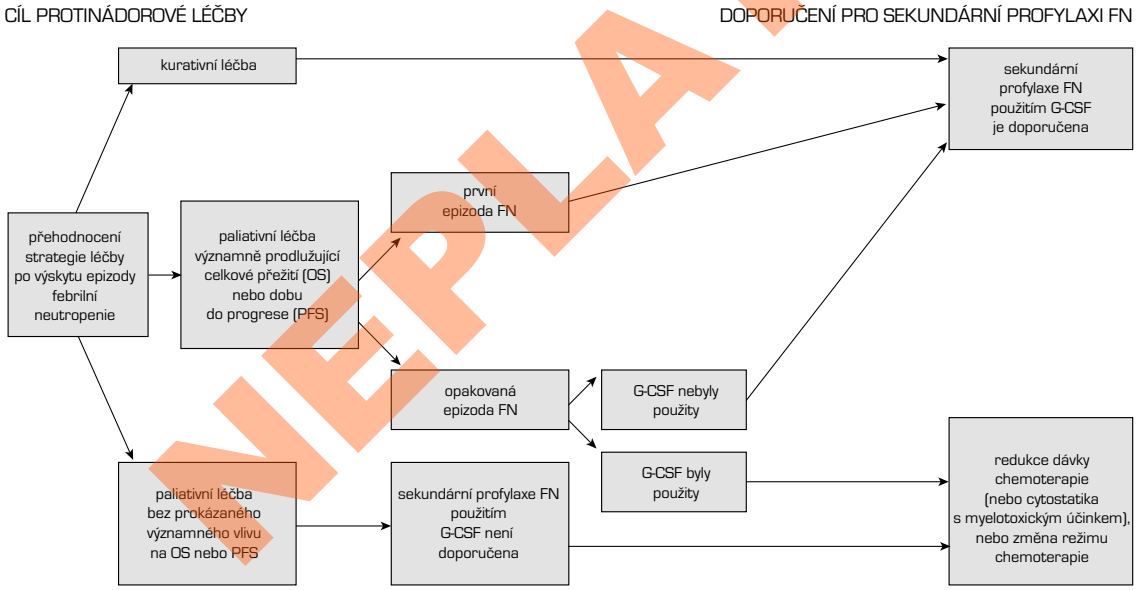
DOPORUČENÍ PRO PRIMÁRNÍ PROFYLAXI FEBRILNÍ NEUTROPENIE RŮSTOVÝMI FAKTORY MYELOPOÉZY (G-CSF)



POZNÁMKY:

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

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



NEPLATNÉ

Vybrané klinické studie

autor	design	schéma	pacientská populace	n	režim	riziko FN	primární cíl	incidence FN G-CSF vs. placebo		p-value/RR	
								všechny cykly	1. cyklus	všechny cykly	1. cyklus
Crawford	multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie f.III	filgrastim d.4-17 vs. placebo, podání 24 h po CT	SCLC limited nebo extensive disease, PS 0-2	211	CDE:cyklofosfamid 1000 mg/m² - d1, doxorubicin 50 mg/m² - d1, etoposid 120 mg/m² d1-3	≥ 40%	incidence FN	40% vs. 77%	28% vs. 57%	p<0,001	p<0,001
Trillet-Lenoir	randomizovaná,dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie f.III	G-CSF d.4-17 vs. placebo; filgrastim230 µg/m²	SCLC	130	CDE	≥ 40%	incidence FN	26 vs. 53%	20 vs. 41%	p<0,002	p<0,012
Vogel	multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie f.III	pegF vs. placebo; pegfilgrastim 6 mg d.2	karcinom prsu: st.IV 62% pac., PS 0-2	928	docetaxel 100 mg/m² Q3W	10–20%	incidence FN	1 vs. 17%		p<0,001	
Timmer-Bonte	multicentrická, randomizovaná studie f.III	G-CSF+ATB vs. ATB;G-CSF 300 µg/d (<75 kg) nebo 480 µg/d (>75kg) d.4-13	SCLC : limitované n. extenzivní onemocnění, PS 0-3	175	CDE	29-53%	incidence FN v cyklu 1	18 vs. 32%	10 vs. 24%	RR=0,57	RR=0,47; p=0,01
Gatzemeier	multicentrická randomizovaná studie f.III	lenograstim vs. placebo; lenograstim 150µg/d; d4-13	SCLC	280	ACE	24-32%	odpověď neutrofilů, incidence infekcí, odklad a redukce dávky				
Gisselbrecht	multicentrická, prospektivní, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie f. III	lenograstim vs. placebo; lenograstim 5µg/kg/d; d 6-13	NHL: intermediární nebo pokročilé stádium, PS 2-4	162	ACVB: doxorubicin 75mg/m² d.1, cyklofosfamid 1200 mg/m² d.2, vindesin 2mg/m² d.1 a 5, bleomycin 10 mg d.1 a 5	82,50%	incidence neutropenie a infekcí				
Fossá	prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná studie f.III	filgrastim vs. bez G-CSF; filgrastim 5µg/kg/d; d.3-9 nebo 6-19	nádory ze zárodečných buněk, stádium 4	259	BEP/EP;BOP/VIP-B	10-46%	dávková intenzita, toxicita	20 vs. 30%			
Martin	multicentrická, otevřená, kontrolovaná studie, metaanalýza	G-CSF vs. bez G-CSF(ATB); lenograstim 263 µg/d nebo filgrastim300µg/d d.4-10	karcinom prsu T1-3, PS 0-1	1059	adjuvantní TAC:TAC: docetaxel 75 mg/m² doxorubicin 50 mg/m² cyklofosfamid 500 mg/m²	>20%	toxicita a HRQOL	7,5 vs. 27,2%		p<0,0001	
Kuderer	17 RKS, metaanalýza	G-CSF (filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim) vs. placebo; podání G-CSF 1-3 dny po CT	ST, NHL, HL	3493		10-46%	incidence FN	22,4%vs.39,5%		p<0,001; RR=0,54	
Lyman	8RKS, metaanalýza	filgrastim nebo lenograstim vs.placebo n. bez G-CSF	ST, NHL	1144	CAE, VAPEC-B, VNCOP-B,FEC, MAID, ACVB n. NCVB, BEP/EP n. BOP/VIP-B	0-63%	incidence FN, infekcí,mortalita z důvodu infekce, bolest kostí	32 vs. 51%; OR=0,38; RR=0,63		p=0,001	
Hackshaw	6RKS a 1KS (nerandomizovaná), metaanalýza	G-CSF vs. bez G-CSF; G-CSF 5 µg/kg/d nebo 230 µg/m² nebo GM-CSF2 5,6 µg/kg/d	NHL pokročilé stádium	779	VAPEC-B, COP-BLAM, ESAP, m-BECOD, MVPP-Bleo, P-VEBEC, CEOP/IMVP-dexa, LNH-84, VNCOP-B	30-44%	účinnost G-CSF aGM-CSF v PP				
Sung	148 RKS	G-CSF(57,6%) n.GM-CSF vs. bez G-CSF n. placebo	ST, lymfomy, leukemie, transplantace kmen.b.	16839		25-44%	mortalita	25,3 vs. 44,2%; RR=0,71		p<0,001	

NEPLATNÉ

Vybrané klinické studie – *pokračování*

autor	design	schéma	pacientská populace	n	režim	riziko FN	primární cíl	incidence FN G-CSF vs. placebo		p-value/RR	
								všechny cykly	1. cyklus	všechny cykly	1. cyklus
Balducci	multicentrická, prospektivní randomizovaná otevřená placebem kontrolovaná studie	pegF vs. placebo; PPP vs. SP	pac. >65 let s karcinomem plic (46%), prsu (22%), vaječníků (14%), NHL (18%), PS 0-2	852	carbo+paklitaxel n. etoposid n. docetaxel; a cyklofosfamid+doxorubicin; docetaxe;CHOP-R	21-47%	incidence FN	ST 4 vs.10%; NHL 15 vs. 37%	ST 3 vs. 7%; NHL 7 vs. 25%	ST p=0,001; NHL p= 0,004	
Shayne	prospektivní studie	G-CSF 96%	pacienti s ≥ 70 let; s karcinomem plic, vaječníků, s lymfomy, s kolorektálním a uroteliálním karcinomem a lymfomy	976		17-48%	závažná neutropenie a FN (4 cykly)	2,2% vs. 7,1%	1,5% vs. 3,7%	p=0,02	p=0,14
Papaldo	prospektivní studie	filgrastim 300 µg/d n. 480 µg/d d. 8-14 n. d. 8,10, 12 a 14	karcinom prsu stádium I,II	506	epirubicin 120 mg/m² + cyclofofamid 600 mg/m² d.1 ± filgrastim; à 21 dní; 4 cykly	7%	bezpečnost a účinnost filgrastimu 2x/cyklus vs. prolongované podání filgrastimu	1 vs. 7%		p=0,004	

Vysvětlivky: pegF – pegfilgrastim, CT – chemoterapie, NHL – non Hodgkinský lymfom, ST – solidní nádory, PPP – primární profylaxe pegfilgrastimem, CDE – cyklofosfamid, doxorubicin, etoposid, RKS - randomizovaná kontrolovaná studie

REPLATNÉ

Literatura:

1. *Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I,Kris M, Grous J, Picozzi V, Rausch G et al (1991) Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropeniainduced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer,N Engl J Med 325:164–170.*
2. *Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, Von Pawel J, GatzemeierU, Lebeau B, Depierre A, Johnson P, Decoster G, Tomita D et al(1993) Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. Eur J Cancer 29A:319–324.*
3. *Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol 2005;23:1178–83.*
4. *Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch randomised phase III study. J Clin Oncol 2005;23:7974–84.patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:727–31.*
5. *Gatzemeier U, Kleisbauer JP, Drings P, et al. Lenograstim as support for ACE chemotherapy of small-cell lung cancer: a phase III, multicenter, randomised study. Am J Clin Oncol 2000;23:393–400.*
6. *Gisselbrecht C, Haioun C, Lepage E, et al. Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Leuk Lymphoma 1997;25:289– 300.*
7. *Fossá S, Kaye SB, Mead GM, et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular CancerWorking Party, Cambridge, United Kingdom. J Clin Oncol 1998;16:716–24.*
8. *Martin M, Lluch A, Segui MA, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, Rodríguez-Lescure A, Grosse R, Calvo L, Fernandez-Chacón C, Roset M, Antón A, Isla D, del Prado PM, Iglesias L, Zaluski J, Arcusa A, López-Vega JM, Muñoz M, Mel JR (2006) Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocytecolony stimulating factor to the TAC regimen. Ann Oncol 17:1205–1212¨.*
9. *Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH (2007) Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. J Clin Oncol 25:3158–3167.*
10. *Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. AmJMed 2002, 112, 406– 411.*
11. *Hackshaw A, Sweetenham J, Knight A. Are prophylactic haematopoietic growth factors of value in the management of patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma?. Br J Cancer 2004;90:1302–5.*
12. *Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J (2007) Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. Ann Intern Med 147:400–411*
13. *Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, Tam J, Shahin S, Dreiling L, Erchler WB (2007) Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. Oncologist 12:1416–1424.*
14. *Shayne M, Culakova E, Poniewierski MS, et al. Dose intensity and hematologic toxicity in older cancer patients receiving systemic chemotherapy. Cancer 2007;110:1611–20.*
15. *Papaldo P, Lopez M, Marolla P, et al. Impact of five prophylactic filgrastim schedules on hematologic toxicity in early breast cancer patients treated with epirubicin and cyclophosphamide. J Clin Oncol 2005;23:6908–18.*

32. FARMAKOTERAPIE NÁDOROVÉ BOLESTI

Úvod

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

Hodnocení bolesti

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

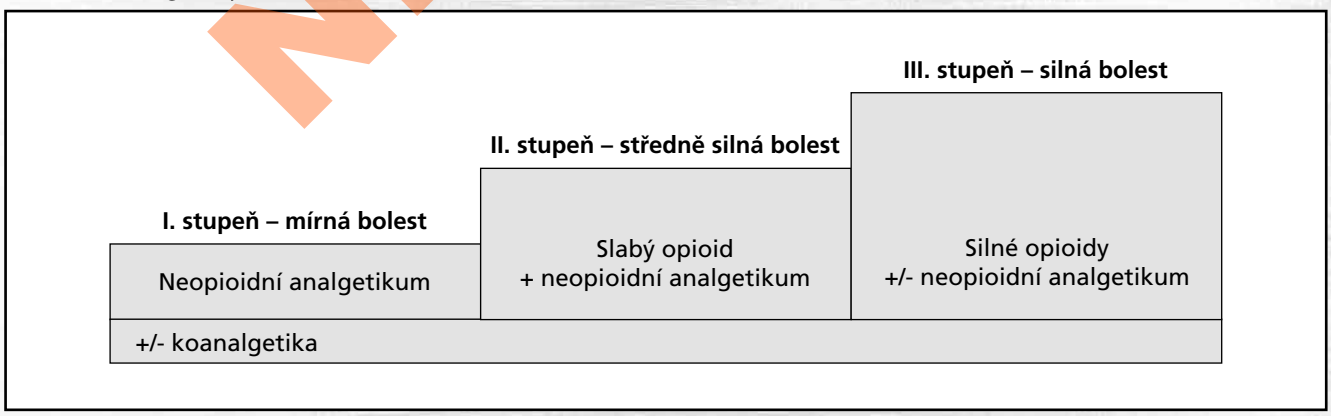
- příčina bolesti (je bolest vyvolána nádorem, protinádorovou léčbou, nemá souvislost s nádorem?),
- typ bolesti: somatická, viscerální, neuropatická, smíšená,
- časový průběh bolesti: trvalá stabilní, trvalá s kolísavou intenzitou, intermitentní,
- intenzita bolesti,
- vliv úzkosti, deprese nebo deliria na vnímání a způsob vyjádření bolesti.

Základním pilířem léčby nádorové bolesti je farmakoterapie

Obecná pravidla farmakologické léčby

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

Schéma 1: Analgetický žebříček WHO



NEPLATNÉ

Analgetika I. stupně žebříčku WHO

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

Tab. 1: Přehled nejčastěji užívaných neopioidních analgetik

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)	Poznámka
Analgetika – antipyretika					
Paracetamol	p.o., p.r., i.v.	30 min	4× 500-1000	4× 1000	Při dlouhodobém užívání je nejvyšší bezpečná denní dávka paracetamolu 3000 mg/24 h. Zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů s jaterní dysfunkcí.
Metamizol	p.o., i.v.	30 min	4× 500	6× 1000	Není vhodný k dlouhodobé léčbě – riziko závažné agranulocytózy.
COX 2 neselektivní NSA					
Ibuprofen	p.o.	15-20 min	4× 400	4× 600	Při dlouhodobém užívání NSA je vhodné současně podávat inhibitory protonové pumpy k redukci rizika žaludečního vředu (např. omeprazol 2× 20mg).
Diclofenac	p.o., p.r., i.m., i.v.	30 min	3× 50	3× 50	
Naproxen	p.o.	2 h	2× 250	2× 500	
Indometacin	p.o., p.r.	60 min	2× 50	2× 100	
COX 2 preferenční NSA					
Nimesulid	p.o.	30-60 min	2×100	2× 100	Není vhodný k dlouhodobé léčbě. Při dlouhodobém užívání je popisováno riziko závažné hepatotoxicity.

NEPLATNÉ

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

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

Tab. 2: Přehled slabých opioidů

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

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

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

NEPLATNÉ

Tab. 3: Přehled silných opioidů

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Trvání účinku	Obvyklá počáteční dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)	Poznámka
Morfin s rychlým uvolňováním	p.o., p.r., s.c., i.m., i.v.	20–30 min	4–6 h	10 mg à 4 h	Není stanovena	Ekvianalgetické poměrné dávky: p.o.: p.r. = 1 : 1 p.o.: s.c. = 2–3 : 1 p.o.: i.v. = 3 : 1
Morfin s řízeným uvolňováním	p.o., p.r.	3–5 h	12 h	30 mg à 12 h	Není stanovena	
Fentanyl TTS	náplast	8–12 h	72 h	25 µg/h	Není stanovena	
Fentanyl citrát k transmukózní aplikaci	Tablety k bukální a sub-lingvální aplikaci, spray k nasální aplikaci bukální film	5–15min	3–4h	Individuální: 50–800 µg (viz poznámka)	viz poznámka	Nejvyšší jednotlivá dávka pro léčbu epizody průlomové bolesti: nasální sprej 400 µg, tablety k bukální a sublingvální aplikaci a bukální film 800 µg
Oxycodon s řízeným uvolňováním	p.o.	1–3 h	8–12 h	10 mg à 12 h	Není stanovena	U pacientů s výraznou zácpou vyvolanou opioidy je možné podat kombinovaný přípravek oxycodon + naloxon (TARGIN).
Buprenorfin TDS	náplast	10–12 h	72–84 h	35 µg/h	140 µg/h	U většiny pacientů lze náplast měnit po 84 hodinách, tedy pravidelně 2× týdně
Hydromorfon s řízeným uvolňováním	p.o.	3–5 h	12 h	4–6 mg à 12 h	Není stanovena	
Tapentadol s řízeným uvolňováním	p.o.	3–6 h	12 h	50 mg à 12 h	400 mg/d	
Silné opiody, které nejsou vhodné k léčbě chronické nádorové bolesti, nebo s jejich užitím v této indikaci nejsou dostatečné zkušenosti						
Pethidin Piritramid Sufentanil Remifentanil						

NEPLATNÉ

Tab. 4: Ekvianalgetické dávky opioidů

Tabulka porovnává ekvianalgetické denní dávky opioidů. Celkovou denní dávku je třeba přepočítat na jednotlivou dávku s ohledem na lékovou formu a její poločas účinku. (např. 60 mg morfinu/24 h kontinuálně s.c. odpovídá 24 mg hydromorfonu p.o./24 h, tj. hydromorfon SR 12 mg à 12 h).

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

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

NEPLATNÉ

Léčba průlomové bolesti

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

Podle charakteru a trvání bolesti volíme jednu z následujících strategií:

1. Zvýšení dávky základní analgetické medikace.
2. Podání záchranné dávky neopioidního analgetika (např. paracetamol 1 g, diclofenac 50 mg, ibuprofen 400 mg, metamizol 500–1000 mg). Nevýhodou je poměrně pomalý nástup účinku (u perorálních forem za 20–40 minut) a při opakovaném podání riziko překročení denních bezpečných dávek.
3. Podání záchranné dávky opioidů. Velikost jednotlivé záchranné dávky je individuální, obvykle ale v rozmezí 5–15 % celkové denní dávky. Při parenterálním podání (i.v., s.c.) nastupuje analgetický účinek za 3–10 minut. Při perorálním podání opioidů (např. tramadol kapky, morfin tbl) s rychlým uvolňováním nastupuje účinek po 20–40 minutách, dosahuje maxima až za 60 minut a trvá 4–6 hodin. U velmi krátkých epizod průlomové bolesti v délce několika minut až půl hodiny nejsou perorální lékové formy účinné. U pacientů dlouhodobě léčených silnými opioidy je v této situaci indikované podání preparátů transmukózního fentanylu – TMF: sprej k intranazální aplikaci a tablety k sublingvální aplikaci nebo bukální aplikaci nebo bukální film. Volba preparátu záleží na rozhodnutí lékaře, celkovém klinickém kontextu a individuálních preferencích pacienta. Účinná dávka TMF se musí individuálně titrovat neboť není v korelaci s celkovou denní dávkou opioidů.

Pomocná analgetika (koanalgetika)

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

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

Kostní nádorová bolest

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

Viscerální bolest

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

Neuropatická bolest

Maligní neuropatická bolest bývá dělena na bolest vyvolanou útlakem nervových struktur a poškozením nervových struktur. Přechod mezi oběma typy je plynulý. U bolestí vyvolaných kompresí nervových struktur (např. akutní fáze maligní míšní komprese, útlak nervových pletení tumorozní expanzí v pánvi) obvykle zahajujeme léčbu kombinací analgetik a kortikoidů. Při nedostatečném efektu přidáváme koanalgetika ze skupiny antikonvulziv a antidepresiv. U bolesti vyvolané poškozením nervových struktur (např. infiltrace brachiálního plexu Pancoastovým tumorem, interkostobrachiální neuralgie po mastektomii) zahajujeme léčbu antikonvulzivy a/nebo antidepresivy a v případě nedostatečného účinku přidáváme analgetika (nejčastěji opioidní). Existuje poměrně málo klinických dat o účinnosti koanalgetik v léčbě bolestivé neuropatie vyvolané chemoterapií (tzv.CIPN). Léčebné strategie vycházejí z postupů ověřených u nenádorové neuropatické bolesti (např. diabetické neuropatie). Nejvíce dat o účinnosti v léčbě CIPN existuje pro dualní antidepresivum duloxetin, méně pro gabapentin a tricyklická antidepresiva.

NEPLATNÉ

Bolest při nitrolební hypertenzi

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

Tab. 5: Nejčastěji používaná koanalgetika

Typ bolesti	Koanalgetika	Obvyklá denní dávka v mg
Neuropatická bolest	Gabapentin	900–1800
	Pregabalin	150–600
	Carbamazepin	600–1600
	Duloxetin	30–60
	Amitriptylin	25–75
	Clomipramin	25–75
Centrální bolesti, intrakraniální hypertenze, viscerální bolesti	Dexametazon	8–36
Bolesti kostních metastáz	Clodronát	1600 mg p.o.
	Pamidronát	60–90 mg/ 3–4týdny
	Zoledronát	4 mg/1x za 3 měsíce i.v.
	Ibandronát	6 mg/3–4 týdny i.v.
	Denusumab	120mg/4 týdny sc.
Viscerální bolesti	Butylscopolamin	60–120

NEPLATNÉ

Management nežádoucích účinků opioidních analgetik

Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s dlouhodobou léčbou opioidy jsou nevolnost a zvracení, celkový útlum a zácpa.

Nevolnost a zvracení. Častý NÚ v prvních 3–7 dnech po nasazení. Na začátku léčby je proto vhodné podávat profylakticky běžná antiemetika (např. metoklopramid 10 mg p.o. 3–4× denně, Haloperidol 0,5–1 mg (5–10 kapek) 3–4× denně. Po prvním týdnu nevolnost obvykle ustupuje. V případě přetrvávání nevolnosti je vhodná rotace opioidů.

Celkový útlum (sedace). Častý NÚ v prvních 3–7 dnech po nasazení a především při podávání vyšších dávek. Po prvním týdnu užívání sedace obvykle ustupuje. Riziko dlouhodobé sedace významně narůstá při současném podávání benzodiazepinů, antidepresiv a některých antipsychotik. Neexistuje specifická farmakologická intervence. Existují data z klinických studií fáze II. a III. o účinnosti psychostimulaci amethylfenidátu (RITALIN) v dávce 20–30 mg/den v léčbě opiody navozené sedace. V případě přetrvávání sedace je vhodná rotace opioidů.

Zácpa. U onkologických pacientů se často setkáváme s více faktory, které mohou vést k rozvoji zácpy (omezená pohyblivost, dieta s nízkým obsahem vlákniny a zbytků, dehydratace, anticholinergní působící medikace). Opioidy mohou závažnost zácpy dále zhoršit. V léčbě využíváme perorální stimulační a osmotická laxativa nebo rektální osmotická a stimulační laxativa. Transdermální opioidy působí zácpu méně než perorální. V případě přetrvávání zácpy je indikované podání kombinovaného preparátu oxycodon+naloxon (TARGIN). Při selhání této léčby lze zvážit podání methylnaltrexonu – periferního antagonisty opioidních receptorů podávaného formou s.c. injekce (RELISTOR).

Předpoklady úspěšné léčby onkologické bolesti

- správné zhodnocení bolestivého stavu (podle intenzity, charakteru, časového průběhu),
- využití farmakologických a nefarmakologických postupů v léčbě,
- pravidelné sledování analgetického účinku, nežádoucích účinků a řešení těchto nežádoucích účinků,
- zasazení léčby bolesti do komplexního plánu onkologické léčby s optimálním využitím postupů protinádorové léčby,

- podpůrná komunikace a psychologická podpora, která zohledňuje v jaké fázi nemoci se pacient nachází a jak se na svou situaci adaptoval,
- včasné odeslání nemocného na specializované pracoviště léčby bolesti v případě nedostatečné odpovědi na analgetickou léčbu.

Literatura:
1. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti, Praha: Bolest, supplementum 1/2017.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Practice guidelines in oncology. Adult cancer pain, version 1.2019. www.nccn.org.

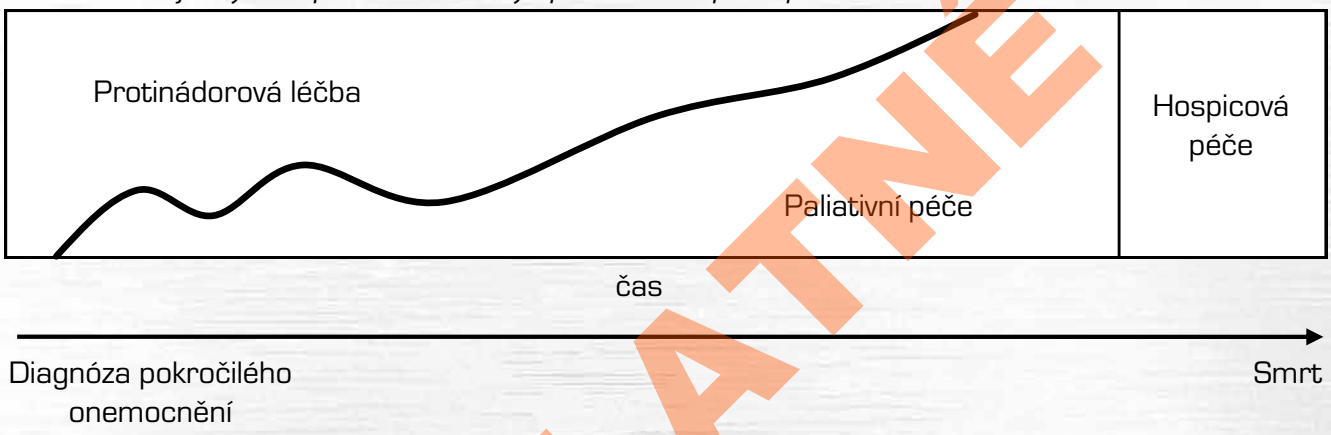
NEPLATNÉ

33. PALIATIVNÍ PÉČE

Definice paliativní péče

Paliativní péče je komplexní péče orientovaná na kvalitu života u pacienta, který trpí onemocněním v pokročilém nebo konečném stadiu. Cílem paliativní péče je zmírnit bolest a další tělesná a duševní strádání, při tvorbě plánu péče respektovat pacientova přání a preference, chránit jeho důstojnost a poskytnout podporu jeho blízkým.
Dle doporučení ASCO a NCCN by komplexní paliativní péče měla být dostupná všem pacientům s pokročilým onemocněním současně se všemi modalitami nekurativní onkologické léčby zaměřenými na ovlivnění nádorové nemoci a na prodloužení přežití. V situaci, když byly možnosti protinádorové a život prodlužující léčby vyčerpány nebo si je pacient nepřeje, se paliativní péče stává hlavním léčebným přístupem. Vzájemný vztah paliativní péče a protinádorové léčby vyjadřuje schéma č.1.

Schéma č. 1: Vzájemný vztah protinádorové léčby a paliativní a hospicové péče



NEPLATNÉ

Obecná a specializovaná paliativní péče
Z hlediska komplexnosti se paliativní péče dělí na obecnou a specializovanou. **Obecnou paliativní péči** poskytuje v rámci své rutinní klinické práce ošetřující onkolog a ostatní zdravotníci. **Specializovaná paliativní péče** je poskytovaná lékařem specialistou v oboru paliativní medicína a multidisciplinárním týmem (sestra, sociální pracovník, psychoterapeut, kaplan). Specializovaná paliativní péče může mít organizační formu ambulance paliativní medicíny, konziliárního týmu paliativní péče, lůžkového oddělení paliativní péče nebo mobilní specializované paliativní péče. Paliativní péče poskytovaná pacientům v terminálním stádiu bývá označována jako péče hospicová.

Paliativní péče je součástí komplexní onkologické péče
- Včasné zapojení paliativní péče do komplexní onkologické péče má významný vliv na kvalitu ale i délku života.
- U všech onkologických pacientů je třeba aktivně zjišťovat potřebu paliativní péče (viz Identifikace pacientů s potřebou paliativní péče).
- Za zajištění náležité paliativní péče je zodpovědný ošetřující lékař-onkolog. Podle komplexnosti pacientových potřeb by měl onkolog rozhodnout, zda je pro pacienta dostatečná obecná paliativní péče nebo vyžaduje jednorázové vyšetření nebo pravidelnou specializovanou paliativní péči.
- Ošetřující lékař onkolog by se měl podílet na zajištění paliativní péče i v situaci, kdy byly možnosti protinádorové léčby vyčerpány nebo je pacient odmítl.. Onkologická centra (OC) by měla pacientům garantovat dostupnost paliativní péče v rámci OC a rozvíjet spolupráci s ostatními poskytovateli obecné a specializované paliativní péče v rámci následné péče na místní a regionální úrovni (např. lůžkové a mobilní hospice).

Identifikace pacientů s potřebou paliativní péče
Potřebu paliativní péče je třeba předpokládat u pacientů s pokročilým onemocněním v následujících klinických situacích:
1. obtížně zvládnutelné tělesné symptomy,
2. závažný psychický distres,
3. výrazné interní a psychiatrické komorbidity,

4. pacient odmítá protinádorovou léčbu a žádá výhradně symptomatickou paliativní péči,
5. opakované akutní ambulantní kontroly nebo hospitalizace pro komplikace pokročilého onemocnění,
6. **pacienti s předpokládanou délkou přežití ≤ 1 rok.**

Indikátory limitované prognózy

- druhý a vyšší relaps u pacienta léčeného nekurativní (paliativní) systémovou léčbou,
- metastatické onemocnění u nádorů rezistentních na systémovou léčbu,
- špatný celkový stav: ECOG≥3 nebo KI≤50%,
- mozkové a meningeální metastázy,
- recidivující hyperkalcémie,
- recidivující delirantní stavy,
- syndrom maligní střevní obstrukce,
- syndrom míšní komprese,
- progredující kachexie,
- recidivující maligní výpotky (ascites, fluidothorax).

Cíle onkologické péče u pacientů s limitovanou prognózou

- **Stav pacienta s přepokládanou prognózou kratší než 12 měsíců je třeba považovat za specifickou klinickou situaci. Významným cílem léčby se stává udržení dobré kvality života.** Ošetřující lékař by měl pacienta přiměřeným způsobem informovat o dalším předpokládaném průběhu onemocnění a společně s ním stanovit priority a cíle další léčby a péče.
- Před zahájením nekurativní (paliativní) systémové protinádorové léčby je pacienta třeba otevřeně informovat (na základě publikovaných studií a dostupné evidence), jaký může mít léčba vliv na délku a kvalitu života ve srovnání s komplexní symptomatickou paliativní péčí.
- V případě předpokládané prognózy délky přežití v řádu týdnů obvykle není pokračování v protinádorové léčbě pro pacienta prospěšné. Výlučným cílem léčby a péče by se mělo stát zmírnění symptomů a zajištění celkového komfortu v závěru života.
- U pacientů s předpokládanou prognózou přežití v řádu týdnů až několik měsíců je třeba pacienty aktivně informovat o možnostech specializované paliativní péče (např. ambulance paliativní medicíny, mobilní nebo lůžkový hospic, oddělení paliativní péče atd.).
- Ošetřující lékař by měl pravidelně hodnotit způsob pacientovy adaptace na závažné onemocnění a otevřenou komunikací by měl podporovat adaptivní strategie zvládání nemoci. Současně by měl u pacienta pravidelně hodnotit přítomnost psychických symptomů:
  – úzkosti, deprese, poruch spánku a deliria a aktivně je léčí s využitím nefarmakologických a farmakologických postupů (viz Úzkost, Deprese, Delirium).
- U pacienta by mělo být provedeno komplexní zhodnocení sociální situace a sociálních potřeb a plán paliativní péče by měl tyto potřeby efektivně řešit.
- U každého pacienta by mělo být provedeno zhodnocení jeho spirituálních potřeb a role spirituální dimenze při zvládání závažného onemocnění. Plán paliativní péče musí tyto potřeby zohledňovat a s potenciálem spirituální dimenze pracovat.

Management nejčastějších symptomů pokročilého onemocnění

Nejčastějšími symptomy pokročilého onkologického onemocnění jsou bolest, dušnost, anorexie/kachexie, nevolnost, zvracení, celková slabost a únava, úzkost, delirium a deprese.

1. Bolest

Viz kapitola 32. Farmakoterapie nádorové bolesti.

2. Dušnost

Dušnost je subjektivní pocit nedostatku vzduchu. Intenzita nemusí korelovat s objektivními parametry ventilace ani pO2, pCO2. Vyskytuje se u 40–70 % pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním.

NEPLATNÉ

Nejčastější příčiny

- Akutní: plicní embolie, infekce, levostranná kardiální dekompenzace, pneumothorax, úzkost.
- Chronické: obstrukce dýchacích cest nádorem, pleurální výpotek, redukce funkčního parenchymu plic(mnohočetné metastázy), anémie, slabost a únava dýchacích svalů při pokročilé kachexii, plicní lymfostáza.

Terapie – obecné principy

- Hledat příčinu a kauzálně řešit (chemoterapie nebo/a radioterapie u senzitivních nádorů, zavedení bronchiálního stentu, ošetření laserem, léčba infekce, úprava medikace, pleurální punkce, terapie LMWH).
- Pokud kauzální léčba není možná nebo není indikovaná vzhledem k celkovému stavu a předpokládané době přežití pacienta, volíme symptomatický postup (ovlivnění vnímání dušnosti farmakologicky a nefarmakologicky).
- Důležitý je komplexní přístup včetně rehabilitace a psychosociální podpory.
- V případě námahové dušnosti je důležitou součástí edukace pacienta, jak využít životní potenciál i s výrazným tělesným omezením (prioritizace aktivit, přiměřená zátěž, zajištění vhodných pomůcek: např. koncentátor kyslíku, invalidní vozík atd.).

Nefarmakologická léčba

- V případě klidové dušnosti pacienta uložit do polosedu.
- Proud chladného vzduchu na obličej (otevřít okno).
- Ke snížení úzkosti a strachu obvykle přispívá trvalá přítomnost druhé osoby (pacientových blízkých nebo zdravotnického personálu) u lůžka.
- V případě hyposaturace O2 lze aplikovat O2 nosními brýlemi nebo maskou.

Farmakologická léčba

1. Opioidy

- Čisté agonisty μ receptorů (morfin. fentanyl. hydromorfon) mají při mírnění dušnosti podobný účinek. Nejvíce zkušeností je s morfinem.
- Morfin snižuje nadměrné respirační úsilí a podstatně snižuje ventilační reakce na hypoxii a hyperkapnii a také úzkost.
- Morfin nezpůsobuje retenci CO2 nebo klinicky významnou depresi dechového centra, pokud je správně dávkován.

Dávkování:

- Morfin 5–10 mg s.c. nebo 10–20 mg p.o. u pacientů, kteří dosud opioidy neužívají.
- U pacientů na chronické terapii opiáty navýšit denní dávku o 30–50 %.

2. Benzodiazepiny

- Podáme k zmírnění úzkosti spojená s dušností (preparáty a dávkování viz Úzkost).
- U pacientů v terminální fázi s refrakterní dušností a úzkostí: midazolam 20–100 mg/24 h s.c. nebo i.v.v kontinuální infuzi (dávku titrujeme do dosažení dechového komfortu).

3. Kortikosteroidy

Podáváme tam, kde předpokládáme bronchokonstrikci, edém, karcinomatosní lymfangoitidu

- Dexamethason (např. Dexona) 8–16 mg s.c., i.v nebo p.o.
- Methylprednisolon (např. Solumedrol) 40 mg i.v., (Medrol) 16–32 mg p.o.
- Prednisolon (Prednison) 20–40 mg p.o.

Při dosažení klinického zlepšení dávku postupně snižujeme na nejnižší ještě účinnou dávku. Pokud není zřetelný klinický efekt do 7 dní od zahájení, léčbu kortikoidy ukončíme.

4. Bronchodilatancia

Předpokládáme generalizovanou obstrukci dýchacích cest (CHOPN, astma bronchiale)

Beta 2 – sympatomimetika

- Salbutamol (např.Ventolin) 250–500 μg inhalačně nebo s.c. – možné opakovat
- Fenoterol (např.Berotec) 200–400 μg inhalačně 2–4× denně

Anticholinergika

- Ipratropiumbromid (např. Atrovent) 20–40 μg inhalačně 2–4× denně

NEPLATNÉ

5. Theophylliny

• Aminophyllin (např. Syntophylin) 240 mg i.v. 1–4× denně (Euphyllin) 200–400 mg p.o. 2× denně

6. Mukolytika

Přítomné obtížné vykašlávání

• Acetylcysteinum (např. ACC, Mucobene) 200 mg p.o. 3× denně

• Ambroxol (např. Ambrobene) 30 mg p.o. 3× denně, 15–22 mg inhalačně 2× denně

7. Diuretika

Předpokládáme retenci tekutin, kardiální selhávání

• Furosemidum (např.Furosemid) 20–120 mg i.v., nebo 20–125 mg 1–2× denně p.o. (nejlépe ráno)

Anticholinergika

Chrčivé dýchání v terminální fázi

• Butylskopolamin (Buscopan) 10 mg s.c. 3–6× denně p.o., i.v., s.c.

ANOREXIE A KACHEXIE

Nádorová anorexie a kachexie (CACS) je komplexní syndrom charakterizovaný nechutenstvím a progresivní, nedobrovolnou ztrátou hmotnosti. Vyskytuje se u více než 80 % pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním.

• Dochází ke ztrátě tukové i svalové hmoty.

• Často spojen s psychickou i fyzickou únavou a snížením mentální kapacity pacienta, zhoršuje výkonnostní stav (performance status). Může vyústit v apatii a depresi.

• Významně zvyšuje psychologický stres pacienta i rodiny.

• Snižuje možnost podstoupit paliativní onkologickou léčbu, zhoršuje odpověď a toleranci léčby.

• Zvyšuje morbiditu i mortalitu.

Terapie

V rámci týmu ve spolupráci s lékařem nutricionistou a nutričním terapeutem – indikace nutriční podpory viz kapitola 28

Pokus o odstranění potencionálně reverzibilních příčin CACS

• Časný pocit sytosti – metoclopramid 10 mg 3× denně p.o.

• Xerostomie – dostatek tekutin, umělé sliny, pilokarpin 2–3 kapky.

• Dysgeusie – anestetika do dutiny ústní (např. Procain gel).

• Mucositida – antiseptické roztoky (např. Caphosol, Gelclair).

• Soor – antimykotika (ketokonazol, flukonazol).

• Deprese – režimová opatření, antidepresiva, např. mirtazapin 15–30 mg p.o.

• Bolest – viz kapitola 32 Farmakoterapie nádorové bolesti.

Nefarmakologická intervence

• Zrušit neúčelná dietní opatření.

• Jíst po malých porcích 6–8× denně.

• Upravit konzistenci stravy podle typu převažujících obtíží, zlepšit atraktivitu jídla.

• Omezit intenzivní vůně teplé stravy při přípravě a konzumaci.

• Jíst v klidu, pomalu nejlépe ve společnosti blízkých nebo personálu.

• Udržet přiměřenou fyzickou aktivitu během dne.

Farmakoterapie

Kortikosteroidy: rychlý nástup účinku během 2–3 dní, efekt přetrvává 4–6 týdnů

• Dexamethason (Fortecortin) 4–8 mg denně p.o.

• Prednisolon (Prednison) 20–40 mg denně.

Megestrolacetát: 500–800 mg (3–5 tbl nebo 15–20 ml orální soluce) denně v ranních a dopoledních hodinách, vede ke zlepšení apetitu u 70 % nemocných, neprodlužuje přežití.

NEPLATNÉ

Terapie anorexie u pacientů v terminálním stadiu (prognóza dny–několik týdnů)

- Pacient obvykle nemá hlad ani žízeň. Při volbě diety se řídíme zcela pacientovými preferencemi. Neplatí žádná dietní omezení.
- Nutná citlivá komunikace s pacientem a rodinou: nepřítomnost hladu a žízně je přirozeným projevem umírání a sondová enterální ani parenterální výživa nemají významný vliv na délku ani kvalitu života. Umírající pacient není schopen dodané živiny utilizovat.
- Vhodné je podávání tekutin po lžičkách, pokud má pacient pocit žízně.
- Někdy lze zvážit bazální parenterální hydrataci (500–1000 ml fyziologického roztoku) podávaného i.v. nebo s.c. (hypodermoklýza).
- Péče o dutinu ústní čištění a svlažování má významný vliv na pocit celkového komfortu.

NEVOLNOST/ZVRACENÍ

Nauzea (nevolnost) je nepříjemný pocit nucení na zvracení často spojený s vegetativními příznaky. Významně snižuje kvalitu života pacienta, pokud je prolongovaná, bývá hůře tolerována než zvracení.
Zvracení je intenzivní akt vypuzení žaludečního obsahu ústy.

Nejčastější příčiny

- Gastrointestinální – střevní obstrukce, zpomalená evakuace žaludku, tenzní ascites.
- Metabolické – hyperkalcémie, renální selhání.
- Nitrolební hypertenze – metastatické postižení mozku.
- Toxicita léků – opioidy, antibiotika, antimykotika, NSAID, dioxin.
- Komplikace léčby – radioterapie, chemoterapie.
- Algický syndrom.
- Psychosomatické faktory – úzkost, strach.

Terapie – obecné principy

Hledat příčinu a kauzálně řešit.

Nefarmakologická terapie

- Vyhýbat se intenzivním vůním a pachům.
- Jíst často a menší porce, poloha vsedě, volný oděv netěsnící na krku a břiše.
- Omezit tučná, smažená a kořeněná jídla.

Farmakologická terapie: viz tabulka č. 1.

Tabulka č. 1: Farmakologické léčba nevolnosti a zvracení

Příčina zvracení	Medikace	Obvyklá denní dávka
Nespecifické	haloperidol (Haloperidol) levopromazin (Tizercin) thiethylperazin (Torecan) olanazapin (Zyprexa)	0,5–2 mg p.o., s.c., i.v. 5–25 mg p.o., s.c. 20 mg p.o., p.r., s.c., i.v. 5–20 mg p.o.
Hyperkalcémie	zoledronát (Zometa)	4 mg i.v. à 28 dní
Nitrolební hypertenze	dexamethason (Dexona) manitol 20%	8–24 mg i.v.,p.o. 250 ml i.v.
Chemoterapie **Radioterapie**	Viz kapitola 28 Zásady prevence a léčby nevolnosti a zvracení po protinádorové léčbě	
Zpomalená evakuace žaludku	metoclopramid (Cerucal, Degan) itoprid (Kinito)	40–120 mg p.o., 30–120 mg s.c. 150 mg p.o.
Iritace žaludku	omeprazol (Helicid)	20 mg p.o., i.v.

NEPLATNÉ

Příčina zvracení	Medikace	Obvyklá denní dávka
Psychosomatické faktory	alprazolam (Neurol,Frontin) diazepam (Apaurin, Seduxen) mirtazapin (Mirzaten)	0,5–1 mg à 8 hodin p.o. 5–10 mg à 12 hodin p.o. 7,5–30 mg p.o.
Střevní obstrukce	metoclopramid (Cerucal, Degan) butylscopolamin (Buscopan) dotaverin (No-Spa) metamizol (Novalgin)	40–120 mg p.o., s.c. 20 mg s.c., i.v., s.c. à 4 hodiny 40 mg s.c., i.v. à 8 hodin 500–1000 mg i.v., i.m. à 6 hodin

ZÁCPA

Zácpa je definována jako nepravidelné, obtížné a bolestivé vyprazdňování tuhé stolice. Často spojena s pocitem plnosti, nadýmáním, nechutenstvím, dyskomfortem v dutině břišní a bolestmi hlavy. Je přítomna až u 50 % hospitalizovaných pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním.

Terapie

- Nejlepší léčbou je prevence.
- Režimová opatření (dostatek stravy a tekutin, zajistit vhodnou polohu při defekaci, zajistit soukromí).
- Korekce chronické medikace, volba vhodného opiátu (např. přechod na transdermální opioidy nebo užití preparátu s oxycodonem + naloxonem).

Farmakoterapie (projímadla)

Osmotická projímadla: neresorbovatelná, osmoticky aktivní léčiva váží v lumen střeva vodu a stimulují sliznici k sekreci vody a elektrolytů. Nutné podávat s dostatečným množstvím tekutin, jinak neefektivní.

- **Laktuloza** 10–20 ml 2–3× denně, CAVE flatulence nevolnost, křeče v břiše u 20 % pacientů.
- **MgSO4** 1 polévková lžíce (2–4 g) do 100 ml vody denně p.o., CAVE průjem s následným minerálovým rozvratem, neužívat dlouhodobě.
- **Macrogol** (Forlax) – 1 sáček (10 g) do 100 ml vody 1× denně.

Stimulační projímadla: Stimulují myenterickou pleteň ve střevě, aktivují peristaltiku.

- **List senny** (Sennagran) 1–2 kávové lžičky p.o. 1× denně večer.
- **Bisakodyl** (Fenolax) 5–10 mg p.o. 1× denně večer.
- **Pikosulfát sodný** (Guttalax) 5 mg p.o. 1× denně večer.

Změkčovadla stolice

Glycerinový čípek

Docusatum natricum + Sorbitol (Yal)

Léčba rezistentní zácpy

- Kombinace osmotických a stimulačních laxativ a rektálních projímadel. Pokud není efekt, je třeba zvážit podání rektálního nálevu.

Vysoký retenční nálev

Aplikace olivového oleje 10–15 cm do konečníku cestou katétru, ponechat několik hodin.

ÚNAVA/CELKOVÁ SLABOST

Prevalence únavy a slabosti kolísá podle typu a pokročilosti nádorového onemocnění a jeho léčby mezi 60–96 %. Na vzniku únavy se obvykle současně podílí vždy více faktorů.

Terapie

Řešení vyvolávajících faktorů musí odpovídat aktuálnímu stavu a prognóze pacienta. Zaměřujeme se na adekvátní léčbu bolesti, emočního distresu, deprese, výživy, anémie, spánkových poruch a komorbidit. Druhým krokem jsou specifické nefarmakologické a farmakologické intervence.

Mezi postupy, které pacient může v prevenci a léčbě sám využívat patří šetření s energií pomocí prioritizace aktivit, střídání aktivity a odpočinku, větší aktivity v době maximální výkonnosti, krátký spánek během dne (pokud nenarušuje noční spánek), rozptýlení pomocí zálib a strukturované denní aktivity. Příznivý efekt na celkový životní pocit a redukci

NEPLATNÉ

celkové únavy prokázala pravidelná tělesná aktivita (procházky, rozcvičky, cvičení na rotopedu atd.) i u pacientů s velmi pokročilým onemocněním. Tyto výsledky naznačují, že i u těchto pacientů může být udržení co nejlepší fyzické zdatnosti je jedním s důležitých cílů paliativní péče.
Farmakoterapie zahrnuje antidepresiva a nízké dávky kortikoidů. Efekt kortikoidů (dexametazon 4–8mg/den) je komplexní a je spojen s zlepšením příjmu potravy a zmírnění kachexie. Při delším užívání kortikoidů (≥ 1 měsíc) nabývají na významu jejich nežádoucí účinky (především slabost dolních končetin při steroidní myopathii).

NESPAVOST

U pacientů s pokročilým onemocněním je etiologie nespavosti většinou multifaktoriální. Základním krokem v terapii nespavosti je odstranění vyvolávající/zhoršující příčiny. Může se jednat např. o bolest, svědění, dušnost, strach, úzkost a depresi. Spánek může být ovlivňován medikací (např. kortikoidy, hormonální léčba, antiemetika, kofein) nebo syndromy z odnětí (např. hypnotika, benzodiazepiny, opioidy, alkohol, nikotin).

Nefarmakologická léčba

Nefarmakologická léčba zahrnuje 3 základní přístupy – spánkovou hygienu, kontrolu stimulů a spánkovou restrikci. Nezbytná je léčby všech rušivých nočních stimulů (např. bolest, dušnost, svědění). Spánková restrikce znamená snahu o minimalizaci pobytu na lůžku a spánku v denní době. Velmi významný efekt na nespavost prokázala pravidelná denní fyzická aktivita.

Farmakoterapie

U pacientů s prognózou týdnů až měsíců jsou nejčastěji používaná nebenzodiazepinová hypnotika nebo benzodiazepiny. Užití sedativních antidepresiv (mirtazapin, amitriptylin) a antipsychotik (olanzapin, quetiapin) je vyhrazeno rezistentním stavům, dále v případě že je pacienti potřebují z jiného důvodu (deprese, bolest, delirium).

Úzkost, deprese

Smutek, zklamání, strach a obavy jsou častými reakcemi pacientů s nevyléčitelným nádorovým onemocněním. U části pacientů dochází k rozvoji poruch adaptace, úzkosti a deprese. Základem úspěšné prevence a terapie psychických poruch jsou dobrá komunikace a pravidelné hodnocení pacientova emočního stavu, dále dobrá sociální a psychická podpora pacienta v procesu vyrovnávání s nevyléčitelnou chorobou.

Nefarmakologická léčba

Je třeba pacientovi pomoci odstranit obavy a strach pramenící z neadekvátních úvah a myšlenek. Důležité je pravdivé informování s empatickým a postupným dávkováním nepříznivých informací. Verbální uklidňování, nepřináší většinou zmírnění úzkosti. U některých vysoce úzkostných pacientů může situaci ještě zhoršit. Efektivnější strategií je naslouchání, akceptace pacientových obav a strachu a ujištění o naší ochotě a připravenosti jeho potíže řešit. V případě, že tyto strategie nevedou ke zlepšení, je nutné se obrátit na psychologa nebo psychiatra.

Farmakoterapie úzkosti

Ve farmakoterapii využíváme u pacientů s předpokládanou prognózou přežití v řádu měsíců jako první volbu antidepresiva ze skupiny SSR. Zpočátku je vhodné podávat současně malou dávku benzodiazepinů do doby nastoupení účinku antidepresiv (4–6 týdnů). Pacientovi je třeba vysvětlit roli benzodiazepinů, tak aby nedošlo k jejich zvyšování a následnému abúzu. U pacientů s velmi pokročilým onemocněním s prognózou v řádu týdnů jsou v léčbě úzkosti indikovány benzodiazepiny.

DEPRESE

Deprese je definována jako přetrvávající smutek, špatná nálada nebo anhedonie (ztráta zájmu a radosti), které trvají alespoň 2 týdny a jsou přítomny některé z následujících symptomů: spánkové poruchy, ztráta chuti k jídlu nebo hubnutí, psychomotorický útlum nebo neklid, únava nebo ztráta energie, pocity bezcennosti a viny, snížená schopnost koncentrace a myšlení, rekurentní myšlenky na smrt a sebevražedné myšlenky.
Základním screeningovým dotazem je otázka „Cítíte se depresivní?“. Aktivně se ptáme na hlavní příznaky deprese a anamnézu deprese. Snažíme se získat informace od rodinných příslušníků a blízkých o pacientově náladě a chování v domácím prostředí. Naproti obecnému mínění a přesvědčení lékařů je deprese léčitelná i v terminálních fázích choroby. Pro úspěšnou léčbu deprese je nutná kontrola vyvolávajících a zhoršujících symptomů (bolest, nevolnost, zácpa, dušnost, atd.). Základními léčebnými přístupy jsou podpůrná psychoterapie, edukace pacienta a podávání antidepresiv.

NEPLATNÉ

Farmakoterapie

Přehled možností farmakoterapie deprese je uveden v tabulce 4. Farmakoterapii deprese obvykle zahajuje onkolog. Odeslání k psychiatrovi je vhodné v případě přítomnosti psychotické symptomatologie, poruchy osobnosti, demence a dále u pacientů s anamnézou lékové a drogové závislosti. Léčbou první volby jsou obvykle inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Léčbu zahajujeme obvykle s poloviční dávkou a po týdnu přecházíme na terapeutickou dávku. Pokud je po 1 měsíci léčby účinek pouze částečný, lze dávku zvýšit. Pokud není efekt po více než 8 týdnech, změníme za jiný preparát. Pokud není dostatečný efekt ani po 2 po sobě jdoucích preparátech, je vhodné konzultovat psychiatra.
Role psychoterapie je komplementární k farmakoterapii a současné využití obou strategií zvyšuje celkovou léčebnou účinnost.

Tabulka č. 2: Farmakoterapie úzkosti a deprese

Látka	Počáteční dávka (mg)	Obvyklá dávka	Výhody	Nežádoucí účinky
Antidepresiva				
SSRI				
escitalopram	5	10 mg 1× denně	Minimum NÚ	
citalopram	10	20 mg 1× denně	Lehce sedativní	
sertralin	25–50	100 mg 1× denně		
SNRI				
venlafaxin	75	150–225 mg 1–2× denně	Ovlivnění návalů	Tachykardie, suchost v ústech, retence moče
jiné				
mirtazapin	7,5	30–45 mg 1× denně večer	Zlepšení spánku, chuti k jídlu, nevolnosti, úzkosti	
trazodon	25	50–150 mg 1× denně večer		Sedativní
dosulepin	25	50–75 mg 1–2× denně		Sedativní
Psychostimulancia				
Metylfenidát (užití „off label“)	2,5–5	10 mg 1–2× denně (ráno a v poledne)	Rychlý nástup účinku	Úzkost, třes, nespavost, suchost v ústech, palpitace, dráždivost, arytmie
Anxiolytika a sedativa				
benzodiazepiny				
diazepam	5–10 mg	5–10mg 1–2× denně p.o. p.r., i.m.	Výrazně sedativní	dlouhý poločas účinku
alprazolam	0,25	0,5 mg 2–3× denně p.o.	Minimálně sedativní	
clonazepam	0,5	0,5–2 mg 2–3× denně p.o., i.v., s.c.	Antidepresivní účinek, zmírňuje neuropatickou bolest	

NEPLATNÉ

Látka	Počáteční dávka (mg)	Obvyklá dávka	Výhody	Nežádoucí účinky
Antipsychotika				
olanzapin	2,5–5	5–10 mg 1× denně večer	Dobrá snášenlivost, zlepšení chuti k jídlu	Sedativní ve vysokém dávkování
quetiapin	25	25–50 mg 1× denně večer	Sedativní	Sedativní
haloperidol	0,5	0,5–1 mg 2× denně	Málo sedativní	Extrapyramidová symptomatologie (dystonie, akatizie)
Poznámka k nežádoucím účinkům: • *Všechna SSRi a SNRi – gastrointestinální potíže, nevolnost, anorexie, nespavost, ospalost, bolesti hlavy, třes, sexuální dysfunkce, mohou vyvolávat úzkostné stavy* • *Všechny benzodiazepiny – sedativní, zmatenost, tolerance, abusus, nestabilita chůze, ztráta sebekontroly (disinhibice)*				

DELIRIUM

Delirium je charakterizované náhle vzniklou poruchou vědomí, pozornosti, kognice a vnímání, které se mění během dne. Delirium dělíme na hyperaktivní, hypoaktivní a smíšené. Hypoaktivní je charakterizované psychomotorickým útlumem, letargií a sníženým vnímáním okolí. Hyperaktivní delirium se projevuje neklidem, agitací, halucinacemi, bludy a zvýšenou bdělostí. Klinické známky zahrnují neuropsychiatrické, neurologické a fyzické projevy a symptomy. Prevalence deliria u pacientů s nádory je v rozmezí 10–30 % hospitalizovaných pacientů a roste až k 85 % u terminálních stavů.

Terapie

Léčba deliria paralelně zahrnuje odstranění vyvolávající/zhoršující příčiny a kontrolu průvodní symptomatologie nefarmakologickými (viz. tabulka č. 6) a farmakologickými postupy (viz tabulka č. 7). Cílem léčby je obnovení výchozího psychického stavu: pacient při vědomí, klidný, bdělý, bez bolestí, kognitivně bez omezení, bez psychotických projevů a koherentně komunikující s okolím. U pacientů s refrakterním neklidem a pacientů v terminálním stavu bývá nezbytnou součástí léčby výrazná celková sedace.

Možnosti farmakologické léčby shrnuje tabulka č. 7. Jako první linie léčby jsou doporučována antipsychotika. Mezi nimi zůstává stále zlatým standardem haloperidol. V poslední době jsou stále častěji užívána novější antipsychotika (např. olanzapin, quetiapin, která byla při porovnání s haloperidolem stejně účinná, ale lépe tolerovaná. Dávky haloperidolu nad 5mg/den vedly k většímu výskytu extrapyramidových příznaků a dysforie. Pokud je delirium provázené výraznou úzkostí a agitací, je vhodné doplnit antipsychotika malou benzodiazepiny (clonazepam nebo midazolam)

Tabulka č. 3: Nefarmakologické postupy prevence a léčby deliria

- Zhodnocení medikace k vyloučení polypragmázie
- Kontrola bolesti
- Zlepšení spánkových návyků a spánková hygiena
- Monitorace a odstranění dehydratace a minerálové dysbalance
- Kontrola výživy a prevence malnutrice
- Monitorace senzorických deficitů a jejich korekce (sluch, zrak)
- Vyhnout se imobilizaci, podpora časné a časté mobilizace a její udržení/zlepšení (minimalizace zbytných katetrizací a vstupů, vyloučit zábrany a omezující prostředky)
- Kontrola a podpora správné funkce gastrointestinálního a močového traktu
- Reorientace pacienta
- Podpora pomůcek k orientaci pacienta (hodiny, televize) a příjemné prostředí
- Podpora kognitivně stimulujících aktivit a pomůcek
- Podpora rodiny a blízkých, vysvětlení důvodů, příznaků a povahy deliria

NEPLATNÉ

Tabulka č. 4: Farmakoterapie deliria

Název léku	Dávkové rozmezí	Způsob podání	Poznámka	Nežádoucí účinky
Typická antipsychotika				
haloperidol	0,5–2 mg každých 2–12 hodin	p.o., i.v., s.c., i.m.,	Zlatý standard, možno přidat benzodiazepiny u agitace	Extrapyramidové příznaky, monitorace QT intervalu
levomepromazin	12,5–50 mg každých 4–6 hodin	p.o., i.v., i.m., s.c.		Sedace, anticholinergní projevy
chlorpromazin	12,5–50 mg každých 4–6 hodin	p.o., i.v., i.m.,	Vhodnější u agitace pro sedativní účinky	Sedace, anticholinergní projevy, hypotenze
Atypická antipsychotika				
olanzapin	2,5–10 mg každých 12–24 hodin	p.o., i.m.	Starší, hypoaktivní a dementní hůře reagují na terapii	Sedace
risperidon	0,25–1 mg každých 12–24 hodin	p.o.		Extrapyramidové příznaky, ortostatická hypotenze
quetiapin	12,5–100 mg každých 12–24 hodin	p.o.	Sedativní účinek pomáhá při spánkových problémech	Sedace, ortostatická hypotenze
Benzodiazepiny				
midazolam	2–5 mg po 4–6 hodinách nebo formou kontinuální infuze	s.c., i.v, nasálně	Dávku je třeba nastavit individuálně	
diazepam alprazolam clonazepam	Viz tabulka č.2			

NEPLATNÉ

Péče o pacienta v terminálním stavu

Skutečnost, že se nevyléčitelně nemocný nachází v terminálním stavu (nevratné selhávání jedné nebo více funkčních soustav, které očekávatelně povede k smrti v časovém horizontu hodin až dnů), vytváří specifický klinický a etický kontext.

- Cílem péče o umírajícího pacienta je mírnění nepříjemných tělesných projevů nemoci a dosažení maximálního možného pohodlí (komfortu).
- Všechny diagnostické a léčebné postupy by měly být přehodnoceny, zda bezprostředně přispívají ke komfortu pacienta. Postupy, které ke komfortu nepřispívají, by měly být ukončeny. Léčebné postupy bez přímého vlivu na komfort, které však vedou k oddálení smrti (např. antibiotika, parenterální hydratace a výživa, hemodialýza, umělá plicní ventilace) ve skutečnosti často pouze uměle prodlužují proces umírání a zvyšují utrpení pacienta i jeho rodiny. Jejich nasazení/ ukončení je třeba individuálně rozhodnout.

- S ohledem na předpokládaný vývoj onemocnění je vhodné s pacientem a s jeho svolením také s jeho blízkými hovořit o možných komplikacích a možnostech využití specifických život prodlužujících léčebných postupů. Přání a preference pacienta je třeba respektovat. Pokud vyjádřil svou vůli ohledně rozsahu léčebné péče formou dříve vysloveného přání, je toto třeba respektovat.
- Pokud si pacient přeje (nebo dříve vyslovil přání), aby péče probíhala v domácím prostředí, je třeba toto přání zohlednit. Pokud je pacient v terminálním stavu v lůžkovém zařízení, je třeba umožnit v maximální možné míře přítomnost pacientových blízkých u lůžka.
- U všech umírajících pacientů musí být pravidelně hodnocena a mírněna bolest, dušnost, úzkost a delirium.

Tabulka č. 5: Řešení nejčastějších symptomů u pacienta v terminálního stavu

Symptom	Terapie	Poznámka
Bolest	Metamizol 1–2,5 g, i.v., 2–3× denně Diclofenac 50–100 mg, i.v., i.m., p.r. 2–3× denně Morfin 5–10 mg, à 4–6 h, i.v, s.c., nebo formou kontinuální infuze 30 mg/24 h s.c. nebo i.v.	Neopioidní analgetika jsou někdy výhodná pro svůj antipyretický účinek. K mírnění samotné bolesti je v terminální fázi obvykle nahrazujeme opioidy. Uvedené dávky morfinu jsou počáteční. Při nedostatečném účinku je třeba dávku zvýšit o 30–50 % denně. Pacienti dosud neléčení silnými opioidy potřebují v terminální fázi pouze výjimečně dávky vyšší než 60 mg/24h s.c. Pacienti léčení opioidy pro chronickou bolest vyžadují někdy dávky mnohem vyšší (500–1000 mg/24h). U pacientů léčených perorálními opioidy (morfin, hydromorfon, oxycodon, dihydrocodein) podáváme vypočítanou ekvianalgetickou dávku morfinu parenterálně. U pacientů léčených transdermálními opioidy obvykle v zavedené léčbě pokračujeme a přidáváme podle potřeby parenterální morfin.
Dušnost	Morfin 2,5–10 mg, à 4–8 h, s.c., i.v. 10–20 mg, à 4–6 h, p.o., p.r. Oxygenoterapie, obvykle stačí 3–5 O_2/min kyslíkovými brýlemi V případě úzkosti je indikované podání benzodiazepinů – viz Úzkost	U pacientů , kteří již morfin nebo jiný silný opioid užívají pro bolest, zvyšujeme v případě dušnosti denní dávku o 20–30 %. Podání kyslíku má pro pacienta i jeho rodinu velký symbolický význam a pacienti udávají úlevu od dušnosti, přestože objektivní ventilační parametry ani saturace O_2 se nemění. V domácím prostředí lze využít přenosných koncentrátorů kyslíku.
Úzkost	midazolam 2,5 mg, i.v., s.c., à 2 h nebo 20 mg/24 h kontin. i.v., s.c. diazepam 5–10 mg, à 12 h, i.m., i.v., p.r. alprazolam 0,5–1 mg, 2–3 denně p.o.	Intenzita úzkosti bývá velmi různá. Dávky benzodiazepinů potřebné k dosažení komfortu jsou velmi variabilní: anxiolytické až silně sedativní. Uvedené počáteční dávky je někdy třeba několikanásobně zvýšit. Někdy je na místě pouze nefarmakologická léčba: blízkost příbuzných, empatický přístup zdravotníků či náboženské rituály.
Delirium	haloperidol 0,5–2 mg p.o., i.v., s.c., lze opakovat po 30 min až je dosaženo efektu levomepromazin 25–50 mg, à 6 h, i.v., s.c., i.m.	Lze kombinovat s benzodiazepiny – viz Úzkost a Delirium. Antipsychotika jsou indikována především u agitovaného deliria. Využíváme také jejich antiemetického účinku. Podrobněji viz kapitola Delirium.

NEPLATNÉ

Paliativní sedace (PS) u pacientů v terminálním stavu

Jako krajní možnost ke zmírnění dyskomfortu u pacienta v terminálním stavu bývá někdy využívána tzv. paliativní sedace (PS). Jako PS označujeme farmakologické utlumení pacienta s cílem zmírnit refrakterní dyskomfort při umírání. Hloubka navozené sedace je vždy individuální a závisí na intenzitě symptomů a celkovém klinickém kontextu. U některých pacientů je třeba pacienta utlumit až do hloubky soporu-komatu.

- Nejčastější indikací PS jsou refrakterní dušnost, úzkost, agitované delirium. Bolest lze většinou účinně zmírnit bez výrazného ovlivnění stavu vědomí.

- K zajištění paliativní sedace používáme nejčastěji kontinuální podání midazolamu (10–200 mg/24h i.v.), někdy současně s morfinem (10–200 mg, dle intenzity bolesti). Lze užít také propofol. Tlumení pacienta samotnou eskalací dávky morfinu je klinicky a eticky nesprávné.
- PS by měla být využívána jako skutečně krajní možnost u pacientů, u kterých významný dyskomfort přetrvává i přes komplexní paliativní péči. Je žádoucí, aby jednotlivá rozhodování o aplikaci PS na daném pracovišti probíhala v rámci strukturovaného procesu (protokolu), který by zohlednil všechny relevantní klinické, etické, právní a komunikační aspekty.

Literatura:

1. *Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2017;35:96-112.*
2. *NCCN Guidelines Insights , Palliative Care, 2.2019. www.nccn.org.*
3. *Česká společnost paliativní medicíny ČLS JEP: Standardy paliativní péče 2013. Dostupné nahttp://www.paliativnimedicina.cz/standardy-normy/standardy-paliativnich-postupu/standardy-paliativni-pece-2013.*
4. *ESMO Clinical Practice Guidelines for the Management of Refractory Symptoms at the End of Life and the Use of Palliative Sedation. Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): 143-152.*

NEPLATNÉ

34. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU KOŽNÍCH ZMĚN V DŮSLEDKU TERAPIE INHIBITORY EGFR

Úvod

- Kožní změny v důsledku protinádorové léčby na podkladě blokády EGFR patří k nejčastějším nežádoucím účinkům. Objevují se většinou již během prvních týdnů léčby. Projevy tzv. kožní toxicity u inhibitorů EGFR zahrnují především akneiformní exantém papulopustulózního typu. Dále pak suchost kůže (xeróza), tvorbu fisur a ragád, paronychia, poruchy růstu vlasů, pruritus, pozánětlivé hyperpigmentace, teleangiektazie a slizniční změny. V terapii těchto komplikací se nemůžeme obejít bez úzké spolupráce onkologa s dermatologem, a proto doporučení k léčbě nežádoucích kožních změn při léčbě inhibitory EGFR mohou být pouze obecná. Vždy je nutné odeslat pacienta k dermatologovi, který se této problematice věnuje.
- Pro nežádoucí kožní změny vyvolané inhibitory EGFR se používá také název **PRIDE syndrom** (z angl. **P**apulopustules and/or paronychia, **R**egulatory abnormalities of hair growth, **I**tching, **D**ryness caused by **E**pidermal growth factor inhibitors).
- U většiny pacientů s těmito kožními nežádoucími účinky není nutné do anti-EGFR léčby zasahovat a ke zvládnutí kožních změn stačí vhodná lokální, popřípadě celková léčba.
- U závažnějších nálezů lze dočasně redukovat dávku EGFR inhibitoru, vysazení je nutné jen u nejzávažnějších reakcí.

Preventivní opatření

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

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

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

- dodržování preventivních opatření,
- léčbu zahájit okamžitě při výskytů prvních kožních projevů (viz stadium 2).

Stupeň 2 (papuly a/nebo pustuly) – rozsah postižení mezi 10–30 % BSA – aplikace zevních léčiv 1–2× denně na postižené lokality vždy ve spolupráci s dermatologem:

- lékem volby je lokální metronidazol 2× denně (např. Rozex®, Rosalox®), přípravek je vázán na odbornost dermatovenerologa,
- lokální antibiotika (clindamycin – Dalacin T eml, Aknemycin 2000 ung, kombinace erytromycinu a zinku – Zineryt lot.),
- topické kortikosteroidy lze zvážit krátkodobě na úvod léčby (Locoid crm., Elocom crm., Afloderm crm.

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

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

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

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

NEPLATNÉ

B. Ekzém, suchá kůže

- mastné krémy, masti, koupelové oleje (široký sortiment je volně prodejný v lékárně, přednost mají přípravky bez parfemace a konzervačních látek) opakovaně několikrát denně,
- mírně až středně účinné kortikosteroidy (např. Locoid mast, Elocom crm., Afloderm crm., Excipila U lipolotio, Linola Fett Olbat, relipidační mycí oleje a další) po dobu 1 týdne 1× denně na noc.

C. Fisury, ragády

- do ragád lokální antibiotika (např. Framykoin®, Fucidin ung., Bactroban ung.) 2× denně,
- masti s 5% ureou (např. Kerasal ung.),
- masti s 2% kyselinou salicylovou,
- přípravky pro vlhké hojení ran (např. hydrokoloidní krytí).

D. Paronychia – při neúspěchu konzultace dermatovenerologa

- preventivní opatření (např. volné boty),
- antiseptické roztoky k obkladům či koupeli (hypermangan, povidonum iodinatum, Cytèal), antiseptické masti (např. Betadine ung.),
- kortikosteroidní krémy, masti pod okluzívní obvaz, vhodné přípravky s obsahem antibiotika (Fucidin H crm., Belogent ung., Kerasal ung, Gelargin gel),
- celkově antibiotika v běžných dávkách a běžné době podání podle citlivosti.

E. Pruritus (svědění) kůže

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

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

NEPLATNÉ

35. PREVENCE A LÉČBA HLUBOKÉ ŽILNÍ TROMBÓZY PACIENTŮ S MALIGNÍM ONEMOCNĚNÍM

Hluboká žilní trombóza (VTE) a její život ohrožující komplikace, plicní embolie, jsou u pacientů se zhoubnými nádory velmi časté (2–8× častější než v obecné populaci). Proto je třeba hlubokou žilní trombózu včas léčit a u rizikových nemocných zaměřit se na prevenci.

35.1 Operační zákrok u pacientů s malignitou

Ve shodě s evropskými a americkými doporučeními jsou všichni pacienti, kteří se podrobili chirurgickému zákroku při onkologickém onemocnění, indikováni k prevenci tromboembolických komplikací:
- nízkomolekulárním heparinem (LMHW),
- nefrakcionovaným heparinem (UFH),
- fondaparinuxem.

K této terapii je možné přidat mechanické metody, jako je bandáž dolních končetin, ty ale samotné k prevenci nepostačují (vyjma stavů, kdy je farmakologická prevence kontraindikována pro přítomnost „aktivního" krvácení) (level evidence 1A).

Doba trvání prevence
Malé chirurgické výkony (laparoskopie, laparotomie či thorakotomie do 30 minut) – profylaxe nejméně 10 dní.
Větší chirurgické zákroky – profylaxe až 1 měsíc (level 2A).

35.2 Hospitalizace pacientů s onkologickou diagnózou

Na základě výsledků tří významných studií srovnávajících antikoagulační léčbu s placebem u interních pacientů, je doporučováno rutinní užití UFH, LMWH nebo fondaparinuxu u hospitalizovaných pacientů s nádorem upoutaných na lůžko s akutní komplikací (kardiální selhávání, renální insuficience, septický stav atp.) (level 1A).

35.3 Prevence hluboké žilní trombózy ambulantních nemocných s malignitou

Plošná profylaxe pacientů, kteří jsou léčeni ambulantně pro zhoubný nádor není doporučována. K úvaze je indikace antikoagulační léčby u pacientů s myelomem léčeným thalidomidem s dexamethazonem nebo chemoterapií (level 2B).
Plošná prevence u pacientů léčených adjuvantní chemoterapií nebo hormonoterapií není doporučovaná (1A).
Také rutinní profylaxi u pacientů s centrálním žilním katétrem nelze paušálně doporučit (1A).

Nicméně vždy je nutno individuálně zvážit riziko vzniku tromboembolických komplikací na základě podrobných znalostí anamnézy a přítomných rizikových faktorů (předchozí anamnéza trombózy, trombofilie atd).
U nejčastějších nádorových diagnóz spojených s vysokým rizikem hluboké žilní trombózy (karcinom pankreatu, ovaria, mozkové nádory), nebo při léčbě výrazně zhoršující toto riziko (anti VEGF léčba, terapie erytropoetinem, hormonální léčba atd.), je třeba riziko hluboké žilní trombózy monitorovat klinicky, popřípadě laboratorně (D dimery) za účelem zahájení včasné léčby. Při vyhodnocení vysokého rizika vzniku trombózy (Khorana, Blood 2009), je třeba podávat pacientovi preventivně LMHW nebo fondaparinux v doporučených dávkách po dobu onkologické léčby (viz studie CLOT s daltepa-rinem vs. VKA- redukce RR 49%).

NEPLATNÉ

35.4 Některé rizikové faktory pro vznik tromboembolických komplikací u onkologických pacientů s chemoterapií

Typ nádoru

Vysoké riziko – karcinom pankreatu, žaludku, karcinom plic, ovaria, močového měchýře, lymfomy, testikulární a mozkové nádory.

Hodnota **trombocytů** před zahájením chemoterapie > 350×10^9/l.

Hodnota **leukocytů** před zahájením chemoterapie > 11×10^9/l.

Anémie (Hgb < 100×10^{12}/l) nebo použití erytropoézu stimulujících faktorů.

Obezita (BMI > 35 kg/m^2).

35.5 Antikoagulační léčba žilních tromboembolických příhod

Standardní zahájení léčby:

- LMWH s.c. v dávce dle tělesné hmotnosti (cca 200 j./kg těl. hm. a 24 hod.),
- UFH.

Dlouhodobá léčba

- Antagonisté vitaminu K (VKA) – (cílová INR 2–3). Nicméně p.o. antikoagulace VKA může být u onkologických pacientů problematická (kolísání INR pro lékové interakce, malnutrici, poruchy jaterních funkcí, obtížné p.o. podání při nauzee/zvracení atd.). U onkologických pacientů je při užívání VKA vyšší riziko recidivy tromboembolické příhody i krvácivých komplikací spojených s užíváním VKA v porovnání s neonkologickými pacienty (většinou z důvodu vyšší exprese tkáňového faktoru – TF u některých solidních tumorů, která může převýšit antikoagulační účinek warfarinu. Na rozdíl od warfarinu LMWH stimulují uvolnění inhibitoru tkáňového faktoru – TFPI, proto jsou považovány za výhodnější alternativu léčby – viz níže).
- Výsledky randomizovaných klinických studií ukázaly, že použití LMWH (v dávce která činí 3/4 iniciální dávky, aplikované 1× denně) je bezpečné a účinnější než podávání VKA (toto doporučení je u onkologických pacientů upřednostňováno (level 1A).

Krátkodobá léčba: 3–6 měsíců. Poté dle individuálního zvážení přínosu prevence rekurence tromboembolických příhod možno pokračovat v antikoagulaci u vybraných pacientů (po dobu přítomnosti aktivního maligního onemocnění, jeho léčby, výskytu závažnějších komplikací – jako sepse, šok, metabolický rozvrat apod., a destabilizace koagulace).
Rekurence trombotické události může být známkou recidivy/progrese nádorového onemocnění.

35.6 Léky pro prevenci a léčbu hluboké žilní trombózy a jejich dávkování

1. **Miniheparinizace UFH** – 5000 j. s.c. a 8–12 hod.
2. **Středně-dávkovaný UFH** – subkutánní aplikace dvou denních dávek dosahujících cílového nastavení antiXa aktivity 0,1–0,3IU/ml.
3. **Adjustovaná dávka UFH** – subkutánní aplikace dvou denních dávek dosahujících cílového nastavení terapeutických hodnot APTT.
4. **Profylaktické dávkování LMWH** – dalteparin 5000 j. s.c. a 24 hod.denně či enoxaparin 40 mg s.c. a 24 hod., nadroparin 0,3 ml s.c. a 24 hod. (event. modifikace dávky zmíněných LMWH přepočtem na kg tělesné hmotnosti – 100 j./kg těl. hm. a 24 hod.).
5. **Středně-dávkovaný LMWH** – dalteparin 5000 j.s.c. a 12 hod.denně či enoxaparine 40 mg s.c. a 12, nadroparine 0,3 ml s.c. a 12 hod. (event. modifikace dle tělesné hmotnosti – 100–150 j./kg těl. hm. a 24 hod.).
6. **Adjustovaná dávka, či plná léčebná dávka LMWH** – dalteparin 200 j./kg tělesné hmotnosti za 24 hod., enoxaparin 100 j. (1 mg)/kg tělesné hmotnosti za 12 hod.nebo 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti 1× denně, nadroparin 100 j. /kg tělesné hmotnosti za 12 hod.
7. **Fondaparinux** – v profylaxi v dávce 2,5 mg 1× denně s.c, indikace alergie na heparin a alternativní řešení heparinem indukované trombocytopenie.

NEPLATNÉ

35.7 Přehled dávkování LMWH

přípravek	dávka antikoagulační	dávka preventivní (přibližně dle váhy pacienta)
dalteparin (fragmin)	100 IU anti Xa j/kg váhy 2 denně nebo 200 IU anti Xa j/kg váhy 1× denně	5000 IU 1× denně
enoxaparin (clexan)	1 mg /kg váhy 2x denně nebo 1,5 mg /kg váhy 1× denně	20–40mg 1× denně
nadroparin (fraxiparin)	100 IU anti Xa j/kg váhy 2× denně	0,3–0,4 ml 1× denně

Pozn.: při renálním selhávání úprava dávek dle doporučení výrobců jednotlivých léčivých přípravků, zvážit monitoraci anti-Xa aktivity (při kalibraci přístroje na měření anti-Xa aktivity nutno zohlednit typu použitého antikoagulancia (LMWH, fondaparinux).

35.8 Antikoagulační léčba při léčbě bevacizumabem

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

NEPLATNÉ

Literatura:

1. *Gary H. Lyman, Alok A. Khorana, Anna Falanga, Daniel Clarke-Pearson, Christopher Flowers, Mohammad Jahanzeb, Ajay Kakkar, Nicole M. Kuderer, Mark N. Levine, Howard Liebman, David Mendelson, Gary Raskob, Mark R. Somerfield, Paul Thodiyil, David Trent, and Charles W. Francis American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer J Clin Oncol (2007)25:5490-5505.*
2. *M. Mandalà, A. Falanga,F. Roila On behalf of the ESMO Guidelines,Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Recommendations Ann Oncol (2009) 20 (suppl 4): iv182-iv184.*
3. *http://www.nccn.org/about/news/newsinfo.asp?NewsID=69.*
4. *Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W., Harrington R., Schünemann H.J.: Antithrombotic and thrombolytic therapy. Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), Chest 2008; 133:71-109.*
5. *Suenaga M, Mizunuma N, Kobayashi K, et al. Management of venous thromboembolism in colorectal cancer patients treated with bevacizumab. Med Oncol (2010) 27:807–814.*
6. *NB Leighl NB, Bennouna J, Yi J, et al. Bleeding events in bevacizumab-treated cancer patients who received full-dose anticoagulation and remained on study. British Journal of Cancer (2011) 104, 413–418.*
7. *Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA 2008; 300(19):2277–85.*
8. *Hambleton J, Skillings J, Kabbinavar F, et al: Safety of low-dose aspirin (ASA) in a pooled analysis of 3 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 23:259s, 2005 (suppl 16S, abstr 3554).*
9. *Hambleton J, Novotny WF, Hurwitz H, et al: Bevacizumab does not increase bleeding in patients with metastatic colorectal cancer receiving concurrent anticoagulation. J Clin Oncol 22:252s, 2004 (suppl 14S, abstr 3528).*
10. *Byun JY, Mousa SA, Thromboprophylaxis in Cancer Patients Receiving Bevacizumab. J Appl Hem 2011, Vol 2, Issue 4, s. 273-279.*

36. PREDIKTIVNÍ VYŠETŘENÍ SOLIDNÍCH NÁDORŮ

Hormonální léčba karcinomu prsu

Nepodkročitelné minimum:

• IHC vyšetření ER a PR v nádorové tkáni u všech nově diagnostikovaných invazivních karcinomů, hranice nukleární positivity je 1 % nádorových buněk. Predikce hormonální léčby při 1–10 % pozitivitě ER je nejistá. Negativita PR indikuje horší odpověď na hormonální léčbu.

• Stanovení proliferačního indexu Ki67. Nádory s nízkým proliferačním indexem (hranice stanovena vyšetřující laboratoří v rozmezí 10–20 %) mají nižší senzitivitu k chemoterapii a lepší dlouhodobou prognózu,

Doporučená vyšetření:

• Vyšetření amplifikace genu pro cyklin D1 – pozitivní nádory mají preferenční účinnost inhibitorů aromatázy – na vyžádání onkologa.

• IHC vyšetření ER a PR v nádorové tkáni duktálních karcinomů in situ – na vyžádání onkologa.

Cílená léčba anti-Her-u karcinomu prsu; k indikaci anti-HER2 léčby (trastuzumab, lapatinib, pertuzumab) – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Nepodkročitelné minimum:

• vyšetření HER-2/neu se provádí automaticky u všech nově diagnostikovaných invazivních karcinomů metodou IHC/ ISH:

HER2 core cut

Primární laboratoře - IHC standardní, případy 2+ a 3+ a případy negativní (0, 1+) se zvýšenou pravděpodobností diskordantního fenotypu* se zasílají do RL:

– Nádory se ztrátou exprese jednoho z receptorů (ER nebo PR) a současně jiné než tubulární, lobulární, mucinózní nebo papilární jsou zaslány do referenční laboratoře na základě indikace onkologa.

– Nádory se ztrátou exprese obou receptorů (ER a PR) – tj. triple negativní a současně jiné než tubulární, lobulární, acinózní nebo papilární jsou zaslány do referenční laboratoře automaticky.

Referenční laboratoře – vždy IHC certifikovaným kitem, další postup závisí na výsledku tohoto vyšetření:

a) případy 3+ jsou považovány za pozitivní a dále se ISH netestují,

b) případy 2+ se automaticky vždy došetří ISH

c) případy negativní (0 a 1+) se zvýšenou pravděpodobností diskordantního fenotypu dle histologického nálezu se došetří ISH:

c1) nádory se ztrátou exprese jednoho z receptorů (ER nebo PR) na základě indikace onkologa.

c2) nádory se ztrátou exprese obou receptorů (ER a PR) – tj. triple negativní – automaticky.

HER2 resekáty

Pokud je výsledek z core cut znám a je „definitivně pozitivní" (tj. z RL 3+ nebo ISH+), vyšetření se neopakuje.

Pokud je výsledek z core cut znám a je negativní/sporný, platí totéž, co pro core-cut, tj: automaticky IHC v primární laboratoři, případy 2+ a 3+ a případy 0 či 1+ se zvýšenou pravděpodobností diskordantního fenotypu se automaticky zasílají do RL a zde se postupuje identicky jako u core cut. Pokud výsledek z core cut znám není, vyšetření je provedeno na žádost onkologa. Jiné metody pro stanovení HER2 (např. RT-PCR) nejsou indikovány. Výsledek vyšetření HER2 má vždy v závěru obsahovat explicitní vyjádření, zda nádor splňuje či nesplňuje současná kritéria HER2 pozitivity.

Doporučená vyšetření:

• amplifikace genu TOP2A – pozitivní nádory mají preferenční odpověď na kombinace trastuzumabu s antracyklinovým režimem, je-li tato kombinace klinicky možná – provádí se na vyžádání onkologa

NEPLATNÉ

Cílená léčba anti-EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib) u nemalobuněčného plicního karcinomu – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Nepodkročitelné minimum:

- Provádí se vyšetření mutací v exonech 18-21 genu EGFR. Z malých vzorků, kde je předpoklad nemožnosti vyšetření doplnit v budoucnu vzhledem k jeho malému rozměru (bronchoskopické odběry, transparietální biopsie, apod.) automaticky v RL u definovaných morfologických subtypů (adenokarcinom, NSCLC spíše adenokarcinom, NSCLC NOS) v momentě stanovení dg.
- EGFR v resekátech nebo ostatních histologických typech je testováno na vyžádání onkologem
- Liquid biopsie (detekce mutací EGFR v ctDNA jako prediktoru TKI u ca plic) – vyšetření z krve Indikováno u NSCLC ve dvou základních situacích:
  1) v případě nemožnosti vyšetření z bioptického materiálu u NSCLC při prvotním stanovení diagnózy
  2) u nemocných s recidivou/progresí nádoru při léčbě TKI – detekce rezistenční mutace T790M. Zde závisí na rozhodnutí ošetřujícího onkologa, zda jako metodu první volby pro identifikaci T790M provede novou biopsii nádoru nebo odběr pro liquid biopsii (v případě, že odběr představuje vysoké riziko komplikací pro pacienta a je proto druhou volbou).
- V obou případech (1) i 2)) se liquid biopsie testují ve stejné síti RL jako mutace ve tkáni, stejnou metodou,

Poznámky:

- *a) prokázaná mutace v plazmě má stejnou prediktivní váhu pro indikaci léčby TKI, jako průkaz mutace ve tkáni*
- *b) negativní výsledek v liquid biopsii nevylučuje přítomnost mutace v nádoru. V případě, že lze provést intervenci a odebrat tkáň, mělo by následovat vyšetření ze tkáně.*

Cílená léčba inhibitory ALK kinázy (crizotinib, ceratinib, alectinib) u nemalobuněčného plicního karcinomu – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Nepodkročitelné minimum:

- **ALK**

Standardní IHC v RL u definovaných morfologických subtypů (adenokarcinom a spol.) v momentě stanovení dg – automaticky u malých vzorků
případy 3+ jsou pozitivní, dále se neověřují FISH
případy 0 jsou negativní, dále se neověřují FISH
případy 1+ a 2+ jsou nejisté (cca 5% všech testovaných), dále se ověřují FISH, pokud je vyžádáno onkologem
ALK v resekátech nebo u jiných histologických typů je testován na vyžádání onkologem

jiné metody pro stanovení ALK (např. RT-PCR) nejsou t.č. indikovány

- **ROS1**

Standardní IHC v RL na vyžádání onkologa v případě, že pro pacienta je dostupná cílená léčba, případy s jakoukoli pozitivitou 1+, 2+, 3+ se dále ověřují FISH, jen FISH pozitivní případy jsou považovány za definitivně pozitivní

Cílená léčba anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) u kolorektálního karcinomu – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Nepodkročitelné minimum:

- aktivační mutace genů rodiny RAS (KRAS a NRAS) v exonech 2, 3 a 4 – pacienti nemají odpověď na inhibitory EGFR. Testování se provádí na vyžádání onkologa. Výsledek vyšetření RAS má vždy v závěru obsahovat explicitní vyjádření, zda v nádoru byla či nebyla prokázána mutace genu KRAS v kodonech 12, 13, 59, 61, 117, 146 a genu NRAS v kodonech 12,13, 59, 61, 117, 146 a zda tak nádor je či není RAS wild type ve smyslu aktuálně platných indikačních kritérií anti-EGFR cílené léčby.

NEPLATNÉ

Doporučená vyšetření:

- aktivační mutace genu BRAF u nádorů s RAS wt –pacienti mají obecně horší prognózu. Vyšetření se provádí výhradně na žádost onkologa.
- vyšetření mikrosatelitní instability (MSI) analýzou DNA a/nebo „mismatch repair (MMR)" proteinů imunohistochemicky: pacienti s CRC v klinickém stadiu III s nádory s vysokou MSI (defektní MMR) mají lepší prognózu. Vyšetření se provádí výhradně na žádost onkologa. (Pozn: problematika testování MMR / MSI není aktuálně s plátci péče dořešena, a to ani v indikaci onkologické, ani v indikaci genetické.)

Biologická léčba maligního melanomu BRAF inhibitory – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří

Nepodkročitelné minimum:

- vyšetření mutace BRAF V600 se provádí výhradně na vyžádání onkologem v referenční laboratoři.

Biologická léčba gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST)

Doporučená vyšetření:

- vyšetření mutací c-kit v exonech 9, 11, 13, 17,
  - nádory s mutacemi v exonu 11 jsou nejvíce senzitivní k terapii imatinibem,
  - nádory s mutacemi v exonu 9 jsou méně senzitivní k terapii imatinibem, ale mohou odpovídat na léčbu vysokými dávkami imatinibu a na léčbu sunitinibem (v druhé linii).
- vyšetření mutací PDGFRa v exonech 12, 14, 18,
  - nádory s mutací D842V v exonu 18 jsou rezistentní k terapii imatinibem.
- nádory wild-type – jsou méně senzitivní k terapii imatinibem.

Cílená léčba anti-HER-2 (trastuzumab) u karcinomu žaludku – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*.

Nepodkročitelné minimum:

- vyšetření HER-2/neu se provádí výhradně na vyžádání onkologem pouze v referenční laboratoři. IHC výsledek 3+ musí být vždy konfirmován in situ hybridizační metodou (ISH - tj. FISH, CISH nebo SISH). Případy 2+ se ISH zatím nevyšetřují.

Cílená léčba anti-PDL-1 napříč diagnózami – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních-laboratoří*

Testování PD-L1 NSCLC

Primární biopsie: Exprese PD-L1 automaticky v době diagnózy
Rebiopsie: na vyžádání onkologa

Testování PD-L1 u ostatních diagnóz

Indikace onkologem za předpokladu existence dostupné léčby

- Pro léčivé přípravky dostupné v současnosti (nivolumab, pembrolizumab) není nezbytné používat odlišné imunohistochemické protilátky (lze použít klon 22C3,28-8, nebo SP263), tzn. pro všechny léky stejnou metodu vyšetření.
- Výsledek musí být reportován takto:
- „Negativní – exprese PD-L1 zastižena v < 1 % nádorových buněk".
- „Pozitivní – exprese PD-L1 zastižena v XY % nádorových buněk".

NEPLATNÉ

Testování somatických mutací BRCA ve tkáních karcinomu ovaria – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Nepodkročitelné minimum:
Je prováděno v referenčních laboratořích na podkladě indikace onkologem

Vysvětlivky:
EGFR1 – receptor pro epidermální růstový faktor 1; ER – estrogenový receptor; ISH – in situ hybridizace; FISH – fluorescenční in situ hybridizace; CISH – chromogenní in situ hybridizace; SISH – in situ hybridizace s impregnací stříbrem; IHC – imunohistochemie; PCR – polymerázová řetězová reakce; PR – progesteronový receptor; TOP2A – gen pro topoizomerázu lialfa; GIST – gastrointestinální stromální tumor; NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic; NOS – blíže nezařazený (not otherwise specified); ALK – kináza anaplastického lymfomu.

* Seznam referenčních laboratoří pro vyšetřování prediktivních markerů

Bioptická laboratoř, Plzeň (HER2, RAS, EGFR, ALK, BRAF, BRCA1/2*)
Fingerlandův ústav patologie, Hradec Králové (HER2, RAS, EGFR, ALK, BRAF, BRCA1/2*)
Referenční laboratoř LF UP, Olomouc (HER2, RAS, EGFR, ALK, BRAF)
Oddělení onkologické patologie, MOÚ Brno (HER2, RAS, EGFR, ALK, BRAF, BRCA1/2*)
Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha (HER2, RAS, EGFR, ALK, BRAF)
Ústav patologie 1. LF UK a VFN v Praze (HER2, RAS, EGFR, ALK, BRAF, BRCA1/2*)
Odd. patologie a molekulární medicíny, Thomayerova nemocnice, Praha (RAS, EGFR, ALK, BRAF)
AeskuLab Patologie (HER2)
FN Brno (HER2, RAS, EGFR, ALK, BRAF)
Laboratoře Agel, Nový Jičín (HER2, RAS, ALK, EGFR, BRAF, BRCA1/2*)
CGB Ostrava (HER2, RAS, ALK, EGFR, BRAF)

Testování* **somatických *mutací BRCA1/2; Stav k 1.10.2018*

Pozn.: *všechny RL mají možnost testovat expresi PD-L1, pro informaci jestli toto testování nabízí je nutno kontaktovat příslušnou RL*

Redakční poznámky:
Upozorňujeme, že jednotlivé laboratoře mají nasmlouvány různé prediktory a že seznam laboratoří se může v průběhu času měnit. Informujte se v laboratořích, nebo sledujte stránky Společnosti českých patologů (www.patologie.info) a České onkologické společnosti (www.linkos.cz).

NEPLATNÉ

37. RADIOLOGICKÉ ONKO-INTERVENČNÍ METODY

Intervenční radiologické metody

Intervenční radiologické metody se dělí na vaskulární, nevaskulární a onkologické. Vaskulární intervence jsou takové léčebné miniinvasivní postupy, které se provádějí na cévním systému. Nevaskulární výkony se provádějí mimo cévní systém. Onkologické intervence jsou nejrychleji rozvíjející se oblastí intervenční radiologie a zahrnuje intervenční metody u onkologických pacientů a to metody paliativní i kurativní.

Onkologické intervenční postupy vaskulární

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

Onkologické intervenční metody nevaskulární perkutánní – ablační techniky

Perkutánní drenáž (PTD)

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

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

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

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

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

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

- U pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu je na prvém místě zvažovaná RFA. Hlavní indikací jsou hypervaskularizované metastázy. U větších metastáz lze nemocným nabídnout kombinovanou léčbu – TACE + RFA.

NEPLATNÉ

- Pokud provádíme chemoembolizaci, je u těchto nemocných spíše než Lipiodol indikované podání DCB. Na částice je možné navázat vhodné cytostatikum (doxorubicin, irinotekan). Výkon pak můžeme provádět i neselektivně do pravé či levé větve jaterní tepny.
- U nemocných s mnohočetnými, optimálně drobnými metastázami do jater, můžeme nabídnout regionální chemoterapii. Principem regionální chemoterapie je podání velkého množství cytostatika do jater přímo jaterní tepnou. Snažíme se tak dosáhnout v játrech co nejvyšší možnou koncentraci léku. Typ a množství cytostatika volíme podle různých protokolů. Léky můžeme podávat do jaterní tepny angiografickou cévkou či port-katétrem. Cévku, stejně jako port-katétr, zavádíme Seldingerovou technikou (angiograficky v lokální anestézii) do arteria hepatica propria nebo do arteria hepatica communis.

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

Maligní stenóza jícnu

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

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

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

Tumory ledvin a plic

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

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

NEPLATNÉ

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

Závěrem lze shrnout, že především u malých tumorů především jater, plic a ledvin je RFA metodu s kurativním potenciálem a tudíž silným nástrojem onkointervenční radiologie. Chemoembolizace je indikovaná jako metody volby u nemocných s hepatocelulárním karcinomem a s metastázami v játrech, především metastázami kolorektálního karcinomu a metastázami hypervaskularizovaných tumorů (NET, karcinoid). Chemoembolizace nalezne uplatnění jako paliativní výkon u velkých tumorů ledvin. Regionální chemoterapie cívkou či portkatétrem zavedeným do tepenného řečiště je především indikována u difuzního metastatického postižení jater. Kombinace postupů je nutné provádět pouze v rámci kontrolovaných studií s výjimkou hepatocelulárního karcinomu.

NEPLATNÉ

Literatura:

1. *Válek VA.: Percutaneous treatment of malignant stenoses of the biliary tract. Cas. Lek. Cesk., 2002; 141: s. 388–392.*
2. *Nelsen KM., Kastan DJ., Shetty PC., et al.: Utilization Pattern and Efficacy of Nonsurgical Techniques to Establish Drainage for High Biliary Obstruction. J. Vascul. Intervent. Radiol., 1996, 7, s. 751–756.*
3. *Soehendra N.: Common Areas of Interest Between Interventional Biliary Radiology and Endoscopy. AJR, 1995, 164, s. 547–551.*
4. *Golfieri R., Giampalma E., Muzzi C., et al:Unresectable hilar cholangiocarcinoma: combined percutaneous and radiotherapic treatment. Radiol Med., 2001;101: 495–502.*
5. *Eschelman DJ., Shapiro MJ., Bonn J., et al: Malignant biliary duct obstruction: long-term experience with Gianturco stents and combined-modality radiation therapy. Radiology. 1996; 200: 717–724.*
6. *Válek V, Kysela P, Kala Z, Kiss I, Tomášek J, Petera J.: Brachytherapy and percutaneous stenting in the treatment of cholangiocarcinoma: a prospective randomised study. Eur. J. Radiol., 2007; 62: s. 175–179.*
7. *Tanaka N, Yamakado K, Nakatsuka A. et al: Arterial chemoinfusion therapy through an implanted port system for patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma-initial experience. Eur. J. Radiol., 2002; 41: 42–48.*
8. *Burger I., Hong K., Schulick R., et al: Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution. J. Vasc. Interv. Radiol., 2005; 16: 353–361.*
9. *Chan SY., Poon RT., Ng KK., et al: Long-term survival after intraluminal brachytherapy for inoperable hilar cholangiocarcinoma: a case report. World. J. Gastroenterol., 2005; 11: 3161–3164.*
10. *Becker G., Momm F., Schwacha H., et al: Klatskin tumor treated by inter-disciplinary therapies including stereotactic radiotherapy: a case report. World. J. Gastroenterol., 2005; 11: 4923–4926.*
11. *Kiss I., Marková J., Tomášek J., et al. Naše zkušenosti s intraarteriálním lokoregionální chemoterapií metastatického kolorektálního karcinomu do jater. Vnitř. Lék., 2001, 47, s. 829–833.*
12. *Černá M., Köcher M., Švébišová H., et al. Dvouleté zkušenosti s chemoembolizací inoperabilních maligních tumorů jater. Čes. Radiologie, 2002, 56, s. 151–157.*
13. *Gates J., Hartnell GG., Stuart KE., et al. Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications, and when to worry. RadioGraphics, 1999, 19, p. 399–414.*
14. *Válek VA., Boudný J. Intervenční metody v léčbě maligních procesů jater. Čas. Lék. Čes., 2002, 141, s. 471–478.*
15. *Gillams AR, Lees WR.: Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. Eur. Radiol., 2009;19: 1206–1213.*
16. *Llovet JM, Burroughs A, Bruix J.: Hepatocellular carcinoma. Lancet, 2003; 362: 1907–1917.*
17. *Matsui O: Interventional oncology: new options for interstitial treatments and intravascular approaches : Superselective TACE using iodized oil for HCC: rationale, technique and outcome. J. Hepatobiliary Pancreat. Surg., 2009; 3: [Epub ahead of print].*
18. *Lammer J., Malagari K., Vogl T., et al: Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. Cardiovasc. Intervent. Radiol., 2009; 12: [Epub ahead of print].*
19. *Laspas F., Sotiropoulou E: Computed tomography-guided radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment efficacy and complications. J. Gastrointestin. Liver Dis., 2009; 18: 323–328.*
20. *Huang X., Lü B., Meng LN: A meta-analysis of radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. Zhonghua Nei Ke Za Zhi., 2008;47: 217–220.*
21. *Yamakado K., Nakatsuka A., Takaki H., et al: Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. Radiology, 2008; 247: 260–266.*
22. *Bruix J., Sherman M., Llovet JM., et al: Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J. Hepatol., 2001; 35: 421–430.*
23. *Černá M., Köcher M., Dlouhý M., et al: FerX Ella esophageal covered stent. Acta Univ. Palacki Olomuc Fac. Med., 2000;143:79–80.*
24. *Válek V, Hrobař P, Mrázová J, et al: Metal stents in patients with malignant and benign esophageal stenoses. Rozhl. Chir., 1997; 76: 319–324.*
25. *Zagoria RJ., Traver MA., Werle DM., et al: Oncologic efficacy of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas. Am. J. Roentgenol., 2007; 189: 429–436.*
26. *Clark TW., Malkowicz B., Stavropoulos SW., et al: Radiofrequency ablation of small renal cell carcinomas using multitined expandable electrodes: preliminary experience. J. Vasc. Interv. Radiol., 2006; 17: 513–519.*
27. *Neeman Z., Sarin S., Coleman J., et al.: Radiofrequency ablation for tumor-related massive hematuria. J. Vasc. Interv. Radiol., 2005;16: 417–421.*
28. *Ahrar K., Matin S., Wood CG., et al: Percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors: technique, complications, and outcomes. J. Vasc. Interv. Radiol., 2005; 16: 679–688.*

29. *Zagoria RJ., Hawkins AD., Clark PE., et al: Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation of renal neoplasms: factors influencing success. Am. J. Roentgenol., 2004; 183: 201–207.*
30. *Onishi T., Oishi Y., Suzuki Y., Asano K.: Prognostic evaluation of transcatheter arterial embolization for unresectable renal cell carcinoma with distant metastasis. BJU Int., 2001; 87: 312–315.*
31. *Lee JM., Jin GY., Goldberg SN.: et al: Percutaneous radiofrequency ablation for inoperable non-small cell lung cancer and metastases: preliminary report. Radiology, 2004; 230: 125–134.*

NEPLATNÉ

38. CYTOREDUKČNÍ CHIRURGIE A HIPEC V TERAPII PERITONEÁLNÍ KARCINOMATÓZY

Cytoredukční chirurgie (CRS) společně s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (HIPEC) se používají k léčbě peritoneální karcinomatózy různých nádorů. Úroveň důkazů o účinnosti metody a stupeň doporučení se u různých nádorů významně liší. Indikace CRS a HIPEC je projevem vysoce individualizovaného a personalizovaného kombinovaného onko-chirurgického přístupu léčby pokročilého nádorového onemocnění, který indikovaný ve správný čas u vybraných pacientů může vést k výraznému prodloužení celkového přežití a u některých diagnóz k vyléčení.

Nejvyšší úroveň důkazů pro indikaci metody je u pseudomyxomu peritonea a peritoneálního mezoteliomu. V těchto případech lze dosáhnout dlouhodobé kompletní remise a prodloužení přežití, nejsou jiné srovnatelné alternativy. Vysoká úroveň důkazů je také u karcinomu ovaria.

Určitá úroveň důkazů je kolorektálního karcinomu a u primárního peritoneálního karcinomu. V těchto případech jsou léčebné alternativy (chemoterapie, cílená léčba).

V individuálních případech může být metoda vhodná u ca žaludku, sarkomatózy peritonea a u jiných malignit.

Základní podmínkou pro indikaci výkonu je dobrý interní stav umožňující chirurgický výkon (někdy rozsáhlý, mnohahodinový), laboratorní parametry umožňující podání chemoterapie. Je nutné vyloučení extraperitoneálních metastáz, případně jejich radikální resekabilita při oligometastatickém postižení.

Metoda se provádí jen na specializovaných pracovištích, indikace k výkonu probíhá cestou multidisciplinárního týmu na pracovišti, kde je metoda prováděna.

Pracoviště v ČR, kde je metoda zavedena

FN Bulovka, Praha

FN Olomouc

Masarykův onkologický ústav, Brno

Thomayerova nemocnice, Praha

Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

NEPLATNÉ

39. VAKCINACE U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ SE SOLIDNÍMI NÁDORY A PROFYLAXE INFEKCÍ U NEMOCNÝCH PO SPLENEKTOMII

Vakcinace proti chřipce

Není známo, zda je u nemocných s nádory vyšší riziko infekce chřipkou. Pacienti s přítomným nádorovým onemocněním a pacienti s nádorem v anamnéze nicméně mají vyšší riziko závažných komplikací chřipky a vyšší mortalitu na komplikace chřipky. Pacienti s malignitou hospitalizovaní pro chřipku nebo její přímé komplikace mají přibližně 10krát vyšší mortalitu než pacienti hospitalizovaní pro chřipku bez konkomitantního nádorového onemocnění. Relativní riziko úmrtí ve srovnání s běžnou populací je nejvyšší u onkologických pacientů mladších 65 let.[1,2] V žádné z publikovaných studií nebyla zjištěna toxicita protichřipkových vakcín, jež by byla specifická pro onkologické pacienty, ani zhoršení jejich klinického stavu.[3] Nežádoucí účinky ani zhoršení klinického stavu pacientů s nádory nebylo v souvislosti s vakcinací pozorováno.[4,5] Neobvyklým následkem vakcinace proti chřipce může být falešná pozitivita nálezu při vyšetření pozitronovou tomografií.[6]
Proto se u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním nebo s nádorem v osobní anamnéze (s výjimkou nemelanomových nádorů kůže) doporučuje **podání inaktivované trivalentní vakcíny proti chřipce jednou ročně**.

Registrované očkovací látky
V České republice jsou registrovány následující inaktivované trivalentní očkovací látky proti chřipce: Begrivac (Novartis), Fluad (Novartis), Fluarix (GlaxoSmithKline), IDflu (Sanofi Pasteur), Inflexal V (Berna Biotech), Influvac (Abbott), Vaxigrip (Sanofi Pasteur), Optaflu (Novartis), Preflucel (Baxter).
Antigenní složení chřipkových vakcín je každoročně upravováno podle doporučení Světové zdravotnické organizace. Podávají se v jedné dávce jednou ročně.

Časování vakcinace u pacientů léčených chemoterapií a radioterapií
Optimálně by měla být vakcína proti chřipce podána minimálně 2 týdny před zahájením chemoterapie nebo radioterapie, aby se maximalizovala pravděpodobnost vytvoření aktivní protektivní imunity.[7] V případě potřeby, zejména během chřipkové epidemie, lze vakcínu bezpečně a s relativně dobrou účinností podat i mezi cykly chemoterapie.[3]

Vakcinace proti pneumokokovým infekcím

Pneumokokové infekce jsou spojeny s vysokou morbiditou a mortalitou v rizikové populaci. Očkování polysacharidovou a polysacharidovou konjugovanou vakcínou je doporučeno k ochraně před invazivními pneumokokovými infekcemi, zahrnujícími sepse, meningitidy, pneumonie s bakteriemií, bakteriemie. Cílovými skupinami jsou především osoby ve věku 60 let a starší, zvláště imunitně oslabené nebo s doprovázejícími chronickými onemocněními a kuřáci.
Účinnost vakcinace byla prokázána zejména v prevenci invazivních onemocnění. V případě pneumonií bez bakteriemie a otitis media, což jsou neinvazivní pneumokokové infekce, studie prokázaly nižší účinnost než u invazivních pneumokokových infekcí.[8]

Registrované očkovací látky
Pneumo 23 (Sanofi Pasteur) **(PPV 23)**: jedna dávka vakcíny 0,5 ml s jednorázovým přeočkováním jednou dávkou 0,5ml po 5 letech. Vakcína se podává přednostně intramuskulární cestou, případně subkutánně (u nemocných s poruchami srážlivosti nebo s trombocytopenií).
Prevenar 13 (Pfizer) **(PCV13)**: jedna samostatná dávka vakcíny 0,5 ml intramuskulárně. Potřeba revakcinace následnou dávkou přípravku Prevenar 13 nebyla stanovena.

Doporučený postup pro vakcinaci
U imunosuprimovaných jedinců včetně osob s nádory a s nádorem v anamnéze (s výjimkou nemelanomových nádorů kůže) a osob s anatomickou nebo funkční asplenií je doporučováno vakcinaci zahájit aplikací PCV13 a s odstupem 2-6 měsíců podat PPV23 z důvodu rozšířeného pokrytí patogenních sérotypů S. pneumoniae.[9,10]
Pokud byla předchozí dávka PPV23 aplikována po **60. roce věku**, je preferováno přeočkování 1 dávkou PCV13 po pěti letech.[10]

NEPLATNÉ

Nad 70 let věku může mít očkování/přeočkování vakcínou PPV23 výrazně nižší účinnost a tudíž je doporučována vakcína PCV13 (jedna dávka). Tam, kde bylo schéma zahájeno PPV23, je možno přeočkovat po pěti letech jednou dávku PCV13.[10]

Časování vakcinace u pacientů léčených chemoterapií a radioterapií

Pneumokoková vakcinace by měla být podána 4–6 týdnů (minimálně ale 2 týdny) před zahájením chemoterapie či radioterapie. Pokud to není možné, vakcinaci je doporučeno podat až 3 měsíce od ukončení imunosupresivní terapie (chemoterapie, kortikoterapie, radioterapie s možností myelosuprese, některé typy cílené léčby). Vakcinace během imunosupresivní léčby není doporučována. PPV23 i PCV13 je možno kombinovat s vakcínou proti chřipce [8].

Profylaxe infekcí u nemocných po splenektomii

Péče o nemocné po splenektomii zahrnuje edukaci zaměřenou na vysvětlení celoživotně zvýšeného rizika závažných infekcí, antibiotickou profylaxi/pohotovostní antibiotickou léčbu a vakcinace.[11] Pacienti po splenektomii mají být dispenzarizováni u infektologa nebo u onkologa (pokud jde o onkologickou indikaci splenektomie).

Antibiotická profylaxe je indikovaná v případě současné protinádorové a/nebo imunosupresivní léčby. V těchto případech se zahajuje v den splenektomie a podává se do vytvoření specifických protilátek po vakcinaci a/nebo po dobu imunosuprese. Dále je indikovaná v případě nedostatečné hladiny protektivních protilátek po vakcinaci (do dosažení této hladiny nebo celoživotně). Obvyklými léky jsou V-penicilin, cefuroxim axetil nebo klaritromycin.

Jako **pohotovostní zásoba antibiotik** se doporučuje amoxycilin klavulanát (dávka 1 g tbl p.o. à 6–8 h) nebo cefuroxim axetil (500 mg tbl p.o. à 6–8 h).

Vakcinace se má provádět 2 týdny před plánovanou splenektomií nebo, pokud to nelze provést, před propuštěním po výkonu. Je indikována vakcinace proti pneumokoku (postup viz. výše), vakcinace proti meningokoku, vakcinace proti hemofilu typu B a každoročně vakcinace proti chřipce.[11]

NEPLATNÉ

Literatura:

1. *Cooksley CD, Avritscher EB, Bekele BN, et al. Epidemiology and outcomes of serious influenza-related infections in the cancer population. Cancer 2005;104(3):618-28.*
2. *Büchler T, Abrahámová J. Vakcinace proti chřipce u dospělých pacientů se solidními nádory. Klinická onkologie 2009; 22: 264-267.*
3. *Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. Lancet Infect Dis 2009; 9:493-504.*
4. *Stiver HG, Weinerman BH. Impaired serum antibody response to inactivated influenza A and B vaccine in cancer patients. Can Med Assoc J 1978;119(7):733-8.*
5. *Ganz PA, Shanley JD, Cherry JD. Responses of patients with neoplastic diseases to influenza virus vaccine. Cancer 1978;42(5):2244-7.*
6. *Kline RM. PET scan hypermetabolism induced by influenza vaccination in a patient with non-Hodgkin lymphoma. Pediatr Blood Cancer 2006;46(3):389.*
7. *Sommer AL, Wachel BK, Smith JA. Evaluation of vaccine dosing in patients with solid tumors receiving myelosuppressive chemotherapy. J Oncol Pharm Pract 2006;12(3):143-54.*
8. *Melcher L. Recommendations for influenza and pneumococcal vaccinations in people receiving chemotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2005 Feb;17(1):12-5.*
9. *CDC.Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Morbidity and Mortality Weekly Report, 2012; October 12, Vol. 61,No. 40: 816-19.*
10. *Doporučení pro pneumokokovou vakcinaci v dospělosti, Česká vakcinologická společnost ČLS JEP, 2012.*
11. *Ševčíková E, Ráčil Z. Polák P. Vakcinační karta hematologicky nemocného po splenektomii. Czech Leukemia Study Group for Life (CELL), 2012.*

40. SCREENINGOVÝ PROGRAM V ČR

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

Mamární screening: jedná se o organizované, kontinuální a vyhodnocované úsilí o časný záchyt zhoubných nádorů prsu u populace žen, které nepociťují žádné přímé známky přítomnosti karcinomu prsu.
– screening je prováděn z důvodů radiační ochrany a zabezpečení optimální kvality pouze ve screningových centrech,
– screening je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění včetně případných doplňujících vyšetření z indikace praktického lékaře registrujícího gynekologa, onkologa,
– **pro nerizikovou ženskou populaci od věku 45 let ve dvouletých intervalech**,

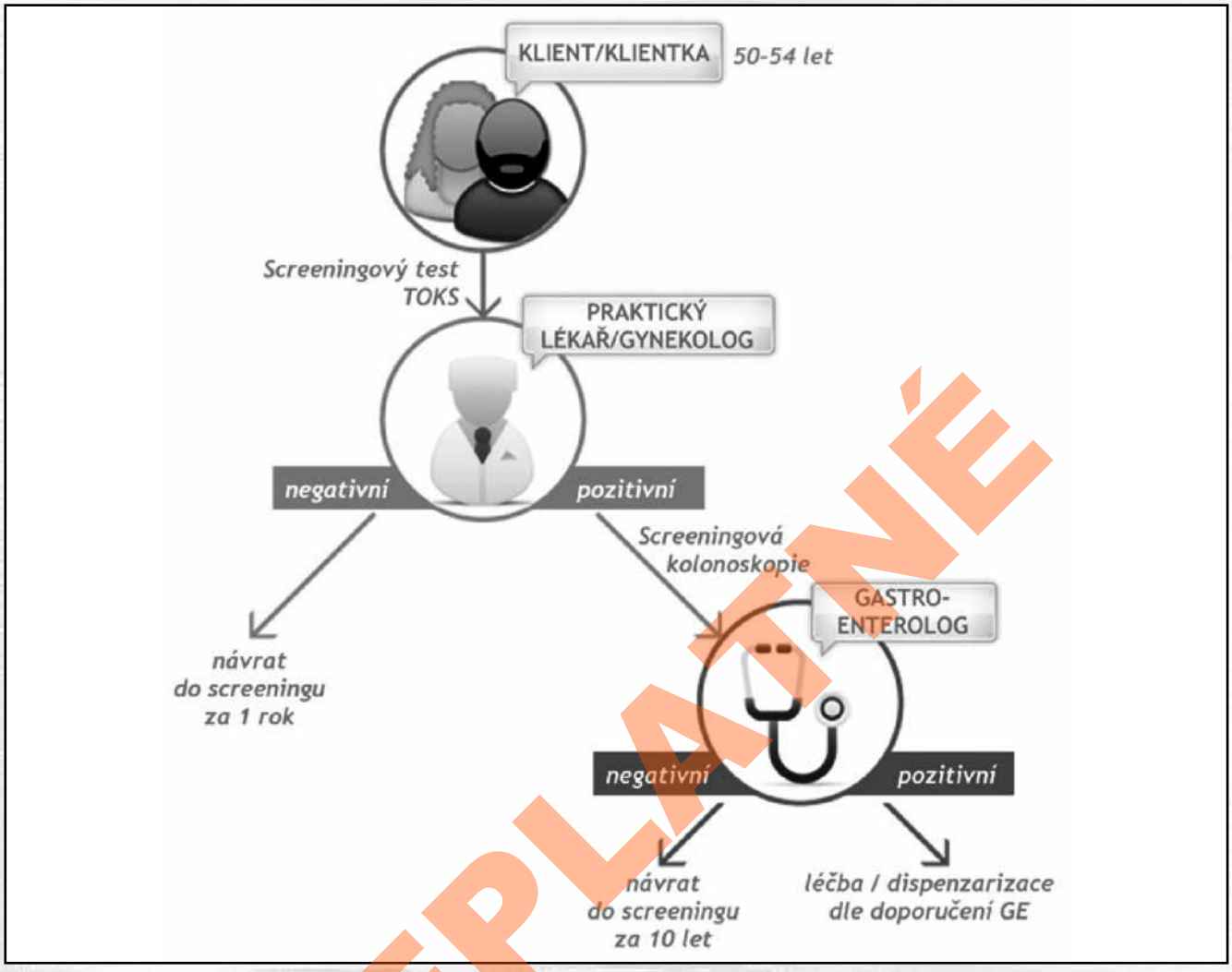
Pro ženy s velmi vysokým rizikem vzniku zhoubného nádoru prsu existují speciální dispenzární programy. Pro ně je interval mezi jednotlivými vyšetřeními stanoven individuálně na základě míry rizika a dle věkové skupiny.

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

Screening kolorektálního karcinomu
Jedinci zahrnuti do screeningového programu nesmí splňovat kritéria osoby s vysokým rizikem vzniku kolorektálního karcinomu – s pozitivní rodinnou či osobní anamnézou pro vznik kolorektálního karcinomu.
Screeningový test okultního krvácení do stolice (TOKS) lze získat u praktického lékaře či gynekologa.
Program je rozdělen do dvou kategorií.

NEPLATNÉ

A. Asymptomatičtí jedinci ve věku 50–54 let:

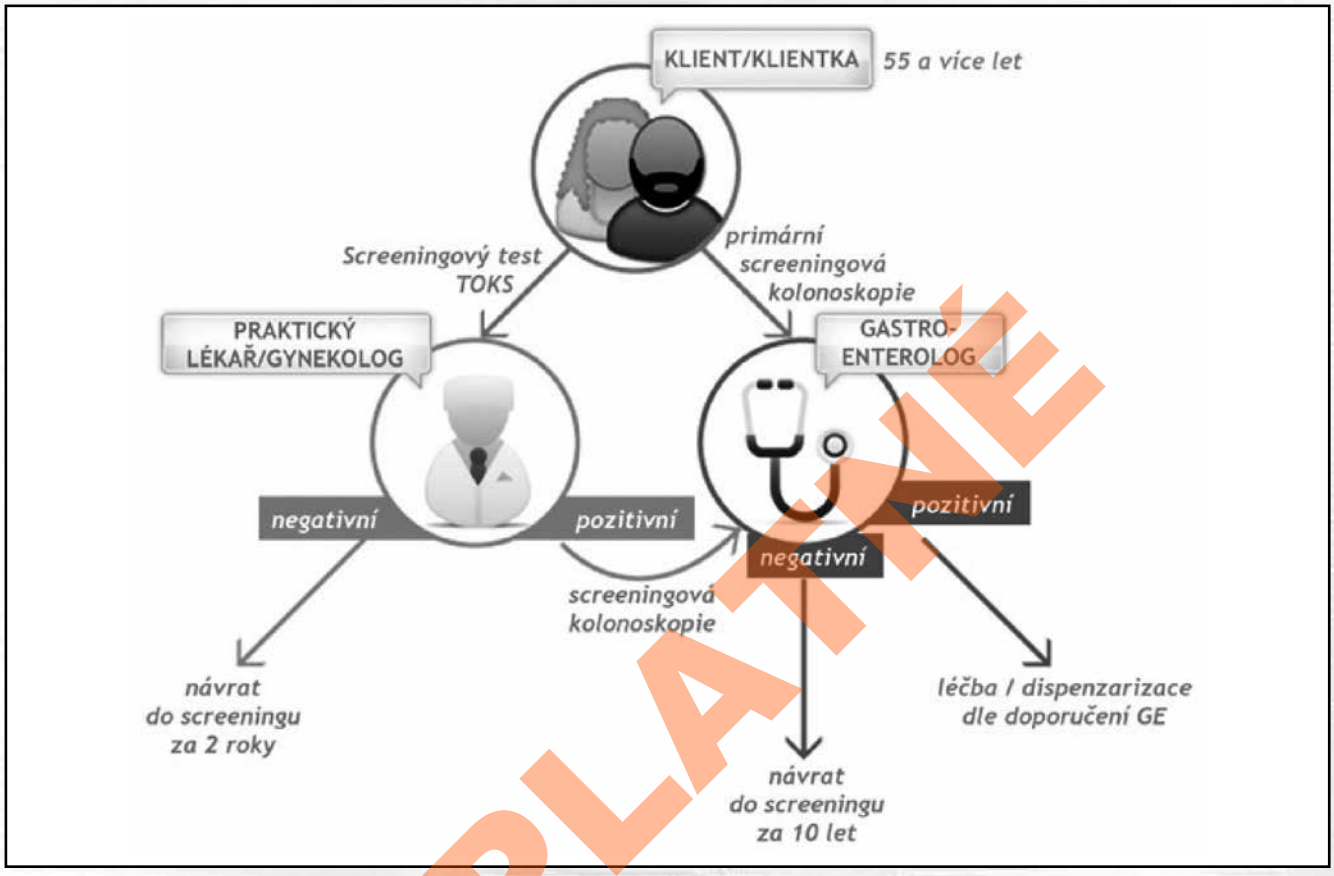


NEPLATNÉ

B. Asymptomatičtí jedinci ve věku 55 let a starší:

V tomto případě jsou 2 možnosti postupu screeningu:

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



NEPLATNÉ

Screening karcinomu hrdla děložního

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

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

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

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

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

Úhrada screeningu je prováděna v cytologické laboratoři, která byla schválena Komisí Ministerstva zdravotnictví pro screening karcinomu děložního hrdla.

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

41. STUPNĚ DOPORUČENÍ LÉČEBNÝCH POSTUPŮ

Stupně doporučení léčebných postupů

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

ČOS: Stupně evidence a doporučení

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

Poznámka:

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

NEPLATNÉ

NEPLATNÉ

NEPLATNÉ