

2024

MODRÁ KNIHA

ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

30. aktualizace



Platnost od 1. 3. 2024

NEPLATNÉ

NEPLATNÉ

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., Cupáková 6, 621 00 Brno, www.kapcz.cz

© Masarykův onkologický ústav, 2024

978-80-86793-58-0 pro formát pdf

978-80-86793-59-7 pro formát ePub

VEDOUCÍ AUTORSKÉHO TÝMU

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA

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

Spoluautoři

MUDr. Dagmar Adámková, Ph.D.

MUDr. Tomáš Andrašina, Ph.D.

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA

prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.

doc. MUDr. David Belada, Ph.D.

MUDr. Beatrix Bencsiková, Ph.D.

MUDr. Ondřej Bílek

MUDr. Simona Bořilová

MUDr. Dagmar Brančíková Ph.D.

prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

MUDr. Helena Čoupková

MUDr. Radana Dymáčková, Ph.D.

prof. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.

MUDr. Petra Fialová

MUDr. Peter Grell, Ph.D.

doc. MUDr. Marián Hajdúch, CSc.

MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

MUDr. Miloš Holánek, Ph.D.

MUDr. Lenka Jakubíková, Ph.D.

doc. MUDr. Václav Jedlička, Ph.D.

MUDr. Andrea Jurečková

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA

doc. MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.

MUDr. Marta Krásenská

MUDr. Jan Křístek, Ph.D.

MUDr. Aleš Kudláček

prof. MUDr. Jan Laco, Ph.D.

doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

doc. MUDr. Radka Lordick Obermannová, Ph.D.

MUDr. Michaela Matoušková

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.

MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.

MUDr. Radim Němeček, Ph.D.

doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D.
MUDr. Vladislava Novosadová
MUDr. Miloslav Pála, Ph.D., MBA
MUDr. Markéta Palácová
MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.
MUDr. Tomáš Pokrivčák
doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
MUDr. Markéta Pospíšková, 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.
prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.
prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc, dr. h. c.
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.
MUDr. Mária Zvaríková

Pracovní skupina pro uroonkologii

prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
doc. MUDr. Otakar Čapoun, Ph.D.
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.
MUDr. Petra Holečková
MUDr. Jana Katolická, Ph.D.
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.
doc. MUDr. Kateřina Kopečková, Ph.D.
doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
MUDr. Michaela Matoušková
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.
MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
MUDr. Tomáš Pokrivčák
doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
doc. MUDr. Jana Prausová, CSc., MBA
doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.

MUDr. Hana Šiffnerová
doc. MUDr. Hana Študentová, Ph.D.
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

Pracovní skupina pro kolorektální karcinom a karcinomy řiti a řitního kanálu

doc. MUDr. Ing. Jakub Cvek, Ph.D.
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.
prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.
prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.
doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA
doc. MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.
doc. MUDr. Iveta Kolářová, Ph.D.
doc. MUDr. Radka Lohynská, Ph.D.
doc. MUDr. Radka Lordick Obermannová, Ph.D.
prof. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová, Ph.D.
MUDr. Filip Pazdírek, Ph.D.
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
MUDr. Petr Pospíšil, Ph.D.
doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA
prof. 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 a uveální melanom

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA
prof. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.
MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.
MUDr. Ivana Krajsová, MBA
MUDr. Eugen Kubala
doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
MUDr. Radmila Lemstrová, Ph.D.
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.
MUDr. Marek Pásek
doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
MUDr. David Šulc

Pracovní skupina pro nádory CNS

MUDr. Michal Hendrych
doc. MUDr. Pavel Fadrus, Ph.D.
doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
MUDr. Petr Pospíšil, Ph.D.
MUDr. Markéta Pospíšková, Ph.D.
prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.
MUDr. Ferdinand Třebický

Pracovní skupina pro GIT kromě CRC

MUDr. Beatric Bencsiková, Ph.D.
prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
MUDr. Petr Hříbek
MUDr. Petr Karásek, Ph.D.
doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D. MBA
doc. MUDr. Radka Lordick Obermannová, Ph.D.
MUDr. Radim Němeček, Ph.D.
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.
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, Ph.D.
PharmDr. Jindřiška Voláková

Pracovní skupina pro nádory ORL

MUDr. Dagmar Brančíková Ph.D.
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Klozar, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Laco, Ph.D.
doc. MUDr. Radka Lordick Obermannová, Ph.D.
MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.

MUDr. Miloslav Pála, Ph.D., MBA
MUDr. Markéta Pospíšková, Ph.D.
doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.

Pracovní skupina pro neuroendokrinní nádory

MUDr. Viera Bajčiová, CSc.
MUDr. Jaroslava Barkmanová
MUDr. Beatric Bencsiková, Ph.D.
MUDr. Eva Sedláčková, MBA
MUDr. Hana Šíffnerová
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
MUDr. Pavel Vitek, Ph.D., MBA

Pracovní skupina pro sarkomy a GIST

MUDr. Dagmar Adámková, Ph.D.
MUDr. Beatric Bencsiková, Ph.D.
prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
doc. MUDr. Kateřina Kopečková, Ph.D.
MUDr. Zdeněk Linke

Pracovní skupina nutriční péče v onkologii

Mgr. 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 Tomáška, CSc.
MUDr. Štěpán Tuček, Ph.D.

Pracovní skupina pro onkogynekologii

MUDr. Markéta Bednaříková, Ph.D.
prof. MUDr. David Cibula, CSc.
prof. MUDr. Daniela Fischerová, Ph.D.
MUDr. Filip Frühauf, Ph.D.
MUDr. Anna Germanová, Ph.D.
prof. MUDr. Michal Halaška, Ph.D.

MUDr. Josef Chovanec, Ph.D.
MUDr. Roman Kocián, Ph.D.
MUDr. Lenka Kristková
doc. MUDr. Luboš Minář, Ph.D.
doc. MUDr. Jiří Presl, Ph.D.
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc.
prof. MUDr. Jiří Sláma, Ph.D.
doc. MUDr. Vít Weinberger, Ph.D.
prof. MUDr. Michal Zikán, Ph.D.
MUDr. Mária Zvaríková

Pracovní skupina pro karcinom prsu

MUDr. Dagmar Brančíková, Ph.D.
MUDr. Vlasta Čmejlová
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.
MUDr. Miloš Holánek, Ph.D.
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
prof. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA
prof. 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.
MUDr. Libor Němec
prof. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA
doc. MUDr. Roman Šefr, Ph.D.
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

MUDr. Pavel Vítek, Ph.D., MBA

doc. MUDr. Michal Vočka, Ph.D.

Pracovní skupina pro farmakologii v onkologii

doc. PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.

PharmDr. Roman Goněc

Pracovní skupina pro řešení imunitně podmíněných vedlejších účinků po checkpoint inhibitorych

MUDr. Ondřej Bílek

MUDr. Simona Bořilová

MUDr. Šárka Divišová, Ph.D.

MUDr. Miloš Holánek, Ph.D.

MUDr. Dagmar Husáková

MUDr. Lenka Jakubíková, Ph.D.

MUDr. Andrea Jurečková

MUDr. Lenka Kristková

doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.

MUDr. Vladislava Novosadová

MUDr. Ján Podhorec

MUDr. Tomáš Pokrivčák

doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

MUDr. Radoslav Roman

doc. MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.

MUDr. Mária Zvaríková

NEPLATNÉ

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

„Modrá kniha“ České onkologické společnosti vychází v roce 2024 již jako 30. aktualizace doporučení pro léčbu onkologických onemocnění. Tato doporučení vznikají konsensuálně na základě doplnění nejnovějších údajů dílčích odborností, které na léčbě jednotlivých nádorových onemocnění participují. Představuje léčebné algoritmy a sekvence léčebných metod, stejně jako aktuální možnosti farmakoterapie včetně aktuálního stavu úhrad ze strany plátců.

Z nových indikací pro imunoterapii bych zdůraznil v případě nádorů plic neoadjuvantní imunoterapii v kombinaci s chemoterapií, dále je dostupná imunoterapie v první linii u metastatického skvamozního karcinomu jícnu a adenokarcinomu žaludku.

Pokračuje trend v personalizaci onkologické léčby na základě molekulární charakteristiky nádorů. V oblasti léčby medulárního karcinomu štítné žlázy s prokázanou RET mutací je nově registrován selpercatinib – prezentováno na ESMO 2023 jako practice changing postup. Stále častěji představuje standard při zajišťování multidisciplinární péče klinická interpretace výsledků a doporučení pro léčbu daného pacienta probíhá na formátu molekulárních tumor boardů (MTB).

Doporučení vypracovaná pro rok 2024 nezahrnují žádné nové kapitoly. **Přepřpracované kapitoly:** kolorektální karcinom (karcinom rektu – totální neoadjuvance).

Stále platí, že registrovaná indikace nemusí mít garantovanou úhradu, a proto doporučujeme současně s indikací prověřit i aktuální pravidla úhrady.

Pokud v textu najdete nějakou nepřesnost nebo máte návrh na úpravu některých doporučení, prosím kontaktujte písemně vedoucího autorského týmu či guaranty příslušných kapitol.

Z novinek bych připomněl zahájení populačního Programu časného zachytu karcinomu prostaty, který začíná v lednu 2024 a dále vznik 2 doporučených postupů, které byly umístěny na linkosu – odvykání kouření a pohybová aktivita.

Děkuji všem odborným týmům a jejich garantům za aktualizaci doporučených postupů.

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA
vedoucí autorského týmu

V době mezi dvěma vydáními Modré knihy přistoupila Česká onkologická společnost nově k průběžné online novelizaci na svých webových stránkách [Linkos.cz](https://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](https://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 1× ročně.

Pro aktualizace Modré knihy sledujte po celý rok [Linkos.cz](https://linkos.cz).

Obsah

1. Zhoubné novotvary hlavy a krku (C00-14, C30-32)	13
2. Zhoubný novotvar jícnu a gastroezofageální junkce (C15, C16.0)	23
3. Zhoubný novotvar žaludku (C16)	29
4. Zhoubný novotvar kolorekta (C18-20)	40
5. Zhoubný novotvar řiti a řitního kanálu (C21)	56
6. Primární nádory jater, žlučníku a žlučových cest (C22-24)	58
7. Zhoubný novotvar slinivky břišní (C25)	65
8. Zhoubný novotvar bronchu, plíce, pleury a thymu (C34, C33, C37)	71
9. Zhoubný novotvar měkkých tkání (C38, 47-49)	92
10. Zhoubný novotvar kosti (C40-41)	99
11. Zhoubné novotvary kůže (C43-44)	102
12. Zhoubný novotvar prsu (C50)	110
13. Zhoubný novotvar vulvy (C51)	137
14. Zhoubný novotvar pochvy (C52)	139
15. Zhoubný novotvar hrdla děložního (C53)	140
16. Zhoubný novotvar těla děložního (C54)	145
17. Zhoubný novotvar ovarií a tuby (C56-57)	154
18. Gestační trofoblastická nemoc (C58)	168
19. Zhoubný novotvar prostaty (C61)	173
20. Zhoubný novotvar varlete (C62)	181
21. Zhoubný novotvar ledviny (C64)	188
22. Zhoubný novotvar močového měchýře (C67)	194
23. Uveální melanom (C69.3, C69.4)	202
24. Zhoubný novotvar mozku (C71)	206
25. Zhoubný novotvar štítné žlázy (c73)	215
26. Zhoubný novotvar bez určení lokalizace (C80)	220
27. Zhoubné novotvary lymfatických tkání (C81-86)	227
28. Neuroendokrinní nádory	265
29. Zásady prevence a léčby nevolnosti a zvracení po protinádorové léčbě	272
30. Farmakoterapie kostní nádorové nemoci	280
31. Indikace nutriční podpory onkologicky nemocných	285
32. Doporučení pro léčbu hematologických toxicit	295
33. Farmakoterapie nádorové bolesti	304
34. Paliativní péče	314
35. Doporučení pro léčbu kožních změn v důsledku terapie inhibitory EGFR	327
36. Prevence, diagnostika a léčba trombózy (VTE – venous thromboembolic event) spojené se zhoubným nádorem (CAT – cancer associated thromboembolism)	329
37. Prediktivní vyšetření solidních nádorů	337
38. Radiologické onko-intervenční metody	342
39. Cytoredukční chirurgie a HIPEC v terapii peritoneální karcinomatózy	347
40. Vakcinace u dospělých pacientů se solidními nádory a profylaxe infekcí u nemocných po splenektomii	349
41. Screeningový program v ČR	352
42. Stupně doporučení léčebných postupů	356
43. Nejběžnější farmakokinetické interakce cílené léčby	357
44. Péče o zdravé nositele mutací spojených se zvýšeným rizikem nádorů	366
45. Molekulární tumor board	371
46. Imunitně podmíněné vedlejší účinky po moderní imunoterapii s checkpoint inhibitory	373

Poznámka:

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

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

Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1. 3. 2024 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.

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), rehabilitaci po léčbě 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 – skvamózní karcinomy s různým stupněm diferenciací. Od skupiny skvamózních karcinomů hlavy a krku se oddělují karcinomy orofaryngu HPV pozitivní, jejichž incidence výrazně narůstá. HPV pozitivita je v této lokalitě spojena s lepší prognózou, ovšem dosud není pokládána za jednoznačně prediktivní faktor pro léčbu.

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

1.1.1 Lokalizované karcinomy (časné stadium)

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

Radikální radioterapie u časných stadií znamená v mnoha případech rovnocennou alternativu radikálního chirurgického výkonu; přednost má v případech, kde 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 (blízký či pozitivní resekční okraj, angio/lymfangioinvaze, perineurální šíření, nedostatečné zhodnocení lymfatických uzlin), je nutné zvážit reoperaci či indikaci pooperační radioterapie.

1.1.2 Lokálně a regionálně pokročilé karcinomy

V dalším textu jsou lokálně a regionálně pokročilé nádory děleny na operabilní a inoperabilní. Obecně je však ústup od tohoto striktního rozdělení, zda nádor lze či nelze resekovat. Vždy je nutné přihlídnout k rozsahu resekce a možným následkům operačního výkonu. Definitivní rozhodnutí, zda je rozsah chirurgického výkonu 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 nebo blízký resekční okraj, extranodální šíření, případně vícečetné uzlinové postižení, angioinvaze, lymfangioinvaze, perineurální šíření,
- primární konkomitantní chemoradioterapie: chirurgický výkon je ponechán v případě rezidua nebo recidivy jako záchranná léčba (týká se zejména larynx zachovných postupů),

- u karcinomu hypofaryngu je možný larynx zachovný postup: indukční chemoterapie 2–3 cykly se zhodnocením odpovědi po druhém cyklu, při dobré odpovědi nádoru radioterapie, 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 u pacientů ve věku nad 70 let.

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).
- v sekundární analýze studie BOND omezené na pacienty s nádory hypofaryngu a laryngu nebyl prokázán přínos cetuximabu v těchto parametrech: v larynx zachovných operacích, celkové délce přežití do provedení laryngektomie a mOS,
 - pro HPV+ karcinomy orofaryngu randomizované studie (RTOG 1016 a DeEscalate) prokázaly nižší účinnost radioterapie s cetuximabem ve srovnání se standardní chemoradioterapií,
 - indukční chemoterapie + s následnou radioterapií samotnou nebo v konkomitanci s chemoterapií či cetuximabem. Tento postup nutno zvážovat individuálně – např. při primárně rozsáhlém uzlinovém postižení N3 s nutností okamžité léčby.
- samostatná radioterapie v normofrakcionačním režimu,
 - 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 40 mg/m ² inf den 1, týdně nebo CBDCA AUC 1,5, 1× týdně (v případě, že předcházela indukční chemoterapie nebo pacient není vhodný k podání cisplatiny)
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. inf, 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. inf, 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),
- reiradiace (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, je spojeno s výraznými riziky pozdní toxicity,
- paliativní chemoterapie,
- paliativní cílená léčba/chemoterapie,
- paliativní imunoterapie nebo imunoterapie/chemoterapie,
- symptomatická léčba.

Metastatické postižení

Kombinace chemoterapie a imunoterapie, imunoterapie, cílená léčba/chemoterapie, paliativní chemoterapie, operační řešení, radioterapie (např. stereotaktické ozáření u oligometastatického postižení), paliativní zákroky, symptomatická léčba.

Systémová léčba rekurentního a metastatického onemocnění

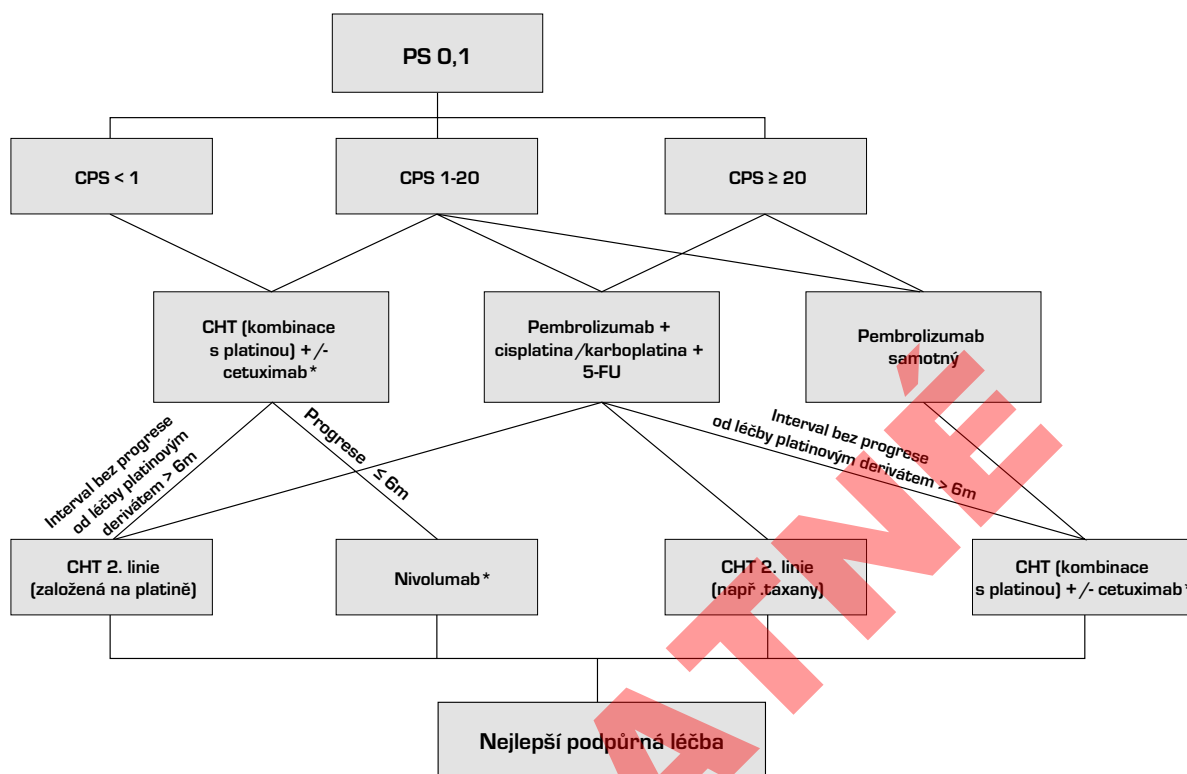
Studie Keynote 048 prokázala efekt imunoterapie v léčbě metastatického onemocnění a vedla k úhradě pembrolizumabu v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií založenou na platině a fluoruracilu (5-FU) v první linii léčby metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku u dospělých pacientů s ECOG je 0–1, a to v případě exprese PD-L1 s CPS ≥ 1 . Maximální délka léčby je 24 měsíců. V případě CPS < 1 či kontraindikace imunoterapie je léčebnou alternativou režim studie EXTREME (kombinace cisplatina (nebo karboplatina) – 5-fluorouracil – cetuximab), jehož použití vede k prodloužení celkového přežití proti samostatné chemoterapii, (medián OS 10,1 vs 7,4 měsíce). Alternativou je režim TPEx (cisplatina + docetaxel + cetuximab), který má srovnatelnou účinnost s režimem EXTREME při lepší komplananci a nižší toxicitě. Použití režimu s cetuximabem je v ČR hrazeno pouze u nádorů dutiny ústní. Pokud došlo k progresi nádoru během nebo do 6 měsíců po chemoterapii s platinovým derivátem pro metastatický/rekurentní skvamózní karcinom nebo po kombinované léčbě s platinovým derivátem (např. chemoradioterapii), je možné indikovat nivolumab v dávce 240 mg à 2 týdny. Randomizovaná studie fáze III CheckMate 141 prokázala účinnost nivolumabu ve druhé linii. **V ČR není nivolumab hrazen po předchozí léčbě režimem s cetuximabem.**

Při volbě režimu paliativní chemoterapie (monoterapie, kombinovaný režim) je nutné přihlídnout k celkovému stavu pacienta, vedlejším onemocněním, terapeutickému cíli i preferenci pacienta. Přínos chemoterapie pouze ve smyslu prodloužení života je obecně velmi sporný. Rozdíly mezi jednotlivými režimy jsou v pravděpodobnosti odpovědi, ale i toxicitě.

[#] Za pozitivní resekční okraj je považována přítomnost nádorových buněk v okraji řezu, za blízký okraj přítomnost nádorových buněk ve vzdálenosti < 5 mm, v případě endoskopických výkonů při časném karcinomu hlasivek < 1 mm.

(Konsensuální doporučení České kooperativní skupiny pro nádory hlavy a krku: www.hnc-group.cz/doporuceni.cz).

Rekurentní/metastatický skvamózní karcinom hlavy a krku



* Pozn.:

Cetuximab je v ČR hrazen pouze nádorů dutiny ústní

Nivolumab není hrazen po předchozí léčbě cetuximabem

Nivolumab může být podáván i pokud byl platinový derivát podáván jako součást kurativní léčby např. konkomitantní chemoterapie

Možné režimy chemoterapie (cílené terapie)

Monoterapie

přípravek	dávka mg/m ²	způsob podání	režim podání	trvání léčby
cisplatina	100	i.v. inf.	à 3–4 týdny	4–6x
karboplatina	AUC 6–7	i.v. inf	à 3–4 týdny	4–6x
docetaxel	40	i.v. inf.	à 1 týden	4–6x
docetaxel	100	i.v. inf.	à 3 týdny	
paklitaxel	80	i.v. inf.	à 1 týden	6x potom 2 týdny pauza
nivolumab	dávka 240 mg	i.v.	à 2 týdny	maximální délka podávání 24 měsíců
pembrolizumab	dávka 200 mg	i.v.	à 3 týdny	maximální délka podávání 24 měsíců

(požadavek PD-L1 exprese v 1. linii CPS ≥ 1)

Kombinovaná léčba (pro PS 0 nebo 1)

kombinace	dávka (mg/m ²)	způsob podání	režim podání	trvání léčby
5-fluorouracil cisplatina	800–1000 80–100	i.v. kont. inf. i.v. inf.	den 1.–4. den 1.	à 4 týdny, 6×
5-fluorouracil karboplatina	800–1000 AUC 5–6	i.v. kont. inf. i.v. inf.	den 1.–4. den 1.	à 4 týdny, 6×
cisplatina paklitaxel	75 175	i.v. inf. i.v. 3 hod.	den 1. den 1.	à 3–4 týdny 4–6×
karboplatina paklitaxel	AUC 5–6 175	i.v. inf. i.v. inf. 3 hod.	den 1. den 1.	à 3–4 týdny 4–6×
cisplatina docetaxel	75 75	i.v. inf. i.v. inf. 1 hod.	den 1. den 1.	à 3–4 týdny 4–6×
karboplatina docetaxel	AUC 5–6 75	i.v. inf. i.v. inf. 1 hod.	den 1. den 1.	à 3–4 týdny 4–6×
cisplatina 5-fluorouracil #cetuximab	100 1000 400 a pak 250	i.v. inf. i.v. kont. inf. i.v. inf.	den 1. den 1.–4. den 1.	à 3–4 týdny, 6×
				à 3–4 týdny, 6×
				týdně, do progresu či toxicity
karboplatina fluorouracil #cetuximab	AUC 5 1000 400 a pak 250	i.v. inf. i.v. kont. inf. i.v. inf.	den 1. den 1.–4. den 1.	à 3–4 týdny, 6×
				à 3–4 týdny, 6×
				à 1 týden, do progresu či toxicity
cisplatina docetaxel #cetuximab	75 75 400 a pak 250	i.v. inf. i.v. inf. i.v. inf.	den 1. den 1. den 1.	à 3 týdny, 4×
				à 3 týdny, 4×
				à 1 týden, do progresu či toxicity
cisplatina fluorouracil pembrolizumab	100 1000 dávka 200 mg	i.v. inf. i.v. kont. inf. i.v. inf.	den 1. den 1.–4. den 1.	à 3 týdny, 6×
				à 3 týdny, 6×
				à 3 týdny, do progresu či toxicity maximální délka podávání 24 měsíců
karboplatina fluorouracil pembrolizumab	AUC 5 1000 dávka 200 mg	i.v. inf. i.v. kont. inf. i.v. inf.	den 1. den 1.–4. den 1.	à 3 týdny, 6×
				à 3 týdny, 6×
				à 3 týdny, do progresu či toxicity maximálně 24 měsíců

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

1.2 Léčebná strategie nádorů nosohltanu

Nádory nosohltanu jsou samostatnou nosologickou jednotkou vzhledem k odlišnému biologickému 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 Časná stádia

– pro stádium T1 N0 M0 a low risk T2 N0 M0 je dostatečná léčba samostatnou radioterapií.

Pozn. low risk T2 N0 M0 = non-bulky tumor, nízké hodnoty EBV-DNA před léčbou.

– pro high risk stádium (bulky tumor, vysoké hodnoty EBV-DNA před léčbou) T2 N0 M0 konkomitativní chemoradioterapie.

1.2.2 Lokálně pokročilé nádory

- neoadjuvantní (indukční) chemoterapie T1-2 N1-3 a T3-T4, jakékoliv N, s následnou konkomitativní chemoradioterapií (preferovaný postup),
- konkomitativní chemoradioterapie následovaná adjuvantní chemoterapií (pokud nebyla primárně indikována neoadjuvantní chemoterapie),
- konkomitativní chemoradioterapie bez adjuvantní chemoterapie, případně samostatná radioterapie – 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 první linie u metastatického nádoru nosohltanu je kombinace cisplatina-gemcitabine. V druhé linii neexistuje standardní léčebný režim. K dispozici jsou následující cytostatika v monoterapii či vybraných kombinacích: paklitaxel, docetaxel, 5-fluorouracil, capecitabine, irinotekan, vinorelbin, ifosfamid, doxorubicin, oxaliplatin a *cetuximab. Kombinované režimy jsou více efektivní, ale toxičtější.

Imunoterapie byla testována ve studiích fáze II, léčebnou možností je *pembrolizumab (pro TMB-H ≥ 10 mut/Mb, a PD-L1 pozitivní nádory), a dále *nivolumab.

Možné režimy chemoterapie

Léčba lokálně pokročilých nádorů nosohltanu

Konkomitantní chemoradioterapie

cisplatina 100 mg/m² inf den 1, 22 a 43 – preferovaný režim
nebo
cisplatina 40 mg/m² inf den 1, týdně

Neoadjuvantní (indukční) chemoterapie

cisplatina 80 mg/m² den 1 + gemcitabine 1000 mg/m² den 1 a 8, à 3 týdny, 3 cykly (preferováno)
nebo
docetaxel 60 mg/m² i.v. den 1 + cisplatina 60 mg/m² inf. den 1 + fluorouracil 600 mg/m² kont. inf, den 1–5, à 3 týdny, 3 cykly

Adjuvantní chemoterapie

cisplatina 80 mg/m² den 1 + gemcitabine 1000 mg/m² den 1 a 8, à 3 týdny, 3 cykly (preferováno)
nebo
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
nebo
kapecitabin 1000 mg/m² 2× denně den 1–14, à 3 týdny, 8 cyklů
nebo
kapecitabin 650 mg/m² 2× denně po dobu 1 roku (metronomický režim)

Systémová léčba rekurentních a metastatických nádorů 1. linie

cisplatina 80 mg/m² den 1 + gemcitabine 1000 mg/m² den 1 a 8, opakování à 3 týdny (preferováno)
nebo
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

1.3 Léčebná strategie nádorů slinných žláz

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

1.3.1 Časná stádia

- operace: stádium T1-2 N0 M0,
- příušní žláza: u tumorů G1 při lokalizaci v superficiálním laloku a při absenci parézy n. VII lze zvážit superficiální parotidektomii, u tumorů G2 a G3 je preferovaným výkonem totální parotidektomie,
- elektivní krční disekce vždy i u cNO (riziko okultních metastáz v regionálních lymfatických uzlinách LU 15–20 %),
- u nádorů submandibulární žlázy kompletní exstirpace a u nádorů menších slinných žláz jiných lokalit indikována resekce s okrajem minimálně 1 cm,
- elektivní krční disekce, obzvláště u tumorů vyššího gradu (G2-4) a u některých histologických podtypů (salivární ductální karcinom, nediferencovaný karcinom, adenokarcinom NOS, high-grade mukoepidermoidní karcinom (MEC), adenoidně cystický karcinom (AdCC) a skvamózní karcinom (SCC)) – riziko okultního postižení i při nehmátných uzlinách nad 50 %,
- rozšířená krční disekce: při nálezů pozitivních lymfatických uzlin,
- je-li po primárním operačním výkonu vyšší riziko recidivy (blízký či pozitivní resekční okraj, angio/lymfangioinvasze, perineurální šíření, nedostatečný počet lymfatických uzlin), je nutné zvážit reoperaci či indikaci pooperační radioterapie.

1.3.2 Lokálně pokročilé nádory

U lokálně pokročilých stadií (T3, T4 a T1-4 N+) je pro postup určujícím faktorem operabilita:

- resekce včetně krční disekce a následně radioterapie,
- kurativní radioterapie: inoperabilní nemetastatický nádor (rozsahem nebo pro komorbiditu).

1.3.3. Recidivující či metastatické onemocnění

- při operabilní solitární metastáze či oligometastatickém onemocnění (např. játra, plíce, mozek) je preferována resekce metastázy/metastáz, případně stereotaktická radioterapie,
- při inoperabilním postižení – paliativní postupy, vycházející z rozsahu a lokality postižení, histologické charakteristiky nádoru i celkového stavu pacienta,
- kostní diseminace je negativním prognostickým faktorem,
- pro zvažování paliativní systémové léčby je doporučeno vyšetření molekulárně biologických prediktorů, které zahrnuje vyšetření NGS DNA a RNA panelů, imunohistochemické vyšetření hormonálních receptorů a HER2,
- 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. u adenoidně cystického karcinomu) je zvažováno dlouhodobé sledování s indikací paliativní léčby při symptomech či hrozících symptomech, metastázy mohou být asymptomatické i několik let,
- v případě kostních nebo jaterních metastáz je doporučeno započít systémovou léčbu co nejdříve,
- u pacientů s rychle progredujícím nebo symptomatickým inoperabilním metastatickým postižením je indikována včasná systémová léčba, jejíž výběr se odvíjí od průkazu prediktorů, histologického typu a dalších parametrů (grade, proliferativní aktivita, ...),
- u adenoidně cystického karcinomu lze zvážit i cytostatickou léčbu cisplatinou nebo i kombinovaný režim CAP (RR 13–25 %), zvážit lze i inhibitory angiogeneze jako sorafenib, lenvatinib nebo axitinib,
- u adenokarcinomu NOS a salivárního duktálního karcinomu prokázal efekt paklitaxel a vinorelbin v kombinaci s karboplatinou,
- u HER2 pozitivních metastatických tumorů je možno indikovat *trastuzumab. Dle literatury je nejvyšší HER2 pozitivita zachycena u salivárního duktálního karcinomu (až 55 %) s podobnou senzitivitou k trastuzumabu jako u karcinomu prsu. Je možno zvážit kombinaci trastuzumabu a taxanu (ORR 70,2 % medián OS 39,7 měsíce), dobré zkušenosti jsou i s *TDM1 a *pertuzumabem.
- v případě positivity androgenního receptoru jsou publikována data o účinnosti *bicalutamidu nebo totální androgenní blokády (kombinace *bicalutamidu a *LHRH),
- u pacientů s karcinomy slinných žláz, zejména u sekrečních karcinomů, je vhodné testování NTRK fúze a zvážení podání TRK inhibitoru (*larotrectinib, *enctrectinib).

Pro nádory s vysokou mutační náloží (TMB-H) vhodná terapie *pembrolizumabem, u adenoidně cystického karcinomu možno použít *lenvatinib, *axitinib, a *sorfenib.

***Žádná cílená biologická léčba ani imunoterapie nemá primárně stanovenou úhradu v této indikaci.**

1.4 Vybrané informace k biologické léčbě

1.4.1 Cetuximab v léčbě karcinomu hlavy a krku

Cetuximab je indikován k léčbě pacientů se skvamózním karcinomem hlavy a krku

- v kombinaci s radioterapií k léčbě lokálně pokročilého onemocnění,
- v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění (pro skupinu pacientů s relabujícím anebo metastatickým nádorem ústní dutiny, jejichž Karnofsky performance skóre je ≥ 90). Léčba cetuximabem je hrazena do progresu onemocnění.

Přípravek KEYTRUDA

- je v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluorouracilem (5-FU) indikován v první linii k léčbě metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ,
- *je v monoterapii indikován k léčbě recidivujícího nebo metastazujícího HNSCC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS ≥ 50 %, a kteří podstupují nebo podstoupili chemoterapii obsahující platinu.

Přípravek OPDIVO

- monoterapii skvamózního karcinomu hlavy a krku (karcinomu dutiny ústní, faryngu a laryngu) u dospělých, kteří progredovali v průběhu nebo do šesti měsíců po ukončení léčby založené na platinových derivátech a kteří nebyli v minulosti léčeni cetuximabem.

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2024 rozhodnuto.**

1.5 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, použitých léčebných modalit 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 otorinolaryngologem (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× ročně) odběry thyreostimulačního hormonu (TSH).

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

Zobrazovací metody:

U asymptomatických pacientů se zobrazovací vyšetření obligatorně neprovádí. K indikaci zobrazovacích vyšetření se kloníme v případě oblasti nepřístupné klinickému vyšetření (např. primární nádor v oblasti nepřístupných vedlejších dutin nosních).

Pro skvamózní karcinomy N+ po radikální chemoradioterapii je vhodné provedení PET/CT 3 měsíce po léčbě kvůli zvažování případné krční disekce. 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.

1.5 Nádory slinných žláz – follow up

Neexistují jednoznačná data pro závazné doporučení sledování pacientů. Sledování by mělo být zaměřeno na časný záchyt rekurence a disseminace, kromě klinického vyšetření doporučujeme zvážit i MRI krku (nebo jiné lokality prima) a CT plic, zejména v prvních 2 letech od kurativní léčby.

U pacientů s reziduálním, rekurentním nebo metastatickým onemocněním individuálně upravit frekvenci vyšetření dle aktivity růstu nádoru, podané léčby a hodnocení jejího efektu.

Literatura:

1. Bossi P, Chan AT, Even C, Machiels JP; ESMO Guidelines Committee. ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment for recurrent/metastatic disease. *Ann Oncol*. 2022, S0923-7534(22)04759-7. Available online 15 December 2022.
2. Machiels J-P, René Leemans C, Golusinski W, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;11:1462-1474.
3. Národní radiologické standardy – radiační onkologie (revize 2016).
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers, Version 2.2024.
5. van Herpen C, Vander Poorten V, Skalova A, et al.; ESMO Guidelines Committee. Salivary gland cancer: ESMO-European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Open* 2022; 7:100602.
6. Vošmik M, Klozar J, Laco J, et al. Konsensuální doporučení České kooperativní skupiny pro nádory hlavy a krku (2019): Definice resekcčních okrajů, reportování krčních disekcí a vyšetřování HPV/p16, Česko-slovenská patologie, přijato do tisku

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

Zahrnuje skvamozní 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.

Chirurgická léčba:

Chirurgická resekce karcinomu jícnu (ezofagektomie) je indikována ve stadiu I–IV a vždy po individuálním posouzení multidisciplinární komise. Chirurgická léčba se týká všech oddílů jícnu s výjimkou krčního jícnu, kde je preferována definitivní chemoradioterapie, i zde lze však ve výjimečných případech volit chirurgické řešení. Klíčovým faktorem úspěšnosti chirurgické resekce je vzhledem k náročnosti výkonu a zátěže pro pacienta optimální selekce pacientů schopných provést extenzivní chirurgický výkon. Důležitá je adekvátní předoperační příprava včetně rehabilitace a nutriční intervence. Rozsah resekce jícnu a typ výkonu je dán lokalizací nádoru a rozsahem nádorového postižení včetně uzlin. Dále zde hraje roli i expertiza operátora. V případě karcinomu kardia je indikace ezofagektomie jednoznačná u nádoru typu Siewert I, většinou u nádorů Siewert II tam, kde orální konec nádoru zasahuje více jak 3 cm nad gastroezofageální junkci, v tomto stadiu ale není optimální postup vyjasněn (je možná ezofagektomie i gastrektomie). Nádory typu Siewert III jsou léčeny jako primární nádory žaludku. Ve výjimečných případech rozsáhlých nádorů postihujících žaludek i jícen bez významného postižení uzlin je možná ezofagogastrektomie. Operace se liší typem přístupu (pravostranná či levostranná torakotomie a laparotomie, torakofrenolaparotomie, ezofagektomie bez torakotomie), volbou štěpu – náhrady jícnu a jeho umístěním (žaludek, tlusté střevo, jejunum v původní lokalizaci v zadním mediastinu či retrosternálně), technikou anastomozy a její lokalizací (nitrohruďní, krční). Nedílnou součástí operačního výkonu je lymfadenektomie, jedná se o standardní či rozšířenou (en bloc) lymfadenektomii, zahrnující spádové oblasti jícnu v celém jeho nitrohruďním a nitrobřišním průběhu. V indikovaných případech se může jednat o tzv. lymfadenektomii 3 polí, tj. včetně krční disekce.

V určité části případů lze jícen resekovat miniinvazivně (MIE), jedná se buď o čistě miniinvazivní či kombinované (hybridní) výkony, totéž se týká robotických ezofagektomií (RAMIE), jejichž podíl celosvětově narůstá. Miniinvazivní výkony jsou spojeny s nižší perioperační morbiditou, kratší délkou hospitalizace, dle některých studií i s prodlouženým přežíváním pacientů.

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, je preferována kombinovaná chemoradioterapie, která má lepší výsledky než radioterapie samotná.

Doporučení pro endoskopickou léčbu premaligních a časných maligních lézí jícnu jsou zpracovány a dostupné na www.endoskopiste.cz/wp-content/uploads/2021/06/barrett-guidelines.pdf.

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

Neoadjuvantní léčba je indikována u operabilních pacientů.

U pacientů se **skvamozním karcinomem** je preferována chemoradioterapie před pouhou chemoterapií (dosažení vyššího počtu radikálních resekcí a lepší lokální kontroly). Standardem léčby je tedy neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie, následně operace. Preferovaným chemoterapeutickým režimem je režim studie CROSS (paklitaxel/karboplatin podávaný 1× týdně s radioterapií o dávce 41,4 Gy aplikované ve 23 frakcích).

Definitivní kurativní chemoradioterapie (CHTRT) se doporučuje v případě krční lokalizace nádoru a je volbou u pacientů bez možnosti chirurgické léčby (T4b, neresekabilní nádor, komorbidita, odmítnutí pacientem). Po definitivní che-

moradioterapii je indikováno sledování. V případě perzistence tumoru či lokální progresu může následovat elektivní chirurgický výkon. Tradičním standardním režimem definitivní chemoradioterapie jsou čtyři série chemoterapie založené na fluorouracilu (kapecitabinu) a cisplatině v kombinaci s radioterapií o dávce 50,4 Gy v 28 frakcích (nebo 50 Gy ve 25 frakcích). Dávka radioterapie >50,4 Gy nepřinesla lepší lokální kontrolu ani delší přežití, navíc dávky nad >55 Gy zvyšovaly pooperační mortalitu a morbiditu v případě salvage ezofagektomie. Alternativním chemoterapeutickým režimem je 6x FOLFOX nebo režim studie CROSS (týdenní paklitaxel s karboplatinou). Tento režim je lépe tolerován a akceptován jako standard i v rámci definitivní chemoradioterapie.

Pro **adenokarcinomy jícnu a gastroezofageální junkce** je indikována perioperační chemoterapie nebo neoadjuvantní chemoradioterapie.

Perioperační chemoterapie (CHT) je založena na kombinaci docetaxelu, oxaliplatinu a fluoropyrimidinu, případně dle stavu pacienta, jeho věku a komorbidit pouze na dvojkombinaci platinového derivátu a fluoropyrimidinu, v celkové délce 8–9 týdnů před a 8–9 týdnů po operaci (viz doporučení u karcinomu žaludku).

Dle retrospektivní metaanalýzy dat z pěti randomizovaných studií fáze III vedla perioperační chemoterapie založená na dvojkombinaci 5-fluorouracilu a platinového derivátu u skupiny s MSI-H/MMR-D k horším výsledkům než samostatná chirurgie, a proto by tato skupina pacientů neměla být léčena perioperační dvojkombinací fluoropyrimidinu a platinového derivátu.

Perioperační léčba u dMMR/MSI-H adenokarcinomů: prospektivní studie fáze II, a to francouzská NEONIPIGA (ipilimumab/nivolumab), italská INFINITY (tremelimumab/durvalumab), dokladovaly u pacientů s lokálně pokročilým primárně operabilním dMMR/MSI-H adenokarcinomem GEJ/žaludku léčených samotnou neoadjuvantní imunoterapií dosažení patologické kompletní remise (pCR) až v 60 % případů (pT0N0). Podobně data ze studie fáze II DANTE ověřila přínos kombinace FLOT a atezolizumab. Léčba checkpoint inhibitory nabízí u této skupiny pacientů možnost orgán záchovného postupu. Všichni pacienti s lokálně pokročilým adenokarcinomem by měli být testováni na dMMR/MSI-H stav a v případě deficitu/instability konzultováni cestou multidisciplinárního týmu. Léčba checkpoint inhibitory v této indikaci však není hrazena a postup by měl být individuální.

Neoadjuvantní chemoradioterapie: je preferovaným postupem u proximálněji uložených či hraničně operabilních tumorů; preferovaným režimem je paklitaxel/karboplatina, případně lze použít kombinaci fluorouracil/oxaliplatinu. Oxaliplatin nahradila cisplatinu pro srovnatelný efekt při lepší toleranci. Neoadjuvantní chemo (radio) terapie je následována resekci nádoru jícnu s disekcí lymfatických uzlin.

Přímé srovnání efektu neoadjuvantní chemoradioterapie versus chemoterapie provedla v roce 2021 randomizovaná studie fáze III Neo-AEGIS. Neo-AEGIS porovnávala dva standardní režimy, a to předoperační CHT (CROSS režim) a perioperační CHT (režim ECF nebo FLOT). Mezi oběma léčebnými rameny nebyl pozorován žádný rozdíl v OS, avšak v rameni s radioterapií bylo dosaženo vyšší lokoregionální odpovědi a vyššího počtu patologických kompletních remisí. Většina pacientů v rameni s CHT však byla léčena starším režimem ECF a nikoliv více účinným režimem FLOT. Definitivní porovnání obou léčebných modalit poskytnou data ze studie ESOPEC, která srovnává režim CROSS s FLOT.

Adjuvantní imunoterapie u lokálně pokročilého karcinomu jícnu a GEJ: ve studii CheckMate 577 prodloužila adjuvantní imunoterapie nivolumabem dobu do relapsu onemocnění pacientů (DFS) s karcinomem jícnu a GEJ, kteří byli léčeni neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapií s následnou operací a nedosáhli kompletní remise (medián DFS byl 22,4 měsíců vs 11,0 měsíců v rameni s placebem (HR pro rekurenci či smrt 0,69; 96,4 % CI, 0,56 až 0,86; P <0,001)).

Lokálně pokročilé neresekabilní či metastatické onemocnění

Systémová léčba

• Výběr chemoterapeutického režimu v první linii závisí na celkovém stavu pacienta, komorbiditách, profilu nežádoucích účinků léčby. Systémová chemoterapie adenokarcinomu jícnu a GEJ je analogická léčbě adenokarcinomu žaludku. U **skvamozního karcinomu** je preferována kombinace na bázi fluorouracilu a platinového derivátu. Většina režimů u skvamozního karcinomu je přejata ze studií s adenokarcinomem, nicméně studie fáze II potvrdily standard kombinace cisplatinu a 5-FU. Infuzní fluorouracil a kapecitabin jsou volně zaměnitelné, stejně jako cisplatinu a oxaliplatinu. Starší a křehcí pacienti mohou být na základě dat ze studie fáze III GO2 léčeni režimem XELOX, případně FOLFOX, s redukcí dávky na 60 %. Tento režim prokázal stejnou účinnost s nižší toxicitou. Podobně, stejná studie prokázala benefit pro skupinu pacientů, u nichž byla zvažována pouze symptomatická terapie, OS byl nesignifikantně delší při použití chemo-

terapie versus BSC.

- U **adenokarcinomu** je standardem kombinace fluorouracilu a oxaliplatinu, případně cisplatinu. 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 cisplatinou/fluorouracil. Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou expresi HER2 a výsledek IHC2+ potvrzen pozitivním výsledkem SISH nebo FISH. V případě kontraindikace nebo intolerance cisplatinu je možná náhrada oxaliplatinou.
- U HER2 pozitivních adenokarcinomů GEJ a žaludku je po progresi po předchozí léčbě režimem založeném na trastuzumabu indikován ***trastuzumab deruxtekan** (podrobněji viz adenokarcinom žaludku).
- 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 – 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 taxany, irinotekan.
- Chemoterapie 3. a vyšší linie. ***Trifluridine/tipiracil** je cytostatická kombinace antimetabolitu trifluridinu a inhibitoru thymidinfosforylázy tipiracilu, jehož účinnost a bezpečnost byla zhodnocena studií III. fáze (TAGS) u pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku (včetně adenokarcinomu gastroesofageální junkce), kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stádium onemocnění zahrnující chemoterapii založenou na fluoropyrimidinu, platině a buď taxanu nebo irinotekanu, spolu s odpovídající terapií anti HER2. Trifluridine/tipiracil vedl ke statisticky signifikantnímu zlepšení OS (medián OS 5,7 měsíce vs 3,6 měsíce v rameni s placebem; HR 0,69 (95% CI: 0,56, 0,85; $p = 0,0003$).

Imunoterapie u lokálně pokročilého a metastatického karcinomu jícnu a GEJ

Imunoterapie je v **první linii** účinná u obou histologických typů s **lehce** lepším efektem u skvamózního karcinomu. Studie fáze III CheckMate 648 randomizovala pacienty s lokálně pokročilým inoperabilním či metastatickým **skvamózním karcinomem** do ramene s **nivolumabem**, fluorouracilem a cisplatinou nebo **nivolumabem** plus anti-CTLA-4 protilátkou ipilimumabem nebo chemoterapií samotnou. Pacienti léčení nivolumabem, fluorouracilem a cisplatinou měli prodloužený OS ve srovnání s chemoterapií samotnou, s **maximem** účinku ve skupině exprimující PD-L1 (hodnoceno dle $TPS \geq 1\%$: medián OS 15,4 versus 9,1 měsíce (HR 0,54, 99,5% CI 0,37-0,80; $P < 0,001$)). Nivolumab–ipilimumab také prodlužuje OS ve srovnání s chemoterapií ($TPS \geq 1\%$: medián OS 13,7 versus 9,1 měsíce; HR 0,64; 98,6% CI 0,46 – 0,90; $P = 0,001$), avšak nikoliv dobu bez příznaků onemocnění (PFS), navíc bylo v rameni s kombinovanou imunoterapií zaznamenáno více časných úmrtí.

Na základě této studie je kombinace nivolumab s fluorouracilem a cisplatinou či nivolumab/ipilimumab standardem první linie léčby u pacientů s $TPS \geq 1\%$. S ohledem na časná úmrtí v prvních měsících léčby samostatnou imunoterapií a nesignifikantní PFS je preferovaným režimem kombinace nivolumabu s chemoterapií.

Podobně pembrolizumab a ostatní check point inhibitory (camrelizumab, tislelizumab, sintilimab etc.) mají data o účinnosti ze studií f. III. Tyto checkpoint inhibitory však nejsou v indikaci léčby první linie u skvamózního karcinomu v ČR hrazeny.

Studie fáze III CheckMate 649 hodnotila efekt kombinace **nivolumab** + režim s fluoropyrimidinem a oxaliplatinou u nepředléčených pacientů s neresekabilním nebo **metastatickým HER2 negativním adenokarcinomem žaludku, GEJ a jícnu**. Pacienti v rameni s nivolumabem dosáhli lepší léčebné odpovědi, PFS a celkového přežití, což tuto kombinaci etablovalo jako nový léčebný standard první linie pro adenokarcinomy s PD-L1 expresí definovanou jako $CPS \geq 5$ (mOS 14,4 versus 11,1 měsíce, HR 0,71 [98,4% CI 0,59–0,86]; $p < 0,0001$).

U **skvamózního karcinomu** prokázal **nivolumab v druhé linii** po předléčení fluoropyrimidinem a platinovým derivátem prodloužení celkového přežití (10,9 vs 8,4 měs., HR 0,77) a trvání léčebné odpovědi (6,9 vs 3,9 měs.) ve srovnání s paklitaxelem či docetaxelem.

Pacienti s metastatickým **MSI high adenokarcinomem žaludku** dosahují vyšší odpovědi, ale i dlouhodobého léčebného efektu při léčbě anti-PD-1 terapií.

Retrospektivní analýza randomizovaných studií fáze III (KEYNOTE-062, CheckMate-649, JAVELIN Gastric 100 and KEYNO-

TE-061) zahrnující 2545 pacientů se zhodnoceným MSI stavem, z čehož 123 (4,8 %) mělo MSI-high karcinomy, publikovala HR pro celkové přežití (OS) při léčbě založené na anti-PD-1 0,34 (95% CI: 0,21-0,54) pro MSI-nádory versus 0,85 [95% confidence interval (CI): 0,71-1,00] pro mikrosatelitně stabilní nádory.

Prospektivní data ze studie Keynote 158 (pembrolizumab*) a ze studie NO LIMIT (ipilimumab/nivolumab*) potvrdila účinnost a možnost dosažení dlouhodobé remise při použití imunoterapie u metastatického onemocnění a pacienti s tumory MSI high/dMMR jsou kandidáty léčby ***imunoterapií**.

Podobně pacienti, u nichž byla diagnostikována fúze NTRK genu, jsou kandidáty terapie NTRK inhibitory ***entrectinibem** a ***larotrectinibem**.

Prediktivní vyšetření

Pro **skvamozní karcinom** je podmínkou léčby první linií chemoterapie a **nivolumabu**, případně kombinací **nivolumab/ipilimumab** hodnota TPS $\geq$ 1%, pro léčbu ***pembrolizumabem** hodnota PD-L1 exprese vyjádřena CPS $\geq$ 10.

U všech pacientů s adenokarcinomem GEJ a žaludku je doporučeno vyšetřit HER2 a MSI-H/MMR-D před stanovením strategie léčby, v (neo)adjuvantním záměru před zahájením chemoterapie.

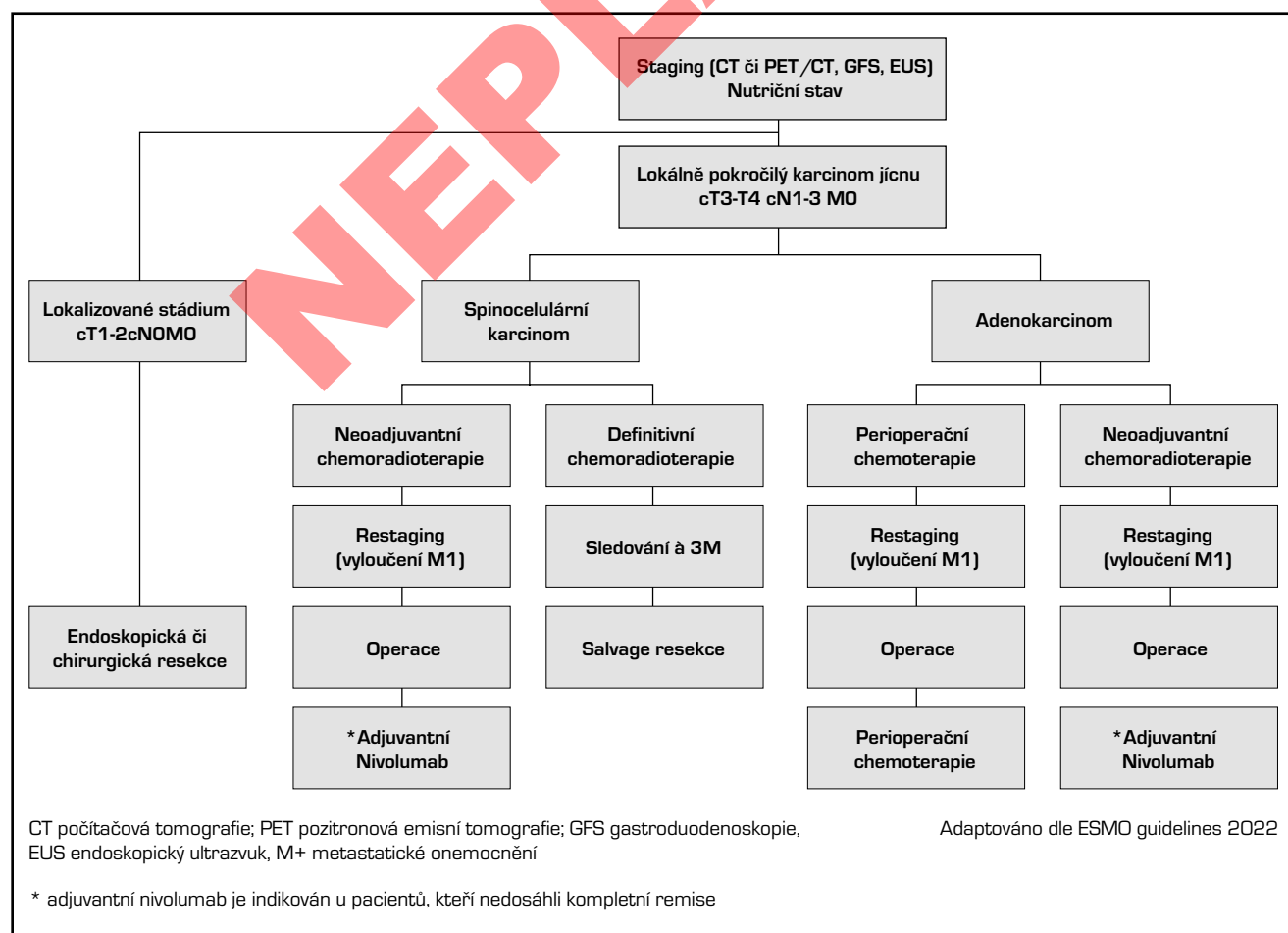
Ve IV. klinickém stadiu je doporučeno před zahájením 1. linie systémové léčby vyšetřit i PD-L1 expresi.

Hodnocení PD-L1 exprese se liší dle histologického typu a použitého checkpoint inhibitoru. U adenokarcinomu je indikací k léčbě nivolumabem CPS $\geq$ 5.

V individuálních případech lze u pacientů ve IV. klinickém stadiu vyšetřit fúze NTRK (možnost terapie larotrectinibem a entrectinibem) a u pacientů v dobrém stavu při vyčerpání možností **standardní** léčby testování NGS a vyšetření TMB. Dále je doporučováno vyšetření DPYD k predikci toxicity chemoterapie fluoropyrimidiny.

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo v této indikaci k 1. 3. 2024 rozhodnuto.**

Obr.č.1. Algoritmus léčby lokálně pokročilého karcinomu jícnu.



Příklady léčebných schémat

(pro adenokarcinom více v kapitole karcinomu žaludku)

Konkomitantní chemoradioterapie

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
cisplatina	75	i.v. inf.	1.	à 4 týdny
**5-fluorouracil	750–1000	24 hod. kont. inf.	1.–4.	
** týden 1.,5.,8.,11.				
cisplatina	30	i.v. inf.	1.	weekly po dobu 5 týdnů
kapecitabin	800	p.o. 2× denně	1.–5.	
paklitaxel	50	i.v. inf.	1.	weekly po dobu 5 týdnů
karboplatina AUC	2	i.v. inf.	1.	
oxaliplatina	85	i.v. inf.	1., 15., 29.	
5-fluorouracil	180	i.v. 24 hod. kont. inf.	1.–33.	

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

*nivolumab	240	i.v. inf.	1	à 2 týdny
+ FOLFOX				
oxaliplatina	85	i.v. inf.	1	
leucovorin	200	i.v. inf.	1	
5- fluorouracil	400	i.v. bolus	1	
5- fluorouracil	1200	i.v. kont.	1–2	
*nivolumab	360	i.v. inf.	1	à 3 týdny
+ XELOX				
capecitabine	1000	p.o.	1–14	2× denně
oxaliplatina	130	i.v. inf.		

Karcinom jícnu – 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.

PET/CT a ezogagogoduodenoskopie může být součástí follow-up, je-li klinické podezření na recidivu/relaps onemocnění.

U všech pacientů doporučujeme zvážit nutnost nutriční podpory.

Tabulka: Doporučené sledování dle stádia a s přihlédnutím k nejčastějším pozdním NÚL, adaptováno z NCCN 2. 2022, tabulka zahrnuje pouze sledování po komplexní onkologické léčbě (tedy vyjma časná stádia onemocnění)

		rok				
Vyšetření	Klinické stádium	1	2	3	4–5	6–10
Klinická kontrola /striktury, plicní a kardiální symptomy/		2–4×	2–4×	2×	1×	1×
Laboratorní kontrola	Je-li klinicky indikováno, CEA není rutinní součástí sledování					
Ezofagoduodenoskopie /riziko striktury/	T1b jakékoliv N po ezofagektomii	Je-li klinicky či radiologicky indikováno				
	T1b jakékoliv N po ezofagektomii, u pacientů s Barrettovým jícnem po inkompletní resekci	4×	2–4×	1×	1×	
Ezofagoduodenoskopie + EUS v případě zvažované záchranné operace	T1b jakékoliv N po konkomitantní CHT/RT	2–4×	2–4×	1×	1×	
	T2-T4, jakékoliv N po konkomitantní CHT/RT, operaci	Je-li klinicky indikováno				
	T2-T4N0-N+ po definitivní CHT/RT	2–4×		2×	Je-li klinicky indikováno	
CT /riziko postradiační pneumonitidy/	T1b jakékoliv N po operaci (pouze, je-li pacient schopen kurativní terapie pro rekurenci)	1×	1×	1×	Je-li klinicky indikováno	
	T1b jakékoliv N po konkomitantní CHT/RT	2–4×	2–4×	1×	Je-li klinicky indikováno	
	T2-T4, jakékoliv N po definitivní konkomitantní CHT/RT a operaci (pouze, je-li pacient schopen kurativní terapie pro rekurenci)	2×	2×	Je-li klinicky indikováno		

Literatura:

1. André T, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2022 Aug 15;JCO2200686. doi: 10.1200/JCO.22.00686. Epub ahead of print. PMID: 35969830.
2. Hall PS, et al. Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):869-877.
3. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550; PMCID: PMC8184060.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 3.2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
5. Obermannová R et al. ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2022, S0923-7534(22)01850-6.
6. Okines AF, et al. Multimodality treatment for localized gastro-oesophageal cancer. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 7: vii286-93.
7. Reynolds JV, et al. Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): Preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (Modified MAGIC or FLOT protocol). (NCT01726452). *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15_suppl, 4004-4004
8. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):2419-2430. doi: 10.1056/NEJMoa2004413. Epub 2020 May 29. PMID: 32469182.
9. TNM klasifikace zhoubných novotvarů 8. vydání, 2017.

3. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŽALUDKU (C16)

Rozhodnutí o terapeutickém postupu by mělo být provedeno multidisciplinárním týmem. Primární léčba je založena na lokalizaci a rozsahu nádoru, histologickém typu, komorbiditách/PS pacienta. Doporučené léčebné postupy jsou kategorie 1, není-li uvedeno jinak.

Endoskopická léčba a radikální chirurgický výkon by měly probíhat ve specializovaných (high volume) centrech. Doporučení pro endoskopickou léčbu premaligních a časných maligních lézí jícnu jsou zpracovány a dostupné na www.endoskopiste.cz/wp-content/uploads/2021/06/barrett-guidelines.pdf.

Chirurgická léčba

Chirurgická resekční léčba má kurativní potenciál, tento se ale plně uplatňuje pouze ve velmi časných stádiích nemoci, většina pacientů relabuje, proto je chirurgie součástí multimodální léčby a chirurgický výkon je vždy konsultován v multidisciplinárním týmu. Chirurgická resekce (gastrektomie) může být parciální (distální, proximální, segmentální, lokální), subtotální či totální. O rozsahu resekce rozhoduje velikost nádoru, jeho lokalizace, stadium onemocnění, nádorová histopatologie, ale také celkový stav pacienta. Standardním typem resekčního výkonu je subtotální gastrektomie v případě distálního typu nádoru a totální gastrektomie u orálněji lokalizovaných karcinomů. U vybraných typů proximálních nádorů, resp. nádorů kardioezofageálního přechodu (Siewert 3 popřípadě 2) je možné zvážit proximální gastrektomii. U lokálně pokročilých nádorů žaludku a distálního jícnu je možná (výjimečně) ezofagogastrektomie. Dle posledních ESMO doporučení (ve shodě s poslední verzí Japonské asociace pro karcinom žaludku) by v případě expanzivního typu nádorového růstu (včetně intestinálních histotypů) měl být proximální okraj resekce lokalizován nejméně 3 cm od okraje nádoru, v případě infiltrativního růstu (špatně kohezivní/difuzní typ nádoru) nejméně 5 cm. Nelze-li tyto parametry naplnit, je doporučeno vyšetření resekční linie v celé tloušťce „na zmrzlo“ (k potvrzení R0 resekce)

Nedílnou součástí operačního výkonu je lymfadenektomie, standardním výkonem je D2 lymfadenektomie (v případě T1 nádorů je možná D1+), zvláště v lokálně pokročilejších stádiích přináší benefit v délce přežívání a přesnějším stagingu nádorového onemocnění ve srovnání s D1 resekcí. Ve speciálních případech (lokální šíření nádoru) je možné zvážit extenzi lymfadenektomie v některém z D3 kompartmentů, tento postup ale není standardem. U nádorů s lokálním šířením bez známek generalizace je možná přidružená orgánová resekce (slezina, slinivka, játra), morbidita rozšířených resekcí je ovšem vyšší proti standardnímu výkonu.

V určitých (symptomatických) případech může být po indukční léčbě indikována gastrektomie současně s oligometastatickým postižením, dlouhodobý efekt je však nejistý. Rovněž nadějně se jeví efekt gastrektomie, cytoredukční chirurgie a HIPEC u limitované formy peritoneálního metastatického postižení, jednoznačné důkazy pro dlouhodobý efekt uvedených postupů zatím nejsou k dispozici.

Standardem v operativě žaludku zatím zůstává operace z laparotomického přístupu, je však možný i laparoskopický přístup, častěji při distální resekci žaludku, v rukách zkušeného laparoskopického chirurga je možná i totální gastrektomie s D2 lymfadenekтомиí s dlouhodobými výsledky srovnatelnými s otevřenou operací. Velmi perspektivní se jeví robotická chirurgie gastrektomie, ve východní Asii je již plně etablována, je ale frekventována již i v EU (Německo), v ČR se začíná rozvíjet. Miniinvazivní výkony je možné kombinovat s částečně otevřeným přístupem (hybridní operace).

Tis, T1a

– primární léčba je endoskopická, případně chirurgická.

T1b N0, M0

– primární léčba je chirurgická.

Klinické stádium $\geq$ IB-III ($>$ T1, a/nebo $\geq$ N0 M0), potenciálně resekabilní karcinom žaludku a gastroesofageální junkce

Perioperační chemoterapie

- Prodlužuje celkové přežití pacientů a je standardním léčebným postupem,
- efekt perioperační chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu a cisplatiny/oxaliplatiny prokazují výsledky několika randomizovaných studií fáze III (studie MAGIC, EORTC 40954, ACCORD, FLOT4),
- režim FLOT zlepšil ve studii AIO celkové přežití pacientů s lokálně pokročilým onemocněním a je preferovaným standardem perioperační léčby (OS 50 vs 35 měsíců, HR 0,77, 95 % CI: 0,630,94, $p = 0,12$); pro starší pacienty s komorbiditami je alternativou dvojkombinace 5-fluorouracilu s oxaliplatinou,
- infuzní fluorouracil a kapecitabin jsou v použití rovnocenné stejně jako cisplatina s oxaliplatinou. S ohledem na toxicitu bolusového fluorouracilu se doporučuje jeho náhrada infuzním fluorouracilem či kapecitabinem.
- primární chirurgický výkon by měl být indikován jenom ve zvláštních případech jako je krvácející nádor a obstrukce způsobená tumorem.

Chemoradioterapie po radikální operaci,

- studie f.III CRITICS srovnávala perioperační chemoterapii s předoperační chemoterapií a pooperační chemoradioterapií. Přidání pooperační radioterapie neprodloužilo celkové přežití pacientů po D1 lymfadenektomii,
- podobně po D2 lymfadenektomii nepřináší adjuvantní chemoradioterapie prodloužení celkového přežití a pacienti by měli být léčeni perioperační chemoterapií – výsledky studie f. III ARTIST 1,2.
- adjuvantní chemoradioterapie není indikována u pacientů, kteří podstoupili adekvátní chirurgický výkon s R0 resekci, avšak v případě nedostatečného chirurgického výkonu (nedostatečná lymfadenektomie či R1 resekce) je možné dle studie INT0116 zvážit adjuvantní radioterapii s využitím fluorouracilu a leukovorinu (studie Intergroup update po 10 letech, ASCO 2009 prokázala zlepšení OS (HR=1,32) a DFS (HR=1,51) (2A).

Adjuvantní chemoterapie

- asijská studie f.III CLASSIC , prokázala u klinického stádia II-IIIb – po radikální resekci včetně D2 lymfadenektomie, že adjuvantní chemoterapie (oxaliplatina + kapecitabin XELOX 8 cyklů), signifikantně prodlužuje medián OS a DFS (2A), data u evropské populace jsou limitovaná, dle metaanalýzy z roku 2010 přináší adjuvantní chemoterapie benefit v OS 6 % (HR 0,82, 95 % CI 0,76 – 0,90; $P < 0,001$).

Adjuvantní imunoterapie u adenokarcinomu GEJ

Ve studii CheckMate 577 prodloužila adjuvantní imunoterapie nivolumabem dobu do relapsu onemocnění pacientů (DFS) s karcinomem jícnu a GEJ, kteří byli léčeni neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapií s následnou operací a nedosáhli kompletní remise.

Pacienti s MSI high nádory léčeni radikální resekci mají lepší prognózu ve srovnání s non- MSI tumory, a proto se adjuvantní chemoterapie nejeví přínosnou. Tato data byla získána z retrospektivní analýzy prospektivních randomizovaných studií fáze III.

Perioperační léčba u dMMR/MSI-H adenokarcinomů: prospektivní studie fáze II, a to francouzská NEONIPIGA (ipilimumab/nivolumab), italská INFINITY (tremelimumab/durvalumab), dokladovaly u pacientů s lokálně pokročilým primárně operabilním dMMR/MSI-H adenokarcinomem GEJ/žaludku léčených samotnou neoadjuvantní imunoterapií dosažení patologické kompletní remise (pCR) až v 60 % případů (pT0N0). Podobně data ze studie fáze II DANTE ověřila přínos kombinace FLOT a atezolizumab. Léčba checkpoint inhibitory nabízí u této skupiny pacientů možnost orgán záchovného postupu. Všichni pacienti s lokálně pokročilým adenokarcinomem by měli být testováni na dMMR/MSI-H stav a v případě deficitu/instability konzultováni cestou multidisciplinárního týmu. Léčba checkpoint inhibitory v této indikaci však není hrazena a postup by měl být individuální.

Lokálně pokročilé neresekabilní či metastatické onemocnění

Paliativní chemoterapie

zlepšuje kvalitu života a OS ve srovnání s BSC. Single agent chemoterapie nemá vliv na přežívání. Preferovaná je dvojkombinace na bázi fluoropyrimidinu a platinového derivátu. Cisplatina i oxaliplatina stejně jako infuzní fluorouracil a kapecitabin jsou volně zaměnitelné, přičemž oxaliplatina je preferována pro lepší toleranci zvláště u starších pacientů. Z dalších cytostatik je možno použít paklitaxel, docetaxel a irinotekan. Preferuje se účast v klinické studii.

Chemoterapie 1. linie

Základním chemoterapeutickým režimem je kombinace založená na fluoropyrimidinu a platinovém derivátu, režim **FOLFOX**, případně režim s cisplatinou. Režim DCF je nejtoxičtější režimem, a proto není standardně doporučován. V praxi se proto používají jeho modifikace, jednou z nich je režim **FLOT** (2A) Je rezervován pro pacienty ve výborném výkonnostním a nutričním stavu, kde je nutno dosáhnout rychlé kontroly onemocnění/symptomů, případně operability oligometastatického onemocnění (2A). **Kapecitabin** – efektivita a dobrá tolerance byla prokázána ve studiích fáze III (REAL2 a ML17032). Metaanalýza prokázala superioritu v přežívání ve srovnání s kontinuálním fluorouracilem. Ve studii REAL2 byla prokázána také srovnatelná účinnost režimů ECF, ECX, EOX, EOF. Kombinace s oxaliplatinou EOX vs ECF přináší prodloužení OS (11,2 vs 9,9 měs, HR 0,80, 95 % CI 0,660,97, $p = 0,02$), substituce oxaliplatinou vede 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. Režim s redukovanou dávkou oxaliplatiny na 60 % byl ve skupině starších a křehkých pacientů léčených pro inoperabilní lokálně pokročilý či metastatický gastroezofageální karcinom lépe tolerován se srovnatelným dosaženým efektem – výsledky studie GO2.

Teysuno (S1) je perorální složený přípravek obsahující tegafur, gimeracil a oteracil. 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). Pro příznivý toxický profil je vhodnou alternativou k fluorouracilu či kapecitabinu v případě kardiální, slizniční toxicity či hand and foot syndromu.

Irinotekan – efektivita a dobrá tolerance byla prokázána ve dvou studiích, recentněji ve francouzské studii fáze III (French Intergroup Study) byl režim FOLFIRI (2A) 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. Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou HER2+ a výsledek IHC2+ potvrzen pozitivním výsledkem SISH nebo FISH. Trastuzumab byl u této podskupiny pacientů zaregistrován na základě výsledků klinické studie ToGA. Trastuzumab je indikován v nasycovací dávce 8 mg/kg a pokračující 6 mg/kg v případě třítydenního podání, a v dávce 6 mg/kg a pokračující 4 mg/kg v případě 2týdenní aplikace. V případě průkazu amplifikace a nepředléčenosti trastuzumabem v 1. linii je možné trastuzumab aplikovat i v 2. linii*.

Léčba HER2 pozitivního a PD-L1 pozitivního ($CPS \geq 1$) neresekabilního nebo metastatického adenokarcinomu GEJ a žaludku

Ve studii fáze III KEYNOTE-811 vedlo přidání *pembrolizumabu k trastuzumabu a chemoterapii k zlepšení celkové odpovědi na léčbu (ORR) na 74,4 % oproti 51,9 %; $P = 0,00006$ ve srovnání se samotným trastuzumabem-CHT. Kombinace pembrolizumab-trastuzumab-CHT prodloužila i mPFS na 10,8 měsíce oproti 7,2 měsíce ($P = 0,0001$) a OS 20,5 měsíce oproti 15,6 měsíce ($P = 0,0143$) u pacientů s HER2 pozitivními nádory a PD-L1 $CPS \geq 1$. Tato kombinace je schválena FDA a EMA.

U HER2 pozitivních adenokarcinomů GEJ a žaludku je po progresi po předchozí léčbě režimem založeném na trastuzumabu indikován ***trastuzumab deruxtekan** (T-DXd). Ve studii Destiny-Gastric01 u asijské populace bylo celkové přežití delší s trastuzumab deruxtekanem než s chemoterapií (medián 12,5 vs. 8,4 měsíce; poměr rizik pro úmrtí, 0,59; 95% CI, 0,39 až 0,88; P = 0,01). Podobně i u západní populace prokázal T-DXd klinickou účinnost a zvládnutelný bezpečnostní profil u HER2+ neresekovatelného/metastatického onemocnění po selhání na předchozí léčbě trastuzumabem a byl v této indikaci recentně schválen EMA.

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo v této indikaci k 1. 3. 2024 rozhodnuto.**

Chemoimunoterapie 1. linie

Studie CheckMate 649 hodnotila efekt kombinace **nivolumab** + režim s fluoropyrimidinem a oxaliplatinou u nepředléčených pacientů s neresekabilním nebo metastatickým HER 2 negativním adenokarcinomem žaludku, GEJ a jícnu. Ve studii CheckMate 649 dosáhli pacienti s PD-L1 expresí CPS ≥ 5 lepší léčebné odpovědi, PFS a celkového přežití v rameni s nivolumabem.

Kombinace fluoropyrimidinu a oxaliplatiny s nivolumabem je léčebným standardem pro pacienty s PD-L1 expresí CPS ≥ 5 s dosaženým mediánem OS 14,4 versus 11,1 měsíce, HR 0,71 [98,4% CI 0,59–0,86]; $p < 0,0001$. Podobně, recentně publikovaná studie fáze 3 KEYNOTE-859 prokázala statisticky významné zlepšení přežití u pacientů léčených režimem **pembrolizumab*** plus chemoterapie fluoropyrimidinem a platinou oproti režimu chemoterapie/placebo v první linii léčby u HER2 negativního, lokálně pokročilého, neresekovatelného nebo metastazujícího adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageálního spojení. V populaci PD-L1 CPS ≥ 1 byl medián OS 13,0 měsíce (95% CI 11,6–14,2) pro pembrolizumab-CHT oproti 11,4 měsíce (95% CI 10,5–12,0) pro placebo-CHT (HR 0,74, 95% CI 0,65–0,84; P < 0,0001). V populaci PD-L1 CPS ≥ 10 byl medián OS 15,7 měsíce (95% CI 13,8–19,3) u pembrolizumabu-CHT oproti 11,8 měsíce (95% CI 10,3–12,7) u placebo-CHT (HR 0,65, 95% CI 0,53–0,79; P < 0,0001).

Pacienti s **MSI-high** adenokarcinomem žaludku dosáhli vyšší odpovědi, ale i dlouhodobého léčebného efektu při léčbě anti-PD-1 monoterapií.

Retrospektivní analýza randomizovaných studií fáze III (KEYNOTE-062, CheckMate-649, JAVELIN Gastric 100 and KEYNOTE-061) zahrnující 2545 pacientů se zhodnoceným MSI stavem, z čehož 123 (4,8 %) mělo MSI-high karcinomy, publikovala HR pro celkové přežití (OS) při léčbě založené na anti-PD-1 0,34 (95% CI: 0,21–0,54) pro MSI-nádory versus 0,85 [95% confidence interval (CI): 0,71–1,00] pro mikrosatelitně stabilní nádory.

Prospektivní data ze studie Keynote 158 (pembrolizumab*) a ze studie NO LIMIT (ipilimumab/nivolumab*) potvrdila účinnost a možnost dosažení dlouhodobé remise při použití imunoterapie u metastatického onemocnění a pacienti s tumory MSI high/dMMR jsou kandidáty léčby ***imunoterapií**.

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo v této indikaci k 1. 3. 2024 rozhodnuto.**

Chemoterapie 2. linie

Standardem je terapie irinotekanem, paklitaxelem či docetaxelem (1). Režim FOLFIRI je možno použít u pacientů v dobrém stavu – data jsou extrapolována z první linie.

Cílená léčba 2. linie

Ramucirumab* je lidská monoklonální protilátka proti VEGFR2 receptoru vedoucí k bloádě vazby ligandů VEGF A, VEGF B a aktivaci molekulární cesty k inhibici angiogeneze. **Ramucirumab*** je indikován v kombinaci s paklitaxelem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem žaludku nebo adenokarcinomem gastroesofageálního junkce s progresí choroby po předchozí chemoterapii platinou a fluoropyrimidinem. **Ramucirumab*** 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.

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo v této indikaci k 1. 3. 2024 rozhodnuto.**

Chemoterapie 3. a vyšší linie

Trifluridine/tipiracil* je cytostatická kombinace antimetabolitu trifluridinu a inhibitoru thymidinfosforylázy tipiracilu, ježhož účinnost a bezpečnost byla zhodnocena studií III. fáze (TAGS) u pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku (včetně adenokarcinomu gastroesofageální junkce), kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stádium onemocnění zahrnující chemoterapii založenou na fluoropyrimidinu, platině a buď taxanu nebo irinotekanu, spolu s odpovídající terapií anti HER2. Trifluridine/tipiracil vedl ke statisticky významnému zlepšení OS (medián OS 5,7 měsíce vs 3,6 měsíce v rameni s placebem; HR 0,69 (95 % CI: 0,56, 0,85; p = 0,0003)).

Pacienti, u nichž byla diagnostikována fúze NTRK genu jsou kandidáty terapie NTRK inhibitory **entrectinibem*** a **larotrek-tinibem***.

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo v této indikaci k 1. 3. 2024 rozhodnuto.**

Prediktivní vyšetření

U všech pacientů s adenokarcinomem GEJ a žaludku je doporučeno vyšetřit HER 2 a MSI-H/MMR-D před stanovením strategie léčby, v (neo)adjuvantním záměru před zahájením chemoterapie.

Ve IV. klinickém stadiu je doporučeno před zahájením 1. linie systémové léčby vyšetřit i PD-L expresi.

Hodnocení PD-L exprese se liší dle histologického typu a použitého checkpoint inhibitoru. U adenokarcinomu je indikací k léčbě nivolumabem CPS $\geq$ 5.

V individuálních případech lze u pacientů ve IV. klinickém stadiu vyšetřit fúze NTRK (možnost terapie larotrek-tinibem a entrectinibem) a u pacientů v dobrém stavu při vyčerpání možností standardní léčby testování NGS a vyšetření TMB. Dále je doporučováno vyšetření DPYD k predikci toxicity chemoterapie fluoropyrimidiny.

Perioperační chemoterapie

Preferovaným režimem je FLOT, možno použít FOLFOX nebo 5-fluorouracil/cisplatina

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

Adjuvantní chemoradioterapie (nedostatečná lymfadenektomie či R1 resekce)

	dávka (mg/m ²)	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		
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
<i>Poznámka: první 2 cykly před zahájením ozařování, cykly 4–6 v jeho průběhu, cykly 7–10 po jeho skončení.</i>				
5-fluorouracil	200	i.v. kont. 1.–5. (7) 24 hodin	denně	v průběhu radioterapie
<i>Poznámka: první 2 cykly de Gramont před zahájením ozařování, kontinuální 5FU kontinuálně s radioterapií, 4 cykly po jeho skončení.</i>				
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		

Paliativní chemo(bio)terapie

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
trastuzumab	8 mg/kg nasyčovací dávka pokračující 6 mg/kg	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
trastuzumab	6 mg/kg nasyčovací dávka pokračující 4 mg/kg	i.v. inf.	1.	à 2 týdny
kapecitabin	1000	p.o. 2× denně	1.–14.	à 3 týdny
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
*trastuzumab	8 mg/kg nasyčovací dávka pokračující 6 mg/kg	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
*pembrolizumab +FP nebo CAPOX	200 mg			
*trastuzumab deruxtecán	6,4 mg/kg	i.v. inf.	1.	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

Paliativní chemoimunoterapie

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
nivolumab + FOLFOX	240	i.v. inf.	1	à 2 týdny
oxaliplatina	85	i.v. inf.	1	
leucovorin	200	i.v. inf.	1	
5- fluorouracil	400	i.v. bolus	1	
5- fluorouracil	1200	i.v. kont	1–2	
nivolumab + XELOX	360	i.v. inf.	1	à 3 týdny
capecitabine	1000	p.o.	2x denně den 1–14	
oxaliplatina	130	i.v. inf.		
*ramucirumab/paklitaxel				
ramucirumab	8 mg/kg	i.v. inf.	1., 15.	à 4 týdny
paklitaxel	80	i.v. inf.	1., 8., 15.	à 4 týdny
ramucirumab*	8 mg/kg	i.v. inf.	1., 15.	à 4 týdny
trifluridine/tipiracil*	35		1.–5. a 8.–12.	à 4 týdny

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2024 rozhodnuto.**

Karcinom žaludku – follow up po kurativní léčbě

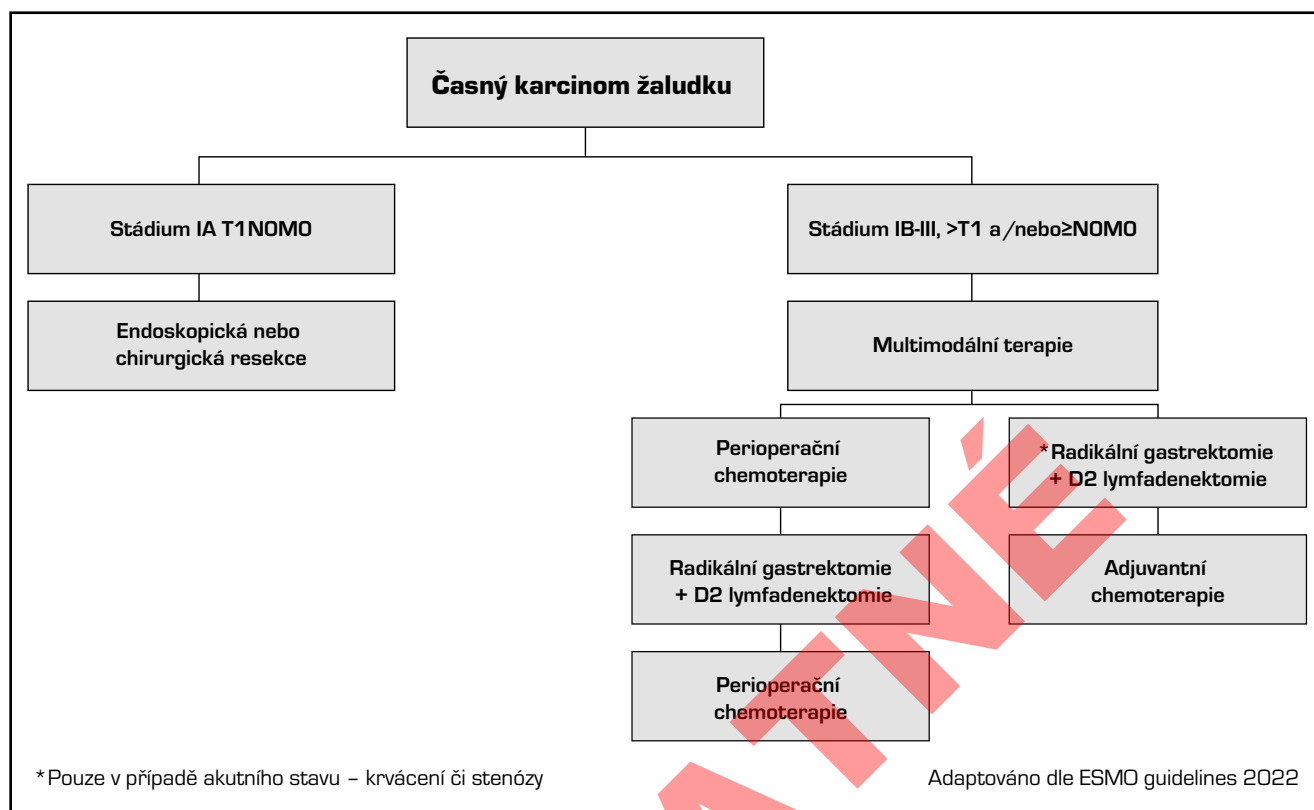
Všichni pacienti by měli být sledováni systematicky, nicméně konsensus pro standardní follow- up neexistuje. Naše doporučení vychází z evropských (ESMO) a amerických (NCCN) guidelines.

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

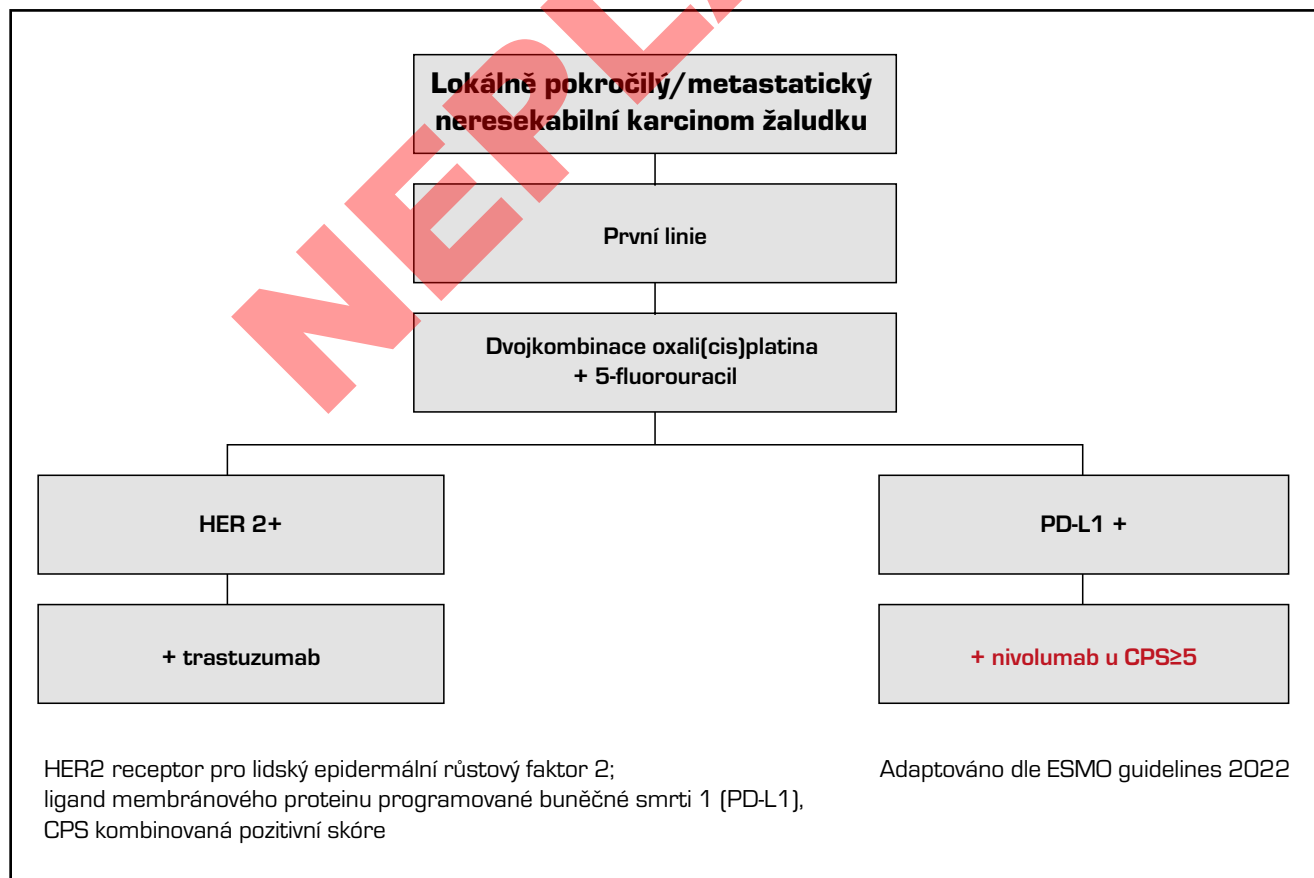
- u všech pacientů zvážit nutnost nutriční podpory
- po totální gastrektomii, případně i po subtotálním výkonu je indikována monitorace hladiny B12 a železa a případná substituce, je-li diagnostikována nedostatečná hladina

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	1x ročně	
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

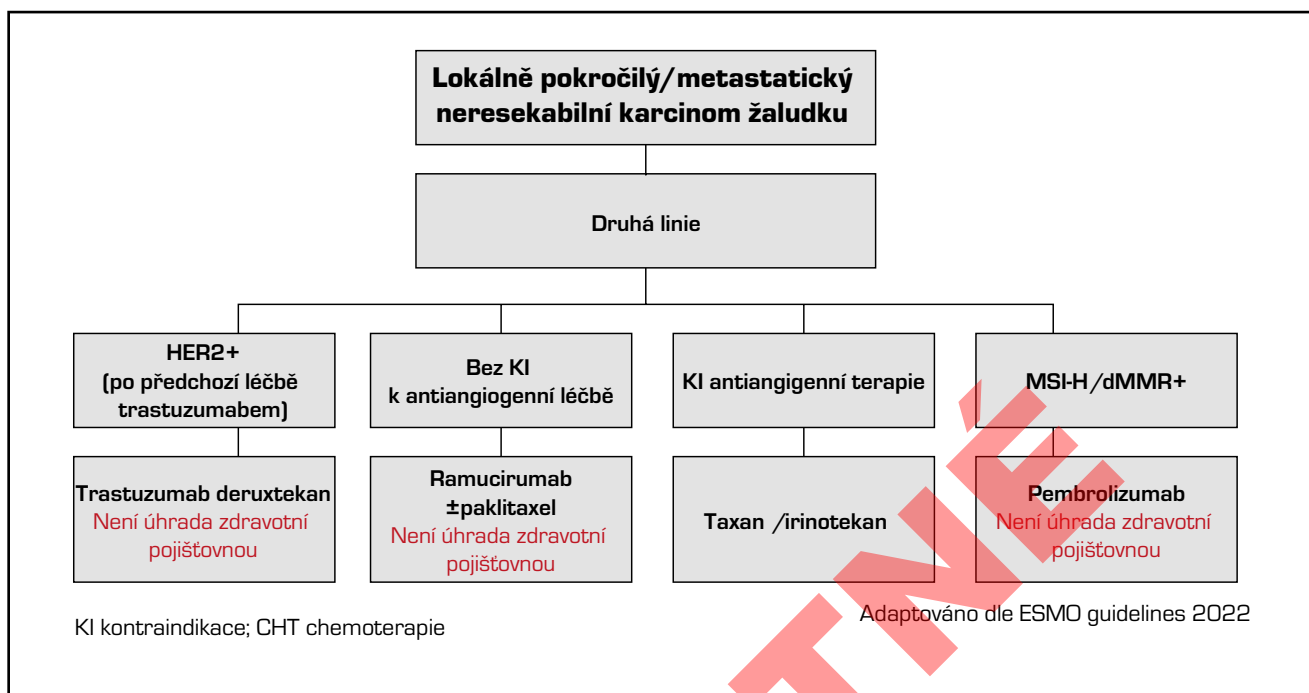
Obr. č. 1. Algoritmus léčby časného karcinomu žaludku



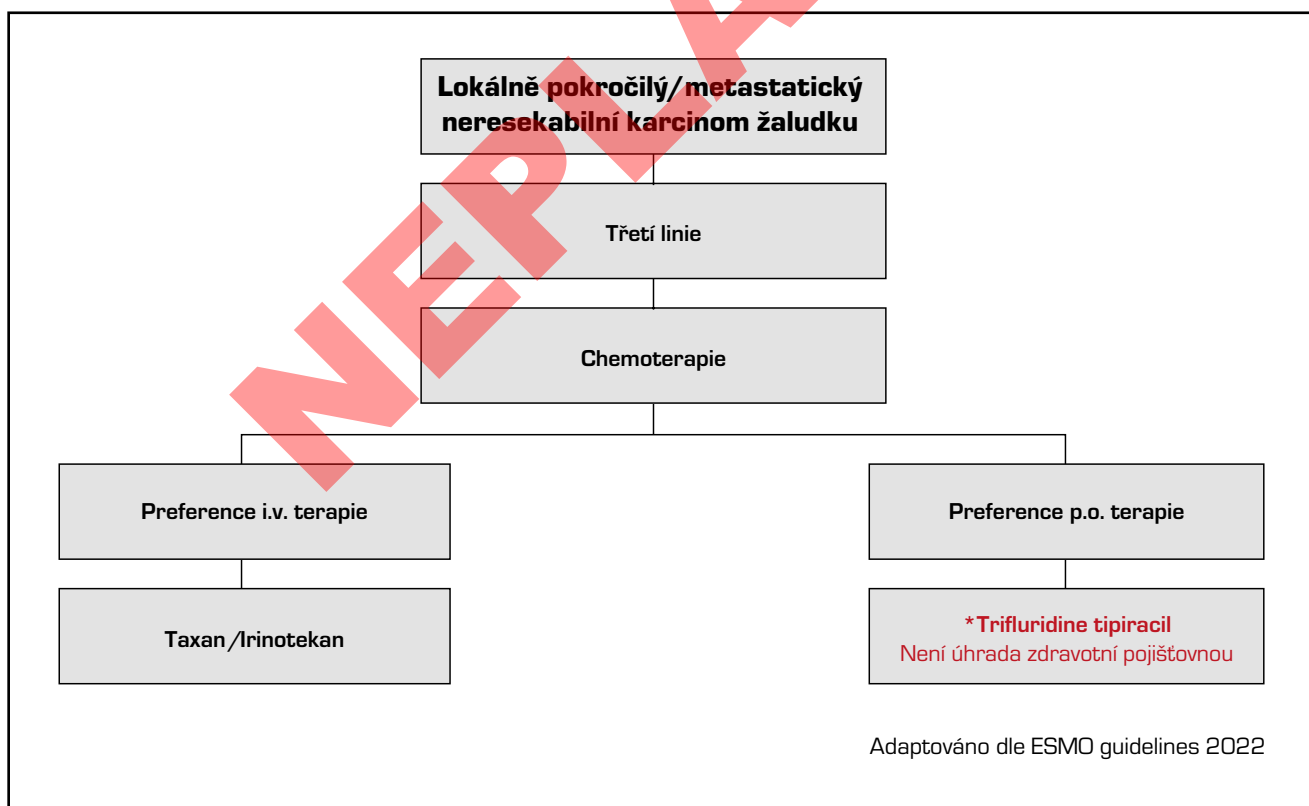
Obr. č. 2. Algoritmus první linie léčby lokálně pokročilého neresekabilního či metastatického karcinomu žaludku



Obr. č. 3. Algoritmus druhé linie léčby lokálně pokročilého neresekabilního či metastatického karcinomu žaludku



Obr. č. 4. Algoritmus třetí linie léčby lokálně pokročilého neresekabilního či metastatického karcinomu žaludku



Literatura:

1. Hall PS, et al. Optimizing therapy for frail and elderly patients(pts) with advanced gastroesophageal cancer(GOAC):The GO2 phase III trial, *J Clin Oncol* 2019; 37:4006
2. Janjigian YY, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40
3. Janjigian, Yelena Y, et al. "The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer." *Nature* 600.7890 (2021): 727-730
4. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*. 2021 Jan;24(1):1-21. doi: 10.1007/s10120-020-01042-y. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060757; PMCID: PMC7790804.
5. Lordick F, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Oct;33(10):1005-1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914639.
6. NCCN Guidelines-v.2.2023. Gastric Cancer.

NEPLATNÉ

4. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOLOREKTA (C18-20)

4.1 Kolon stadium 0 (Tis, N0, M0)

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

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

4.2.1 Přístup k pT1 karcinomu odstraněnému endoskopicky

- V případě nálezu karcinomu má histologický popis obsahovat údaje umožňující posoudit úplnost endoskopické resekce a prognostická kritéria.
- V případě kompletní (R0) resekce pT1 karcinomu, má být použito rozdělení na „low-risk“ a „high-risk“ karcinom.

Low-risk karcinom je definován:

1. Hloubka submukózní invaze $\leq 1000 \mu\text{m}$
2. Dobře nebo středně diferencovaný adenokarcinom (G1, G2)
3. Nepřítomnost lymfatické a vaskulární invaze
4. Nepřítomnost příznaku pučení (budding) 2. nebo 3. stupně

V případě positivity kteréhokoli z uvedených kritérií se jedná o „high-risk“ karcinom. Význam měření vzdálenosti neoplázie od laterálního resekčního okraje není znám.

Resekci malignizovaného polypu považujeme za kurativní v případě R0 resekce adenokarcinomu omezeného na hlavu nebo stopku a při absenci nepříznivých prognostických faktorů. Resekci malignizované nepolypoidní léze považujeme za kurativní v případě R0 resekce adenokarcinomu invadujícího maximálně do sm1 submukózy a při absenci nepříznivých prognostických faktorů. V případě endoskopické R0 resekce polypu obsahujícího „low-risk“ pT1 karcinom není indikována žádná další resekce k zajištění onkologické radikality.

Je-li „low-risk“ karcinom odstraněn nekompletně, má následovat kompletní endoskopická nebo chirurgická resekce. Pokud nelze dosáhnout kompletní resekce nebo jsou pochybnosti o stádiu pT1, má následovat chirurgická léčba. V případě „high-risk“ je vždy indikována radikální chirurgická léčba (bez ohledu na R0 resekci).

Po kompletní resekci (R0) „low-risk“ karcinomu má být endoskopické vyšetření místa resekce (včetně biopsie) provedeno za 6 měsíců a poté za 2 roky.

4.2.2 Karcinomy T2

- chirurgie
- adjuvantní terapie není indikována

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

- chirurgie,
- adjuvantní chemoterapie: (6 měsíců), vyšetření DPD genotypu a MSI/MMR před zahájením
 - pT3, N0, M0 bez rizikových faktorů: adjuvantní chemoterapie není indikována (sledování)
 - pT3, N0, M0 intermediate risk podskupina: 5-fluorouracil /LV nebo kapecitabin jsou preferované režimy u vysoce rizikových případů FOLFOX nebo CAPOX (preferován kontinuální režim před bolusovým 5FU).

Hlavní parametry pro zhodnocení intermediate risk podskupiny II. klinického stadia: G3 tumor; vaskulární invaze; lymfatická invaze; perineurální invaze; nádorová obstrukce v době dg; vysoké CEA perioperačně.

- pT4, N0, M0 a pT3, N0, M0 high risk podskupina: FOLFOX (6 měsíců) nebo CAPOX (3 měsíce) jsou preferované režimy před monoterapií fluoropyrimidiny (6 měsíců).

Hlavní parametry pro zhodnocení high risk podskupiny II. Klinického stadia: <12 vyšetřených lymfatických uzlin; pT4 stádium včetně perforace, kumulace rizikových faktorů uvedených pro intermediate risk skupinu.

Pokud je zvažována adjuvantní chemoterapie ve II. klinickém stadiu, je nutné molekulární vyšetření mikrosatelitové instability (MSI), resp. MMR (mismatch repair) v nádorové tkáni. MSI-high (dMMR) je markerem dobré prognózy ve II. klinickém stadiu CRC. Pacienti II. klinického stadia s deficiencí MMR (dMMR, tedy MSI-high) nemají prospěch z adjuvantní chemoterapie.

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

- chirurgie,
- adjuvantní chemoterapie: vyšetření DPD genotypu a MSI/MMR před zahájením:
 - kont. 5-fluorouracil/LV nebo kapecitabin nebo FOLFOX nebo CAPOX. Kontinuální režimy preferovány před bolusovými,
 - FOLFOX/CAPOX nebo kapecitabin nebo 5-fluorouracil/LV. Kombinované režimy jsou preferovány před monoterapií.

Doporučená délka adjuvantní léčby karcinomu colon (neplatí pro rektum)

1. U pacientů ve stádiu III s nižším rizikem, definovaným jako pT1-3 pN1, byla prokázána non-inferiorita režimu CAPOX podávaného 3 měsíce ve srovnání se 6měsíčním podáváním této chemoterapie. Chemoterapie CAPOX podávaná 3 měsíce (tj. 4 cykly) je tudíž standardem pro tuto skupinu pacientů.
2. U nemocných s vyšším rizikem (pT4 nebo pN2) nebyla pro režim CAPOX 3 vs 6 měsíců statisticky exaktně prokázána 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 prokázána 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 diskuzi s pacientem podobě jako v bodu 2.
4. V případě pacienta s vysokým rizikem (pT4 nebo pN2) se 3měsíční terapie režimem FOLFOX nedoporučuje, standardem pro tento režim tedy zůstává 6měsíční léčba.

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

4.5 Rektum

4.5.1 Karcinom rekta – diagnostika

Pro přesnou lokální diagnostiku a staging nádorů konečníku je nutné provedení kolonoskopie a nejlépe také rektoskopie, MRI pánve (nutné u všech pokročilejších nádorů), individuálně EUS, vždy CT hrudníku, břicha (eventuálně PETCT k vyloučení diseminace v případě extensivní EMVI, vysokých hodnot CEA, či nejasnému nálezů na CT). Individuálně gynecologické vyšetření a cystoskopie.

Rektum se podle vzdálenosti tumoru od análního okraje dělí na:

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

V rámci stagingu by měla být stanovena TNM klasifikace, přítomnost/nepřítomnost invaze do mesorektální fascie (MRF +nebo -), extramurální vaskulární invaze (EMVI +nebo -) a pro navržení optimálního postupu je užitečné také zhodnocení radiálního cirkumferenčního okraje (CRM= circumferential resection margin) podle MRI. Doporučujeme vyšetření MMR/MSI především u nádorů, kde hrozí amputace rekta.

4.5.2 Karcinom rekta – možnosti léčby

Plán léčby by měl být stanoven v prostředí multidisciplinárního týmu na pracovišti, kde je komplexní léčba nádorů rekta rutinně prováděna. Při rozhodování o léčbě je potřeba brát v úvahu anatomické poměry konkrétního pacienta, komorbiditu a celkový stav.

Terapie nádorů rekta je níže zmíněna jen schematicky. Přesná indikace a popis operačních technik a technik radioterapie je mimo rozsah tohoto doporučení. Je nutno brát v úvahu pacientovy preference a předpokládanou compliance.

- U velmi časných stadií T1sm1 N0 M0 (G1-2, bez cévní invaze) s průměrem do 3 cm zvážit provedení transanální endoskopické mikrochirurgie (TEM), cílem je R0 resekce. Pokud není R0 resekce dosaženo nebo jsou přítomny rizikové faktory (G3, L1, V1, hlubší infiltrace do submukosy – sm $\geq$ 2) je riziko lokální recidivy vysoké a mělo by následovat radikální resekční řešení (TME).
- U časných nádorů T1-T2; T3a/b středního a horního rekta, N0 (N1 u horního rekta) je varianta primárně chirurgického řešení bez neoadjuvance, ale pouze za předpokladu kvalitně provedené totální mezorektální excize (čistě mezorektální fascie) a pokud není přítomná EMVI. V případě neočekávaných rizikových faktorů v definitivním resekátu (CRM+, extranodální/N2) se doporučuje adjuvantní CHRT.
- U pokročilých nádorů rekta ($\geq$ T3 a/nebo N+) je doporučována neoadjuvantní onkologická léčba – chemoradioterapie (50,4 Gy s 5-fluorouracilem, či kapecitabinem) či totální neoadjuvantní terapie (TNT). V rámci tohoto přístupu je předoperačně aplikována kompletní protinádorová léčba, jak radioterapie, tak chemoterapie v různých schématech. Adjuvantní chemoterapie je podávána pak jen individuálně. TNT byla předmětem několika randomizovaných studií. Je důležité, že do studií byli zařazováni pacienti spíše mladšího věku (medián kolem 60 let) a v dobrém výkonnostním stavu ECOG PS 0-1.

Do studie III. fáze **RAPIDO** byli zařazeni pacienti, kteří splnili nejméně jedno z kritérií (rizikových faktorů): tumor cT4a nebo cT4b nebo extramurální vaskulární invaze (EMVI+) nebo N2 nebo invaze do mezorekta (MRF+) nebo zvětšené laterální pánevní uzliny.

Schéma studie RAPIDO: krátký kurz radioterapie (5×5Gy) následovaný chemoterapií FOLFOX4 (9×) nebo CAPOX (6×) před operačním výkonem. Kontrolním ramenem byla chemoradioterapie.

Do studie III. fáze **PRODIGE 23** byli zařazováni pacienti cT3/cT4, postižení uzlin nebo jiný rizikový faktor nebyly podmínkou.

Schéma studie PRODIGE 23: mFOLFIRINOX (3 měsíce) následovaný dlouhým kurzem chemoradioterapie před operačním výkonem, pak možnost adjuvantní chemoterapie mFOLFOX6 nebo kapecitabin 3 měsíce. Kontrolním ramenem byla chemoradioterapie.

Do studie II. fáze **OPRA** byli zařazeni pacienti klinického stadia II a III. Byli randomizováni do ramene s indukční chemoterapií trvající 16 týdnů (CAPOX 5× nebo FOLFOX 8×) s následnou chemoradioterapií oproti chemoradioterapii následované konsolidační chemoterapií (CAPOX 5× nebo FOLFOX 8×). Medián doby restagingu byl 7,8 týdne po skončení TNT. Pacientům, kteří dosáhli kompletní remise nebo „near-complete response“ byla nabídnuta možnost sledování (78 %), ostatním byla doporučena radikální operace (26 %). Skoro u třetiny pacientů ve sledování došlo k lokální progresi (re-growth), což si vynutilo radikální operaci.

Přehled vybraných studií s totální neoadjuvancí u Ca rekta

STUDIE	RAPIDO	PRODIGE 23	OPRA CHT-indukce	OPRA CHT-konsolidace
Režim	SCRT → FOLFOX nebo CAPOX 18 týdnů	FOLFIRINOX 12 týdnů → CHRT → adjuv CHT	FOLFOX nebo CAPOX 16 týdnů → CHRT	CHRT → FOLFOX nebo CAPOX 16 týdnů
pCR	28 % vs 14 %	28 % vs 12 %	-	-
5 let OP	-	-	39 %	54 %
5 let LR	12 % vs 8 %	5 % vs 6 %	94 % (LRFS)	90 % (LRFS)
5 let M1	23 % vs 30 %	18 % vs 27 %	82 % (DMFS)	79 % (DMFS)
5 let DFS	72 % vs 66 %	73 % vs 66 %	71 %	69 %
5 let OS	82 % vs 80 %	87 % vs 80 %	88 %	88 %

pCR	patologická kompletní remise
5 let OP	% pacientů s orgán zachovným postupem po 5 letech
5 let LR	% pacientů s lokálním relapsem po 5 letech
5 let LRFS	% pacientů bez lokálního relapsu po 5 letech
5 let M1	% pacientů se vzdálenými metastázami po 5 letech
5 let OS	celkové přežití po letech

Adaptivní koncept neoadjuvantní léčby karcinomu rekta s možností vynechat chemoradioterapii testovala klinická studie III. fáze PROSPECT. Byli do ní zařazováni pacienti se středně pokročilými nerizikovými karcinomy středního a horního rekta cT2N+, cT3N-, cT3N+, (maximálně 3 zvětšené uzliny). Zařazení mohli být jen pacienti vhodní pro nízkou přední resekci rekta (LAR). Pacienti byli léčeni 6 cykly chemoterapie mFOLFOX6, pak následovalo přešetření. Pokud došlo k regresi více než 20 %, následovala resekce bez radioterapie. Pokud k takové regresi nedošlo, byla selektivně aplikována chemoradioterapie a pak v obvyklém intervalu operace. Tento postup byl srovnáván s neoadjuvantní chemoradioterapií (50,4 Gy s 5-fluorouracilem, či kapecitabinem) a snahou bylo dokázat noninferioritu FOLFOX chemoterapie se selektivním podáním chemoradioterapie. Primárním cílem bylo přežití bez progresu a tento cíl byl splněn.

Možná schémata léčby pro různé rizikové skupiny pacientů s karcinomem rekta

Nízké riziko: cT1-2, příznivé cT3a/b N0, MRF-, (CRM-)

- samostatná chirurgická léčba.

U pacientů středního a vysokého rizika je nutné zhodnotit komorbidity, věk, symptomy, výkonnostní stav, pohled chirurga, schopnost absolvovat chemoterapii, postoj pacienta a podle toho navrhnout postup:

Střední riziko cT2N+, cT3N-, cT3N+, s maximálně 3 zvětšenými uzlinami, jen střední a horní rektum, předpoklad provedení LAR

- 6 cyklů mFOLFOX6, přešetření a v případě regrese > 20 % operace, v opačném případě chemoradioterapie a operace následně.

Střední riziko T3a/b N1 horní a střední rektum, EMVI-, CRM-

Vysoké riziko: T3c/d, T4, N2, laterální N+, EMVI+, CRM+, těsný vztah nebo infiltrace levátorů

- Totální neoadjuvence podle schématu studie RAPIDO (viz výše) – následuje operace.
- Totální neoadjuvence zahájená systémovou chemoterapií 12-16 týdnů (CAPOX, FOLFOX, případně mFOLFIRINOX) a pak chemoradioterapie – následuje operace.
 - Pokud není vhodná totální neoadjuvence, tak chemoradioterapie s kapecitabinem nebo 5-FU.
 - U křehkých pacientů (věk, komorbidity), nebo pokud není vhodná ani chemoradioterapie, je vhodný krátký kurz radio-terapie následovaný operací.

Adjuvantní radioterapie ± chemoterapie je vhodná jen pro jednotlivé případy, kdy předoperační léčba provedena nebyla.

Pokud nebyla provedena totální neoadjuvance, tak 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 doporučovaná doba neoadjuvantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie 6 měsíců.

Pokud je po neoadjuvantní léčbě dosaženo kompletní odpovědi (klinicky, endoskopicky, MR), tak lze u dobře informovaných a motivovaných pacientů volit pečlivé sledování ve specializovaných centrech. Relativní riziko lokální a vzdálené rekurence oproti obvyklé chirurgické léčbě není přesně stanoveno.

U pacientů s karcinomem rekta dMMR/MSI high (především pokud hrozí amputace rekta s trvalou stomií) je vhodné zvážit možnost neoadjuvantní léčby imunoterapií (checkpoint inhibitory). Je velká pravděpodobnost dosažení kompletní remise a možnost watch and wait strategie. Doposud publikované výsledky menších klinických studií jsou zcela přesvědčivé. Tato léčba nemá v současnosti stanovenu úhradu z prostředků zdravotního pojištění.

Doporučené schéma sledování pacientů s karcinomem rekta po dosažení CR nechirurgickou léčbou

Rok	CEA	p.r.	Endoskopie	MR pánve	CT hrudníku a břicha
1–2	4x	4x	4x	4x	2x
3	3x	3x	3x	2x	1x
4–5	2x	2x	2x	2x	1x

Kolonoskopie během 1. a 4. roku

ADJUVANTNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA (mimo rektum)

PATOLOGICKÉ STÁDIUM

ADJUVANTNÍ LÉČBA

Tis
T1, NO, MO
T2, NO, MO

adjuvantní léčba
není indikována

T3, NO, MO
(bez přítomnosti rizikových
faktorů časného relapsu)*

účast v klinické studii

T4, NO, MO
a
T3, NO, MO
(s rizikovými faktory
časného relapsu)*

5-fluorouracil/leukovorin
nebo
capecitabin
nebo
FOLFOX nebo CAPOX
nebo
účast v klinické studii
nebo
observace pacienta, bez léčby^^

T1-4, N1-2, MO

CAPOX nebo FOLFOX

Vysvětlivky:

* Rizikové faktory viz text výše

^^ Při zvážení všech rizik a přínosu léčby, interkurencí, předpokládané délky života, u pacientů dMMR, resp. MSI bez adjuvance.

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

Monoterapie:

	dávka (mg/m ²)	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	
*tegafur/gimeracil/ oteracil (Tegsuno)	30 (dávka tegafuru)	2× denně p.o.	1.–14.	à 3 týdny

Kombinovaná léčba:

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

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

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

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

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

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

Aflibercept (jen v kombinaci s FOLFIRI)

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

Cetuximab v kombinaci s enkorafenibem pro pacienty s metastatickým CRC a mutací V600E genu BRAF u pacientů předléčených systémovou léčbou.

*enkorafenib	abs. dávka 300 mg (4 tbl à 75 mg)	p.o.	denně	1× denně
cetuximab	první dávka 400 mg/m ² následně 250 mg/m ²	i.v.	1.	à 1 týden
(případně modifikovaně 500 mg/m ²)			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 80 mg, 2. týden 120 mg, 3. týden 160 mg a 1 týden bez léčby, při dobré toleranci od druhého cyklu 160 mg denně 3 týdny a týden pauza.

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
trifluridin/tipiracil	35 mg/m ²	2× denně p.o.	1. až 5. den a 8. až 12. den	à 4 týdny
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.	à 2 týdny
leukovorin	200	i.v. inf. 120 min.	1., 2.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1., 2.	
5-fluorouracil	600	i.v. inf. 22 hod.	1., 2.	
FOLFOX 6				
oxaliplatina	100	i.v. inf. 120 min.	1.	à 2 týdny
*leukovorin	200 nebo 400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	i.v. inf. 46 hod.	1.	
<i>*400 mg leukovorin (racemát) nebo 200 mg L-forma.</i>				
mFOLFOX6				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	à 2 týdny
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	i.v. inf. 46 hod.	1.	
FOLFOX 7				
oxaliplatina	130	i.v. inf. 120 min.	1.	à 2 týdny
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	2400	i.v. inf. 46 hod.	1.	
FOLFIRI				
irinotekan	180	i.v. inf. 90 min.	1.	à 2 týdny
leukovorin	200 nebo 400*	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	i.v. inf. 46 hod.	1.	
<i>*400 mg leukovorin (racemát) nebo 200 mg L-forma.</i>				
AIO				
leukovorin	500	i.v. inf. 120 min.	týdně, 6×	à 8 týdnů
5-fluorouracil	2600	i.v. inf. 24 hod.	týdně, 6×	
XELOX (= CAPOX)				
kapecitabin	1000	2× denně p.o.	1.–14.	à 3 týdny
oxaliplatina	130	i.v. inf. 120 min.	1.	

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
mCAPIRI				
kapecitabin	800	2× denně p.o.	1.–14.	
irinotekan	200	i.v. inf. 60 min.	1.	à 3 týdny
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				
*tegafur/gimeracil/oteracil (Teysono) v kombinaci s oxaliplatinou nebo irinotekanem				
	25	2× denně p.o.	den 1–14	à 3 týdny
Pembrolizumab	200 mg (absolutní dávka)	i.v. inf	1.	à 3 týdny
*Nivolumab + *ipilimumab				
Nivolumab	3 mg/kg poté 240 mg	během 60 minut		první 4 cykly à 3 týdny à 2 týdny
ipilimumab	1 mg/kg			à 3 týdny celkem 4 cykly

4.5.2 Prevence infuzní reakce 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 schéma, 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 8 mg i.v. nejméně 1 h před podáním infuze (optimálně 3–4 h 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. 1 mg, případně 2 mg p.o., nebo jiný antagonist H1 receptoru, například levocetirizin (Analogin, Xyzal) 5 mg tbl

H2 antagonist: např. ranitidin (Ranisan) 75 mg p.o. nebo 50 mg i.v. nebo jiný antagonist 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).

Pokud se infuzní reakce neobjeví, lze dávky kortikoidů v následujících cyklech redukovat.

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

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, cetuximabem, panitumumabem a afliberceptem, a ramucirumabem. Cetuximab lze kombinovat s režimy FOLFIRI, FOLFOX nebo irinotekanem 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 2. linii léčby po progresi na režimu s oxaliplatinou. Pro léčbu ramucirumabem v 2. linii je požadována předléčenost bevacizumabem, oxaliplatinou a fluoropyrimidinem. Podle výsledku studie ML18147 lze po progresi na 1. linii chemoterapie s bevacizumabem podat bevacizumab s chemoterapií také v 2. linii. Pokud z důvodů intolerance dojde v průběhu kombinační léčby k ukončení/přerušení podávání chemoterapie, je léčba bevacizumabem, cetuximabem, panitumumabem nebo afliberceptem možná do progresu.

Při použití režimů s oxaliplatinou a bevacizumabem nebo anti-EGFR je vhodné po 4 měsících léčby zvážit vysazení oxaliplatiny a pokračovat v léčbě udržovací s fluoropyrimidinem a bevacizumabem nebo anti-EGFR. Cílem je redukce neurotoxicity. Režim FOLFIRI s cílenou léčbou používáme obvykle do progresu. Pokud v rámci udržovací terapie dojde k progresi, lze se vrátit k původně účinnému kompletnímu režimu.

Přípravek tegafur/gimeracil/oteracil (Tegsuno) lze použít v monoterapii nebo v kombinaci s oxaliplatinou nebo irinotekanem, s bevacizumabem nebo bez něj, k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, u nichž není možné pokračovat v léčbě jiným fluoropyrimidinem kvůli syndromu ruka-noha nebo kardiiovaskulární toxicitě, která se objevila při adjuvantní nebo metastatické léčbě.

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 trifluridin/tipiracil (Lonsurf) nebo regorafenib (Stivarga) v monoterapii. Efektivitu trifluridin/tipiracilu výrazně zvyšuje kombinace s bevacizumabem (prodloužení OS). 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 stav mikrosatelitové instability (MSI), resp. MMR (mismatch repair) v nádorové tkáni. mutační stav onkogenů rodiny RAS (KRAS, NRAS) a BRAF, ke zvážení je testování HER-2 a NTRK. Tato informace umožní plánovat dopředu léčbu ve více liniích. Onkogeny RAS představují negativní prediktivní marker pro použití cílené anti-EGFR léčby, kterou lze podat pouze v případě nemutovaného stavu onkogenů RAS (wild type). Účinnost inhibitorů EGFR cetuximabu a panitumumabu v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu je obdobná. V případě progresu na jednom inhibitoru EGFR není indikováno podání druhého. Pro léčbu bevacizumabem, afliberceptem, ramucirumabem, regorafenibem a trifluridin/tipiracil (Lonsurf) prediktivní parametr v praxi zaveden není. Pokud není dostupná nádorová tkáň k testování RAS, lze využít tekuté biopsie.

Mutaci KRAS je vhodné konkretizovat, je předpoklad, že výhledově budou dostupné inhibitory KRAS G12C.

U křehkých pacientů bez mutace RAS, pro které není vhodná kombinovaná chemoterapie, lze zvážit podání **anti-EGFR v monoterapii v 1. linii** léčby, tato indikace nemá stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění.

4.6.2 Zvláštní podskupiny kolorektálního karcinomu ve IV. klinickém stadiu

4.6.2.1 Nádory dMMR/MSI-high

Pembrolizumab je registrován v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu s MSI-high, resp. dMMR.

Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem je indikován k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem MSI-high, resp. dMMR po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu. Po 4 cyklech této kombinace následuje monoterapie nivolumabem.

4.6.2.2 Nádory s mutací V600E BRAF

Prognosticky nepříznivou podskupinou jsou nádory s prokázanou BRAF mutací, kde je u pacientů ve velmi dobrém klinickém stavu upřednostňována jako úvodní léčba triplet FOLFOXIRI plus antiVEGF terapie, případně dublet plus antiVEGF. Pro předléčené pacienty s mutací BRAF V600E je indikována cílená léčba encorafenib v kombinaci s cetuximabem. Pacientům s mutací BRAF by tedy neměl být podán inhibitor EGFR v první linii a cetuximab by měl být ponechán právě pro kombinaci s encorafenibem. V případě mutace BRAF V600E nemá lokalizace primárního tumoru prediktivní význam pro léčbu kombinací encorafenib + cetuximab.

U nádorů s mutací BRAF V600E a zároveň dMMR/MSI-high je preferováno dřívější podání imunoterapie.

4.6.2.3 Nádory s fúzním genem NTRK

Pacienti s nádory s fúzním genem NTRK genu jsou kandidáty terapie NTRK inhibitory ***entrectinibem nebo larotrectinibem***.

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.

Lokalizace primárního nádoru je jedním z parametrů, které je potřeba brát v úvahu při volbě cílené léčby. Retrospektivní analýza několika velkých randomizovaných klinických studií prokazuje, že lokalizace primárního nádoru v pravé nebo levé části tračníku má silný prognostický a 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. Anti-EGFR léčbu lze použít u pravostranných nádorů, pokud je cílem dosažení regrese, typicky před následnou resekcí nebo ablací metastáz. V případě mutace BRAF V600E nemá lokalizace primárního tumoru prediktivní význam pro léčbu kombinací encorafenib +cetuximab, kterou lze použít u pacientů předléčených systémovou léčbou.

Vyšší linie

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

Níže uvedená schémata systémové léčby jsou jen orientační, vycházející ze současných trendů léčby ve světě. 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).

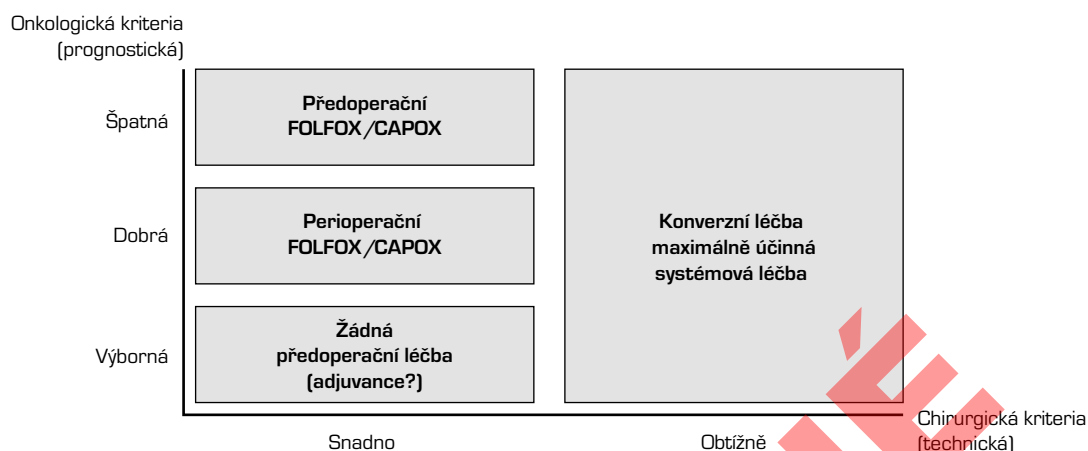
Přesné číselné pořadí dalších linií léčby nelze arbitrárně stanovit a volba léčebné sekvence musí vycházet z konceptu personalizovaného léčebného přístupu kontinuálně podávané léčby (continuum care). Je tak možný např. návrat k původnímu intenzivnímu režimu po progresi na udržovací chemoterapii nebo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

U vybraných pacientů, u kterých bylo v předchozích liniích dosaženo léčebné odpovědi lze zvážit možnost **rechallenge anti-EGFR** na základě testování stavu RAS tekutou biopsií, tato indikace ale nemá stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění.

4.6.3 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 resektace a/nebo ablace všech makroskopicky patrných metastatických ložisek se zachováním dobré funkce resektovaných orgánů. Chirurgická resektace 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 ($>200\text{ug/l}$).

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



Dále uvedená doporučení mají schématický charakter.

Léčba oligometastatického onemocnění:

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

Po radikální resekci/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 resekci a 3 měsíce po resekci). Je nutné přesšetření po 6–8 týdnech a resekovat dříve, než dojde k vymizení ložisek na zobrazovacích metodách, protože je velké riziko vitálního rezidua metastáz. V případě jednoznačně resekabilních metachronních metastáz je upřednostňován chirurgický výkon. V adjuvantní ani perioperační indikaci není indikována cílená (biologická) léčba.

Hraničně resekabilní metastázy

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

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. Resekce primárního nádoru u metastatického onemocnění může být nutná v případě symptomů z obstrukce střeva nebo při krvácení. Pokud je primární tumor asymptomatický a metastázy jsou hodnoceny jako neresekabilní, tak jeho resekce obvykle nutná není.

Možný je také postup „liver first“, resekce jater a následně resekce primárního nádoru.

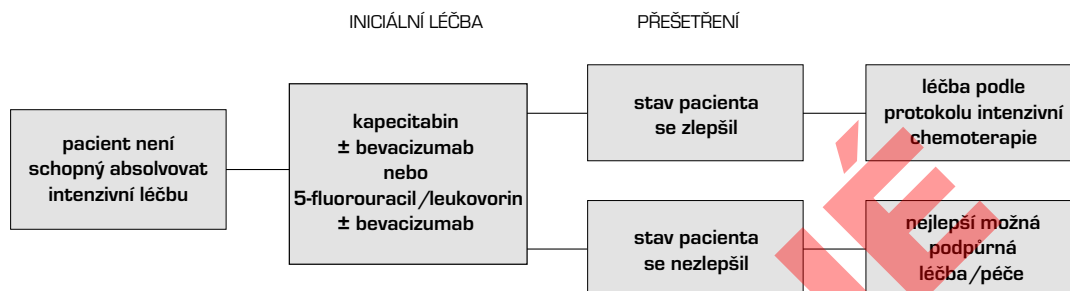
Karcinom rekta se synchronními metastázami

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 radioterapii nebo 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

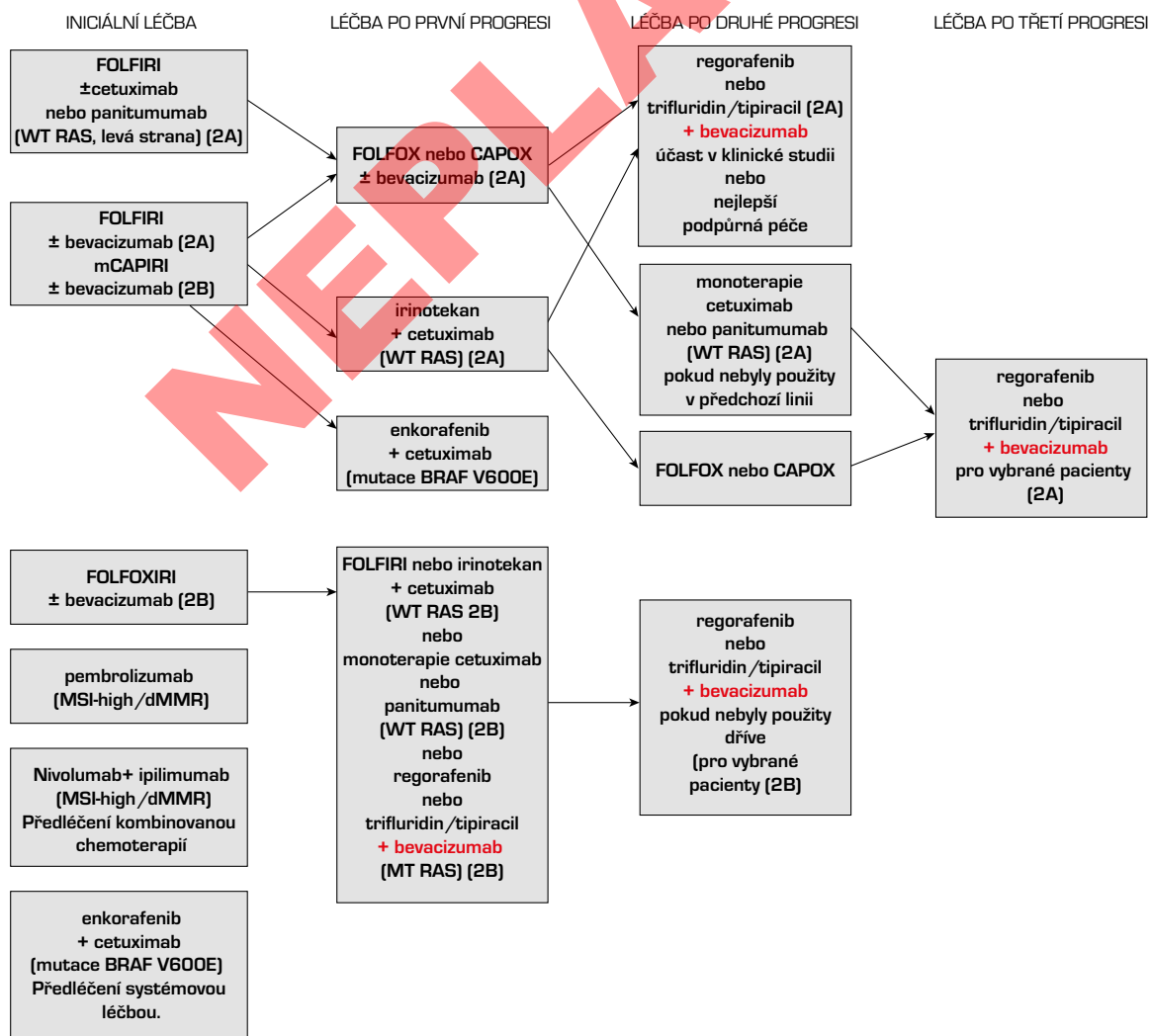
Pacient není schopen absolvovat intenzivní léčbu



PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

Pacient je schopen absolvovat intenzivní léčbu

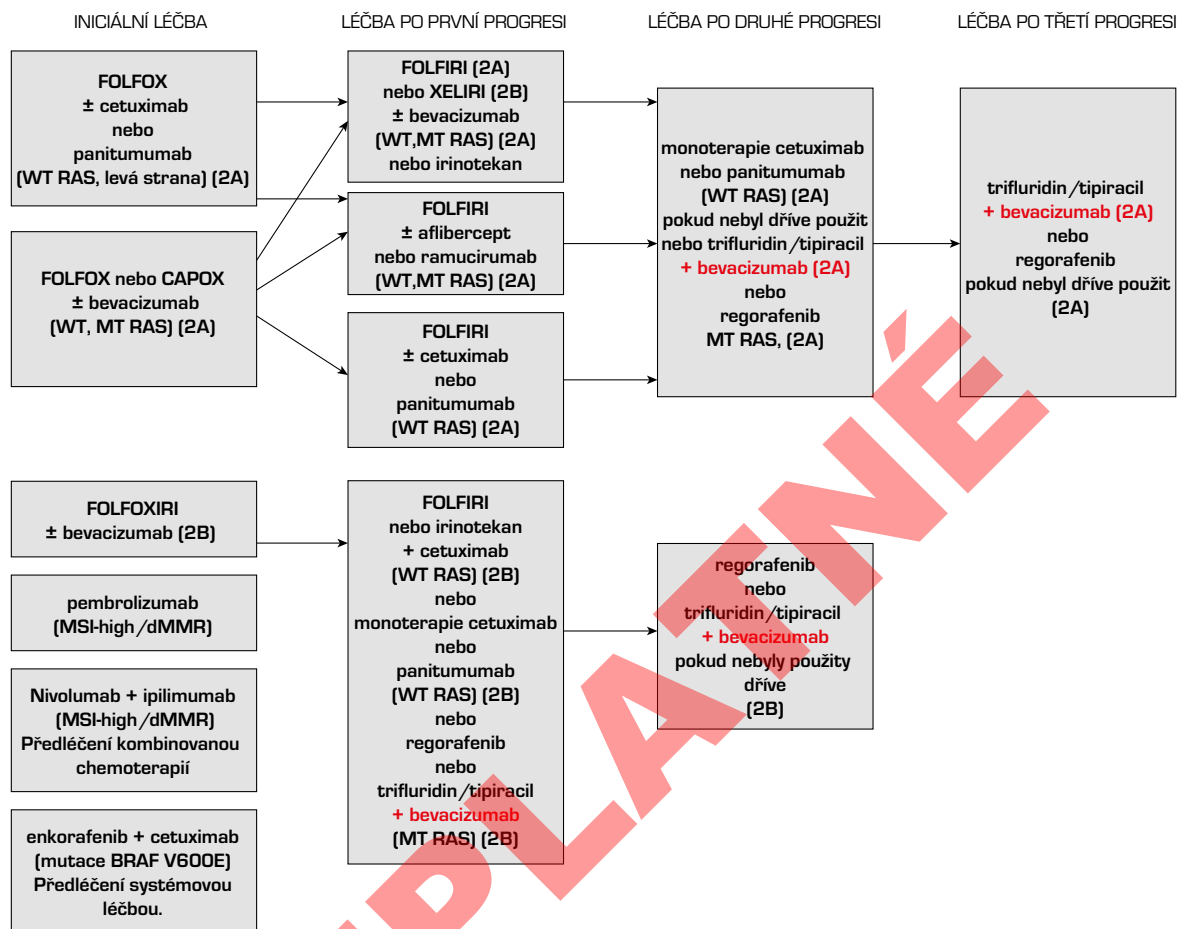
1. linie na bázi irinotekanu



PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

Pacient je schopený absolvovat intenzivní léčbu

1. linie na bázi oxaliplatiny



Poznámka:

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

Ramucirumab nemá stanovenou 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 adenoma, 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

a/Rizikový adenom: vilózní, polyp >1cm, high grade dysplazie.

b/Rizikové faktory: např. lymfatická nebo žilní invaze, špatná diferenciacie

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.

4.7.3 Endoskopické sledování pacientů po endoskopickém odstranění adenomů

V případě snesení 1–2 adenomů menších 1 cm bez přítomnosti high-grade intraepiteliální neoplázie je dostačující interval 10 let.

Pacienti, kteří měli 3–10 adenomů nebo nejméně jeden adenom větší 1 cm nebo adenom s vilózní histologií mají mít dispensární koloskopii za 3 roky.

Pacienti s adenomem s high grade intraepiteliální neoplázií mají mít dispensární koloskopii za 3 roky.

Pokud není histologicky potvrzená úplná resekce, má být provedena časná endoskopická kontrola za 2–6 měsíců.

V případě více než 10 adenomů má být dispensární interval kratší než 3 roky a má být stanoven individuálně s přihlédnutím k rodinné anamnéze.

Po snesení velkého, plochého nebo sesilního adenomu po částech (piecemeal) je indikována endoskopická kontrola místa resekce (s biopsií) za 2–6 měsíců.

Je-li dispensární koloskopie normální, další kontroly jsou indikovány každých 5 let.

Po kompletní resekci tradičního pilovitého adenomu, smíšeného polypu nebo sesilního pilovitého adenomu má být kontrolní koloskopie za 3 roky.

4.8 Prediktivní vyšetření u kolorektálního karcinomu

Doporučujeme vyšetřit stav MSI/MMR u všech nemocných s pokročilým či metastatickým onemocněním před stanovením strategie léčby, v adjuvančním záměru před nasazením systémové léčby na bázi 5-FU a jeho derivátů.

U všech pacientů ve IV. Klinickém stadiu je doporučeno před zahájením 1. linie systémové léčby vyšetřit aktivační mutace genů rodiny RAS (KRAS, NRAS) a aktivační mutaci V600E genu BRAF. Ke zvážení je testování HER-2.

V individuálních případech lze u pacientů ve IV. klinickém stadiu vyšetřit fúze NTRK (možnost terapie larotrektnibem a entrektnibem) a u pacientů v dobrém stavu při vyčerpání možností standardní léčby testování NGS.

Doporučujeme zavádět do praxe vyšetřování DPYD před nasazením fluoropyrimidinů s cílem minimalizovat riziko toxicity léčby.

Literatura:

1. Argiles G, Tabernero J, Labianca R et al. Localised Colon Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol . 2020 Oct;31(10):1291-1305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.
2. Cervantes A, Adam R, Roselló S et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol . 2023 Jan;34(1):10-32. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003.
3. KDP-AZV-01-SGO Časný kolorektální karcinom (klinická stádia I. a II.) – diagnostika a léčba
4. KDP-AZV-07-SGO Pozdní kolorektální karcinom (klinická stádia III. a IV) – diagnostika a léčba

5. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŘITI A ŘITNÍHO KANÁLU (C21)

Diagnostické metody: endoskopie, MR pánve nebo TRUS, CT hrudníku a břicha, gynekologické vyšetření, individuálně PET/CT. Ke zvažení vyšetření HIV, p16/HPV.

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, 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, CBDCA/paklitaxel. Není definována léčba pro 2. linii.

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

Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
Kurativní chemoradioterapie				
5-fluorouracil	1000 mg/m ² /24 hod.	i.v. kont.	1.–4.	týden 1. a 5.
mitomycin-C	10 mg/m ²	i.v.	1.	týden 1. a 5.
V případě klinické nutnosti může kapecitabin nahradit kontinuální 5-FU. (Kapecitabin 850 mg/m ² 2× denně 5 dnů v týdnu po dobu radioterapie)				
Paliativní chemoterapie metastatického onemocnění				
Carboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 21 dnů
Paklitaxel	175mg/m ²		1.	
5-fluorouracil	1000 mg/m ² / den	i.v.	1.–5.	
cisplatina	100 mg/m ²	i.v.	2.	à 4 týdny
Celková dávka FU nesmí přesáhnout 1500 mg/den.				
V případě klinické nutnosti může kapecitabin nahradit kontinuální 5-FU.				
mFOLFOX6				
oxaliplatin	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.	à 2 týdny

Sledování pacientů v kompletní remisi:

První 2 roky každých 3–6 měsíců klinické vyšetření včetně vyšetření per rectum a palpce tříselných uzlin, později každých 6–12 měsíců do 5 let. Pacienti s původně lokálně pokročilými nádory mohou profitovat z častějšího MR vyšetření během prvních 12 měsíců. Relapsy po více než 3 letech jsou vzácné (<1%), přínos zobrazovacích metod po této době je minimální.

Literatura:

1. Rao S, Guren MG, Khan K et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Sep;32(9):1087-1100

NEPLATNÉ

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)

Hepatocelulární karcinom je nejčastějším primárním zhoubným nádorem jater. Téměř ve všech případech onemocnění vzniká v terénu jaterní cirhózy. V případě chronické HBV infekce a méně často nealkoholové steatohepatitidy může dojít ke vzniku HCC i v precirhotických stádiích. Pacienti s cirhózou a chronickou HBV i v precirhotických stádiích jsou proto indikováni k provádění surveillance HCC – ultrasonografickému vyšetření jater v pravidelném intervalu 6 měsíců. Za provádění surveillance rizikových pacientů odpovídá dispenzarizující specialista (nejčastěji hepatogastroenterolog). Při nálezů suspektního ložiska většinou následuje doplnění kontrastního CT břicha a/nebo MR jater s kontrastní látkou. V případě typického vzorce sycení a vymývání kontrastní látky v ložisku lze pouze u pacientů s cirhózou považovat diagnózu HCC za jistou. U nemocných bez cirhózy nelze tato neinvazivní radiologická kritéria uplatnit a ložisko by mělo být histologicky ověřeno cílenou biopsií. Alfa-fetoprotein (AFP) má spíše význam pro odhad biologického chování nádoru a sledování efektu léčby u pacientů, u kterých byl vstupně zvýšený. Pro surveillance není vhodný a nemá být rutinně používán.

Diagnostické metody:

Zobrazovací metody:

Ultrazvuk jater: Surveillance HCC u rizikových skupin pacientů.

Kontrastní CT břicha a hrudníku: Stanovení počtu, velikosti ložisek a jejich vztahu k cévním strukturám, vyloučení extrahepatálního postižení (metastáz) – staging.

MR jater s kontrastní látkou: Stanovení počtu, velikosti ložisek a jejich vztahu k cévním strukturám, zpřesnění charakteru ložisek a jejich diferenciální diagnostika.

PET-CT: indikace v individuálních případech k diagnostice vzdálených metastáz.

Nádorový marker AFP: V rámci primární diagnostiky je význam malý, vhodný k monitoraci vývoje onemocnění v některých případech.

Biopsie: V případě typického vzorce sycení a vymývání kontrastní látky v ložisku lze u pacientů s vysokým rizikem vzniku HCC považovat diagnózu HCC za jistou. Jde typicky o pacienty s jaterní cirhózou, chronickou hepatitidou B nebo o pacienty u kterých byl HCC v minulosti již diagnostikován (po resekci). U nemocných s chronickým jaterním onemocněním bez cirhózy (s výjimkou hepatitidy B) nelze tato neinvazivní radiologická kritéria uplatnit a ložisko by mělo být histologicky ověřeno cílenou biopsií.

Staging:

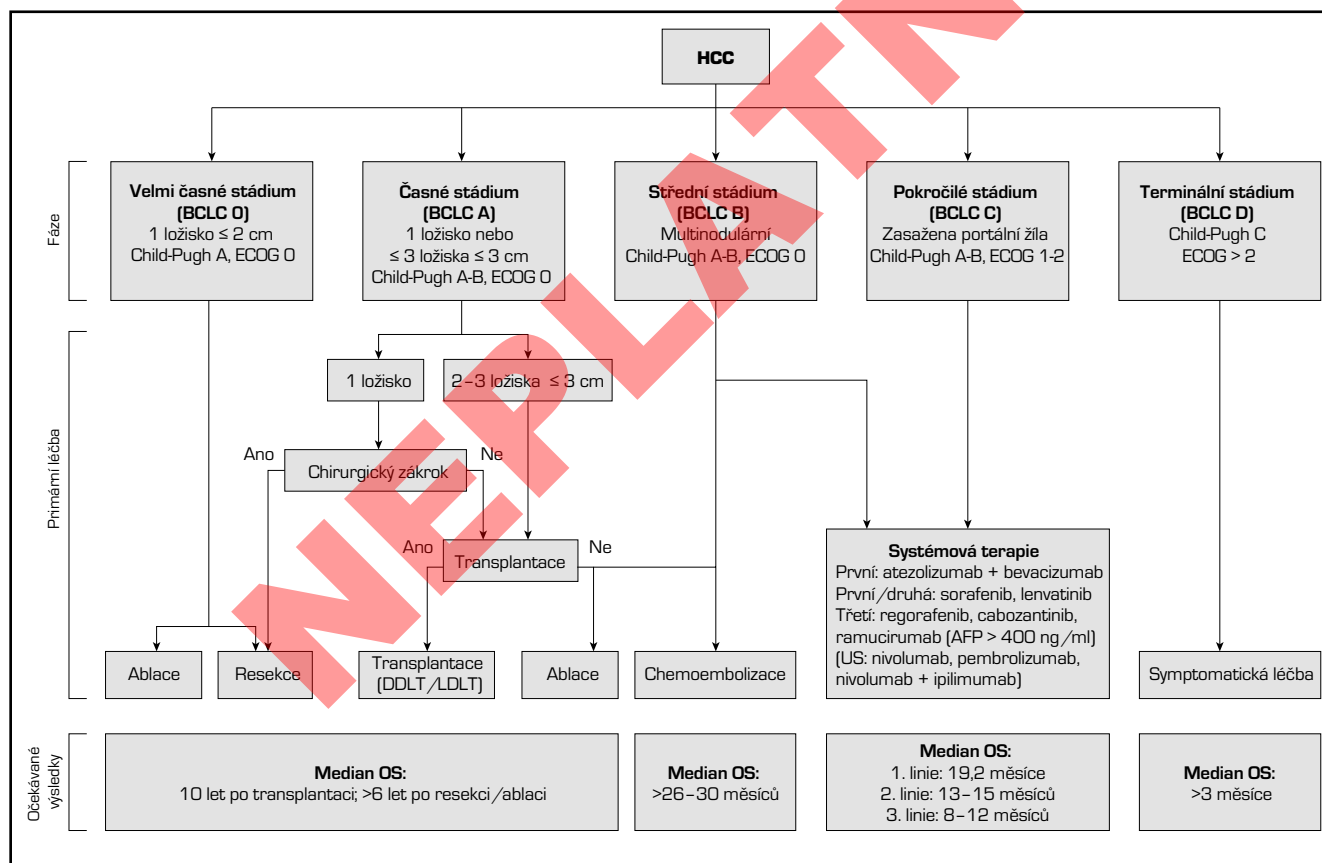
Při rozhodování o léčbě HCC je nutno zvažovat hledisko onkologické (rozsah a lokalizace postižení nádorem), funkční stav jaterního parenchymu (vyjádřeného třídou Child-Turcotte-Pugh klasifikace) a celkový stav pacienta (performance status). Všechny tyto parametry v sobě zahrnuje tzv. barcelonská klasifikace (BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer).

Tabulka 1: Child-Turcotte-Pugh 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 (grade 1 a 2)	zřetelná (grade 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

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



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

Ramucirumab a cabozantinib ve druhé linii léčby nemají stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění.

Metaanalýza tří velkých randomizovaných kontrolovaných studií fáze 3 imunoterapie u pacientů s pokročilým HCC: CheckMate-459: nivolumab versus sorafenib v první linii léčby, IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib v první linii léčby a KEYNOTE-240: pembrolizumab versus placebo ve druhé linii léčby prokázala, že imunoterapie zlepšila přežití v celkové populaci (HR 0,77; 95% CI 0,63–0,94). Přežití bylo lepší než v kontrolním rameni u pacientů s HCC souvisejícím s HBV (n=574; p=0,0008) a HCC souvisejícím s HCV (n=345; p=0,04). Přežití nebylo lepší než v kontrolním rameni u pacientů s nevirovým HCC (n=737; p=0,39).

Imunoterapie v indikaci léčby HCC nemá úhradu ani registraci.

Léčba

Chirurgická léčba

Jedinou potenciálně kurativní léčbou je chirurgická léčba – transplantace a resekce jater.

Resekce jater:

Resekce jater je metodou první volby pro léčbu HCC v necirhotických játrech. Resekci lze výběrově zvažovat u dobře kompenzovaných pacientů s cirhózou při vyloučení klinicky významné portální hypertenze (anamnéza vaskulární dekompenzace, přítomnost jícnových varixů, zlatým standardem je měření gradientu mezi jaterní a portální žílou – HVPG). Recidiva HCC po resekci bývá u cirhotiků častá.

Transplantace jater:

Výhodou transplantace je zajištění maximální onkologické radikality a současného vyřešení chronického jaterního onemocnění. Nevýhodou je doživotní nutnost imunosuprese. Pro transplantaci jater při HCC v necirhotických játrech neplatí BCLC staging. Tradičním nástrojem pro indikaci HCC k transplantaci léčbě jsou při vyloučení známých kontraindikací transplantace Milánská kritéria: jedno ložisko nádoru o průměru do 5 cm nebo maximálně tři ložiska o průměru do 3 cm, bez přítomnosti radiologických známek angioinvasze a/nebo extrahepatálního postižení. Aplikace těchto kritérií vede u transplantovaných pacientů k nízkému riziku rekurence HCC, nicméně jsou velice restriktivní. Bylo prokázáno, že rozumné uvolnění těchto kritérií vede k možnosti léčit transplantací výrazně více nemocných bez podstatného zhoršení jejich celkového přežívání. V současné době patří mezi zavedená rozšířená kritéria transplantace léčby u HCC: UCSF kritéria (University of California at San Francisco) nebo Up To Seven kritéria.

Lokoregionální destrukční metody: Transarteriální chemoembolizace a radiofrekvenční ablace jsou rozebrány v kapitole č. 37.

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

V první linii systémové léčby HCC lze podat sorafenib nebo lenvatinib nebo atezolizumab s bevacizumabem. Nejsou data podporující podávání kombinované léčby tj. pooperační podání sorafenibu či kombinaci nebo sekvenční podání TACE a sorafenibu. Při progresi na lokálně ablativních metodách lze zahájit léčbu systémovou i ve stadiu B. Při progresi na sorafenibu lze dobře vybraným pacientům v dobrém výkonnostním stavu (PS≤1) podat regorafenib nebo cabozantinib* nebo ramucirumab* při AFP ≥400 ng/ml. 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 sledováni 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.

6.1.2 Biologická léčba

Systémová léčba I. linie

	dávka (mg)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
sorafenib	400	p.o.	2× denně (800 mg denně)	kontinuálně
lenvatinib	8 mg	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
atezolizumab	1200 mg	i. v.	1.	
a následně bevacizumab	15 mg/kg	i. v.	1.	à 3 týdny

Následné linie systémové léčby

	dávka (mg)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
regorafenib	160	p.o.	denně 3 týdny denně 1 týden bez léčby	à 4 týdny
cabozantinib	60	p.o.	denně	
ramucirumab	8 mg/kg	i.v. inf.		à 2 týdny

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

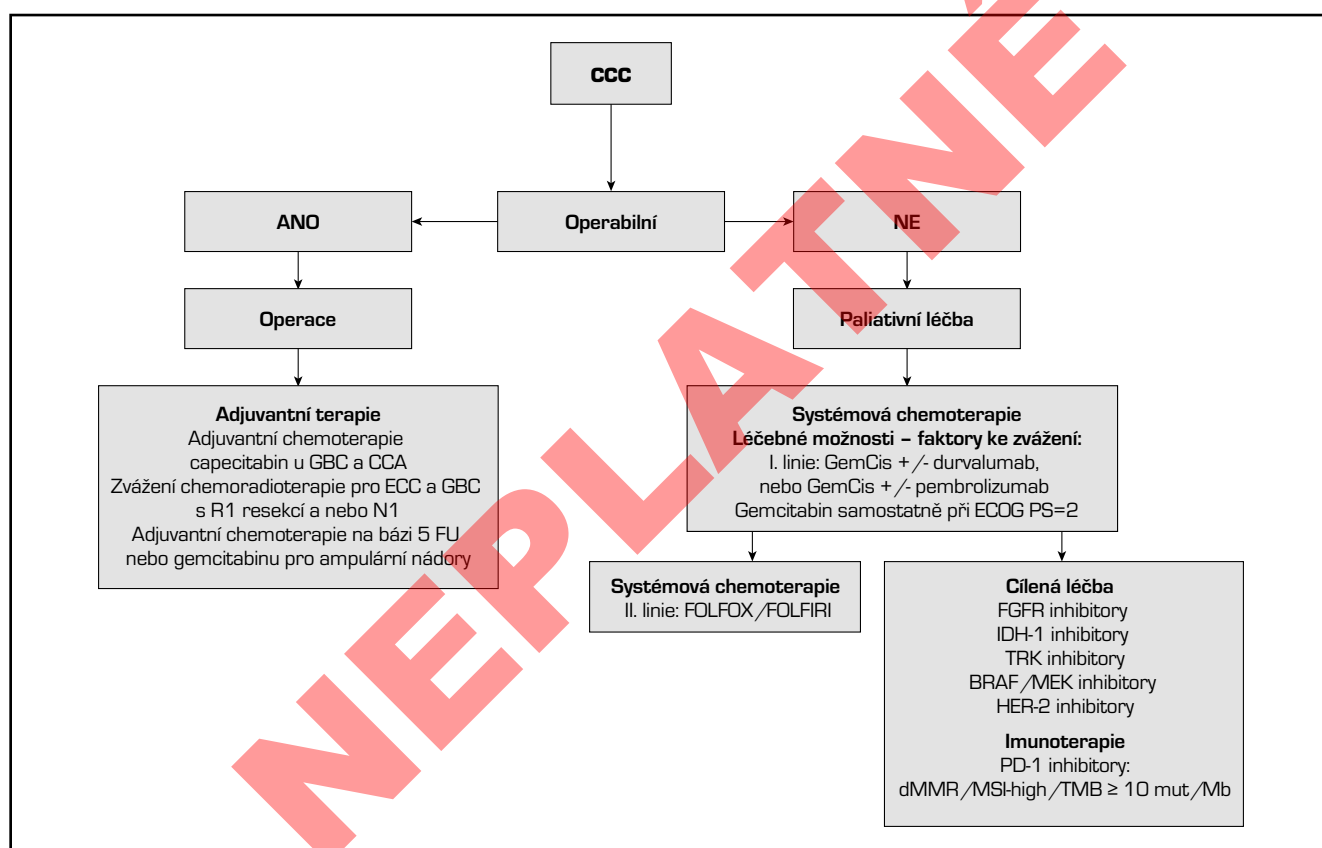
Nádory žlučníku jsou diagnostikovány často náhodně v resekátu po cholecystektomii, tj. po skončení operačního výkonu. U pacientů tohoto typu s nálezem pT1b a větším je indikována časná reoperace s doplněním lymfadenektomie, resekce jaterního lůžka se snahou o dosažení negativních resekčních okrajů. Před plánovaným resekčním výkonem u pacientů se známou diagnózou karcinomu žlučníku 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 obstrukčního ikteru zavedením stentu. Diagnostické a terapeutické metody u nádorů žlučových cest byly v posledních letech rozšířeny o transpapilární cholangioskopii. Přímou endoskopickou vizualizací žlučových cest lze posoudit charakter stenozy, provést i cílenou biopsii suspektního nálezu apod. Předoperační stanovení markerů CEA a CA 19-9. U nádorů v rámci chirurgické léčby stagingová laparoskopie.

6.3. Léčba nádorů žlučníku a žlučových cest.

Jedinou potenciálně kurativní metodou léčby je léčba chirurgická. Benefit adjuvantní léčby byl prokázán hlavně u pacientů s R1 resekčním výkonem či pozitivními uzlinami (N+). Relativně novým přístupem je indikace nemocných s hilovým cholangiocelulárním karcinomem (též Klatskinův nádor) k transplantační léčbě. U vysoce selektovaných pacientů s tímto onemocněním bylo dosaženo při aplikaci tzv. Mayo protokolu k signifikantnímu zlepšení celkového přežívání.

Brachyterapie: Indikací k léčbě pomocí brachyterapie jsou maligní striktury žlučodů, 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 Schéma léčby CCC



6.3.2 Stadium I

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

6.3.3 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.

6.3.4 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 pozitivními lymfatickými uzlinami nebo zachyceným karcinomem v resekčním okraji (R1).

6.3.5 Stadium IV

U stadia IV je u pacientů v dobrém celkovém stavu indikovaná paliativní chemoterapie založená na kombinaci platiny a gemcitabinu. Kombinace gemcitabinu s cisplatinou prokázala vyšší efektivitu jako monoterapie a pro pacienty ve velmi dobrém celkovém stavu je doporučována tato kombinace jako léčebný standard. Nově **durvalumab** v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou je nejefektivnější léčbou v první linii u dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem žlučových cest se zlepšením celkového přežití o 24 %. Jako alternativu lze v této indikaci použít **pemrolizumab**. V obou případech je nutné žádat o úhradu. Vzhledem k vysoké variabilitě molekulárních prediktorů a vzácnosti onemocnění je indikováno testování NGS. Výsledek testování může v případě prokázání „targetovatelných“ mutací zásadně ovlivnit výběr léčby do druhé linie. Nejčastěji se jedná o FGFR2 fúzi (10–16 %), IDH1/ IDH2 mutaci (19 %), NTRK fúzi (4 %), HER-2 overexpresi (4–16 %) a BRAF V600E mutaci (1–5 %), MSI-H (2–5 %). V případě průkazu fúze FGFR2 je efektivní léčba pemigatinibem, který je registrován již i v EU i ČR, nicméně o úhradu léčby z prostředků zdravotního pojištění je nutno žádat. V případě IDH1/IDH2 mutace je efektivní léčba ivosidenibem, ten má registraci v EU i ČR, ale o úhradu se musí žádat. V ostatních případech „targetovatelných“ mutací jsou všechna léčiva v podmínkách ČR standardně používána u jiných indikací a proto je potřeba o úhradu v indikaci léčby nádorů žlučových cest a žlučníku žádat. Další možností do druhé linie léčby je kombinace FOLFOX.

6.3.6. Podpůrná léčba

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

6.3.7. Sledování

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

Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m ²)	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.	
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8.	à 3 týdny
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny
durvalumab	1500 mg (celková dávka)			à 3 týdny až 8 cyklů, následně à 4 týdny v monoterapii
cisplatina	25	2 hod. infuze	1., 8.	
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8.	à 3 týdny
pembrolizumab	200 mg (celková dávka)		1.	
cisplatina	25	2 hod. infuze	1., 8.	
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8.	à 3 týdny
Pozn.: pembrolizumab max. po dobu 35 cyklů, cisplatina max. 8 cyklů				

Literatura:

1. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A et al. Hepatocellular carcinoma. Nature Reviews 2021.
2. Vogel A, Cervantes A, Chau I et al. ESMO Guideliness Committee. Updated treatment recommendation fo hepatocelular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidlines.
3. Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. Nature. 2021 Apr;592(7854):450-456.
4. Reig, M, Forner A., Rimola L, et al. (2022). "BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update." J Hepatol 76(3): 681-693.
5. Javle M, Bekaii-Saab T, Jain A, Wang Y, et al. Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management. Cancer. 2016 Dec 15;122(24):3838-3847.
6. Subbiah V, Lassen U, Élez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. Lancet Oncol. 2020 Sep;21(9):1234-1243.
7. Marin JGG, Prete MG, Lamarca A, et al. working group 6 of the COST-action 18122 (Euro-Cholangio-NET) as part of the European Network for the study of Cholangiocarcinoma (ENSCCA). Current and novel therapeutic opportunities for systemic therapy in biliary cancer. Br J Cancer. 2020 Sep;123(7):1047-1059.
8. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Nov 10:S0923-7534(22)04699-3.
9. Oh D.Y., He A.R., Qin S., et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1. J. Clin. Oncol. 2022, 40, 378.
10. Kelley RK., et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023; 401: 1853–65

7. ZHOUBNÝ NOVOTVAR SLINIVKY BŘÍŠNÍ (C25)

Uvedená doporučení se týkají především systémové léčby adenokarcinomu pankreatu (PDAC), okrajově jsou zmíněny i možnosti radioterapie a léčby chirurgické. Jedinou potenciálně kurativní léčebnou metodou je radikální chirurgická resekce tumoru, která by měla být prováděna pouze ve vybraných centrech specializovaných na operativu nádorů pankreatu. Zejména u nemetastatických pacientů je nutné posouzení resekability a strategie léčby v prostředí **multidisciplinární komise**.

Primární resekce je indikována u pacientů s iniciálně resekabilním onemocněním, přičemž definice resekability vychází především ze vztahu nádoru k vena portae, vena mesenterica superior, truncus coeliacus, arteria mesenterica superior a arteria hepatica communis, zohledněna by měla být i hodnota CA 19-9 a celkový stav pacienta. Mezi základní typy radikálních operačních výkonů patří u nádorů hlavy pankreatu hemipankreatoduodenektomie (HPDE nebo PDE), u nádorů těla a kaudy pankreatu levostranná/distální pankreatosplenektomie (RAMPS) a u pokročilejších nádorů pak totální pankreatektomie s lymfadenektomií a splenektomií (po které dochází ke kompletní endokrinní i exokrinní insuficienci pankreatu s rozvojem obtížně zvladatelného diabetu mellitu). Po splenektomii je vhodná následná vakcinace proti obvyklým patogenům.

U všech pacientů je doporučena vstupní genetická konzultace a vyšetření známých hereditárních syndromů včetně mutace *BRCA1* a 2. Testování somatického genového profilu by mělo být zváženo v případech, kde by jejich identifikace mohla ovlivnit systémovou léčbu, zejména u pokročilého onemocnění a v případě *KRAS* wild type tumorů (*NTRK* fúze, somatické mutace *BRCA1/2*, *MSI-H*, případně další). U všech pacientů je rovněž nutné věnovat zvýšenou pozornost podpůrné léčbě, zejména zajištění drenáže žlučových cest, terapie bolesti, kompenzaci diabetu a nutriční podpoře.

7.1 Resekabilní a hraničně resekabilní karcinom pankreatu

Stadium 0, IA, IB, IIA, IIB

- Po radikální operaci je doporučena adjuvantní chemoterapie (CHT) po dobu 6 měsíců. U pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-1) je režimem první volby mFOLFIRINOX (dle výsledků studie PRODIGE 24/CCTG PA.6), 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). U pacientů v horším celkovém stavu nebo ve věku nad 75 let zůstává standardem gemcitabin v monoterapii, případně režim gemcitabin + kapecitabin.
- Podle metaanalýzy adjuvantní chemoradioterapie (CHRT) nezlepšovala dobu do relapsu ani celkové přežití ve srovnání se samotným operačním zákrokem a její místo v adjuvantní léčbě není v současnosti jasné. Pooperační CHRT je možné indikovat u R1 resekci.
- U hraničně resekabilních pacientů je doporučeno podání indukční CHT případně CHRT jako alternativy primární operace. Používají se režimy mFOLFIRINOX nebo gemcitabin + nab-paklitaxel jako u metastatického onemocnění.

Pozn.: nab-paklitaxel má úhradu pouze u metastatického PDAC

7.2 Lokálně pokročilý (neresekabilní) karcinom pankreatu

Stadium III

- Doporučována je paliativní CHT režimy mFOLFIRINOX nebo gemcitabin + nab-paklitaxel jako u metastatického onemocnění (2A).
- Studie porovnávající CHRT se samotnou CHT přináší rozporuplné výsledky.
- Ke zvážení je podání CHRT případně stereotaktické radioterapie u vybraných pacientů bez progresu po minimálně 3měsíční léčbě iniciální CHT.

Pozn.: nab-paklitaxel má úhradu pouze u metastatického PDAC

7.3 Metastatický karcinom pankreatu

Stadium IV

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

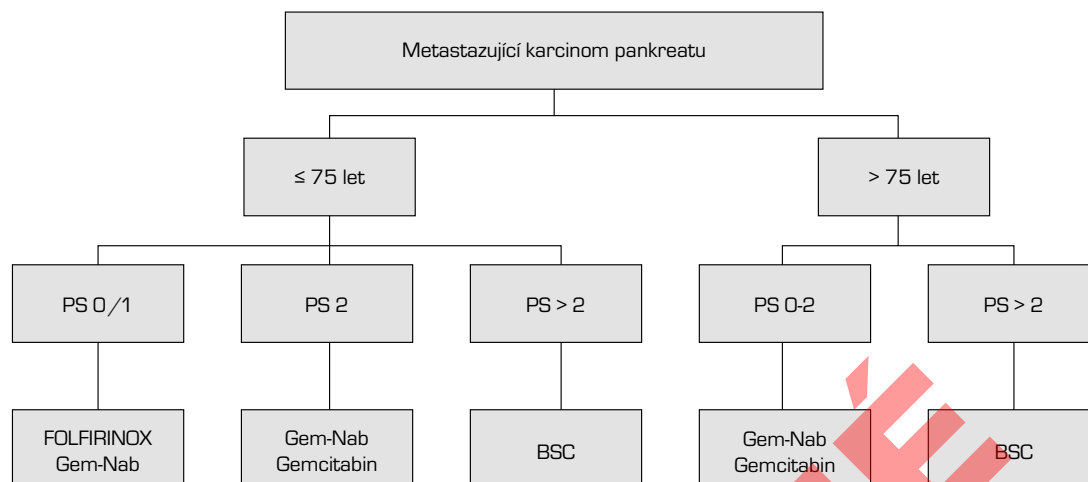
- U nemocných PS 0-2 je vhodné zahájení paliativní CHT bezprostředně po potvrzení diagnózy, CHT není možné zahájit bez histologické, ev. cytologické verifikace. Nicméně v případě, kdy se bioptická verifikace karcinomu 2× po sobě nezdaří, ale klinický nálezn, nálezn na CT a hladina nádorového markeru CA 19-9 odpovídají diagnóze PDAC, není dle recentních ESMO guidelines další biopsie indikována a je možné začít s onkologickou léčbou.
- 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), mladších 75 let, s normální hodnotou bilirubinu a bez limitujících komorbidit (1). V klinické studii režim FOLFIRINOX signifikantně prodlužuje přežití pacientů oproti gemcitabinu v monoterapii. Medián OS: 11,1 vs 6,8 měs. HR: 0,57 (95% CI: 0,45-0,73; P < 0,001).
- Gemcitabin + nab-paklitaxel (paklitaxel vázaný na albumin) je terapií volby u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-2). Kombinace signifikantně prodlužuje přežití oproti gemcitabinu v monoterapii (1). Medián OS: 8,5 vs 6,7 měs. HR: 0,72 (95% CI: 0,62-0,78; P < 0,001. Do klinické studie byli zařazováni pacienti bez věkového omezení.
- Gemcitabin v monoterapii se doporučuje u pacientů v horším celkovém stavu a/nebo s limitujícími komorbiditami (1).
- Gemcitabin + cisplatina je terapeutickou alternativou pro vybrané pacienty s patogenními mutacemi v genech homologní rekombinace – především *BRCA 1 a 2* (2B).
- Maintenance terapie **Olaparibem** je indikována u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-1) s prokázanou germinální mutací *BRCA1/2* při absenci progresu po minimálně 16 týdnech iniciální chemoterapie s platinovým derivátem (např. FOLFIRINOX). Olaparib oproti placebu signifikantně prodloužil medián PFS (7,4 vs 3,8 měs., HR 0,53, p = 0,004).
- Nali-IRI (pegylovaný lipozomální irinotekan) 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. Medián OS: 6,1 vs 4,2 měs., HR 0,67 (95% CI: 0,49-0,92; p=0,012).
- Ve druhé linii léčby lze použít režim s kontinuálním 5-fluorouracilem (případně v kombinaci s oxaliplatinou) u pacientů, kteří byli v první linii léčení režimem s gemcitabinem a gemcitabin v monoterapii či v kombinaci u nemocných léčených v první linii režimem s 5-fluorouracilem.

Poznámky:

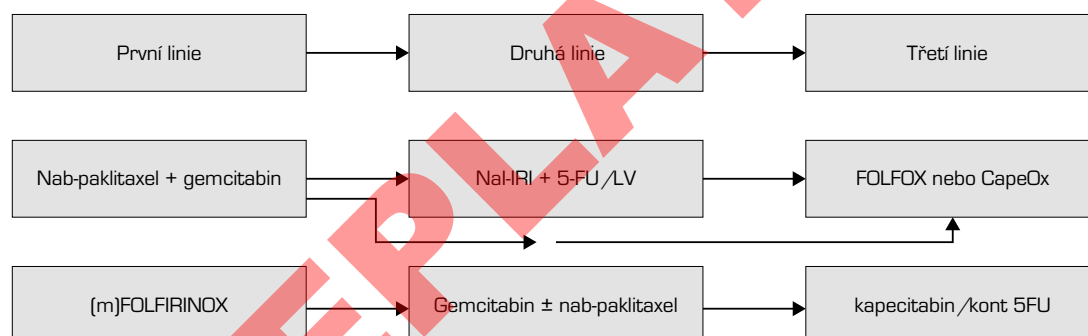
Vzhledem k stále omezeným terapeutickým možnostem léčby metastazujícího onemocnění je doporučeno:

- při detekci MSI-H zvážít léčbu **inhibitory PD-1**,
- při detekci mutací *BRCA1/2* (případně dalších DDR genů – např. *PALB2*) zahájit léčbu chemoterapií na bázi platiny a následně zvážít udržovací terapii PARP inhibitory (**olaparibem**),
- při detekci *NTRK* fúze zvážít léčbu NTRK inhibitory (**entrectinib / larotrectinib**).
- při detekci *BRAF* mutace zvážít léčbu BRAF/MEK inhibitory
- při detekci *KRAS G12C* mutace zvážít léčbu KRAS G12C inhibitory (sotorasib)

Algoritmus léčby metastazujícího onemocnění v první linii



Algoritmus léčby metastazujícího onemocnění v dalších liniích:



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

- Hodnocení efektu léčby za 2–3 měsíce od inicializace systémové léčby.
- Kontrastní multifázová MDCT je preferovanou zobrazovací modalitou.
- 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 à 3–6 měsíců, následně minimálně 1× ročně
- CT vyšetření na zvážení při symptomech a elevaci CA 19-9

Příklady léčebných schémat

Neoadjuvantní (indukční) chemoterapie

	dávka (mg/m ²)	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
nab-paklitaxel + gemcitabin				
nab-paklitaxel	125	30 min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8., 15.	

Adjuvantní chemoterapie

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
gemcitabin v monoterapii				
gemcitabin	1000	i.v. inf. 30 min.	1., 8., 15.	à 4 týdny, 6x
gemcitabin + kapecitabin				
gemcitabin	1000	i.v. 30 min.	1., 8., 15.	à 4 týdny, 6x
kapecitabin	1660	p.o.	21 dní + 7 dní pauza	à 4 týdny, 6x
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

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
FOLFIRINOX				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
irinotekan	180	i.v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny

	dávka (mg/m ²)	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
gemcitabin v monoterapii				
gemcitabin	1000	i.v. inf. 30 min.	1., 8., 15.	à 4 týdny, do progresu
nab-paklitaxel + gemcitabin				
nab-paklitaxel	125	30 min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8., 15.	
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	70	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
Olaparib maintenance				
Olaparib	300 mg	p.o. 2× denně		
konkomitantně s radioterapií				
5-fluorouracil	250	24 hod. kont. i.v. inf.	5 dní v týdnu v průběhu RT	
nebo				
kapecitabin	800	2× denně p.o.	5 dní v týdnu v průběhu RT	
nebo				
gemcitabin	300	i.v. inf. 30 min.	1× týdně v průběhu RT	

Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1.3.2024 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

Literatura:

1. Conrory T, Pfeiffer P, Vilgrain V et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023 Nov;34(11):987-1002
2. Tempero MA et al. NCCN Guidelines Version 1.2024 Pancreatic Adenocarcinoma, dostupné z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf

NEPLATNÉ

8. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BRONCHU, PLÍCE, PLEURY A THYMU (C34, C33, C37)

8.1 Nemalobuněčný karcinom

Rozhodnutí o indikaci cílené léčby nebo imuno(chemo)terapie je bezpodmínečně závislé na histologické typizaci nádoru a následném stanovení prediktivních markerů na molekulární úrovni. Prediktivní testování v současné době zahrnuje reflexní testování dle platných algoritmů pro hodnocení mutačního stavu genu EGFR, chromozomálních translokací zasahujících gen ALK, ROS1 a imunohistochemické vyšetření exprese PD-L1. Testování probíhá již v době stanovení diagnózy, bez ohledu na typ bioptického materiálu (u resekátu i malého bioptického vzorku probíhá automatické vyšetření prediktorů EGFR, ALK, ROS1, PD-L1 indikované patologem dle stejného algoritmu). Další metodou je komplexní molekulární testování pomocí NGS. Jedná se o komplexní vyšetření somatických aberací na úrovni DNA a RNA, které je prováděno výhradně na základě indikce multidisciplinárního indikačního semináře KOC. Testování metodou NGS je prováděno na žádost onkologa buď v průběhu onemocnění, nebo hned v rámci primodiagnózy. (Podrobněji viz www.patologie.info/soubory/all/NGS.pdf)

8.1.1 Stadium I (IA1 = T1a, IA2 = T1b, IA3 = T1c nebo IB = T2a, vše N0 M0)

U operabilních pacientů je indikována chirurgická léčba. Standardem je lobektomie se systematickou mediastinální lymfadenektomií, preferenčně videoasistovaná torakotomie (VATS) nebo roboticky asistovaná torakotomie (RATS). U malých periferních tumorů lze akceptovat systematický sampling nejméně 3 uzlinových stanic dle ESTS (European Society of Thoracic Surgery). Torakotomický přístup je možný v případě nepříznivé anatomické lokalizace tumoru, při adhesích apod. U malých periferních nádorů ≤ 2 cm je doporučována segmentární resekce ev. multisegmentární resekce (dle lokalizace a charakteru tumoru) s lymfadenektomií. U vysoce rizikových pacientů lze provést klínovitou (neanatomickou) resekci, radikalita uvedeného výkonu je však zřejmě obdobná, jako je tomu v případě stereotaktické radioterapie. V případě R1 nebo R2 resekce je preferována reresekce. Pokud není reresekce indikována, pak je indikována radioterapie. U inoperabilních pacientů (ve stadiu I a z indikace interních komorbidit, případně při odmítnutí chirurgické léčby) je indikována radioterapie, přednostně stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiation therapy, SBRT). Adjuvantní chemoterapie není ve stadiu IA indikována.

Ve stadiu IB je možné zvážit podání adjuvantní chemoterapie v případě rizikových faktorů jako je angioinvaze, grade 3, invaze pleury, klínovitá resekce a pNX. Po úplné resekci nádoru ve stadiu IB s průkazem delece exonu 19 nebo substituční mutaci exonu 21 (L858R) receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) je indikován adjuvantní osimertinib.

8.1.2 Stadium II (IIA = T2bN0, nebo IIB = T1a-c, T2a,b N1, T3N0, vše M0)

Operabilní: Ve stadiu IIA je podobně jako ve stadiu I indikována anatomická resekce, nejčastěji lobektomie se systematickou mediastinální lymfadenektomií nebo mediastinální lymfadenektomií. V případě nutnosti resekce většího rozsahu je preferován parenchym šetřící výkon (sleeve lobektomie) před pneumonektomií. I v tomto případě je možné preferovat miniinvazivní přístupy. Stadium IIB T3N0M0 může zahrnovat resekci hrudní stěny s její náhradou (včetně Pancoastova tumoru v plicním hrotu), perikardu, ale může zahrnovat i VATS či RATS lobektomii v případě malého satelitního tumoru ve stejném laloku, jako je primární nádor.

V případě R1 nebo R2 resekce je indikována reresekce, pokud je kontraindikace reresekce, pak je indikována v případě IIA radioterapie, v případě IIB chemoradioterapie podle standardu inoperabilního stadia III.

Standardem ve stadiu II je systémová léčba v podobě neoadjuvantní imunochemoterapie nebo **adjuvantní léčba chemoterapií**, imunoterapií nebo cílená léčba osimertinibem. Ve výjimečných případech může být indikována neoadjuvantní chemoterapie samotná.

EGFR mutovaný NSCLC:

Osimertinib je indikován po úplné resekci nádoru s průkazem delece exonu 19 nebo substituční mutace exonu 21 (L858R) (studie ADAURA), po ukončení adjuvantní chemoterapie nebo bez ní.

Imunoterapie v neoadjuvantní léčbě:

Nivolumab* v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny je indikován k neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s resekovatelným NSCLC, který má expresi PD-L1 $\geq 1\%$ (CheckMate 816). Neoadjuvantní nivolumab s chemoterapií vedl k významně delšímu přežití bez progresu nádoru a vyššímu procentu pacientů s patologickou kompletní odpovědí než samotná chemoterapie. Přidání nivolumabu k neoadjuvantní chemoterapii nezvýšilo incidenci nežádoucích účinků ani neztížilo proveditelnost operace.

Imunoterapie v adjuvantní léčbě:

Atezolizumab je na podkladě výsledků studie IMpower010 indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů po úplné resekci a chemoterapii na bázi platiny, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ nádorových buněk (TC) a kteří nemají NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK.

Pembrolizumab* je v monoterapii indikován k adjuvantní léčbě dospělých s NSCLC, kteří mají vysoké riziko recidivy po kompletní resekci a léčbě chemoterapií na bázi platiny na základě studie PEARLS/Keynote-091.

Inoperabilní: konkomitantní chemoradioterapie nebo sekvenční chemoradioterapie nebo radioterapie samostatná při kontraindikaci chemoterapie. Zásady chemoradioterapie jsou stejné jako u inoperabilního stadia III.

***K 1. 3. 2024 nebyla v ČR pro nivolumab v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě stanovena úhrada.**

***K 1. 3. 2024 nebyla v ČR pro pembrolizumab v adjuvantní léčbě stanovena úhrada.**

8.1.3 Stadium III (IIIA = T1-2N2, T3N1, T4N0-1 nebo IIIB = T3-4N2, T1-2N3 nebo IIIC = T3-4N3, vše M0)

8.1.3.1 Stadium III operabilní dle multidisciplinárního týmu

Ve stadiu T1-3 N2, eventuálně ve stadiu T3N1, není-li multietážové postižení mediastinálních uzlin, je opět dle individuálního posouzení multidisciplinárním týmem možná chirurgická léčba v podobě anatomické resekce, nejčastěji lobektomie se systematickou mediastinální lymfadenektomií. V případě nutnosti většího rozsahu resekce je preferován parenchym šetřící výkon (sleeve lobektomie, případně „double sleeve“, tj. resekce bronchu i plicní tepny) před pneumonektomií, která je ovšem u lokálně pokročilého nádoru někdy nezbytná. Ve většině případů je přístup torakotomický, v expertních rukách lze ale i velmi komplexní výkony provést miniinvasivně (VATS či RATS). Operabilní stadium T4N0-1 patří do rukou velmi zkušeného týmu hrudních chirurgů s kompletním zázemím (ECMO, trysková ventilace, špičková intenzivní péče). Jedná se v takovém případě o plicní resekce kombinované s resekce velkých cév s jejich náhradou, srdeční síně, resekce průdušnice, kariny (sleeve pneumonektomie), obratlových těl atd.

Ve stadiu III je vždy indikována kromě lokální léčby léčba systémová, a to:

Adjuvantní chemoterapie 4 cykly kombinace založené na cisplatině nebo karboplatině (podle klinického stavu), adjuvantní imunoterapie podle PD-L1 exprese, adjuvantní osimertinib u nemocných s EGFR mutací, nebo:

Předoperační (neoadjuvantní) imunochemoterapie v kombinaci check-point inhibitoru a chemoterapie na bázi platiny nebo:

Předoperační (neoadjuvantní) chemoterapie 3–4 cykly kombinace založené na cisplatině nebo karboplatině nebo:

Předoperační konkomitantní chemoradioterapie – zejména u nádorů horního sulku (Pancoast). Aplikuje se dávka 40–50 Gy/ 20–25 frakcí.

Pooperační radioterapie je indikována v případě R1(R2) resekce. Dle radikality operace se aplikují dávky 50–66 Gy/ 25–33 frakcí. Při postižení mediastinálních uzlin (N2+) není pooperační radioterapie mediastina paušálně indikována na podkladě negativního výsledku studie LungART, kde nebylo prokázáno prodloužení celkového přežití ani doby do progresu. Adjuvantní radioterapie může být individuálně zvažována při rizikových faktorech u N2+ jako jsou extrakapsulární extenze, víceetážové postižení, neadekvátní mediastinální lymfadenektomie, kontraindikace nebo intolerance adjuvantní systémové terapie.

EGFR mutovaný NSCLC:

Osimertinib je indikován po úplné resekci nádoru s průkazem delece exonu 19 nebo substituční mutace exonu 21 (L858R).

Imunoterapie v neoadjuvantní léčbě:

Nivolumab* v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny je indikován k neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s resekovatelným NSCLC, který má expresi PD-L1 $\geq 1\%$ (CheckMate 816). Neoadjuvantní nivolumab s chemoterapií vedl k významně delšímu přežití bez progresu nádoru a vyššímu procentu pacientů s patologickou kompletní odpovědí než samotná chemoterapie. Přidání nivolumabu k neoadjuvantní chemoterapii nezvýšilo incidenci nežádoucích účinků ani neztížilo proveditelnost operace.

Imunoterapie v adjuvantní léčbě:

Atezolizumab je na podkladě výsledků studie IMpower010 indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů po úplné resekci a chemoterapii na bázi platiny, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ nádorových buněk (TC) a kteří nemají NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK.

Pembrolizumab* je v monoterapii indikován k adjuvantní léčbě dospělých s NSCLC, kteří mají vysoké riziko recidivy po kompletní resekci a léčbě chemoterapií na bázi platiny na základě studie PEARLS/Keynote-091.

***K 1. 3. 2024 nebyla v ČR pro nivolumab v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě stanovena úhrada.**

***K 1. 3. 2024 nebyla v ČR pro pembrolizumab v adjuvantní léčbě stanovena úhrada.**

8.1.3.2 Stadium III inoperabilní dle multidisciplinárního týmu

Konkomitantní chemoradioterapie (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 **konkomitantní radioterapie** se standardně aplikuje dávka 60–66 Gy/30–33 frakcí. Ozařování by mělo být zahájeno ideálně s 1. až 2. cyklem CHT.

V případě indikace **sekvenční radiochemoterapie** se doporučují před ozařením 2 cykly chemoterapie s bezprostřední časovou návazností radioterapie, při podávání 3 a více cyklů hrozí u chemorezistentních případů progresu bez možnosti následné radikální RT (Curran, Fournel, Zatloukal) (IIA). Konkomitantní chemoradioterapie by měla být podávána ve spolupráci radioterapeutického centra a pneumoonkologického pracoviště.

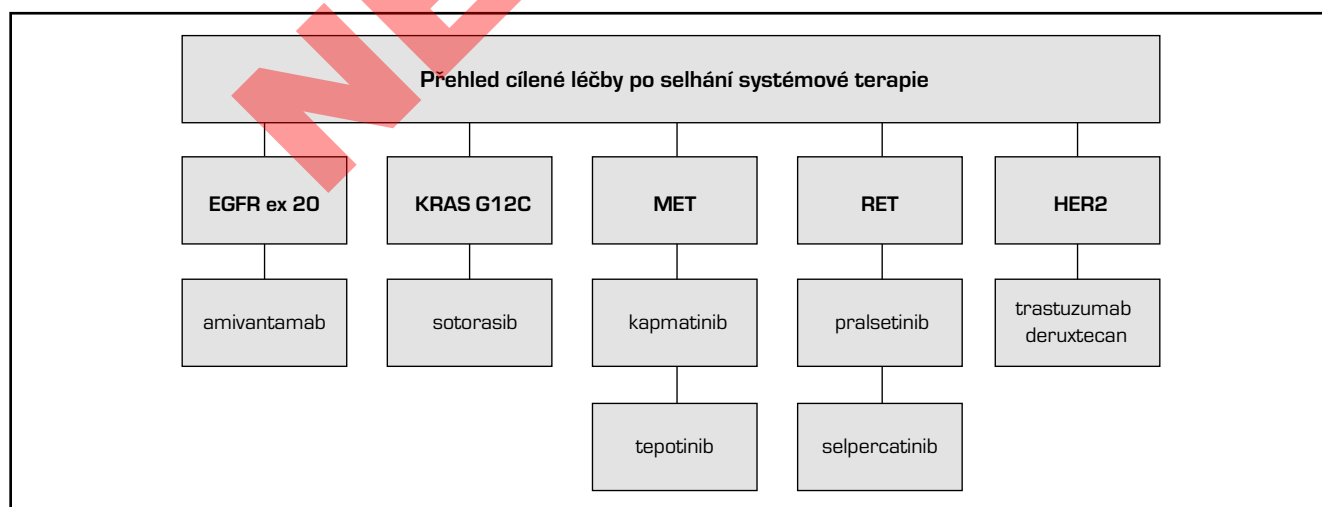
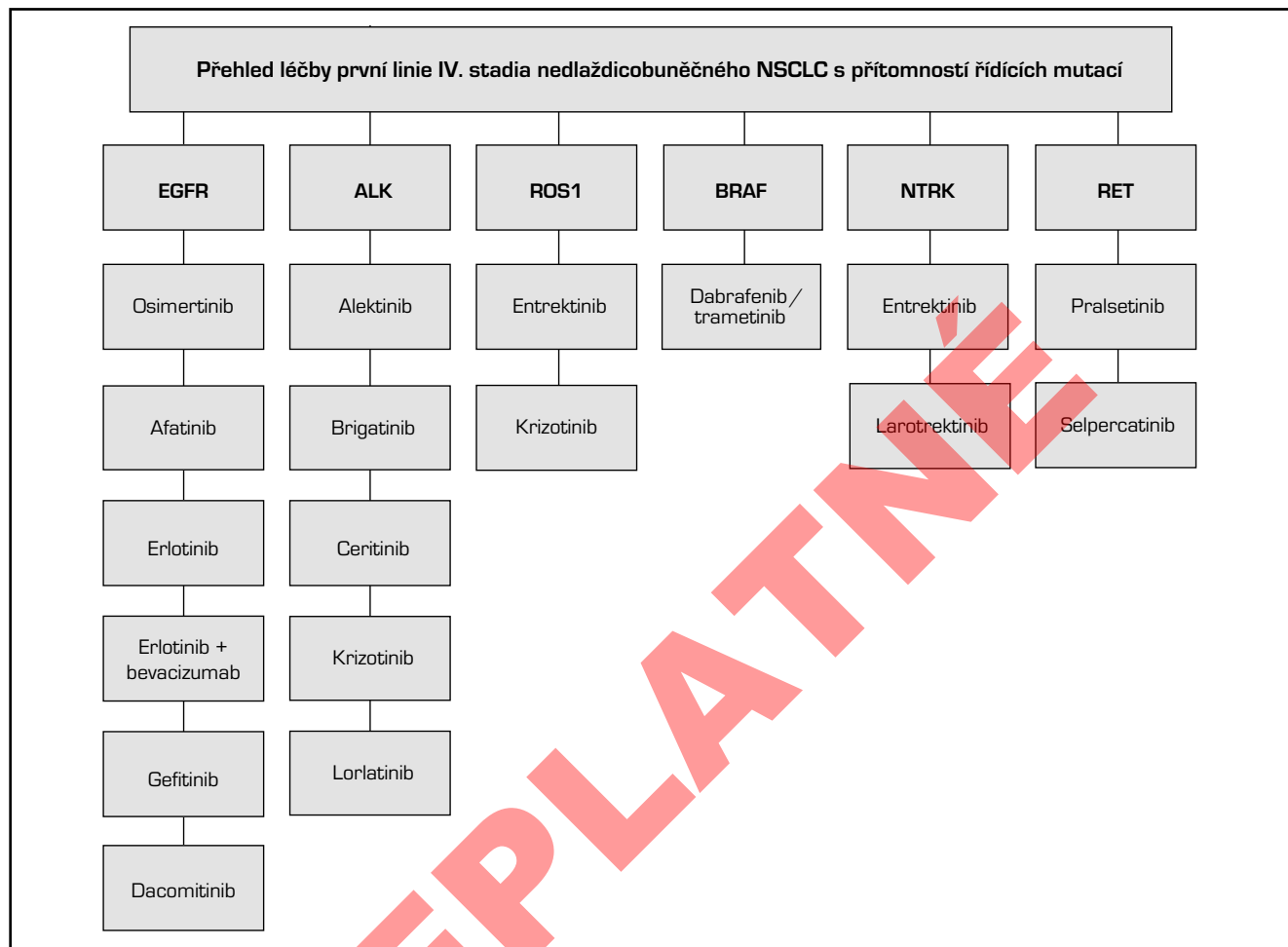
V případě samostatné (paliativní) nebo sekvenční radioterapie lze zvážit akcelerované režimy (např. 18–20 × 2,75 Gy, 20–22 × 2,5 Gy).

Konsolidační (adjuvantní) imunoterapie:

Durvalumab v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s expresí PD-L1 $\geq 1\%$ nádorových buněk, a u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemo-radiační léčbě na bázi platiny. Léčba se doporučuje do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity nebo maximálně 12 měsíců.

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 Léčba pacientů s průkazem řídících mutací



8.1.4.1.1 Léčba pacientů s prokázanou aktivační mutací EGFR

První linie léčby u pacientů s prokázanou aktivační mutací EGFR

U nemocných s prokázanou aktivační mutací EGFR jsou v 1. linii léčby indikovány inhibitory tyrozinkinázy EGFR.

- Osimertinib je indikován k léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR a/nebo k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s přítomnou mutací EGFR T790M.
- Afatinib je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI.
- Erlotinib je indikován v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR, anebo k převedení na udržovací léčbu pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR a stabilizací nemoci po standardní chemoterapii první linie*.
- Erlotinib v kombinaci s bevacizumabem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nedlaždicovým nemalobuněčným plicním karcinomem s aktivující mutací receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR).
- Gefitinib v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR.
- Dacomitinib* je v monoterapii indikován k léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným maligním karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR).

*** K 1. 3. 2024 nebylo v České republice rozhodnuto o úhradě erlotinibu v udržovací léčbě, kombinace erlotinibu + bevacizumabu a dacomitinibu.**

Druhá a další linie léčby u EGFR mutovaných NSCLC

• T790M pozitivita:

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.

• T790M negativita:

V případě T790M negativy zjištěnou rebiopsií nebo tekutou biopsií je indikována chemoterapie na bázi platiny nebo imuno(chemo)terapie.

Ve třetí linii léčby je možno použít inhibitor tyrozinkinázy EGFR (erlotinib nebo afatinib), pokud nebyl použit v 1. nebo 2. linii. (Pozn: pro přesné znění úhradového indikačního omezení u afatinibu viz www.sukl.cz)

• Inzerce exon 20:

Amivantamab* je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic s aktivační mutací inzerce v exonu 20 genu po selhání léčby na bázi platiny.

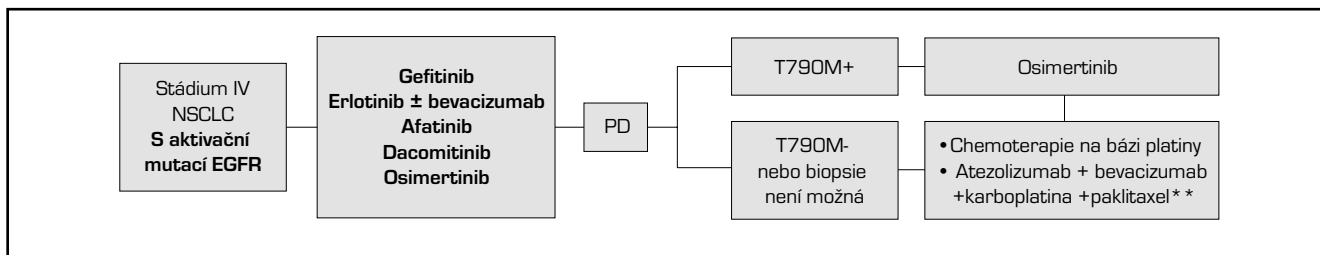
• Po selhání cílené léčby:

Atezolizumab* (bez ohledu na míru exprese PD-L1) v monoterapii nebo v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou, může být u pacientů s aktivačními mutacemi EGFR nebo ALK pozitivním NSCLC indikován po selhání vhodných možností cílené léčby.

Pembrolizumab* v monoterapii je indikován u pacientů s expresí PD-L1 $\geq 1\%$ a pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK, kteří musí být předtím léčeni cílenou terapií.

*** K 1. 3. 2024 nebyla v ČR pro amivantamab po selhání systémové léčby stanovena úhrada.**

*** K 1. 3. 2024 nebyla v ČR pro atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou ani pro atezolizumab nebo pembrolizumab v monoterapii po selhání cílené léčby stanovena úhrada.**



****Kombinace atezolizumab + bevacizumab + karboplatina + paklitaxel představuje efektivní léčbu alterací EGFR nebo ALK po selhání cílené léčby u pacientů s PS 0–1 a bez kontraindikací k imunoterapii.**

Zdroj: ESMO GL (www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf)

8.1.4.1.2 Léčba pacientů s prokázanou translokací genu ALK

První linie léčby u pacientů s prokázanou translokací genu ALK

- Alektinib je indikován v monoterapii jako léčba první linie dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové kinázy (ALK).
- Brigatinib v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK) kteří dříve nebyli léčeni inhibitorem ALK.
- Ceritinib* v monoterapii je indikován v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým NSCLC pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK).
- Krizotinib je v monoterapii indikován jako léčba první linie dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK).
- Lorlatinib* je v monoterapii indikován jako léčba první linie dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK), kteří dříve nebyli léčeni inhibitorem ALK.

***K 1. 3. 2024 nebyla v ČR pro ceritinib a lorlatinib v první linii léčby ALK pozitivních nádorů stanovena úhrada.**

Druhá a další linie léčby u ALK pozitivních NSCLC

• Po progresi na chemoterapii:

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

• Po progresi na krizotinibu:

Alektinib je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové kinázy (ALK), pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) po předchozí léčbě krizotinibem.

Brigatinib je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK), kteří byli dříve léčeni krizotinibem.

Ceritinib je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK.) dříve léčených krizotinibem.

Lorlatinib je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na anaplastickou lymfomovou kinázu (ALK), u nichž došlo k progresi onemocnění po léčbě krizotinibem a nejmeně jedním dalším ALK TKI.

• Po progresi na alektinibu nebo ceritinibu:

Lorlatinib je v monoterapii indikován a v současné době hrazen v režimu VILP k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na anaplastickou lymfomovou kinázu (ALK), u nichž došlo k progresi onemocnění po léčbě alektinibem nebo ceritinibem jako první léčbě inhibitorem tyrozinkináz (TKI) ALK.

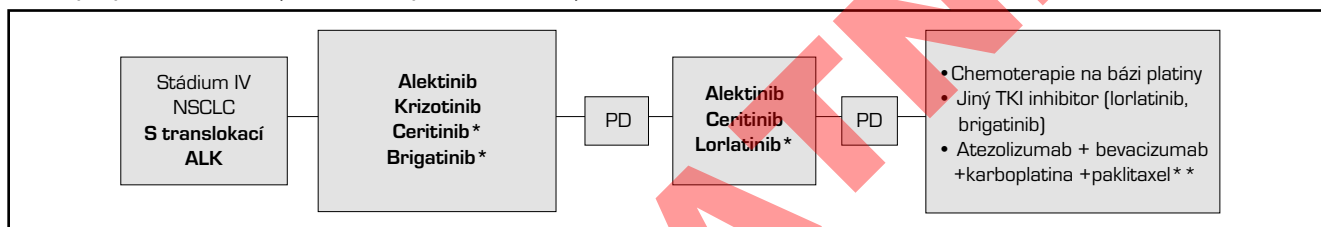
1. linie ALK + NSCLC	2. linie ALK + NSCLC	3. linie ALK + NSCLC
Alektinib Brigatinib Ceritinib* Krizotinib Krizotinib Krizotinib Lorlatinib*	Lorlatinib Lorlatinib Alektinib Ceritinib Brigatinib	 Lorlatinib Lorlatinib Lorlatinib

• **Po selhání cílené léčby:**

Atezolizumab* (bez ohledu na míru exprese PD-L1) v monoterapii nebo v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou, může být u pacientů s aktivačními mutacemi EGFR nebo ALK pozitivním NSCLC indikován po selhání vhodných možností cílené léčby.

Pembrolizumab* v monoterapii je indikován u pacientů s expresí PD-L1 $\geq 1\%$ a pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK, kteří musí být předtím léčeni cílenou terapií.

Volba preparátu ve 2. a vyšší linii dle předchozí léčby



*** K 1. 3. 2024 nebyla v ČR pro ceritinib a lorlatinib v první linii léčby ALK pozitivních nádorů stanovena úhrada.**

*** K 1. 3. 2024 nebyla v ČR pro atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou ani pro atezolizumab nebo pembrolizumab v monoterapii po selhání cílené léčby stanovena úhrada.**

****Kombinace atezolizumab + bevacizumab + karboplatina + paklitaxel představuje efektivní léčbu alterací ALK po selhání cílené léčby u pacientů s PS 0-1 a bez kontraindikací k imunoterapii.**

Zdroj: ESMO GL (www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf)

8.1.4.1.3 Léčba pacientů s prokázanou translokací genu ROS1

- Entrectinib je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s ROS1-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) bez předchozí léčby inhibitory ROS1.
- Krizotinib* v monoterapii je indikován jako léčba dospělých pacientů s ROS1-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC).

*** K 1. 3. 2024 nebyla v ČR pro krizotinib v léčbě ROS1 pozitivních nádorů stanovena úhrada.**

8.1.4.1.4 Léčba pacientů s prokázanou alterací genu BRAF

- Dabrafenib* v kombinaci s trametinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic s mutací V600 genu BRAF.

*** K 1. 3. 2024 nebyla v ČR pro dabrafenib v kombinaci s trametinibem v první linii léčby BRAFV600E pozitivních nádorů stanovena úhrada**

8.1.4.1.5 Léčba pacientů s prokázaným fúzním genem NTRK1,2,3

- Entrektinib* je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů od 12 let se solidními nádory s fúzí genu neurotrofního tyrosinkinázového receptoru (NTRK), kteří mají lokálně pokročilé, metastazující onemocnění nebo kde chirurgická resekce může vyústit v závažnou morbiditu, nebo kteří neobdrželi předchozí léčbu inhibitory NTRK, a nebo kteří nemají jiné vhodné možnosti léčby.
- Larotrektinib* je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů se solidními nádory, které vykazují fúzní gen neurotrofního receptorové tyrosinkinázy (NTRK), kteří mají lokálně pokročilé, metastatické onemocnění nebo u něhož by chirurgická resekce pravděpodobně vedla k závažné morbiditě a pro které neexistují uspokojivé možnosti léčby.

*** K 1. 3. 2024 nebyla v ČR pro larotrektinib a entrektinib u pacientů s prokázaným NTRK fúzním genem stanovena úhrada.**

8.1.4.1.6 Léčba pacientů s prokázanou fúzí genu RET

- Pralsetinib* je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s prokázanou fúzí genu RET (rearranged during transfection) bez předchozí léčby inhibitory RET.
- Selperkatinib* je indikován v monoterapii k léčbě dospělých s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer, NSCLC) s pozitivitou RET fúze, kteří vyžadují systémovou léčbu po předchozí léčbě imunoterapií a/ nebo chemoterapií založenou na platině.

*** K 1. 3. 2024 nebyla v ČR pro pralsetinib a selperkatinib u pacientů s prokázanou RET fúzí stanovena úhrada.**

8.1.4.1.7 Léčba u pacientů s prokázanou mutací genu KRAS p.G12C

- Sotorasib je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s prokázanou mutací KRAS p.G12C po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby.

8.1.4.1.8 Léčba u pacientů s prokázanou skipping mutací exonu 14 v genu MET

- Tepotinib* je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s prokázanou mutací METex14 po předchozí léčbě imunoterapií a/ nebo chemoterapií založené na platině.
- Kapmatinib* je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s prokázanou mutací METex14 po předchozí léčbě imunoterapií a/ nebo chemoterapií založené na platině.

*** K 1. 3. 2024 nebyla v ČR pro léčbu tepotinibem a kapmatinibem stanovena úhrada.**

8.1.4.1.9 Léčba pacientů s prokázanou aktivační mutací HER2

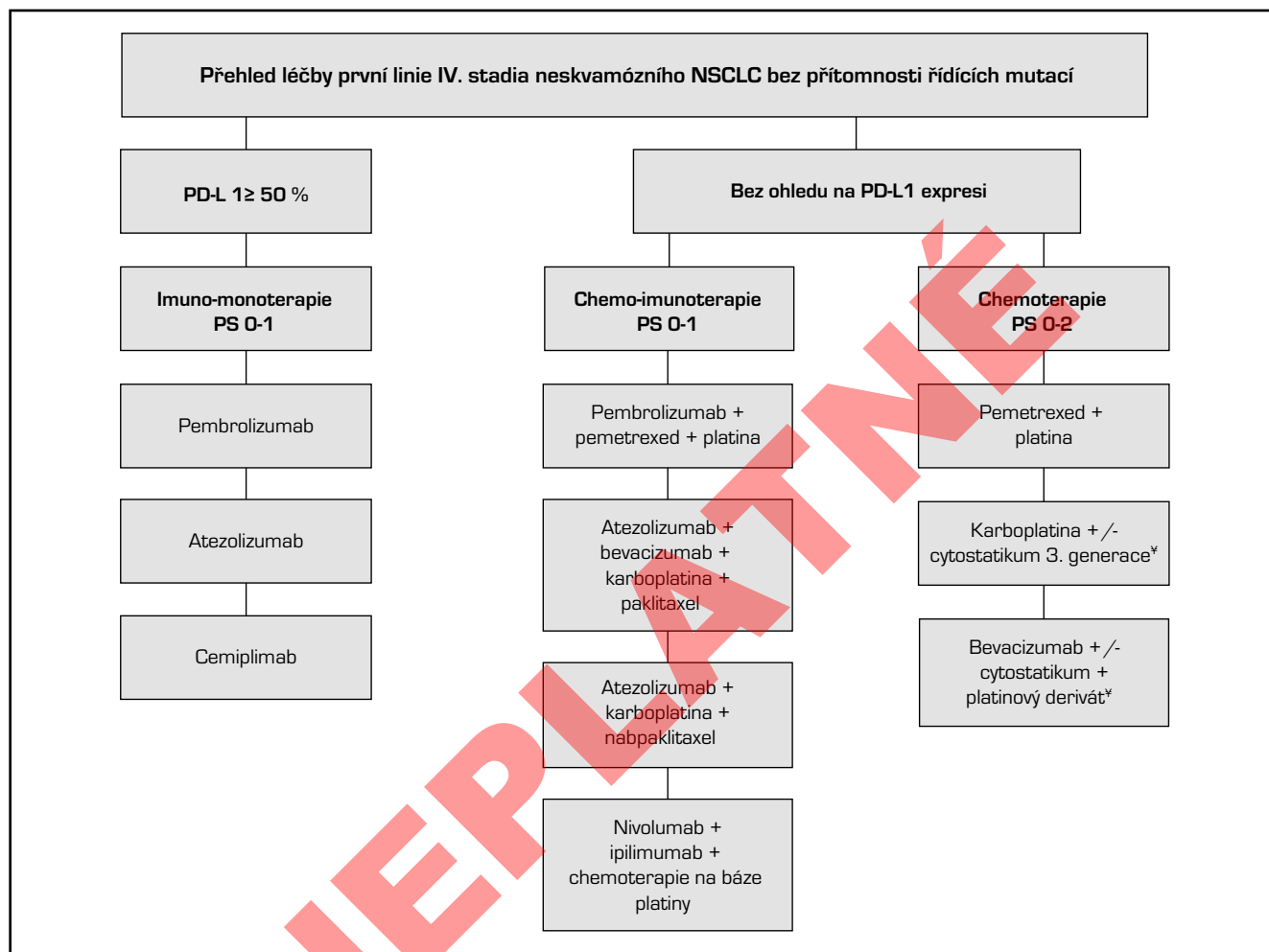
Trastuzumab deruxtecan* je indikován v monoterapii k léčbě pacientů s pokročilým NSCLC s prokázanou aktivační mutací HER2 po předchozí léčbě imunoterapií a/ nebo chemoterapií založené na platině.

*** K 1. 3. 2024 nebyla v ČR pro léčbu trastuzumabem deruxtecanem stanovena úhrada.**

8.1.4.2 Léčba pacientů bez průkazu řídících mutací

Vzhledem k registraci a úhradě imunoterapeutických přípravků typu inhibitorů kontrolních bodů buňky (tzv. check-point inhibitorů), kdy některé indikace vyžadují potvrzení přítomnosti nebo určité výše exprese ligandu PD-L1, je doporučeno provádět reflexní testování této exprese u skvamózních i neskvamózních NSCLC.

8.1.4.2.1 První linie léčby u pacientů s neskvamózním NSCLC



* Bez hemoptýzy stupně ≥ 2 , bez terapeutické antikoagulace

Imunomonoterapie u PD-L1 exprese ≥ 50 %:

- Pembrolizumab je v monoterapii indikován v první linii k léčbě metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score – TPS) ≥ 50 %, a u nichž byly vyloučeny aberace EGFR a ALK.
- Atezolizumab v monoterapii je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím NSCLC, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na ≥ 50 % nádorových buňkách (TC) nebo ≥ 10 % na tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a kteří nemají NSCLC s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK.
- Cemiplimab* v monoterapii je indikován v první linii léčby dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 (na ≥ 50 % nádorových buňkách), bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají lokálně pokročilý NSCLC a nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci, nebo metastazující NSCLC.

Imunochemoterapie bez ohledu na expresi PD-L1:

- Atezolizumab* v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC. U pacientů s aktivačními mutacemi EGFR nebo ALK pozitivním NSCLC je v této kombinaci indikován až po selhání vhodných možností cílené léčby.

- Atezolizumab* v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivačních mutací EGFR nebo bez přestavby 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.
- Nivolumab** je indikován v kombinaci s ipilimumabem a dvěma cykly chemoterapie na bázi platiny k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic v první linii u dospělých s nádory bez senzitivizující mutace EGFR nebo translokace ALK.
- Durvalumab v kombinaci s tremelimumabem*** a chemoterapií na bázi platiny je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastatickým NSCLC bez senzitivizujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK.

*** K 1. 3. 2024 v České republice nebylo o úhradě cemiplimabu v monoterapii nebo atezolizumabu v kombinaci s chemoterapií +/- bevacizumab v první linii rozhodnuto.**

**** Kombinace ipilimumab, nivolumab a 2 cykly chemoterapie jsou hrazeny u pacientů s expresí PD-L1 0–49 %.**

***** K 1. 3. 2024 v České republice nebylo o úhradě léčby durvalumabem s tremelimumabem rozhodnuto.**

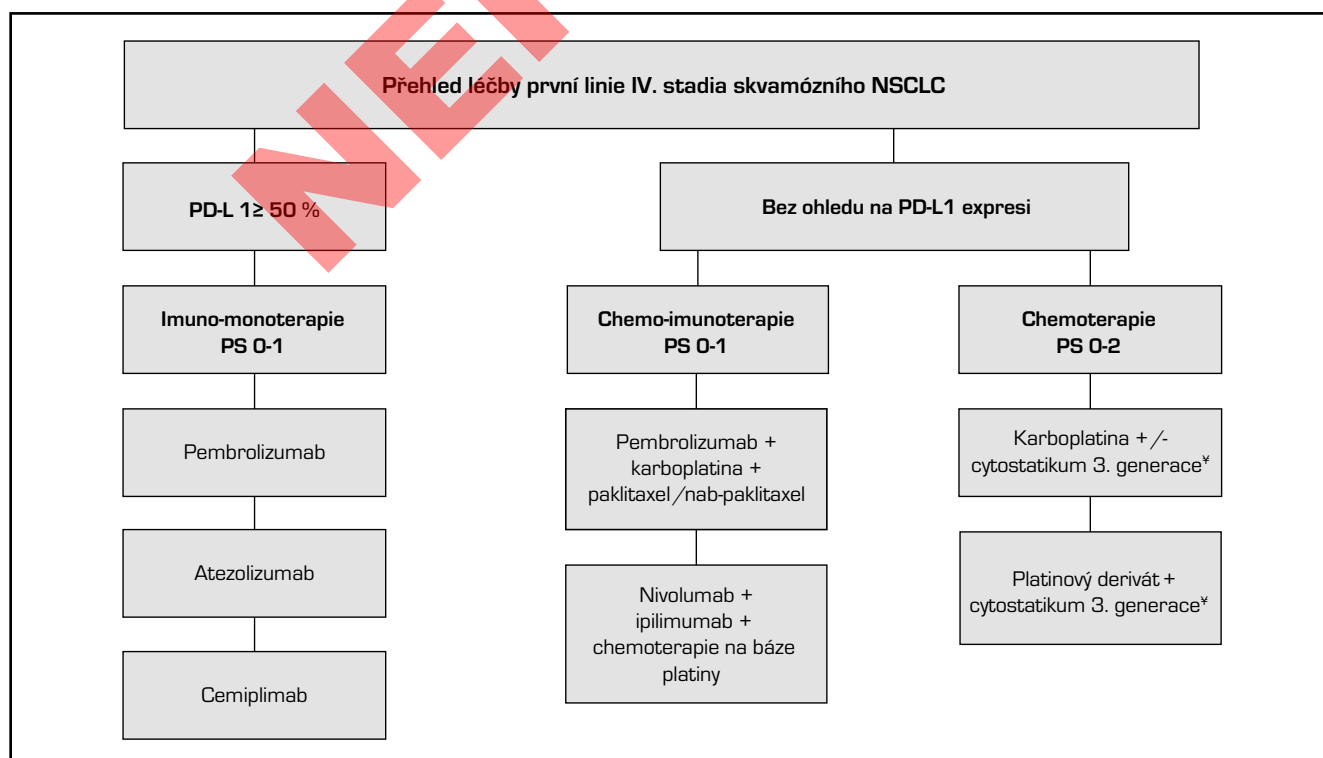
Chemoterapie při kontraindikaci imunoterapie

U nemocných s neskvamózním NSCLC 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 s neskvamózním NSCLC bez aktivační mutace je obvykle platinový derivát (cisplatina, karboplatina) + lék s prokázanou účinností u NSCLC (vinorelbin, gemcitabin, paklitaxel, docetaxel, pemetrexed). Doporučuje se podat 4–6 cyklů, po 2. cyklu je nutné přehodnocení k posouzení efektu léčby.

Pro nemocné nevhodné pro léčbu chemoterapií na bázi platiny (kreatininová clearance <60 ml/min., srdeční selhávání NYHA class II-III, ztráta sluchu >G2, obecně zhoršený zdravotní stav pacienta vylučující podání platinové chemoterapie na základě zhodnocení lékařem) je vhodnou léčbou perorální vinorelbin 50 mg 3× týdně (pondělí, středa, pátek). Jeden cyklus léčby jsou 3 týdny. Léčba se podává do progresu onemocnění, nebo do neakceptovatelné toxicity.

8.1.4.2.2 První linie léčby u pacientů se skvamózním NSCLC



* Kromě pemetrexedu, který je registrován pro léčbu 1L NSCLC jiného histologického typu

Imunomonoterapie u PD-L1 exprese $\geq 50\%$:

- Pembrolizumab je v monoterapii indikován v první linii k léčbě metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score – TPS) $\geq 50\%$, a u nichž nebyly prokázány aberace EGFR a ALK.
- Atezolizumab v monoterapii je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím NSCLC, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ nádorových buňkách (TC) nebo $\geq 10\%$ na tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a kteří nemají NSCLC s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK.
- Cemiplimab* v monoterapii je indikován v první linii léčby dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 (u $\geq 50\%$ nádorových buněk), bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají lokálně pokročilý NSCLC a nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci, nebo metastazující NSCLC.

Imunochemoterapie bez ohledu na expresi PD-L1:

- Pembrolizumab** je v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem nebo nab-paklitaxelem indikován v první linii k léčbě metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých.
- Nivolumab** je indikován v kombinaci s ipilimumabem a dvěma cykly chemoterapie na bázi platiny k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic v první linii u dospělých s nádory bez senzitivizující mutace EGFR nebo translokace ALK.
- Durvalumab v kombinaci s tremelimumabem*** a chemoterapií na bázi platiny je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastatickým NSCLC bez senzibilizujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK.

*** K 1. 3. 2024 v České republice nebylo o úhradě cemiplimabu v monoterapii v první linii rozhodnuto.**

**** Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií a nivolumab v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie jsou hrazeny u pacientů s expresí PD-L1 TPS 0–49 %.**

***** K 1. 3. 2024 v České republice nebylo o úhradě léčby durvalumabem s tremelimumabem rozhodnuto.**

Chemoterapie při kontraindikaci imunoterapie

U nemocných se skvamózním typem NSCLC, u kterých není indikována biologická léčba ani imunoterapie je základem chemoterapie. Obvykle platinový derivát (cisplatina, karboplatina) + lék s prokázanou účinností u NSCLC (vinorelbin, gemcitabin, paklitaxel, docetaxel). Doporučuje se podat 4–6 cyklů, po 2. cyklu je nutné přehodnotení k posouzení efektu léčby. Pro nemocné nevhodné pro léčbu platinovou chemoterapií (kreatininová clearance < 60 ml/min., srdeční selhávání NYHA class II–III, ztráta sluchu $> G2$, obecně zhoršený zdravotní stav pacienta vylučující podání platinové chemoterapie na základě zhodnocení lékařem) je vhodnou léčbou perorální vinorelbin 50 mg 3× týdně (pondělí, středa, pátek). Jeden cyklus léčby jsou 3 týdny. Léčba se podává do progresu onemocnění, nebo do neakceptovatelné toxicity.

8.1.4.2.3 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 progresu onemocnění u pacientů o výkonnostním stavu ECOG 0–1, kteří po 4 cyklech léčby 1. linie kombinací pemetrexedu a cisplatiny dosáhli objektivní odpovědi nebo stabilizace onemocnění. Léčba je hrazena do progresu onemocnění. Po skončení chemoterapie s bevacizumabem se pokračuje v monoterapii bevacizumabem do progresu nemoci, pokud při ukončení chemoterapie byla prokázána parciální remise nebo stabilizace onemocnění. Tato udržovací léčba je indikována i při kombinaci s imunoterapií.

8.1.4.2.4 Druhá a další linie léčby u pacientů bez řídících mutací

Standardem léčby pacientů (mužů a žen) starších 18 let se skvamózním i neskvamózním nemalobuněčným karcinomem plic progredujícím po předchozí systémové terapii na bázi platiny je terapie checkpoint inhibitory, pokud nebyly podány v první linii. U pacientů bez ohledu na výši exprese PD-L1 je indikován nivolumab nebo atezolizumab v monoterapii. U pacientů s expresí PD-L1 $\geq 1\%$ pembrolizumab* v monoterapii. U vhodně indikovaných nemocných je prokázáno prodloužení celkového přežití další linií systémové terapie. Doporuče-

na je monoterapie. Srovnatelnou účinnost prokázal v této indikaci docetaxel (u všech histologických typů) a pemetrexed (pouze u pacientů s nedlaždicobuněčnou histologií), pokud nebyly podány v první linii. Další léčebnou alternativou ve druhé nebo třetí linii je erlotinib, a to především u pacientů nevhodných na imunoterapii nebo s EGFR neznámým/wild typem statusem. 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. 2024 nebyla v ČR pro pembrolizumab ve 2.a 3. linii stanovena úhrada. Dále není hrazena terapie nintedanibem a ramucirumabem.**

8.2 Malobuněčný karcinom

8.2.1 Limitované i extenzivní onemocnění

Ve stadiu limitovaném prodlužuje přežití přidání radioterapie, nejlépe co nejdříve po zahájení chemoterapie. Pro konkomitantní chemoradioterapii nelze použít režimy s antracykliny. U nemocných neprogredujících na I. linii terapie je indikováno preventivní ozáření neurokrania – ve stadiu limitovaném i extenzivním. Ve stadiu extenzivním je možné zvážit ozáření nitrohruďního residua v případě kompletní remise nebo velmi dobré parciální remise mimohrudních metastáz. Chirurgie: Za předpokladu vyloučení vzdálených metastáz (MR mozku, PET/CT) a vyloučení N+ uzlin extenzivním staginovým bioptickým vyšetřením (EBUS, EUS ev. videomediastinoskopie) jsou k chirurgické resekci tj. lobektomii se systematickou lymfadenektomií indikováni vybraní pacienti ve stadiu I-IIA (T1–2,N0,M0). Následuje adjuvantní chemoterapie, při patologickém N1, N2 nálezu v kombinaci s radioterapií.

8.2.2 Použitá cytostatika a délka léčby

Léky s prokázanou účinností u malobuněčného karcinomu plic. Počet cyklů je zpravidla 4–6. Příklady doporučených kombinací viz tabulka 8.6.6.

*** Kombinace durvalumab s etopozidem a platinou je hrazen v režimu VILP.**

8.2.3 Volba léčby v II. linii SCLC:

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.

8.3 Maligní mezoteliom pleury

Pečlivě selektovaní pacienti s maligním mesoteliomem pleury mohou být léčeni chirurgickou terapií se snahou o kompletní odstranění nádorové tkáně (jen jako součást multimodální terapie ve špičkových centrech). Operace není doporučována v případě TNM stadia IV, N2 nemoci, u nádorů se sarkomatoidní histologií (či predominantně sarkomatoidní). Operace spočívá buď v extrapleurální pneumonektomii (EPP) nebo pleurektomii/dekortikaci (P/D). EPP spočívá v pneumonektomii současně s kompletní resekci pleury, perikardu a příslušnou polovinou bránice doplněnou systematickou mediastinální lymfadenektomií. P/D znamená kompletní resekci viscerální i parietální pleury, v případě extenzivnějšího výkonu (EP/D) ještě i s resekci perikardu a poloviny bránice. Je preferována spíše P/D či EP/D, ale efektivita chirurgických metod je nejasná, slibně se jeví kombinace P/D s hypertermickou intraoperační chemoterapií (HITHOC).

Standardní kombinace pro 1. linii je cisplatina + pemetrexed.

Nivolumab* je indikován v kombinaci s ipilimumabem k léčbě neresekovatelného maligního mezoteliomu pleury u nepředléčených dospělých pacientů.

***Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem je hrazen v režimu VILP.**

8.4 Thymom, thymický karcinom

U časných stadií thymomu s nebo bez myastenie je na prvním místě vždy zvažován resekční výkon, doporučována je totální thymektomie (s preferencí miniinvazivních technik – VATS či RATS). V případě pokročilých resekabilních stadií je nezbytný sternotomický přístup. V případě primárně inoperabilního resp. potenciálně hraničně operabilního thymomu či thymického karcinomu (Masaoka-Koga III-IV) je indikována neoadjuvantní chemoterapie s následnou snahou o kompletní resekci, v indikovaných případech včetně resekce velkých cév. Adjuvantní radioterapie je zvažována od II. stádia (transkapsulární invaze).

V případě R1 resekce je indikována pooperační radioterapie, ev. v kombinaci s chemoterapií u thymického karcinomu.

V případě R2 resekce je indikována definitivní chemo-radioterapie.

V případě lokálně pokročilých stadií, která nejsou indikována k operaci, je indikována konkomitantní chemo-radioterapie.

V případě metastatického postižení je indikována chemoterapie.

Doporučené režimy chemoterapie – viz tabulka 8.6.7.

Sledování po léčbě: CT hrudníku každých 6 měsíců po dobu 2 let, následně 1x ročně po dobu 5 let u thymického karcinomu a 10 let u thymomu.

8.5 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. 6 Léčebné přípravky použité v léčbě nádorů plic, maligního mezoteliomu pleury a maligního thymomu a jejich doporučená schémata

Tab. 8.6.1a – neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie, imunoterapie a cílená léčba

Přípravek	dávka (mg/m ²) nebo AUC	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu
NSCLC – neoadjuvantní				
Nivolumab + chemoterapie (CheckMate-816)[#]				
Nivolumab	360 mg c.d.	i.v.	1	3 týdny
Cisplatina	75	i.v.	1	3 týdny
Gemcitabin (skvamózní)	1000–1250	i.v.	1, 8	
Pemetrexed (neskvamózní)	500	i.v.	1	
nebo Karboplatina	AUC 5–6	i.v.	1	3 týdny
Paklitaxel	175–200	i.v.	1	
[#] v SPC pro neoadjuvantní nivolumab není typ chmt definován, je indikován platinový dublet				
Karboplatina/paklitaxel				3 týdny
Karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	
Paklitaxel	200	i.v.	1.	
NSCLC – adjuvantní				
cisplatina/vinorelbin – i.v. nebo p.o.				3 týdny
Vinorelbin nebo	30	i.v.	1., 8	
Vinorelbin	60 v 1. cyklu, dále 80	p.o.	1, 8	
Cisplatina	80	i.v.	1	
Karboplatina/vinorelbin – i.v. nebo p.o.				3 týdny
Karboplatina	AUC 6	i.v.	1	
Vinorelbin	30	i.v.	1, 8	
Vinorelbin	60 v 1. cyklu, dále 80	p.o.	1, 8	
Karboplatina/paklitaxel				3 týdny
Karboplatina	AUC 5–6	i.v.	1	
Paklitaxel	175–200	i.v.	1	
Počet cyklů v neoadjuvanci 3–4, v adjuvanci 4, po 2. cyklu je nutné přezetření k posouzení efektu léčby				
Atezolizumab po dobu 12 měsíců				
Atezolizumab	840 mg	i.v.	1	2 týdny
	1200 mg			3 týdny
	1680 mg			4 týdny
Osimertinib po dobu až 3 let				
Osimertinib	80 mg	p.o.		1× denně

Tab. 8.6.1b Režimy chemoterapie pro konkomitantní chemoradioterapii

Přípravek	Dávka (mg/m ² nebo AUC)	Den cyklu	Interval cyklu, počet cyklů	Dávka a načasování RT	CHT mimo ozařovací dobu
SWOG protokol					
cisplatina	50	1, 8, 29, 36	28 dní × 2	61 Gy od dne 1	+ dtto od dne 57
etoposid	50	1–5, 29×33			
RTOG protokol					
cisplatina	100	1, 29	28 dní × 2	60 Gy od dne 1	ne
vinblastin	5	1, 8, 15, 22, 29			
LAMP protokol					
2 cykly a 3 týdny po CRT					
karboplatina	AUC 2	1	7 dní × 6	63 Gy od dne 1	AUC 6
paklitaxel	45–50	1			200 mg/m ²
PROCLAIM protokol					
cisplatina	75	1	21 dní × 3	60 – 66 Gy od dne 1	0
pemetrexed	500	1			4 cykly a 3 týdny po CRT
Cisplatina/vinorelbin					
cisplatina	80	1	28 dní × 4	59,4 Gy od C2D4	
vinorelbin	12,5 při RT	1, 8, 15			25 mg/m ² mimo RT
cisplatina	80	1	21 dní × 4	66 Gy od C3D1 nejpozději	
vinorelbin nebo	15 při RT	1, 8			25 mg/m ² mimo RT
vinorelbin oral	40 při RT	1, 8			60 mg/m ² C1, 80 od C2 mimo RT

Tab. 8.6.2 – NSCLC – mono-imunoterapie

Přípravek	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den cyklu	Opakování cyklu a doba podávání	
Konsolidační/adjuvantní léčba po chemoradioterapii neresekovatelného NSCLC					
Durvalumab	10 mg/kg	i.v. 60 min	1	2 týdny	12 měsíců
	1500 mg			4 týdny	12 měsíců
Paliativní léčba 1. linie NSCLC					
Atezolizumab	840 mg	i.v. C1 60, dále 30 min	1	2 týdny	do progresu
	1200 mg		1	3 týdny	do progresu
	1680 mg		1	4 týdny	do progresu
Cemiplimab	350 mg	i.v. 30 min	1	3 týdny	do progresu
Pembrolizumab	200 mg	i.v. 30 min	1	3 týdny	24 měsíců
	400 mg		1	6 týdnů	24 měsíců
Paliativní léčba NSCLC po selhání chemoterapie					
Atezolizumab	840 mg	i.v. C1 60, dále 30 min	1	2 týdny	do progresu
	1200 mg		1	3 týdny	do progresu
	1680 mg		1	4 týdny	do progresu
Nivolumab	240 mg	i.v. 30 min	1	2 týdny	24 měsíců
Pembrolizumab	200 mg	i.v. 30 min	1	3 týdny	24 měsíců
	400 mg		1	6 týdnů	24 měsíců

Tab. 8.6.3. NSCLC – kombinovaná imuno-chemoterapie

Přípravek	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu a doba podávání	
Pembrolizumab/platina/pemetrexed (neskvamózní – KN-189)					
pembrolizumab	200 mg nebo 400 mg	i.v. 30 min	1	3 týdny 6 týdnů	24 měsíců 24 měsíců
pemetrexed	500 mg/m ²	i.v. 10–15 min	1	3 týdny	do progresu
cisplatina nebo	75 mg/m ²	i.v. 120 min+hydratace	1	3 týdny	4 cykly
karboplatina	AUC 5	i.v. 60 min	1	3 týdny	4 cykly
Pembrolizumab/platina/paklitaxel resp. nab-paklitaxel (skvamózní – KN-407)					
pembrolizumab	200 mg nebo 400 mg	i.v. 30 min	1	3 týdny 6 týdnů	24 měsíců 24 měsíců
paklitaxel nebo	175–200 mg/m ²	i.v. 3 hod	1	3 týdny	4 cykly
nab-paklitaxel	100 mg/m ²	i.v. 30 min	1, 8, 15	3 týdny	4 cykly
karboplatina	AUC 5-6	i.v. 60 min	1	3 týdny	4 cykly
Atezolizumab/bevacizumab/karboplatina/paklitaxel (neskvamózní – IMpower150)					
atezolizumab	840 mg 1200 mg 1680 mg	i.v. C1 60, dále 30 min	1	2 týdny 3 týdny 4 týdny	do progresu
bevacizumab	15 mg/kg	i.v. 90 C1→60→30min	1	3 týdny	do progresu
paklitaxel	175–200 mg/m ²	i.v. 3 hod	1	3 týdny	4–6 cyklů
karboplatina	AUC 5-6	i.v. 60 min	1	3 týdny	4–6 cyklů
Atezolizumab/karboplatina/nab-paklitaxel (neskvamózní – IMpower130)					
atezolizumab	840 mg 1200 mg 1680 mg	i.v. C1 60, dále 30 min	1	2 týdny 3 týdny 4 týdny	do progresu
nab-paklitaxel	100 mg/m ²	i.v. 30 min	1, 8, 15	3 týdny	4–6 cyklů
karboplatina	AUC 5-6	i.v. 60 min	1	3 týdny	4-6 cyklů
Nivolumab/ipilimumab/platina/pemetrexed (neskvamózní – CM-9LA)					
nivolumab	360 mg	i.v. 30 minut	1	3 týdny	24 měsíců
ipilimumab	1 mg/kg	i.v. 30 minut	1	6 týdnů	24 měsíců
pemetrexed	500 mg/m ²	i.v. 10–15 min	1	3 týdny	2 cykly
cisplatina nebo	75 mg/m ²	i.v. 120 min+hydratace	1	3 týdny	2 cykly
karboplatina	AUC 5-6	i.v. 60 min	1	3 týdny	2 cykly
Nivolumab/ipilimumab/karboplatina/paklitaxel (skvamózní – CM-9LA)					
nivolumab	360 mg	i.v. 30 minut	1	3 týdny	24 měsíců
ipilimumab	1 mg/kg	i.v. 30 minut	1	6 týdnů	24 měsíců
paklitaxel	175–200 mg/m ²	i.v. 3 hod	1	3 týdny	2 cykly
karboplatina	AUC 5-6	i.v. 60 min	1	3 týdny	2 cykly

Komentář k léčebným schémátům: Uvedená doporučení jsou založená na nejnovějších medicínských poznatcích a nemusí se vždy shodovat s pravidly úhrady léku od plátce péče. Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanované SÚKL. www.sukl.cz/modules/medication/search.php

Tab. 8.6.4 NSCLC paliativní chemoterapie

Přípravek	dávka (mg/m²)	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu a doba podávání
1.linie				
Karboplatina/paklitaxel				3 týdny
Karboplatina	AUC 5–6	i.v. 60 min	1	4–6 cyklů
Paklitaxel	175–200	i.v. 3 hod	1	4–6 cyklů
Karboplatina/paklitaxel („geriatrický“)				4 týdny
Karboplatina	AUC 5	i.v. 60 min	1	4 cykly
Paklitaxel	90	i.v. 60 min	1, 8, 15	4 cykly
Karboplatina/paklitaxel/bevacizumab (neskvamózní)				3 týdny
Bevacizumab	7,5 mg/kg	i.v. 90 C1→60→30min	1	do progresu
Paklitaxel	175–200	i.v. 3 hod	1	4–6 cyklů
Karboplatina	AUC 5–6	i.v. 60 min	1	4–6 cyklů
Platina/vinorelbin i.v.				3 týdny
vinorelbin	25–30	i.v. 15 min	1, 8	4–6 cyklů
Cisplatina nebo	75–80	i.v. 120 min + hydratace	1	4–6 cyklů
Karboplatina	AUC 5–6	i.v. 60 min	1	4–6 cyklů
Platina/vinorelbin p.o.				3 týdny
Vinorelbin	60 C1, pak 80	p.o.	1, 8	4–6 cyklů
Cisplatina nebo	75–80	i.v. 120 min + hydratace	1	4–6 cyklů
Karboplatina	AUC 5–6	i.v. 60 min	1	4–6 cyklů
Platina/pemetrexed (neskvamózní)				3 týdny
Pemetrexed	500	i.v. 10 min	1	do progresu
Cisplatina nebo	75–80	i.v. 120 min + hydratace	1	4–6 cyklů
Karboplatina	AUC 5–6	i.v. 60 min	1	4–6 cyklů
Platina/gemcitabin				3 týdny
Gemcitabin	1200	i.v. 30 min	1, 8	4–6 cyklů
Cisplatina nebo	75–80	i.v. 120 min + hydratace	1	4–6 cyklů
Karboplatina	AUC 5–6	i.v. 60 min	1	4–6 cyklů
Platina/docetaxel				3 týdny
Docetaxel	75	i.v. 60 min	1	4–6 cyklů
Cisplatina nebo	75	i.v. 120 min + hydratace	1	4–6 cyklů
Karboplatina	AUC 5–6	i.v. 60 min	1	4–6 cyklů
2. linie				
Docetaxel				3 týdny
docetaxel	75	i.v. 60 min	1	do progresu
Docetaxel/nintedanib				3 týdny
docetaxel	75	i.v. 60 min	1	do progresu
nintedanib	200 mg	p.o.	2–21	do progresu
Docetaxel/ramucirumab				3 týdny
ramucirumab	10 mg/kg	i.v. 60 min	1	do progresu
docetaxel	75	i.v. 60 min	1	do progresu
Pemetrexed (jen neskvamózní)				3 týdny
pemetrexed	500	i.v. 10 min	1	do progresu
Vinorelbin				do progresu
vinorelbin	25–30	i.v. 15 minut	1	1 týden
vinorelbin	50	p.o.	1, 3, 5	1 týden

Tab. 8.6.5 NSCLC molekulárně cílená léčba

Přípravek	dávka (mg/m²)	forma podávání	způsob podávání
Afatinib	40 mg	p.o.	1× denně
Amivantamab	1050 mg < 80kg	i.v.	1× týdně týden 1–4 každé 2 týdny od 5. týdne
	1400 mg ≥ 80kg	i.v.	1× týdně týden 1–4 každé 2 týdny od 5. týdne
Erlotinib	150 mg	p.o.	1× denně
Erlotinib/bevacizumab			
erlotinib	150 mg	p.o.	1× denně
bevacizumab	7,5mg/kg	i.v. 90→60→30min	cyklus 2 týdny
Erlotinib/ramucirumab			
erlotinib	150 mg	p.o.	1× denně
ramucirumab	10 mg/kg	i.v. 60 min	cyklus 2 týdny
Gefitinib	250 mg	p.o.	1× denně
Osimertinib	80 mg	p.o.	1× denně
Dacomitinib	45 mg	p.o.	1× denně
Alectinib	600 mg	p.o.	2× denně s jídlem
Brigatinib	90 mg	p.o.	1× denně den 1–7
	180 mg		1× denně od 8. dne
Ceritinib	450 mg	p.o.	1× denně s jídlem
Cizotinib	250 mg	p.o.	2× denně
Lorlatinib	100 mg	p.o.	1× denně
Entrectinib	600 mg	p.o.	1× denně
Larotrectinib	100 mg	p.o.	2× denně
Dabrafenib + trametinib			
dabrafenib	150 mg	p.o.	2× denně
trametinib	2 mg	p.o.	1× denně
Sotorasib	960 mg	p.o.	1× denně
Pralsetinib	400 mg	p.o.	1× denně nalačno
Selpercatinib	120 mg < 50 kg	p.o.	2× denně
	160 mg ≥ 50kg	p.o.	2× denně
Tepotinib	450 mg	p.o.	1× denně
Capmatinib	400 mg	p.o.	2× denně s/bez jídla

Tab. 8. 6. 6 Malobuněčný karcinom

Přípravek	dávka (mg/m²)	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu a doba podávání
<u>Konkomitantní chemoradioterapie stadia I–III</u>				
Cisplatina/etoposid				
etoposid	75–100 mg/m ²	i.v. 60 min	1–3	3 týdny 4 cykly
cisplatina	75 mg/m ²	i.v. 120 min + hydratace	1	
Karboplatina/etoposid				
etoposid	75 mg/m ²	i.v. 60 min	1–3	3 týdny 4 cykly
karboplatina	AUC 5–6	i.v. 60 min	1	
<u>Paliativní 1. linie</u>				
Karboplatina/etoposid/atezolizumab (IMpower133)				
atezolizumab	840 mg	i.v. C1 60, dále 30 min	1	do progresu 2 týdny
	1200 mg			3 týdny
	1680 mg			4 týdny
etoposid	100 mg/m ²	i.v. 60 min	1–3	4 cykly
karboplatina	AUC 5	i.v. 60 min	1	4 cykly
Platina/etoposid/durvalumab (CASPIAN)				
durvalumab	1500 mg	i.v. 60 min	1	3 týdny do progresu
etoposid	80–100 mg/m ²	i.v. 60 min	1–3	4 cykly
cisplatina nebo	75–80 mg/m ²	i.v. 120 min + hydratace	1	4 cykly
karboplatina	AUC 5–6	i.v. 60 min	1	4 cykly
Platina/etoposid				
etoposid	80–100 mg/m ²	i.v. 60 min	1–3	3 týdny 4–6 cyklů
cisplatina nebo	75–80 mg/m ²	i.v. 120 min + hydratace	1	
karboplatina	AUC 5–6	i.v. 60 min	1	
Cisplatina/irinotekan à 4 týdny				
irinotekan	60 mg/m ²	i.v. 60 min	1, 8, 15	4 týdny 4 cykly
cisplatina	60 mg/m ²	i.v. 120 min + hydratace	1	
Cisplatina/irinotekan à 3 týdny				
irinotekan	65 mg/m ²	i.v. 60 min	1, 8	3 týdny 4–6 cyklů
cisplatina	60 mg/m ²	i.v. 120 min + hydratace	1, 8	
Karboplatina/irinotekan				
irinotekan	50 mg/m ²	i.v. 30 min	1, 8, 15	4 týdny 4–6 cyklů
karboplatina	AUC 5	i.v. 60 minut	1	
<u>Paliativní 2. linie rezistentní nebo 3. linie</u>				
Topotekan				
Topotekan	1,5 mg/m ²	i.v. 30 min	1–5	3 týdny, do progresu
Topotecan	2,3 mg/m ²	p.o.	1–5	3 týdny, do progresu
CAV				
vinkristin	2 mg	i.v. bolus	1	3 týdny 4–6 cyklů
doxorubicin	40 mg/m ²	i.v. 30 min	1	
cyklofosfamid	1000 mg/m ²	i.v. 60 min	1	
Paklitaxel				
paklitaxel	80 mg/m ²	i.v. 60 min	1	1 týden, do progresu
paklitaxel	175 mg/m ²	i.v. 3 hodiny	1	3 týdny, do progresu
Irinotekan				
irinotecan	100 mg/m ²	i.v. 90 minut	1	1 týden, do progresu

Tab. 8. 6. 7 Maligní mezoteliom pleury a thymom/thymický karcinom

Přípravek	dávka (mg/m²)	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu a doba podávání
Maligní mezoteliom pleury				
Cisplatina/pemetrexed				3 týdny
pemetrexed	500	i.v. 10-15 min	1	6 cyklů
cisplatina	75–80	i.v. 120 min+hydratace	1	6 cyklů
Nivolumab/ipilimumab				do progresse
nivolumab	360 mg	i.v. 30 min	1	3 týdny
ipilimumab	1 mg/kg	i.v. 30 min	1	6 týdnů
Thymom, thymický karcinom				
Cisplatina/doxorubicin/cyklofosfamid (CAP)				3 týdny
doxorubicin	50	i.v. 30 min	1	4–6 cyklů
cyklofosfamid	500	i.v. 60 min	1	
cisplatina	50	i.v. 120 min+hydratace	1	
Doxorubicin/cyklofosfamid/cisplatina/vincristin (ADOC)				3 týdny
doxorubicin	40	i.v. 30 min	1	4–6 cyklů
cisplatina	50	i.v. 120 min+hydratace	1	
vincristin	0,6	i.v. bolus	3	
cyklofosfamid	700	i.v. 60 min	4	
Karboplatina/paklitaxel				3 týdny
paklitaxel	225	i.v. 3 hod	1	4–6 cyklů
karboplatina	AUC 5	i.v. 60 min	1	
Cisplatina/etoposid				3 týdny
etoposid	120	i.v. 60 min	1–3	4–6 cyklů
cisplatina	60	i.v. 120 min+hydratace	1	
Etoposid/ifosfamid/cisplatina				3 týdny
etoposid	75	i.v. 60 min	1–4	4 cykly
ifosfamid	1200	i.v. kontinuálně	1–4	
cisplatina	20	i.v. 60 min+hydratace	1–4	

8.7 Sledování nemocných po onkologické léčbě

I po diagnóze rakoviny plic je velmi důležité doporučit abstinenci od kouření včetně pasivní expozice tabákovému kouři. Ovlivní se tak významně doba přežití, účinnost onkologické léčby i kvalita života. Pokud lékař nemá kapacitu, měl by doporučit nejbližší možnost intenzivní léčby závislosti na tabáku. Kontakty jsou např. na webu Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku www.slzt.cz: přes 40 center pro závislé na tabáku, cca 200 lékáren poskytujících poradenství, telefonní linka pro odvykání, adiktologické ambulance či mobilní aplikace zdarma. Další weby jsou např. www.koureni-zabiji.cz, www.bezcigaret.cz.

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, à 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 progresu 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 progresu 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.

Literatura:

1. NCCN Guidelines version 1.2024 - Non-Small Cell Lung Cancer: www.nccn.org
2. NCCN Guidelines version 2.2024 - Small Cell Lung Cancer: www.nccn.org
3. NCCN Guidelines version 1.2024 - Malignant Pleural Mesothelioma: www.nccn.org
4. NCCN Guidelines version 1.2024 - Thymomas and Thymic Carcinomas: www.nccn.org
5. Hendriks L E, Kerr K, Menis J, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(4):358-376.
6. Hendriks L E, Kerr K, Menis J, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(4):339-357.
7. S. Popat, P. Bass, C. Faivre-Finn, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* (2021)
8. A-M.C. Dingemans, M. Früh, A. Ardizzoni et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Published in 2021 - *Ann Oncol* (2021)

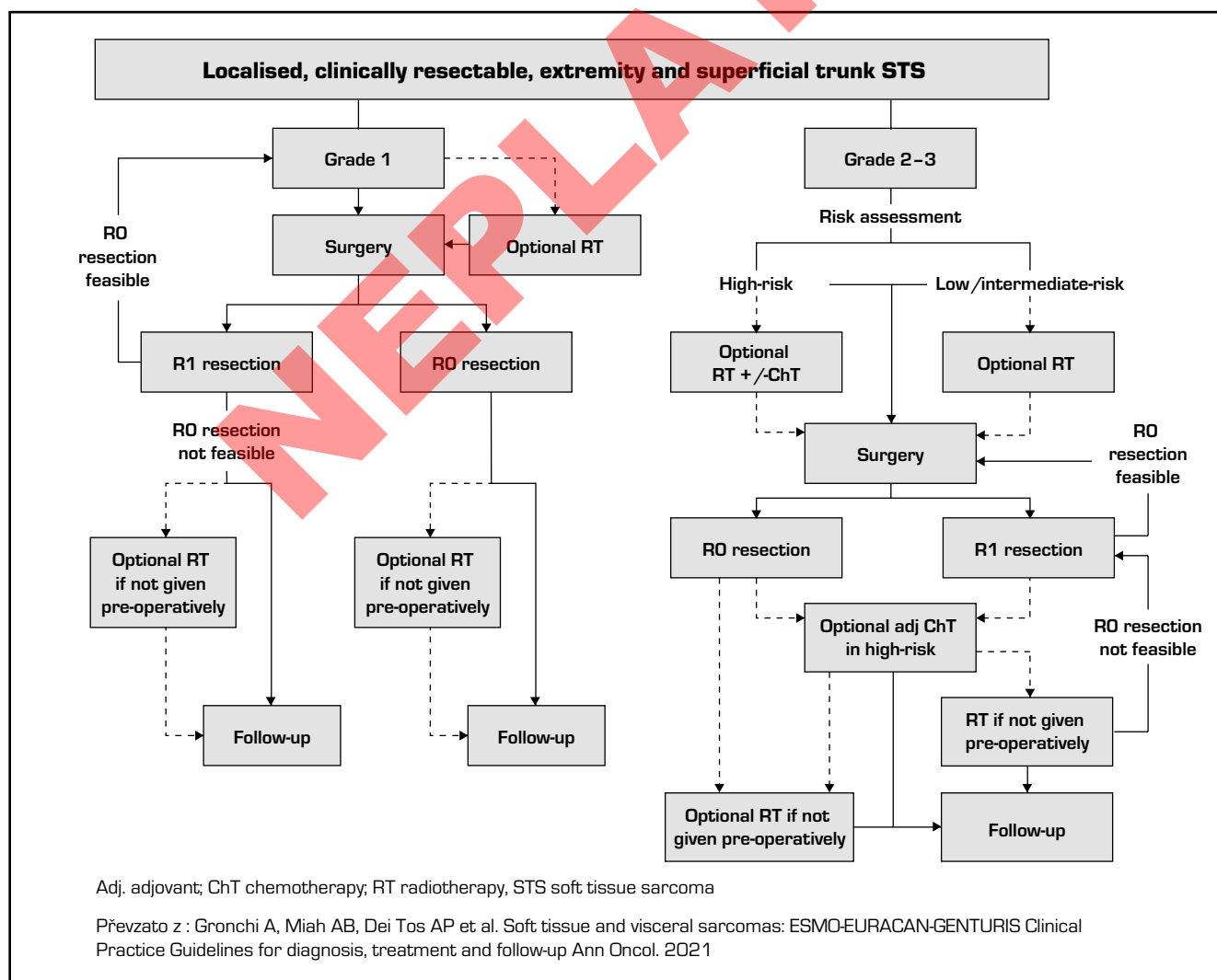
9. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MĚKKÝCH TKÁNÍ (C38, 47-49)

Diagnostika a léčba sarkomů měkkých tkání by měla být prováděna pouze na pracovištích, pro která tato dg. není raritní, a to na základě rozhodnutí zkušeného multioborového týmu (MDT). Vhodné je zařazení pacientů k léčbě v rámci probíhajících mezinárodních klinických studií či jiných mezinárodních projektů.

Volba léčebné strategie závisí na lokalizaci a rozsahu primárního nádoru, operabilitě, histologickém subtypu, přítomnosti regionálních nebo vzdálených metastáz, celkovém stavu pacienta, přítomnosti komorbidit, věku a preferencích pacienta. Chirurgická léčba (R0) je jedinou metodou s kurativním potenciálem. Může být doplněna neoadjuvantní nebo adjuvantní radioterapií dle platných standardů pro radiační onkologii. Radioterapie je rovněž součástí léčby paliativní. Systémová léčba nenahradí R0 resekci.

Systémová léčba lokalizovaného onemocnění

- **neoadjuvantní chemoterapie** není standardním léčebným postupem, v indikovaných případech na základě rozhodnutí MDT možná/vhodná (+/- RT)
 - a) se záměrem provedení končetinu šetřícího výkonu či dosažení „pohodlné“ R0 resekce,
 - b) a/nebo u HG sarkomů končetin/trupu nad 5 cm s předpokládanou chemosenzitivitou a s predikovaným desetiletým OS pod 60 % dle prognostických nomogramů dostupných on line, např. SARCULATOR.
- **adjuvantní chemoterapie** není standardním léčebným postupem, pro HG sarkomy končetinové/trupu větší než 5 cm s předpokládanou chemosenzitivitou a s predikovaným desetiletým OS pod 60 % dle prognostických nomogramů vhodná, doporučována je v tom případě kombinace nejúčinnějších cytostatik.



Léčba rekurentní/metastatické nemoci:

- paliativní systémová léčba možná, lze použít i sekvenční monoterapii
- lékem první volby je stále antracyklin, v dalších liniích se má léčba řídit histologií.

Některé zvl. podjednotky:

- izolovaná hypertermická končetinová perfuze kombinací TNF- α + melfalanu (ILP): lze zvažovat u lokálně pokročilého končetinového sarkomu inoperabilního a/nebo operabilního za cenu mutilujícího výkonu (či lokální recidiva po předchozí multimodální léčbě operabilní za cenu mutilujícího výkonu ev. inoperabilní) na základě rozhodnutí MDT samostatně nebo v kombinaci s předoperační chemoterapií, event. radioterapií,
- relabující/metastatický dermatofibrosarkom protuberans s translokací t (17, 22), **imatinib** 400 mg/den kontinuálně do progresu onemocnění,
- agresivní fibromatóza (desmoid) – iniciálně vyčkávací taktika, systémová léčba možná při progresi a/nebo LR: tamoxifen, vinblastin/methotrexát, TKI (**imatinib**, **pazopanib**, **sorafenib**), antracyklin, dakarbazin, NSA,
- možná tumor agnostická léčba např. u lokálně pokročilých nebo metastatických sarkomů s průkazem NTRK, ROS, ALK či RET translokace (ke dni vydání MK není v ČR úhrada léků pro tuto dg.),
- rhabdomyosarkom alveolární/embryonální – viz protokoly pro léčbu dětí a adolescentů (FaR-RMS, v.12/2021). Pleiomorfni RMS u dospělých se léčí jako ostatní HG STS,
- kulatobuněčné sarkomy (Ewing/Ewing like sarkomy) viz kapitola č. 10,
- **léčba extrémně raritních subtypů (jako ASPT, SFT, IMT, PComů, TGCT...) je nad rámec této kapitoly.**

Nejčastěji užívané kombinace léčebných látek – 1. linie

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
EPI/IFO (neoadjuvance/adjuvance)			
epirubicin	60 mg/m ² /den bolus	1. a 2.	
ifosfamid	3 g/m ² /den v infúzi	1.–3. + mesna + GCSF	à 3 týdny
ADM			
doxorubicin	70–75 mg/m ² bolus	1.	à 3 týdny
IFO (při KI ADM)			
ifosfamid	3 g/m ² /den v infúzi	1.– 3. + mesna	à 3 týdny
AD (neoadjuvance/adjuvance – leiomyosarkom)			
doxorubicin	60–75 mg/m ² bolus	1.	
dakarbazin	900 mg/m ² v infúzi	1.	à 3 týdny
trabektedin*	1,5 mg/m ²	v kont. 24 hod. infuzi cestou CVK	à 3 týdny
<i>Pouze při kontraindikaci podání ADM ± IFO</i>			
doxorubicin/trabektedin			
doxorubicin	60 mg/m ²	1.	
trabektedin	1,1mg/m ²	1.	à 3 týdny
<i>(inop./mts leiomyosarkom v 1. linii)</i>			

Další linie: individuální přístup

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
ifosfamid	3 g/m ² /den v infúzi	1.–3. + mesna	à 3 týdny
trabectedin	1,5 mg/m ²	v kont. 24 hod. infuzi cestou CVK	à 3 týdny
gemcitabin/docetaxel			
gemcitabin	675–900 mg/m ²	1. a 8.	à 3 týdny
docetaxel	75 mg/m ²	8. + GCSF	
gemcitabin	1000 mg/m ²	1. a 8.	à 3 týdny
paklitaxel (angiosarkom, lze i v 1. linii)	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 ²	1.	à 2 týdny
dakarbazin	500 mg/m ²	1.	

ILP: mimotělní oběh, izolovaný kompartment postižené končetiny, po dosažení cílové teploty tkání

TNF-α (Beromun), 2 mg při perfuzi dolní končetiny, 1 mg při perfuzi horní končetiny, poté 60 min. perfuze **melfalanem**. v dávce 10 mg/litr objemu dolní končetiny, resp. 13 mg/litr objemu horní končetiny (monitoring scintilační kamerou).

Červeně jsou označeny léky, které nemají k 1. 3. 2024 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění pro léčbu sarkomů. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz), (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). Lze využít nomogramů, např. PERSARC.

Literatura:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, STS, V 3/2023, www.nccn.org.
2. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol. 2021 Jul 21;S0923-7534(21)02184-0. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006.
3. Pasquali S, Colombo Ch, Bottelli S et al. The sarculator stratified prognosis of patients with high-risk soft tissue sarcomas (STS) of extremities and trunk wall treated with perioperative chemotherapy in a randomised controlled trial (RCT). J Clin Oncol. 2017 35:15_suppl, 11016-11016.
4. Pasquali S, Pizzamiglio S, Touati N, et al. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. Eur J Cancer 2019, 109, 51-60.
5. Pautier P, Italiano A, Piperno-Neumann S et al. Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet 2022, 23, 8, 1044-1054....update ESMO Madrid 2023 (1930)

6. Kasper B et al: Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer*. 2020;127:96-107.
7. Kasper B, Ratan R, Alcindor T et al. LBA2 DeFi: A phase 3, randomized controlled trial of nirogacestat versus placebo for progressing desmoid tumors (DT). *Sarcoma* 2022; 33, 7: 1435-1436.
8. Demetri GD, Antonescu C, Bjerkehagen B, et al. Diagnosis and management of tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: expert recommendations from the World Sarcoma Network. *Ann Oncol* 2020;31:1506- 1517
9. Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1366-1377.
10. Swallow C, Straus DC, Bonvalot S et al.: Management of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: An Update Consensus Approach from the Trans-atlantic Australasian RPS Working Group. *Ann Surg Oncol* 2021, nov 28 (12): 7873-7888.
11. S. Bonvalot, C. Roland, C. Raut, et al. Histology-tailored multidisciplinary management of primary retroperitoneal sarcomas, *Eur J Surg Oncol*, 2023, 6, 1061-1067.
12. Stacchiotti S, Dürr HR, Schaefer IM et al. Best clinical management of tenosynovial giant cell tumour (TGCT): A consensus paper from the community of experts. *Cancer Treat Rev*. 2023 Jan;112:102491. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102491.
13. Rothermundt C, Andreou D, Blay JY et al. Controversies in the management of patients with soft tissue sarcoma: Recommendations of the Conference on State of Science in Sarcoma 2022. *Eur J Cancer*. 2023 Feb;180:158-179.

NEPLATNÉ

9.2 Gastrointestinální stromální tumor (GIST)

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) představují vzácné mezenchymální nádory. Morfologické vyšetření nádorové tkáně se současným imunohistochemickým stanovením exprese receptoru CD117 je základem diagnostiky GIST, neboť téměř 95 % GIST tento receptor exprimuje. Pomocí molekulárně-genetického vyšetření lze stanovit přítomnost typických mutací v genech pro tyrozinkinázové receptory *KIT* a *PDGFRA*, které jsou přítomny až u 90 % GIST. Ve vzácných případech GIST bez nálezu typických mutací lze nalézt *BRAF* mutaci nebo rearrangement *NTRK* genu, s potenciálně terapeutickým cílem. V případě nepřítomnosti mutací *KIT*/*PDGFRA* lze doplnit imunohistochemické vyšetření *SDH* komplexu podjednotky B (*SDHB*) s cílem identifikace *SDH*-deficientního GIST. V případě *KIT*/*PDGFR*/*BRAF*/*SDH* negativního GIST je vhodné vyloučit syndrom neurofibromatózy typu 1 (NF1).

Léčba lokalizovaného GIST

Základem je radikální chirurgické odstranění nádoru. Výběr pacientů k adjuvantní léčbě by se měl řídit reálným rizikem recidivy u konkrétního pacienta. Riziko recidivy GIST závisí na lokalizaci, velikosti tumoru a mitotickém indexu. Ruptura nádoru představuje vysoké riziko recidivy. GIST žaludku velikosti < 2 cm se vyznačuje indolentním chováním. Predikci rizika maligního potenciálu GIST žaludku uvádí tabulka č. 1. GIST tenkého střeva se vyznačuje obecně agresivnější biologii ve srovnání s GIST žaludku. Kolorektální GIST je obecně biologicky agresivnější, nádory recidivují a metastazují i při velikosti primárního nádoru < 2 cm. Predikce rizika recidivy u „non-gastric“ GIST uvádí tabulka č. 2. Predikce rizika je nejvhodnější pro *KIT* nebo *PDGFRA* pozitivní GIST, *SDH*-deficientní GIST je špatně předvídatelný.

Tab.1 GIST žaludku. Riziko recidivy GIST po radikální resekci dle Miettinen a CAP (College of American Pathologists)

Velikost nádoru (cm)	Mitotický index (mitózy/50HPF)	Riziko metastazování (%)	Riziko dle CAP
≤2	≤5	0	Žádné
	>5	0	Žádné
>2 až ≤5	≤5	1,9	Velmi nízké 1,9 %
	>5	16	Střední 16 %
>5 až ≤10	≤5	3,6	Nízké 3,6 %
	>5	55	Vysoké 55 %
>10	≤5	12	Střední 12 %
	>5	86	Vysoké 86 %

Tab.2 „Non-gastric“ GIST (tenké střevo, kolorektální). Pro další anatomické lokality (jícen, mesenterium, peritoneum, a jiné) lze aplikovat stanovení kritérií rizika pro jejunum/ileum

Velikost nádoru (cm)	Mitotický index (mitózy/50HPF)	Riziko metastazování (%)	Riziko dle CAP
≤2	≤5	0	Žádné
	>5	50–54	Vysoké 54 %
>2 až ≤5	≤5	1,9–8,5	Nízké 4,3–8,5 %
	>5	50–73	Vysoké 50–73 %
>5 až ≤10	≤5	24	Střední 24 %
	>5	85	Vysoké 85 %
>10	≤5	34–57	Vysoké 34–57 %
	>5	71–90	Vysoké 71–90 %

Adjuvantní léčba GIST

Pacienti s nízkým a velmi nízkým rizikem recidivy by neměli podstoupit adjuvantní léčbu imatinibem. Mutační analýza je nutná k predikci sensitivity na cílenou léčbu a prognózy.

Imatinib je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s významným rizikem recidivy po R0 či R1 resekci KIT (CD117) pozitivního GIST nádoru, kteří vykazují ECOG performance status 0–2. Terapie je indikována po dobu 36 měsíců. Pacienti s *PDGFRA* D842V-mutovaným GIST by neměli podstoupit adjuvantní léčbu. V případě mutace *PDGFRA* D842V lze zvážit neoadjuvantní léčbu **avapritinibem**.

Pacienti s GIST v rámci **NF1** a **negativní expresí SDH** by neměli podstoupit adjuvantní léčbu. Pacienti s *BRAF* mutací a *NTRK* pozitivním nádorem by neměli podstoupit adjuvantní léčbu.

Léčba pokročilého/metastatického onemocnění

K léčbě inoperabilního nebo metastatického onemocnění se používá cílená léčba (imatinib, sunitinib, regorafenib, **ripretinib**, **avapritinib**). Testování alternativních mutací je vhodné u nádorů s wt *KIT* a wt *PDGFRA*. Zahrnuje stanovení SDHB deficiencie u GIST žaludku a vyšetření SDH mutace u SDHB-deficientních nádorů. NGS testování (*BRAF*, *NF1*, *NTRK*, *FGFR* fúze) umožní stanovení potenciální cílené terapie po selhání standardní léčby.

SDH-deficientní nádory mají nízkou senzitivitu na léčbu imatinibem, profitují spíše z léčby sunitinibem nebo regorafenibem. Genetické testování je nutné u všech pacientů s SDH-deficientním GIST a GIST s mutací *NF1*. GIST s pozitivitou *NTRK* je citlivý na léčbu *NTRK* inhibitory (**larotrectinib**, **entrectinib**). V léčbě GIST s *BRAF* mutací lze zvážit **BRAF inhibitory (včetně kombinace BRAF-MEK inhibitorů)**.

I. Imatinib je indikován:

- k léčbě pacientů s lokálně pokročilým, inoperabilním/metastatickým GIST s pozitivním Kit (CD 117) a mutací *KIT/PDGFRA*. Není indikován u GIST s mutací *PDGFRA* exonu 18 D842. Standardní dávka imatinibu je 400 mg denně. V případě mutace *KIT* exonu 9 lze zvážit dávku imatinibu 800 mg denně.
- 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,
- v případě progresu na dávce imatinib 400 mg lze eskalovat dávku na 800 mg denně (s výjimkou přítomnosti mutací necitlivých na imatinib)
- **rechallenge s imatinibem** (u předléčených indikovaných pacientů).

II. Sunitinib je indikován:

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

III. Regorafenib je indikován:

- k léčbě pacientů s GIST po selhání léčby imatinibem a sunitinibem pro neúčinnost nebo intoleranci.

IV. Ripretinib (Qinlock)

Přípravek ripretinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým GIST, kteří byli dříve léčeni třemi nebo více inhibitory tyrozinkináz, včetně imatinibu. Účinná látka ripretinib je novým inhibitorem tyrosinkinázy receptoru protoonkogenu *KIT* a kinázy *PDGFRA* a jiných kináz jako jsou *PDGFRB*, *TIE2*, *VEGFR2* a *BRAF*. Účinnost byla prokázána ve studii fáze III INVICTUS o 129 pacientech, kteří byli již dříve léčeni alespoň 3 dalšími protinádorovými přípravky nebo je netolerovali. Pacienti léčení tímto přípravkem dosahovali výrazně delší doby přežití bez progresu onemocnění i celkového přežití oproti pacientům v placebovém rameni.

V. Avapritinib (Ayvakyt)

Přípravek avapritinib je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím GIST s přítomností mutace v genech receptoru pro destičkový růstový faktor alfa (*PDGFRA*) D842V.

Doporučená léčebná schémata

	dávka (mg/den)	způsob podání	den	opakování cyklu
imatinib	400	p.o.	kontinuálně do progresu onemocnění	à 6 týdnů
imatinib	800	p.o.	kontinuálně do progresu onemocnění	
sunitinib	50	p.o.	1.–28.	
sunitinib	37,5	p.o.	kontinuálně do progresu onemocnění	à 4 týdny
regorafenib	160	p.o.	1.–21.	
ripretinib	150	p.o.	kontinuálně do progresu onemocnění	
avapritinib	300	p.o.	kontinuálně do progresu onemocnění	

Follow-up

Optimální follow-up není známý. High-risk pacienti relabují často do 1–3 roků po ukončení adjuvantní léčby. Low-risk pacienti mají někdy relaps později. Pro high-risk pacienti lze zvážit CT nebo MRI každých 3–6 měsíců po dobu 3 let po dobu adjuvantní léčby, po ukončení adjuvantní léčby každé 3 měsíce po dobu 2 let. Poté každých 6 měsíců po dobu 5 let po ukončení adjuvantní terapie a dalších 5 let ročně. Pro low-risk pacienti lze zvážit CT nebo MRI každých 6–12 měsíců po dobu 5 let u selektovaných pacientů. Pacienti s velmi nízkým rizikem recidivy pravděpodobně nevyžadují rutinní follow-up, riziko recidivy ovšem není nulové.

Literatura:

1. Miettinen M, Lakota J. *Semin. Dian Pathol* 2006; 23 (2): 70-83
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. 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.
4. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 942–949.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, GISTs v 1.2023, www.nccn.org.
10. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):923-934.
11. P G Casali1, J Y Blay2, N Abecassis et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Sep 14;S0923-7534(21)04480-X.
12. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):935- 946.

10. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOSTI (C40-41)

Léčba primárních kostních nádorů je vedena vždy na základě rozhodnutí multioborového týmu (MDT, 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. 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). Léčba chordomu, obrovskobuněčného kostního nádoru či adamantinomu je nad rámec kapitoly.

Volba léčebné strategie závisí na lokalizaci a rozsahu primárního nádoru, operabilitě, histologickém subtypu, přítomnosti vzdálených metastáz, celkovém stavu pacienta, přítomnosti komorbidit, věku a preferencích pacienta. **Základní modalitou je léčba chirurgická**, doplněná léčbou systémovou dle histologie. Radioterapie má postavení metody doplňkové. V případě relapsu je prioritou dosažení chirurgické remise.

10.1 Konvenční osteosarkom

- neoadjuvantní chemoterapie – HD methotrexát, cisplatina, doxorubicin (MAP, „EURAMOS1“), při riziku podání MTX (věk, interkurence) pouze kombinace AP, AP-I, restaging, chirurgický výkon a
- adjuvantní chemoterapie – MAP ± mifamurtid*,
- pacienti vyššího věku mohou profitovat z primární chirurgického výkonu s následnou adjuvantní chemoterapií.

2. linie – není jasně definována, individuální přístup dle předléčení, EFS, PS, lokalizace a počtu metastáz (ifosfamid/etoposid, cyklofosfamid/etoposid, cyklofosfamid/topotekan, gemcitabin, gemcitabin/docetaxel, sorafenib, regorafenib, cabozantinib, HD ifosfamid, ifosfamid/karboplatina/± etoposid, bisfosfonáty, samarium).

EURAMOS, MAP:

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

10.2 High grade vřetenobuněčné/nediferencované pleiomorfnní kostní sarkomy)

- neoadjuvantní chemoterapie – dle MDT – doxorubicin/cisplatina,
- adjuvantní chemoterapie možná – doxorubicin/cisplatina,
- paliativní chemoterapie – obecně režimy pro osteogenní sarkom.

10.3 Chondrosarkom

- adjuvantní chemoterapii kombinovanou na bázi antracyklinu lze zvážit (není standard) u dediferencovaného typu chondrosarkomu, neoadjuvantní/adjuvantní u mesenchymálního typu chondrosarkomu, v ostatních případech není indikována,
- paliativní chemoterapie při klinickém stadiu IV je možná (doxorubicin, cisplatina, ifosfamid, gemcitabin/docetaxel, pazopanib, inhibitor IDH1 dle NGS).

10.4 Nádory skupiny Ewingova sarkomu (i mimokostní)

- indukční chemoterapie – režim VDC-IE a 2 týdny (protokol Euro Ewing 2012), restaging, lokální léčba a
 - konsolidační chemoterapie – režim IE/VC a 2 týdny, RT pouze v indikovaných případech, HD chemoterapie busulfan/melfalan nebo treosulfan/melfalan s auto PBSC pouze v indikovaných případech a to jako konsolidace CR u high risk, M0, poor responderů.
2. linie – individuální přístup: **topotekan**/cyklofosfamid, HD ifosfamid, karboplatina/etoposid (případně: **docetaxel/gemcitabin**, **irinotekan/temozolomid**, **cabozantinib**), bisfosfonáty.

EURO EWING 2012:

režim	dávka (mg/m ²)	den podání	opakování cyklu
VDC-IE bw			
VDC			
vinkristin	2 (max. dávka 2 mg/podání)	1.	
doxorubicin	37,5	1.–2. (75 mg/m ² /cyklus)	
cyklofosfamid	1200+mesna	1.	+ G-CSF à 14 dnů
IE			
ifosfamid	1800 + mesna	1.–5. (9 g/m ² /cyklus)	
etoposid	100	1.–5. (500 mg/m ² /cyklus)	+ G-CSF à 14 dnů

VC v rámci konsolidace = VDC bez doxorubicinu

10.4.1 Kulatobuněčné (Ewing like) sarkomy

U raritní podskupiny kulatobuněčných sarkomů (s EWSR1-non ETS fuzí, CIC-DUX, BCOR rearanž...) v současné době neexistuje jednoznačné doporučení, zda tyto nádory léčit jako Ewingův sarkom či jako HG sarkomy měkkých tkání jako takové.

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

Tomuto přípravku byl přiznán statut „orphan drug“. MEPACT je indikován dle SPC 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.

Červeně jsou označeny léky, které nemají k 1. 3. 2024 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění pro léčbu kostních sarkomů. (vyjma úhrady některých z nich na základě Dohody mezi ČOS a pouze ZP 111). Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

Sledování po léčbě: je doporučeno individualizovat v závislosti na míře rizika relapsu v korelaci s histologickým subtypem, charakterem a efektem 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).

Literatura:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bone Cancer, V 1/2024, www.nccn.org.
2. Strauss S J, Frezza A M, Abecassis N et al.: Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERNPaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Sep 1;S0923-7534(21)04280-0. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1995.
3. Ferrari S, Bielack SS, Smeland S et al. EURO-B.O.S.S.: a European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: outcome in primary high-grade osteosarcoma. *Tumori* 2018; 104: 30–36.
4. Piperno-Neumann S, Ray-Coquard I, Occean BV et al. Results of API-AI based regimen in osteosarcoma adult patients included in the French OS2006/Sarcome-09 study. *Int J Cancer*. 2020; 146 (2): 413–423.
5. Longhi A, Bielack SS, Grimer R et al. Extraskelatal osteosarcoma: A European Musculoskeletal Oncology Society study on 266 patients. *Eur J Cancer*. 2017; 74: 9–16.
6. Chow W, Frankel P, Ruel C, et al. Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with surgically unresectable or metastatic chondrosarcoma. *Cancer*. 2020 Jan 1;126(1):105–111
7. Tap WD, Villalobos VM, Cote GM, et al. Phase I study of the mutant IDH1 inhibitor ivosidenib: safety and clinical activity in patients with advanced chondrosarcoma. *J Clin Oncol* 2020;38:1693–1701.
8. Brennan B, Kirton L, Marec-Bérard P et al.: Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Oct 29;400(10362):1513–1521.
9. McCabe MG, Kirton L, Khan M, et al. Results of the second interim assessment of rEECur, an international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma (RR-ES). *J Clin Oncol*. 2020, 38, 15_suppl, 11502–11502.
10. Italiano A, Mir O, Mathoulin-Pelissier S, et al. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):446–455.
11. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353–1365
12. Atta S, Bolejack V, Ganjoo K et al. A Phase II trial of regorafenib in patients with advanced Ewing sarcoma and related tumors of soft tissue and bone: SARC024 trial results. *Cancer Med* 2023, 12, 1532–1539.
13. Locquet, MA., Brahmi, M., Blay, JY. et al. Radiotherapy in bone sarcoma: the quest for better treatment option. *BMC Cancer* 23, 742 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11232-3>.

11. ZHOUBNÉ NOVOTVARY KŮŽE (C43-44)

11.1 Zhoubný melanom kůže (C43)

11.1.1 Chirurgická léčba primárního melanomu

Základní léčebnou metodou je chirurgická excize podezřelé léze, která probíhá ve dvou dobách. První excize se provede s tenkým lemlem 1–3 mm zdravé kůže. Rozsah druhé, již radikální excize, je při potvrzení maligního melanomu určen hloubkou invaze dle Breslowa. U melanomu in situ je doporučován celkový rozsah chirurgického bezpečnostního lemu 0,5 cm, při melanomu s Breslow do 2 mm má být provedena excize s lemlem 1 cm zdravé kůže (pT1 a pT2), při melanomu s Breslow nad 2 mm se doporučuje excize s lemlem 2 cm (pT3 a pT4). U akrolentiginózního melanomu prstu se po histologické verifikaci provádí amputace v sousední falanx. Samozřejmě se setkáváme s případy, kdy není rozsah výkonu kvůli lokalizaci melanomu proveditelný a vyžaduje individuální přístup.

U melanomů s Breslow < 0,8 mm s ulcerací nebo s Breslow 0,8–1,0 mm s/bez ulcerace (pT1b) by se měla zvážit v rámci druhé radikalizující operace i biopsie sentinelové lymfatické uzliny (SLNB) k vyloučení mikroskopické regionální diseminace. U melanomu s Breslow nad 1,0 mm by měla být SLNB prováděna automaticky. Výjimkou může být vyšší věk (nad 80 let), četné komorbidity, ECOG PS 2. Disekce regionální uzlinové oblasti se při mikroskopickém postižení sentinelové uzliny dnes téměř neprovádí, zvyšuje morbiditu a nemá vliv na délku celkového přežití (studie 3. fáze MSLT II a DeCOG-SLT). Individuálně ji lze zvážit u vysoce rizikových pacientů s cílem zvýšit lokální kontrolu onemocnění (např. extrakapsulární šíření, postižení více uzlin). Naopak v případě makroskopického postižení regionálních uzlin (hmatné nebo patologické uzliny na zobrazovací metodě) je uzlinová disekce stále standardním léčebným postupem. Chirurgická léčba má být dále zvážena při řešení lokoregionálních relapsů a individuálně posouzena u vzdáleného oligometastatického onemocnění. U pacientů, u nichž je radikální chirurgický výkon kontraindikován nebo není pro lokalizaci možný (např. větší plochá ložiska melanomu v obličeji), lze zvážit kurativní radioterapii. Radioterapii lze podat také adjuvantně u pacientů s vyšším rizikem regionálního relapsu po disekci postižených uzlin (např. při extrakapsulární invazi). Tato indikace je ale vysoce individuální, zvláště v době účinné systémové léčby.

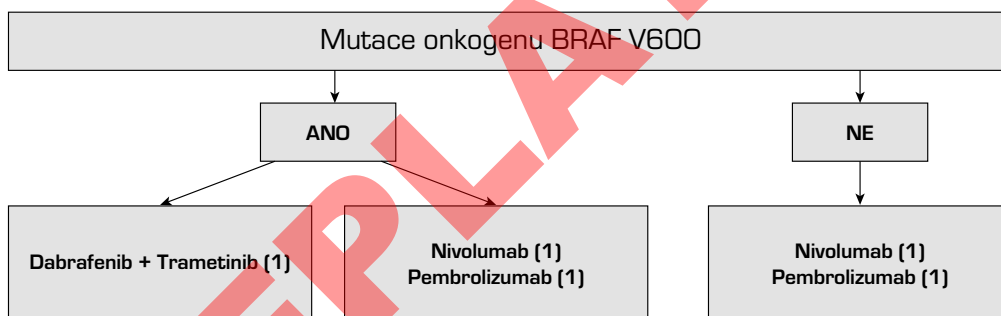
11.1.2 Adjuvantní systémová léčba

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 s mutací onkogenu BRAF V600 registraci kombinace **dabrafenib + trametinib** (1). U moderní imunoterapie mají registraci v adjuvantní léčbě anti-PD-1 protilátky **nivolumab** (1) a **pembrolizumab** (1). Kombinace dabrafenib + trametinib je indikována k adjuvantní léčbě u pacientů po kompletní resekci u III. stadia, pembrolizumab po kompletní resekci u stadia IIB, IIC a III, nivolumab po kompletní resekci u stadia IIB, IIC, III a IV. Délka trvání adjuvantní léčby je maximálně 12 měsíců. U pacientů stadia IIIA dle AJCC-8 s velikostí mikrometastázy v sentinelové uzlině do 1 mm lze doporučit pouze dispenzarizaci. Riziko relapsu onemocnění je u této skupiny menší než u stadia IIB a IIC. Optimální léčba relapsu v případě selhání adjuvantní léčby je předmětem studií. Významnou roli při rozhodování hraje časová souvislost mezi vznikem relapsu a adjuvantní léčbou, viz algoritmus níže. 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.

Příklady léčebných adjuvantních schémat

	dávka mg	den aplikace	opakování cyklu
nivolumab (stadium IIB, IIC, III a IV – po resekci vzdálených metastáz)			
nivolumab	240 mg i.v. inf.	1.	à 2 týdny, max. 12 měsíců
nebo			
nivolumab	480 mg i.v. inf.	1.	à 4 týdny, max. 12 měsíců
pembrolizumab (stadium IIB, IIC a III)			
pembrolizumab	200 mg i.v. inf.	1.	à 3 týdny, max. 12 měsíců
nebo			
pembrolizumab	400 mg i.v. inf.	1.	à 6 týdnů, max. 12 měsíců
dabrafenib + trametinib (stadium III)			
dabrafenib	150 mg p.o.	2× denně	denně, max. 12 měsíců
trametinib	2 mg p.o.	1× denně	denně, max. 12 měsíců

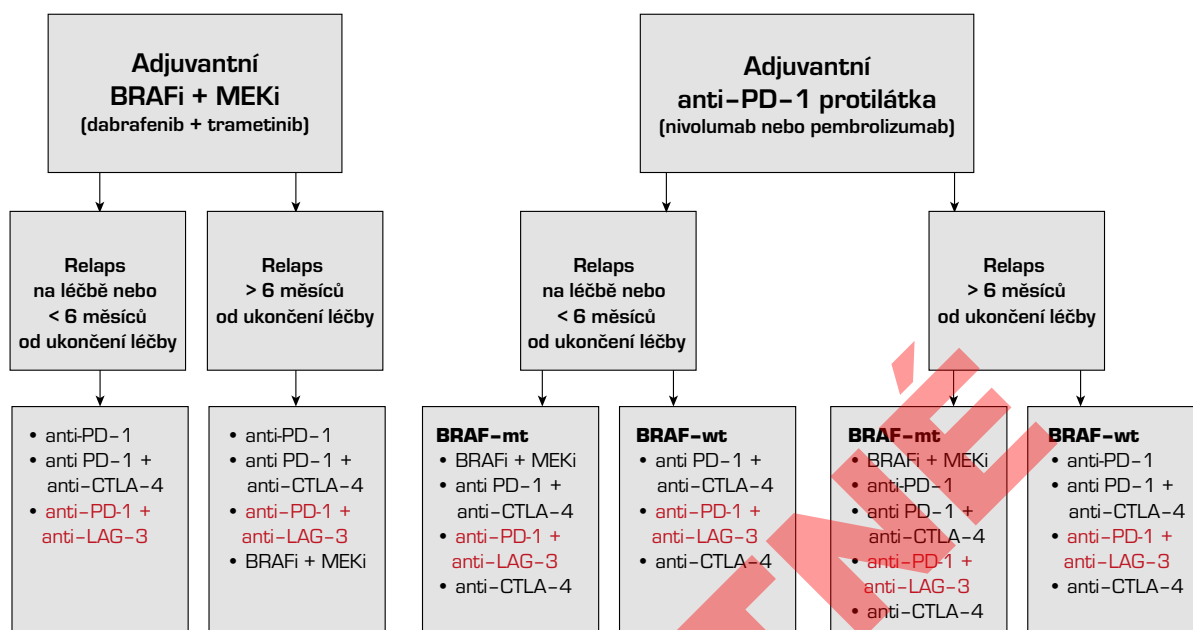
Léčebný algoritmus po kompletní resekci maligního melanomu – adjuvantní léčba



Kombinace dabrafenib + trametinib je indikována jen po resekci stadia III, pembrolizumab po resekci stadia IIB, IIC a III, nivolumab po kompletní resekci stadia IIB, IIC, III a IV.

* Pembrolizumab a nivolumab nemají k 1. 3. 2024 stanovenou úhradu ve stadiu IIB a IIC.

Léčebné možnosti inoperabilního relapsu maligního melanomu po adjuvantní léčbě



BRAFi + MEKi: dabrafenib + trametinib, encorafenib + binimetinib, vemurafenib + cobimetinib
anti-CTLA-4: ipilimumab
anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab
anti-PD-1 + anti-CTLA-4: nivolumab + ipilimumab
anti-PD-1 + anti-LAG-3: nivolumab + relatlimab

11.1.3 Neoadjuvantní léčba

Neoadjuvantní cílená léčba nebo imunoterapie u melanomu není zatím indikována.

11.1.4 Systémová terapie u pokročilého maligního melanomu (inoperabilní stadium III a IV)

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, encorafenib + binimetinib, vemurafenib + cobimetinib) je účinnější než monoterapie s BRAF inhibitory. Účinnost moderní imunoterapie je nezávislá na stavu mutace onkogenu BRAF. Protilátky proti PD-1 receptoru (nivolumab, pembrolizumab) prokázaly vyšší efektivitu a nižší toxicitu ve srovnání s ipilimumabem. Kombinace nivolumab + ipilimumab je účinnější než ipilimumab v monoterapii a podle deskriptivní analýzy má lepší výsledky než samotný nivolumab, je však zatížena vyšší toxicitou. Kombinace nivolumab + relatlimab (anti-LAG-3 protilátka) je účinnější než samotný nivolumab, s jen mírným navýšením toxicity.

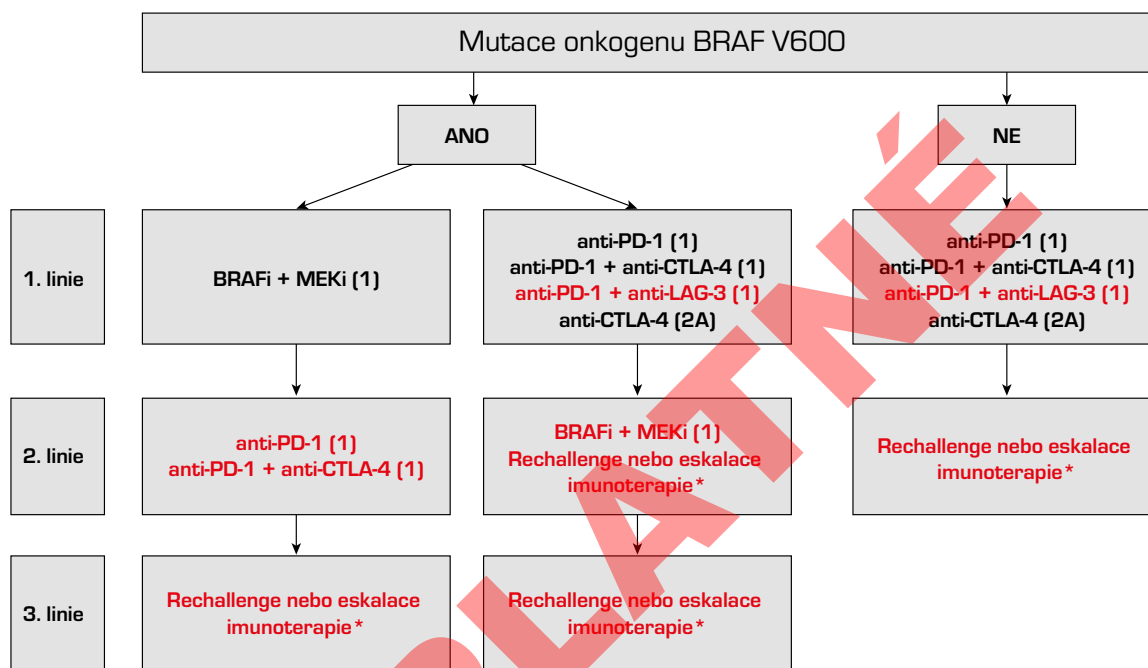
Extrakutánní melanomy patří mezi vzácné diagnózy. Nicméně dostupná data a to především u slizničních melanomů ukazují lepší účinnost moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory ve srovnání s chemoterapií. Proto by imunoterapie měla být zvažována i u těchto nádorů, podobně jako v případě metastatického 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 intraleziózní aplikaci (kožní, podkožní, uzlinové léze) registrován přípravek Imlygic (T-VEC); v ČR však zatím nemá stanovenou úhradu a není toho času dostupný.

ČOS: Stupně evidence a doporučení

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

Léčebný algoritmus pokročilého maligního melanomu (inoperabilní stadium III a IV)



BRAFi + MEKi: dabrafenib + trametinib, encorafenib + binimetinib, vemurafenib + cobimetinib

anti-CTLA-4: ipilimumab

anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab

anti-PD-1 + anti-CTLA-4: nivolumab + ipilimumab

anti-PD-1 + anti-LAG-3: nivolumab + relatlimab

* **Rechallenge imunoterapie:** opakované podání preparátu ze stejné terapeutické třídy, která byla dříve efektivní při léčbě pokročilého onemocnění

* **Eskalace imunoterapie:** podání preparátu ze stejné terapeutické třídy + nový lék s jiným mechanismem účinku (např. kombinace nivolumab + ipilimumab po selhání monoterapie s anti-PD-1 protilátkou)

Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1. 3. 2024 v dané indikaci stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

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

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 progresse
nebo			
nivolumab	480 mg i.v. inf.	1.	à 4 týdny do progresse
pembrolizumab			
pembrolizumab	200 mg i.v. inf.	1.	à 3 týdny do progresse
nebo			
pembrolizumab	400 mg i.v. inf.	1.	à 6 týdnů do progresse
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 progresse max. 52 cyklů
nebo			
nivolumab	480 mg i.v. inf.	1.	à 4 týdny do progresse max. 26 cyklů
nivolumab + relatlimab (fixní kombinace v jedné infuzi)			
nivolumab	480 mg i.v. inf.	1.	à 4 týdny do progresse
relatlimab	160 mg i.v. inf.	1.	à 4 týdny do progresse
dabrafenib + trametinib			
dabrafenib	150 mg p.o.	2× denně	denně do progresse
trametinib	2 mg p.o.	1× denně	denně do progresse
vemurafenib + cobimetinib			
vemurafenib	960 mg p.o.	2× denně	denně do progresse
cobimetinib	60 mg p.o.	1× denně den 1.–21.	à 4 týdny, do progresse
encorafenib + binimetinib			
encorafenib	450 mg p.o.	1× denně	denně do progresse
binimetinib	45 mg p.o.	2× denně	denně do progresse
Dakarbazin (DTIC)			
DTIC	1000	1.	à 3 týdny
CVD			
DDP	20	1.–4.	
VBL	1,5	1.–4.	
DTIC	800	1.	à 3 týdny
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.

11.1.5 Dispenzarizace pacientů po léčbě (follow-up)

Dispenzarizaci provádí onkolog, dermatolog, případně praktický lékař.

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

***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, mitózy, 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, palpce 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. Provádět 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 (minimálně 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 1.2023 a ESMO Clinical Practice Guidelines z roku 2019

Literatura:

1. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):1884–1901. doi: 10.1093/annonc/mdz411. PMID: 31566661.
2. Michielin O, van Akkooi A, Lorigan P, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2020 Nov;31(11):1449–1461. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.005. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32763452.
3. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2020 Nov;31(11):1435–1448. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.004. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32763453.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma: Cutaneous, Version 3.2023
5. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur J Cancer.* 2022 Jul;170:236–255.
6. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2022. *Eur J Cancer.* 2022 Jul;170:256–284.

11.2. Bazocelulární karcinom kůže (C44)

Nízce rizikové a malé nádory

Chirurgické odstranění s bezpečnostním lemem minimálně 2–3 mm.

Dále jsou možné lokální terapie: kryolizace, fotodynamická terapie, aplikace imiquimodu.

Rozsáhlé, ale ještě operabilní bazaliomy

Chirurgické odstranění s bezpečnostním lemem minimálně 5–10 mm, případně Mohsova mikrochirurgie.

Rozsáhlé inoperabilní bazaliomy

Radioterapie, brachyterapie.

Rozsáhlé inoperabilní a pro radioterapii nevhodné bazaliomy

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 přípravkem Erivedge (**vismodegib**). Doporučená dávka je jedna 150 mg tobolka jednou denně, léčba probíhá do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

U pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím bazocelulárním karcinomem (laBCC nebo mBCC), u kterých došlo k progresi nebo k intoleranci inhibitoru signální dráhy Hedgehog (HHI) je indikována imunoterapie s anti-PD-1 protilátkou – přípravek Libtayo (**cemiplimab**). Doporučená dávka přípravku LIBTAYO je 350 mg, podávaná každé 3 týdny formou intravenózní infuze po dobu 30 minut. Léčba může pokračovat až do progresse onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity.

Dispenzarizace u pacientů po léčbě (follow-up)

U pacientů po primární léčbě lokalizovaného onemocnění: klinické kontroly à 6–12 měsíců prvních 5 let, dále 1× ročně. Zobrazovací metody při nejasném nálezu a symptomech.

U pacientů v aktivní léčbě pro pokročilé onemocnění: klinické a zobrazovací metody individuálně.

Literatura

1. Peris K, Fargnoli MC, Kaufmann R, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023. *Eur J Cancer*. 2023 Oct;192:113254. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113254.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Basal Cell Skin Cancer, Version 2.2024.

11.3 Karcinom z Merkelových buněk (C44)

Primární nádor

Chirurgické odstranění s lemem 10–20 mm, možné zvážit vyšetření sentinelové uzliny, v případě její positivity je indikována exenterace příslušné lymfatické oblasti.

Ke zvážení adjuvantní radioterapie oblasti primárního nádoru, případně i regionální lymfatické oblasti při uzlinovém postižení.

Metastazující karcinom z Merkelových buněk

Pro léčbu dospělých pacientů s metastatickým karcinomem z Merkelových buněk je indikován v monoterapii přípravek Bavencio (avelumab). Doporučená dávka přípravku Bavencio v monoterapii je 800 mg podávaných intravenózně v průběhu 60 minut každé 2 týdny. Léčba je hrazena do progresse onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4–8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie a/nebo neakceptovatelné toxicity.

Dispenzarizace u pacientů po léčbě (follow-up)

U pacientů po primární léčbě lokalizovaného onemocnění: klinické kontroly á 3–6 měsíců první 3 roky, poté à 6–12 měsíců po 2 roky, dále 1× ročně. Zobrazovací metody jako u melanomu.

U pacientů v aktivní léčbě pro pokročilé onemocnění: klinické a zobrazovací metody individuálně.

Literatura

1. Gauci ML, Aristei C, Becker JC, et al. *Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2022.* *Eur J Cancer.* 2022 Aug;171:203-231. doi: 10.1016/j.ejca.2022.03.043.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2024.

11.4 Spinocelulární karcinom kůže (C44)

Nízce rizikové a malé squamózní ca (menší než 20 mm s hloubkou menší než 6 mm)

Chirurgické odstranění s bezpečnostním lemem minimálně 4–6 mm.

Lokální terapie pouze u prekanceróz typu aktinické keratozy či Morbus Bowen: krytalizace, fotodynamická terapie, aplikace imiquimodu, aplikace 5-fluorouracilu.

Prognosticky nepříznivé nebo rozsáhlé, ale ještě operabilní squamózní ca (nádory větší než 20 mm, hloubka větší než 6 mm, perineurální šíření, dediferenciace, recidivující nádory, lokalizace na uších, spáncích a rtech)

Chirurgické odstranění s bezpečnostním lemem minimálně 6–10 mm, případně Mohsova mikrochirurgie.

Vyšetření sentinelové uzliny – jednoznačný přínos ale dosud nebyl prokázán.

Rozsáhlé inoperabilní squamózní ca

Radioterapie, brachyterapie.

Lokálně pokročilé inoperabilní a pro radioterapii nevhodné nebo metastazující squamózní karcinomy

U dospělých pacientů s metastazujícím nebo lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem kůže, kteří nejsou vhodní ke kurativní operaci či kurativnímu ozařování je indikován v monoterapii přípravek LIBTAYO (cemiplimab). Doporučená dávka přípravku LIBTAYO je 350 mg, podávaná každé 3 týdny formou intravenózní infuze po dobu 30 minut. Léčba může pokračovat až do progresu onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity.

Dispenzarizace u pacientů po léčbě (follow-up)

U pacientů po primární léčbě lokalizovaného onemocnění: klinické kontroly á 3–6 měsíců první 2 roky, poté á 6–12 měsíců po 3 roky, dále 1× ročně. Zobrazovací metody při nejasném nálezu a symptomech.

U pacientů v aktivní léčbě pro pokročilé onemocnění: klinické a zobrazovací metody individuálně.

Literatura

1. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. *European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma. Part 1: Diagnostics and prevention-Update 2023.* *Eur J Cancer.* 2023 Nov;193:113251. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113251.
2. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. *European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment-Update 2023.* *Eur J Cancer.* 2023 Nov;193:113252. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113252.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Squamous Cell Skin Cancer, Version 1.2024.

Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1. 3. 2024 v dané indikaci stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

12. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PRSU (C50)

12.1. Obecná doporučení před zahájením systémové terapie

Neoadjuvantní a adjuvantní terapie

Před zahájením terapie by měl být další postup diskutován v rámci multidisciplinárního týmu. Rozhodnutí o konkrétním léčebném postupu je založeno na podtypu karcinomu prsu, rozsahu onemocnění, předpokládané citlivosti k léčbě, benefitu terapie, možných rizicích s léčbou spojených, celkovém stavu pacienta, komorbiditách a preferencích pacienta. Obecná léčebná doporučení jsou uvedena v **Tab. 1**.

Adjuvantní léčba by měla být zahájena do 3–6 týdnů od provedení operačního výkonu, u triple negativního karcinomu prsu (TNBC) do 4 týdnů. Hormonální léčba (HT) by měla být použita u všech pacientek s expresí hormonálních receptorů (HR).

Indikace podání chemoterapie (CHT) u lumenálních B HER2 negativních karcinomů je individuální, vychází z rozsahu onemocnění, jeho biologického chování a rizika relapsu. V indikovaných případech lze použít genomické testy k upřesnění prognózy onemocnění a predikci benefitu systémové terapie. Adjuvantní HT je součástí léčby všech pacientek s lumenálním HER2 negativním karcinomem, pokud není jednoznačný důvod k jejímu vynechání. U vysoce rizikových pacientek je podávána kombinace HT a abemaciclibu, u pacientek s germinální *BRCA1/2* mutací lze v indikovaných případech zařadit léčbu **olaparibem**. Premenopauzální pacientky, u kterých jsou podávána LHRH analoga lze léčit jako postmenopauzální. Pacientky s HER2 pozitivním karcinomem by měly být léčeny kombinací CHT a anti-HER2 terapie.

Pacientky s TNBC by měly být ve většině případů léčeny CHT. V indikovaných případech lze použít kombinaci CHT a imunoterapie. Pacientky s pozitivitou estrogenového (ER) a/nebo progesteronového receptoru (PR) do 10 % by měly být léčeny jako pacientky s TNBC. V případě nádorů ER-/PR+/HER2- by mělo být vyžádáno druhé čtení ke zhodnocení stavu HR. U pacientek s germinální mutací *BRCA1/2* lze v indikovaných případech zařadit léčbu **olaparibem**.

Na přítomnost germinální mutace *BRCA1/2* jakožto prediktivního markeru by měly být testovány všechny pacientky s HER2 negativním karcinomem prsu splňující kritéria pro adjuvantní léčbu olaparibem.

Doporučení léčebných postupů v rámci (neo)adjuvantní terapie u jednotlivých podtypů je shrnuto v **Tab. 7**, na **Obr. 1** a **Obr. 2**.

Gravidní pacientky

Léčba gravidních pacientek a pacientek v laktaci je značně specifická, náleží do onkologických center se zkušeností s touto problematikou. Na základě výsledků klinické studie POSITIVE lze u pacientek s časným HR pozitivním karcinomem prsu akceptovat přerušení adjuvantní HT (optimálně po 2 letech užívání) s cílem těhotenství a po porodu pokračovat v plánované adjuvantní HT.

Prezervace ovariální funkce

Onkologická léčba může mít negativní dopad na fertilitu, s pacientkou by před léčbou měla být tato problematika diskutována. Pacientkám zvažujícím těhotenství po dokončení onkologické léčby lze nabídnout prezervaci ovariální funkce pomocí kryoprezervace embryí nebo oocytů ve spolupráci s IVF centrem, popř. je další možností podání LH-RH analog v průběhu systémové CHT nebo imunoterapie (podle studie POEMS – goserelin 3,6 mg s. c. týden před zahájením CHT, po celou dobu podávání CHT a 2 týdny po ukončení CHT).

Geriatrické pacientky

Léčba této skupiny pacientek se řídí stejnými pravidly jako terapie pacientek mladších. Vhodné je zvažovat i v adjuvanci úvodní redukci dávek CHT s ohledem na sníženou hepatální a renální clearance a dle tolerance v následujících cyklech dávky CHT při dobré toleranci navýšit. Preferovány jsou v adjuvanci kombinační režimy. Při indikaci rozsahu adjuvantní terapie je vhodné zvážit očekávanou délku života s ohledem na interkurence pacientů. Lze využít např. Charlson comorbidity index (CCI). <https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci>

Muži

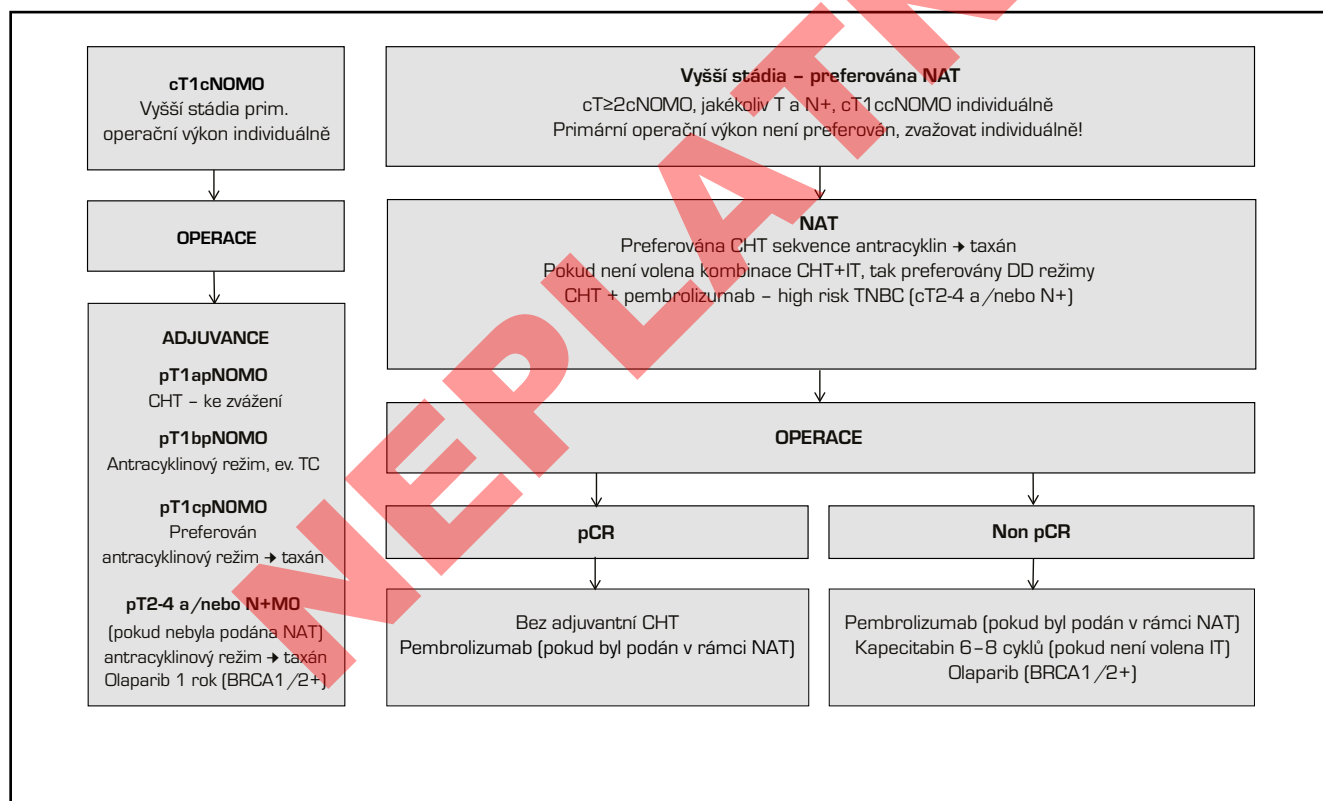
Muži, u kterých byl diagnostikován karcinom prsu, by měli být léčeni dle léčebných doporučení pro karcinom prsu u žen.

Tab. 1: Obecná doporučení pro systémovou léčbu časného karcinomu prsu

Podtyp karcinomu prsu	Léčebná doporučení	Komentář
Luminální A	Ve většině případů pouze adjuvantní HT	CHT zvážit pouze v případě velkého rozsahu postižení (≥ 4 pozitivní LU, T3 a větší rozsah postižení prsu)
Luminální B HER2 negativní	Ve většině případů CHT následovaná HT +/- CDK4/6i, PARPi	Zvážit provedení multigenového testování v indikovaných případech
Luminální B HER2 pozitivní	CHT + anti-HER2 terapie HT	V případě kontraindikace CHT lze zvážit HT + anti-HER2 terapii, ale pro tento postup není dostatek dat
Neluminální HER2 pozitivní	CHT + anti-HER2 terapie	
Triple negativní	CHT, CHT + IT, PARPi	CHT + IT – high risk TNBC PARPi – BRCA1/2 mutace

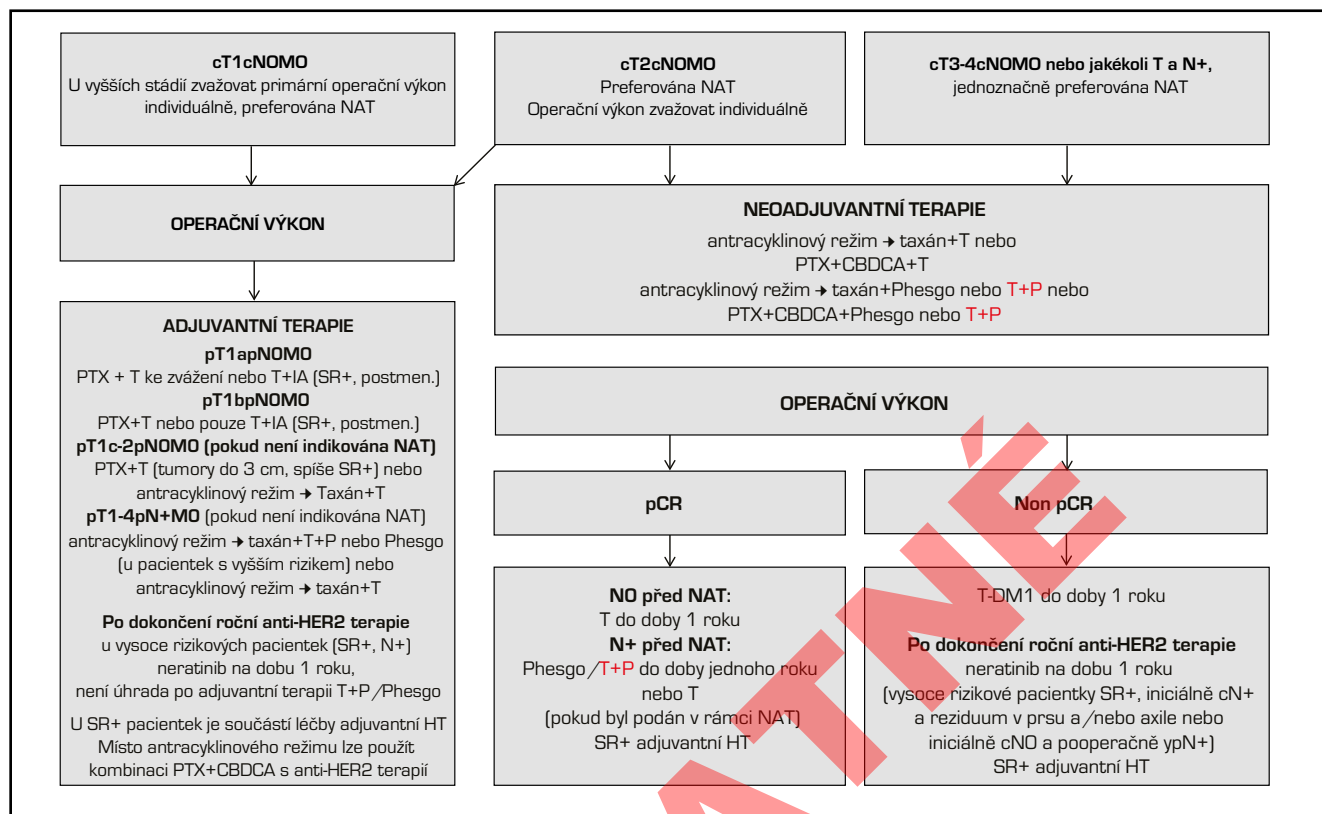
Zkratky: HER2 – human epidermal growth factor receptor 2, CHT – chemoterapie, HT – hormonální terapie, LU – lymfatická uzlina, IT – imunoterapie, PARPi – inhibitor poly(ADP-ribóza)polymerázy, CDK4/6i – inhibitory cyklin dependentní kinázy 4 a 6

Obr. 1: Terapie triple negativního karcinomu prsu



Zkratky: TNBC – triple negativní karcinom prsu, TC – docetaxel+cyklofosfamid, DD – dávkově denzní, pCR – patologická kompletní remise, CHT – chemoterapie, NAT – neoadjuvantní terapie, IT – imunoterapie

Obr. 2: Terapie HER2 pozitivního karcinomu prsu



Zkratky: T – trastuzumab, IA – inhibitor aromatázy, PTX – paklitaxel, CBDCA – karboplatina, SR - steroidní receptory, P – pertuzumab, N+ - uzlinové postižení, HT – hormonální terapie, pCR – patologická kompletní remise, NAT – neoadjuvantní terapie, postmen. – postmenopauzální stav

12.2 Neoadjuvantní a adjuvantní systémová terapie

12.2.1 Neoadjuvantní systémová terapie

Neoadjuvantní terapie je vhodná u pacientek, u kterých lze očekávat odpověď na CHT/cílenou terapii/imunoterapii (nádory s nízkými nebo negativními HR, s vysokým gradem, karcinomy s vysokým Ki-67, HER2+, TNBC). Dále je neoadjuvantní terapie volena u pacientek s lokálně pokročilým inoperabilním onemocněním, u pacientek s inflamatorním karcinomem prsu a u pacientek, u kterých lze v případě regrese postižení provést prs zachovný výkon a/nebo menší operační výkon v axile (cílená axilární disekce).

Podání neoadjuvantní terapie umožní:

- provedení parciálního operačního výkonu,
- dosažení operability původně inoperabilního nálezu,
- získání důležitých prognostických informací dle efektivity neoadjuvantní léčby,
- poskytnutí času pro genetické testování,
- možné naplánování rekonstrukční operace,
- redukce rozsahu operačního výkonu v axile (při původní N+ při regresi nálezu provedení pouze cílené axilární disekce místo disekce axily),
- v případě TNBC a HER2 pozitivního karcinomu je dosažení patologické kompletní remise (pCR) po neoadjuvantní terapii signifikantně spojeno s lepší prognózou onemocnění (nižší četnost relapsů onemocnění a lepší celkové přežívání pacientek).

Před zahájením neoadjuvantní terapie je, v případě plánovaného prs zachovného výkonu nebo cílené axilární disekce, nutné zavedení klipu do nádoru v prsu a do bioptované axilární uzliny. Preferováno je podání dose-dense režimů. U většiny pacientek je volena sekvence antracyklinového režimu a následně taxánu. U pacientek s kontraindikací antracyklinu lze volit kombinaci taxánu a cyklofosfamidu, u pacientek s TNBC je možná i kombinace paklitaxelu s karboplatinou. Doporučuje se podat nejméně 6 cyklů CHT v rozmezí 4 až 6 měsíců. Veškerá plánovaná CHT by měla být podána před operací. U high-risk pacientek s TNBC (cT2-4 a/nebo N+) je v rámci neoadjuvantní terapie indikováno podání kombinace CHT a imunoterapie dle výsledků studie KEYNOTE-522. Tato léčba zvyšuje pravděpodobnost dosažení pCR a zlepšuje dlouhodobé parametry léčebné odpovědi (EFS). U pacientek s HER2 pozitivním karcinomem je standardem kombinace CHT a duální anti-HER2 terapie. Neoadjuvantní HT lze zvažovat u pacientek, u kterých není indikována neoadjuvantní ani adjuvantní CHT, a u kterých lze očekávat odpověď na HT (nádory s pozitivními HR, s nízkým gradem, s nízkým proliferčním indexem Ki67). U premenopauzálních pacientek je preferována kombinace ovariální suprese (OFS)+IA, u postmenopauzálních pacientek terapie inhibitory aromatázy (IA). Doporučená doba podávání je 6–8 měsíců. Neoadjuvantní režimy jsou uvedeny v **Tab. 2**.

Tab. 2: Neoadjuvantní terapeutické režimy

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/docetaxel (NSABP B - 27)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny 4× následně à 3 týdny 4× podat celkem 4×
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
docetaxel	100	inf. 1 hod.	1.	
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.	à 3 týdny, 4× následně týdně 12×
CFA	600	i.v.	1.	
paklitaxel weekly	80	i.v.		
Dose dense AC/paklitaxel (Citron)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 2 týdny 4× následně à 2 týdny 4× podat celkem 4 série
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
paklitaxel	175	i.v.	1.	
filgrastim nebo pegfilgrastim	5 µ/kg 6 mg	s. c. s. c.	3.–10. 2.	
Možná je varianta podání paklitaxelu weekly v dávce 80 mg/m ² 12×.				
DDP				
cisplatina	75	i.v.	1.	à 3 týdny podat celkem 3–4×
CBDCA/paklitaxel				
karboplatina	AUC6	i.v.	1.	à 3 týdny podat celkem 3–4×
paklitaxel	80	i.v.	1., 8., 15.	
CBDCA/paklitaxel				
karboplatina	AUC1,5–2	i.v.	1.	týdně 12×
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12×
EC				
epirubicin	100	i.v.	1.	à 3 týdny podat celkem 3–4×
cyklofosfamid	830	i.v.	1.	

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Pembrolizumab+CHT (KEYNOTE-522)				
pembrolizumab	200 mg total dose	i.v.	1.	à 3 týdny po dobu neoadjuvance
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12x, cykly 1–4
karboplatina	AUC1,5	i.v.	1.	týdně 12x, cykly 1–4
nebo				
karboplatina	AUC5	i.v.	1.	à 3 týdny, cykly 1–4
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny, cykly 5–8
nebo				
epirubicin	90	i.v.	1.	à 3 týdny, cykly 5–8
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny, cykly 5–8
Režimy s trastuzumabem:				
	dávka (mg/m ²)	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 3x následně
paklitaxel	225	inf. 3 hod.	1.	à 3 týdny 4x
CMF				
cyklofosfamid	600	i.v.	1., 8.	
metotrexát	40	i.v.	1., 8.	
5-fluorouracil	600	i.v.	1., 8.	à 4 týdny, podat 3x
<i>Současné s CHT trastuzumab ve 3 týdenním podání v i. v. nebo s.c. formě.</i>				
AC/paklitaxel +H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4x následně
paklitaxel	80	i.v. inf. 1 hod.	1.	týdně 12x
<i>Současné s CHT trastuzumab ve 3 týdenním podání v i. v. nebo s.c. formě.</i>				
AC/docetaxel + H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4x
následně				
docetaxel	100	i.v. inf. 1 hod.	1.	à 3 týdny 4x
<i>Trastuzumab týdně nebo à 3 týdny v i.v. nebo s.c. formě.</i>				
AC/paklitaxel + H+P				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4x následně
pertuzumab	840 mg	i.v.	1.	à 3 týdny
	následně 420 mg	i.v.		
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. nebo s. c.	1.	à 3 týdny
	následně 6 mg/kg	i.v.		
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12 týdnů

Režimy s trastuzumabem:

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/docetaxel + H + P				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
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.	à 3 týdny 4×
**Při dobré toleranci podat docetaxel v dalším cyklu v dávce 100 mg/m²				
Paklitaxel/CBDCA + H + P/Phesgo (TRAIN-2)				
<i>Pozn. Phesgo má v neoadjuvanci úhradu, pertuzumab a trastuzumab i.v. nemá</i>				
paklitaxel	80	i.v.	1., 8.	à 3 týdny 9×
CBDCA	AUC6	i.v.	1	à 3 týdny 9×
nebo				
CBDCA	AUC3	i.v.	1., 8.	à 3 týdny 9×
trastuzumab	8 mg/kg			
	následně 6 mg/kg	i.v.	1.	à 3 týdny 9×
pertuzumab	840 mg			
	následně 420mg	i.v.	1.	à 3 týdny 9×
nebo				
Phesgo				
první dávka	600/1200 mg	s. c.	1.	
další dávky	600/600 mg	s. c.	1.	à 3 týdny
AC/Paklitaxel + fixní kombinace trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
paklitaxel	80	i.v.	1.	následně
trastuzumab +				týdně 12×
pertuzumab (Phesgo)				
první dávka	600/1200 mg	s. c.	1.	
další dávky	600/600 mg	s. c.	1.	à 3 týdny
AC/docetaxel + fixní kombinace trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
docetaxel	75	i.v.	1.	následně
trastuzumab +				à 3 týdny 4×
pertuzumab (Phesgo)				
první dávka	600/1200 mg	s. c.	1.	
další dávky	600/600 mg	s. c.	1.	à 3 týdny

12.2.2 Adjuvantní systémová terapie

12.2.2.1 Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní CHT dle závěrů ze St. Gallen 2023 by měla být zvažována u TNBC, HER2 pozitivních nádorů a u nádorů luminálního typu, které jsou specifikovány níže. Adjuvantní terapie by zpravidla měla být zahájena do 3–6 týdnů po operačním výkonu, u TNBC do 4 týdnů.

A – u luminálního A podtypu karcinomu prsu je CHT doporučována při postižení 4 a více axilárních lymfatických uzlin a u nádorů prsu velikosti T3 a více.

B – u nádorů luminálních B HER2 negativních není podání CHT nezbytné u všech pacientek. Indikace CHT vychází z rozsahu postižení v prsu a ev. axile a biologického chování tumoru (exprese HR, hodnota proliferčního indexu Ki-67, nádorový grade a histologický typ onemocnění). U pacientek s malým rozsahem onemocnění lze podat pouze 4 série CHT. Přidání taxanů by mělo být zvažováno u více extenzivního onemocnění. V případě nejasného benefitu adjuvantní CHT je indikováno došetření pomocí multigenového testu (MammaPrint/Blueprint nebo Oncotype DX), aby nedošlo k nadlčení pacientek. Vyšetření je indikováno multidisciplinárním týmem v KOC. V případě nemožnosti provedení genomického testování lze použít jako surogátní marker hodnotu proliferčního indexu Ki-67. Pacientky s hodnotou Ki-67 $\leq 5\%$ by neměly být léčeny adjuvantní CHT, pacientky s hodnotou Ki-67 $\geq 30\%$ by měly být adjuvantní CHT léčeny. Jako pomocný nástroj k určení rizika recidivy nemoci a přínosu jednotlivých adjuvantních léčebných modalit (CHT, hormonoterapie) je možné použít kalkulátor rizika, např. Adjuvant Breast Cancer Tool, <https://breast.predict.nhs.uk/tool>. Multigenové testy jsou v ČR hrazeny při splnění podmínek uvedených v Tab. 3. Indikace konkrétního postupu v rámci adjuvantní terapie dle výsledku multigenového testování je znázorněna v Tab. 4 a Tab. 5.

Tab. 3: Indikační kritéria pro genomické testy MammaPrint/Blueprint a Oncotype DX

Specifikace vhodných ER+/HER2- pacientek s časným karcinomem prsu indikovaných k vyšetření

Grade	Velikost nádoru	Stav lymfatických uzlin
Grade 1	3–5 cm	pN0
	2–5 cm	pN (1–3 pozitivní uzliny)
Grade 2	1–5 cm	pN0
	0–5 cm	pN (1–3 pozitivní uzliny)
Grade 3	0–3 cm	pN0

Tab. 4: Indikace adjuvantní chemoterapie a hormonální terapie dle výsledku genomického testu Oncotype DX

	RS 0–10 (16 %)		RS 11–25 (67 %)		RS 26–100 (17 %)	
Postmenopauzální						
N+	HT				CHT	
N0	HT				CHT	
Premenopauzální						
N+	CHT (k diskuzi OFS + IA jako alternativa)				CHT	
N0						
Nízké klinické riziko	HT			RS 21	CHT (ev. OFS+IA)	
Vysoké klinické riziko	HT		RS 16	CHT (ev. OFS+IA)		CHT

Zkratky: RS – recurrence score, OFS – suprese ovariální funkce, IA – inhibitor aromatázy, CHT – chemoterapie, HT – hormonální terapie

Upraveno dle: Piccart M Genomic tests for selecting therapy in adjuvant treatment of ER+ Breast Cancer. St Gallen 2021. <https://www.oncoconferences.ch/webcasts-pw/#Session4>

Tab. 5: Indikace adjuvantní chemoterapie a hormonální terapie dle výsledku genomického testu MammaPrint/Blue-Print

		Genomické riziko (dle MammaPrint index a Blueprint subtypů)			
		MP High2 BP ER+ Basal/Luminal B	MP High1 BP Luminal B	MP Low BP Luminal A	MP Ultralow BP Luminal A
Klinické riziko	Vysoké (T2 a/nebo N+)	Velký benefit CHT CHT→HT	Malý benefit CHT Zvážit CHT→HT	>50 let HT	>50 let N+ HT
				40–50 let zvážit CHT nebo OFS+HT	>50 let N- HT 3–5 let
					40–50 let OFS+HT
		MP High BP ER+ Basal	MP High BP Luminal B	MP Low BP Luminal A	MP Ultralow BP Luminal A
	Nízké (T1N0)	Velký benefit CHT CHT→HT	Malý benefit CHT Zvážit CHT→HT	HT	>50 let HT 3–5 let
40–50 let HT					

Zkratky: CHT – chemoterapie, HT – hormonální terapie, OFS – suprese ovariální funkce

C – u triple negativních nádorů by měla být adjuvantní CHT založena na antracyklinech a taxanech. U nádorů nízkého rizika lze zvážit podání pouze antracyklinového režimu (např. AC) nebo TC. U high risk pacientek léčených kombinací CHT + pembrolizumab v rámci neoadjuvantní terapie je indikováno pokračování pembrolizumabem v monoterapii po dobu 27 týdnů (9 cyklů à 3 týdny) bez ohledu na efekt neoadjuvantní terapie. V individuálních případech (toxicita léčby) lze u pacientek s pCR adjuvantní terapii pembrolizumabem nepodat. U pacientek s germinální mutací *BRCA1/2* je možné podat v rámci adjuvantní léčby v indikovaných případech olaparib na dobu 1 roku (pacientky s reziduálním postižením po neoadjuvantní terapii nebo pacientky s $\geq$ pT2N0 nebo pN+ po primárním operačním výkonu a adjuvantní CHT). Adjuvantní CHT lze vynechat u níže rizikových tumorů (sekretorický, adenoidně cystický karcinom). Doporučený léčebný postup u pacientek s TNBC je na **Obr. 1**.

D – v případě HER2 pozitivních tumorů by adjuvantní terapie měla být založena na kombinaci CHT a anti-HER2 terapie. Anti-HER2 terapie je indikována a hrazena pouze u pacientek s HER2 pozitivitou (IHC 3+, IHC 2+ s ověřenou amplifikací dle ISH) na základě vyšetření akreditované laboratoře. Duální anti-HER2 terapie je hrazena u pacientek s uzlinovým postižením po primárním operačním výkonu. Alternativou k i. v. podání duální anti-HER2 terapie je podání této kombinace podkožně. Pacientky s reziduálním postižením po neoadjuvantní terapii by měly být léčeny t-DM1. U rizikových HR+ pacientek s uzlinovým postižením lze po primárním operačním výkonu nebo po neoadjuvantní terapii s reziduálním postižením (v prsu a/nebo uzlině) pokračovat po dokončení adjuvantní anti-HER2 terapie prodlouženou sekvenční terapií neratinibem na dobu 1 roku (není stanovena úhrada po adjuvantní duální anti-HER2 terapii). Standardní délka podávání anti-HER2 terapie je 1 rok, u pacientek s nižším rizikem relapsu, komorbiditami nebo s vyšším rizikem kardiotoxicity lze individuálně zkrátit podávání anti-HER2 terapie na 6 měsíců. Součástí anti-HER2 terapie je pravidelná monitorace kardiálních parametrů. U pacientek s expresí HR je indikována adjuvantní HT – TX, u postmenopauzálních pacientek je preferován IA. U pacientek s pozitivními HR, které jsou léčeny v adjuvanci t-DM1 by měla být adjuvantní HT podávána konkomitantně. Adjuvantní radioterapii lze indikovat buď konkomitantně s t-DM1, nebo sekvenčně – nejdříve adjuvantní radioterapie, po skončení adjuvantní t-DM1.

Doporučený postup terapie u HER2 pozitivních pacientek je na **Obr. 2**.

Obecná doporučení pro adjuvantní chemoterapii

Nejčastěji používanými režimy jsou režimy založené na antracyklinech a taxanech, u selektovaných pacientek lze použít i režim CMF. Použití 4 cyklů AC je považováno za stejně efektivní jako použití 6 cyklů FEC100 u pacientek s N0 postižením (NSABP B36). Použití 4 cyklů AC je považováno za stejně efektivní jako 6 cyklů CMF. Přidání taxanu zvyšuje efektivitu CHT bez ohledu na N status, věk pacientek, velikost tumoru, grade nebo expresi HR. Režim s taxánem bez antracyklinů (4x TC) lze použít jako alternativu režimu 4x AC. CHT se doporučuje podávat 12–24 týdnů s ohledem na individuální riziko pacientky a dle vybraného režimu. V současné době je preferováno podání režimu AC v dose denzním schématu nejenom u TNBC a HER2 pozitivních nádorů, ale i u nádorů lumenálních. V případě podání dose-dense režimu je nutné pacientku zajistit G-CSF.

Nejčastější kombinace cytostatik jsou uvedeny v Tab. 5. Taxany v adjuvantní léčbě je možné podat v následujících kombinacích: AC-T (doxorubicin, cyklofosfamid 4×, paklitaxel 4× à 21 dní, preferovaný paklitaxel weekly 12×), v kombinaci AC-D (ADM, CFA 4×, následně docetaxel 4× vše à 21 dní), TAC (docetaxel, doxorubicin, cyklofosfamid 6×), 4–6× TC (docetaxel, cyklofosfamid), v režimu 4× FEC 100 – paklitaxel weekly 100 mg/m² 8× nebo v režimu – 3× FEC 100 a 3× docetaxel (PACS 01). Benefit adjuvantního podání bisfosfonátů je prokázán u postmenopauzálních pacientek s časným karcinomem prsu klinického stádi II a III, nezávisle na expresi hormonálních receptorů a uzlinového postižení. Terapie bisfosfonáty snižuje riziko relapsu onemocnění a vzniku osteoporózy.

NEPLATNÉ

Tab. 6: Adjuvantní terapeutické režimy pro klinická stadia I-III B HER2 negativní

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
CMF				
cyklofosfamid	600	i.v.	1., 8.	à 4 týdny 6×
metotrexát	40	i.v.	1., 8.	
fluorouracil	600	i.v.	1., 8.	
AC (Fisher)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
FEC				
fluorouracil	500	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 6×
epirubicin	100	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
TC				
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4×
CFA	600	i.v.	1.	
Dose dense AC/paklitaxel (Citron)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 2 týdny podat celkem 4 série à 2 týdny podat celkem 4 série
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
paklitaxel*	175	i.v.	1.	
filgrastim nebo pegfilgrastim	5 µ/kg 6 mg	s. c. s. c.	3.–10. 2.	
* Možná je varianta podání paklitaxelu weekly v dávce 80 mg/m ² 12×				
AC/paklitaxel weekly				
ADM	60	i.v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série následně týdně 12×
CFA	600	i.v.	1.	
paklitaxel weekly	80	i.v.		
TAC (Nabholtz 2002)				
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 6×
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
AC/docetaxel (Minckwitz)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4×
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
docetaxel	100	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4×
FEC/docetaxel (PACS 01)				
fluorouracil	500	i.v.	1.	à 3 týdny × 3 následně
epirubicin	100	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
docetaxel	100	i.v.	1.	à 3 týdny × 3

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

Olaparib (úhrada pouze u TNBC)

olaparib	300	p.o.	2× denně	po dobu 1 roku

Abemaciclib

abemaciclib	150	p.o.	2× denně	po dobu 2 let s HT

Pembrolizumab

pembrolizumab	200 mg total dose	i.v.	1.	à 3 týdny 9×

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/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/paklitaxel + H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny podat 4 série, poté týdně 12×
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
paklitaxel	80	i.v. inf. 1 hod	1.	

Trastuzumab týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.

AC/paklitaxel + H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny podat 4 série, poté celkem 4×
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
paklitaxel	175	i.v. inf. 3 hod	1.	

Trastuzumab týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.

AC/docetaxel + H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny 4× následně à 3 týdny 4×
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
docetaxel	100	i.v. inf. 1 hod	1.	

Trastuzumab týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.

Docetaxel/Karboplatina+H

docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny celkem 6×
karboplatina	AUC6	i.v.	1.	

Trastuzumab týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.

Paklitaxel+H

paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12×

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/paklitaxel+ H + P				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny 4x
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
následně				
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12x
pertuzumab	840	i.v.	D1	
následně	420	i.v.		
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. nebo s.c.	D1	
	následně	6 mg/kg		
AC/docetaxel + H + P				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny 4x
cyklofosfamid	600	i.v.	1	
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.	à 3 týdny 4x
<i>*Při dobré toleranci podat docetaxel v dalším cyklu v dávce 100 mg/m²</i>				
AC/Paklitaxel + fixní kombinace trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny 4x
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
následně				
paklitaxel	80	i.v.	1	týdně 12x
trastuzumab				+
pertuzumab (Phesgo)				
první dávka	600/1200	s. c.	1.	
další dávky	600/600	s. c.	1.	à 3 týdny
AC/docetaxel + fixní kombinace trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny 4x
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
následně				
docetaxel	75	i.v.	1	à 3 týdny 4x
trastuzumab				+
pertuzumab (Phesgo)				
první dávka	600/1200	s. c.	1.	
další dávky	600/600	s. c.	1.	à 3 týdny.
Neratinib				
Neratinib	240 mg	t.d.	p.o.	kontinuálně po dobu jednoho roku
T-DM1				
T-DM1	3,6 mg/kg	i.v.	1.	à 3 týdny

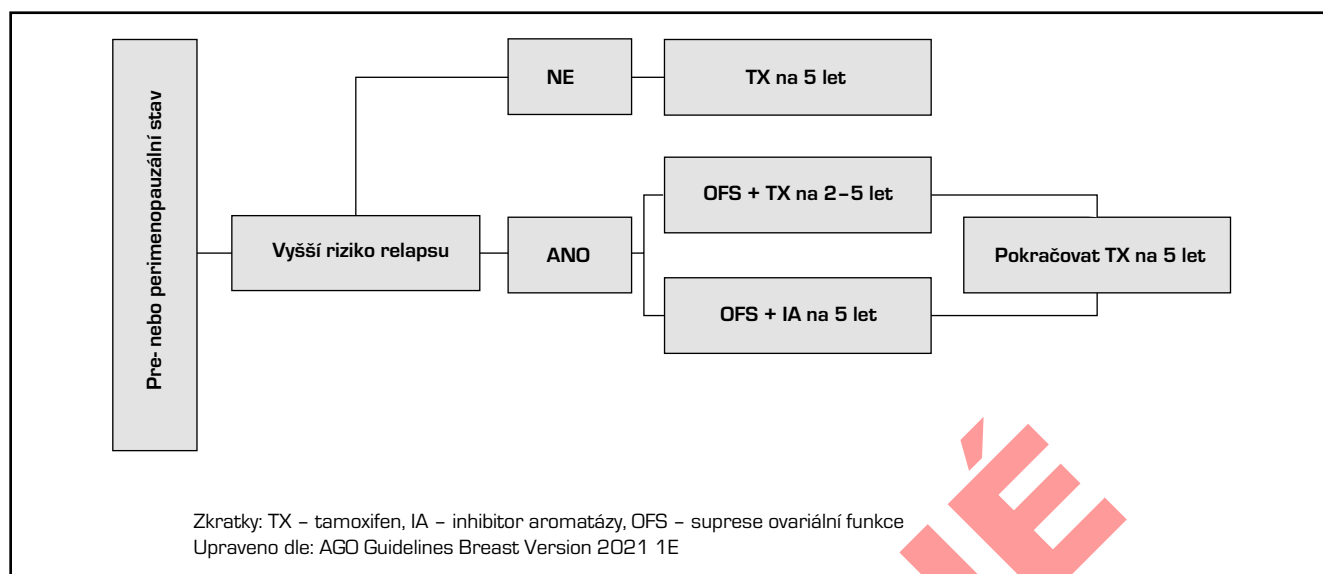
12.2.2.2 Adjuvantní hormonální terapie

Pre- nebo perimenopauzální pacientky by měly být léčeny dle současných doporučení ESMO/ASCO/ a St. Gallen 2023:

Všechny pacientky s pozitivitou HR by měly být léčeny adjuvantní HT. U pacientek s nízkým rizikem relapsu je standardem léčby TX v dávce 20 mg/den po dobu 5 let. V případě vyššího rizika relapsu je indikována OFS v kombinaci s TX (ve studii SOFT zlepšení DFS a OS) nebo IA (absolutní rozdíl v 8 letech u nemocných s vysokým rizikem relapsu >15 % při srovnání s léčbou samotným TX). Největší absolutní benefit z přidání OFS mají pacientky mladší 35 let, a nemocné léčené adjuvantní CHT. Klinicky signifikantní benefit z podání IA vs TX pro celkové přežití mají dle dlouhodobých dat kominované analýzy studií SOFT + TEXT (12letý follow-up) pacientky vysokého klinického rizika (ženy mladší 35 let, s nádory > 2 cm a grade 3 tumory). K identifikaci žen, které budou mít z eskalace léčby prospěch, je možné využít výpočet tzv. **kompozitního rizika** z tradičních prognostických znaků (tj. věk pacientky, velikost nádoru, grade, stav lymfatických uzlin, exprese HR a Ki67) po zadání do kalkulatoru, odečet benefitu OFS resp kombinace OFS + IA proti samotnému TX z grafu je možný zde: <https://rconnect.dfc.harvard.edu/CompositeRiskSTEPP/>.

Premenopauzální pacientky s vyšším rizikem relapsu by měly být léčeny TX až 10 let (benefit v parametru OS u pacientek s uzlinovým postižením). U žen, které se staly během 5 let užívání TX trvale postmenopauzálními, by měl být zvážěn switch na IA (benefit v OS). U pacientek léčených CHT, u kterých dojde k obnově menstruace (během prvního roku až 2 let po CHT), by mělo být zváženo přidání OFS k hormonoterapii. U žen mladších 35 let, jejichž onemocnění nevyžaduje podání adjuvantní CHT, je význam OFS nejasný, ale vzhledem k horší prognóze luminálních karcinomů v této věkové skupině je doporučeno podání nejefektivnější HT (HT + OFS). Mladé ženy s karcinomem prsu ve stádiu I nebo II, které nemohou užívat TX (z důvodu kontraindikací nebo závažných nežádoucích účinků), mohou být léčeny samotným LH-RH agonistou, oophorektomií nebo kombinací IA + LH-RH agonista. Podání IA bez OFS je u premenopauzálních žen kontraindikováno. U nemocných léčených OFS mají být monitorovány hladiny estradiolu, v případě nedostatečné suprese by měly být použity alternativní strategie (oophorektomie nebo samotný TX). Optimální délka OFS není známa, ačkoliv v recentních studiích byla standardem doba 5 let, obvyklá doba je 2–5 let. V případě, že je OFS 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 části pacientek LH-RH analoga nejsou účinná (ve studii SOFT mělo během prvního roku léčby 17 % pacientek trvale vyšší hodnoty estradiolu, než byl definovaný limit). Při terapii LH-RH analogy i při terapii s TX je vhodná pravidelná monitorace kostní denzity a krevního tlaku. Současné podávání inhibitorů CYP2D6 a TX není vhodné. U pacientek s germinální mutací *BRCA1/2* lze v indikovaných případech (pacientky s reziduálním postižením po neoadjuvantní terapii s CPS + EG score ≥ 3 nebo pacientky s postižením ≥ 4 lymfatických uzlin po primárním operačním výkonu) zařadit adjuvantní léčbu olaparibem na dobu jednoho roku (studie OlympiA). V indikovaných případech lze u vysoce rizikových pacientek (pacientky s postižením ≥ 4 lymfatických uzlin nebo pacientky s postižením 1–3 lymfatických uzlin a G3 tumorem a/ nebo tumorem > 5 cm) podat kombinaci HT a abemaciklibu na dobu 2 let (studie MonarchE). U pacientek s germinální mutací *BRCA1/2*, které splňují kritéria pro podání olaparibu i abemaciklibu, lze zvážit podání obou preparátů sekvenčně (adjuvantní podání olaparibu v kombinaci s HT, následně abemaciklib). Pro tento postup není stanovena úhrada. Indikace adjuvantní HT uvádí přehledně **Tab. 7**, možná schémata HT jsou zobrazena na **Obr. 3**.

Obr. 3: Adjuvantní hormonální terapie premenopauzálních pacientek



Tab. 7: Adjuvantní terapie HR pozitivního a HER2 negativního onemocnění

Stádium	Ovariální suprese	Typ a trvání hormonální terapie	Chemoterapie Premenopauzální	Chemoterapie Postmenopauzální	Adjuvantní terapie olaparibem – germinální BRCA1/2 mutace	Adjuvantní terapie abemaciclibem
Stádium I T1abN0	Bez OS	IA nebo TX (5 let)	Ne	Ne		
T1cN0	Zvážit OS a TX nebo IA u pacientek s vyšším rizikem, léčených adjuvantní CHT, mladších 40 let, nádory vysokého gradu nebo středního rizika dle genomického testování	IA nebo TX (5 let)	Zvážit vynechání CHT u nádorů s příznivým biologickým chováním ¹ , zvláště pokud není indikována OS Ano u nádorů s méně příznivým biologickým chováním ²	Ne u tumorů s příznivým biologickým chováním ¹ Ano u tumorů s méně příznivým biologickým chováním ²		
Stádium II N0	OS a IA/TX (u vyššího rizika, pacientky vyžadující CHT (větší T, věk pod 40 let, G3, střední riziko dle genomického testování (např. RS 16-25)	Zvážit prodlouženou adjuvantní terapii, zvláště u pacientek po iniciační 5leté terapii TX	Zvážit u nádorů s příznivým biologickým chováním ¹ , zvláště pokud není indikována OS Ano u nádorů s méně příznivým biologickým chováním ²	Ne u tumorů s příznivým biologickým chováním ¹ Ano u tumorů s méně příznivým biologickým chováním ²	Po neoadjuvantní terapii non pCR a CPS+EG score ≥ 3	≥ 4 postižených LU nebo 1–3 LU plus G3 tumor nebo tumor větší než 5 cm
N+	OS a IA/TX	Prodloužená adjuvantní terapie	Zvážit u nádorů s příznivým biologickým chováním ¹ Ano u nádorů s méně příznivým biologickým chováním ²	Ne u tumorů s příznivým biologickým chováním ¹ Ano u tumorů s méně příznivým biologickým chováním ²		
Stádium III	OS a IA/TX	Prodloužená terapie	Ano	Ano	Po neoadjuvantní terapii non pCR a CPS+EG score ≥ 3 nebo po primárním operačním výkonu ≥ 4 postižených LU	≥ 4 postižených LU nebo 1–3 LU plus G3 tumor nebo tumor > 5 cm

1. Tumory příznivého biologického chování – nízké riziko dle výsledku genomického testování (např. RS ≤ 25 u N+ nebo 16–25 u N0) nebo nízké riziko dle 70gene signature), vysoká pozitivita ER a nízký nebo střední grade a/nebo nižší vstupní hodnota Ki-67 nebo pokles hodnoty Ki-67 po podání neoadjuvantní hormonální terapie

3. Méně příznivé biologické chování – vyšší riziko dle genomického testování (např. RS >25 nebo vysoké riziko dle 70gene signature) nízká exprese ER, střední nebo vysoký grade a/nebo vysoká vstupní hodnota Ki-67 nebo absence poklesu hodnoty Ki-67 po podání neoadjuvantní hormonální terapie

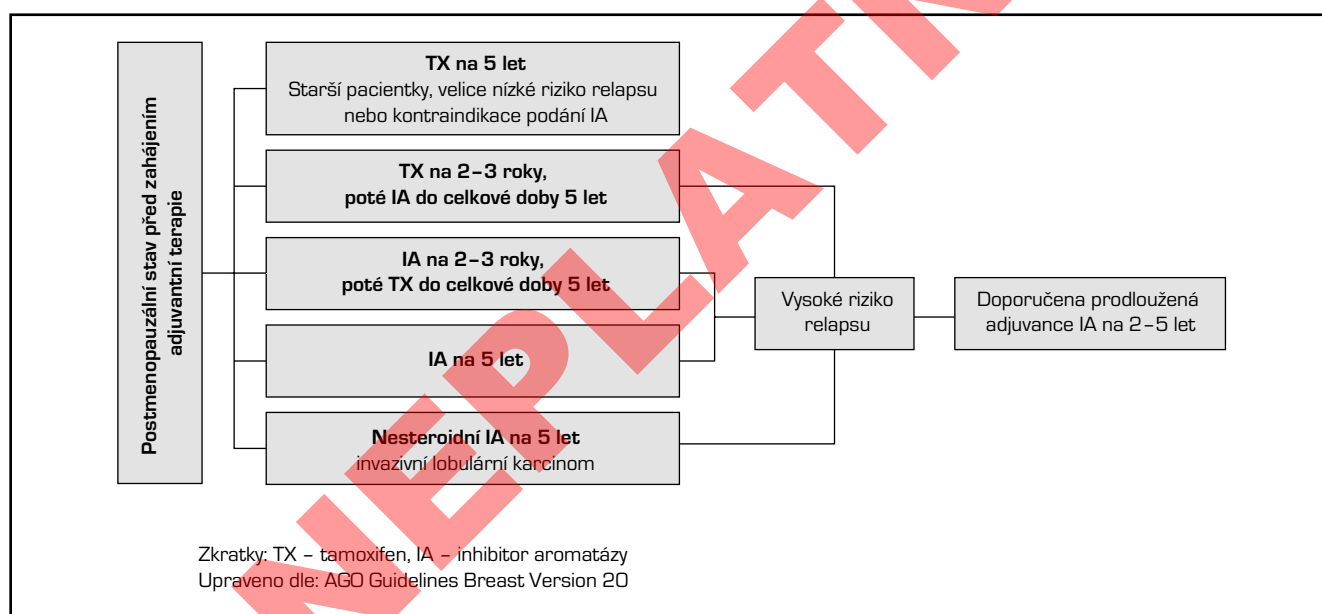
Zkratky: OS – ovariální suprese, IA – inhibitor aromatázy, TX – tamoxifen, ER – estrogenový receptor Upraveno dle: St Gallen 2021, Burstein et al. Annals of Oncol 2021;32:1216-1235

Postmenopauzální pacientky

Definice menopauzy dle NCCN 2022: předchozí bilaterální ovarektomie, věk ≥ 60 let, věk < 60 let a amenorea ≥ 12 měsíců za předpokladu, že není podávána CHT, TX nebo OFS a hladiny estradiolu a FSH jsou postmenopauzální. U žen mladších 60 let, léčených TX, pokud je estradiol a FSH v postmenopauzálním rozmezí. IA ve srovnání s TX přináší pacientkám asi 4% absolutní benefit v parametru DFS (pro upfront podání, switch po 2–3 letech léčby TX a prodlouženou léčbu po 5 letech TX), OS benefit je nesignifikantní (1–2 %). Podání IA déle než 5 let má význam pouze pro selektovanou skupinu nemocných s vyšším rizikem pozdního relapsu (velké tumory, pozitivní uzliny). Optimální trvání a režim HT není dosud znám. Léčbu doporučujeme podle individuálního rizika relapsu, komorbidit, profilu nežádoucích účinků a přání pacientky. Pacientky léčené TX nemají současně užívat inhibitory enzymu CYP2D6. V případě léčby IA má být monitorována kostní denzita (DEXA), zajištěn dostatečný přívod vápníku a vitamínu D. 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. Obdobně jako u premenopauzálních pacientek, tak i u postmenopauzálních, vysoce rizikových pacientek, lze v případě splnění indikačních kritérií podat do kombinace s IA abemaciclib, u pacientek s *BRCA1/2* mutací lze zvážit podání **olaparibu**. Indikace a možné režimy adjuvantní HT uvádí v přehledu **Tab. 7** a **Obr. 4**.

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

Obr. 4: Adjuvantní hormonální terapie postmenopauzálních pacientek



12.3 Stadium IV – metastatické onemocnění

Obecná doporučení léčby metastatického onemocnění

V případě prvního relapsu onemocnění zvažovat provedení biopsie z metastatické léze k ověření subtypu karcinomu prsu (stanovení ER, PR, HER2 statusu, Ki67) a vyšetření prediktivních markerů – *gBRCA* mutace, somatická mutace *PI3CA*, *ESR1* mutace, exprese PD-L1.

Systémová terapie metastatického onemocnění je léčebným standardem, ale v určitých případech (oligometastatické onemocnění, ovlivnění symptomů) může být doplněna lokoregionální terapií (chirurgické metody, RT, RFA...).

V případě smíšené léčebné odpovědi je vhodné vzít v úvahu heterogenitu nádorového onemocnění a zvážit provedení rebiopsie (histologické vyšetření, individuálně provedení NGS).

U metastatického onemocnění je možné použít již dříve účinného léčebný režim (rechallenge).

Provedení NGS zvažovat v případě, že výsledek vyšetření může ovlivnit další léčebný postup. Vyšetření je indikováno multidisciplinárním týmem v KOC (MTB – Molecular tumor board).

Oligometastatické onemocnění

U nemocných s de novo metastatickým onemocněním (stádium IV v době diagnózy) operace prsu nezlepšuje celkové přežití (OS). Oligometastatické onemocnění (1, maximálně 2 MTS léze) má být léčeno multimodálně. V závěru léčby má být použita další, definitivní léčba v místě metastatického onemocnění (operace, radioterapie). Je doporučeno histologické ověření takové léze biopsií. V případě 3 a více metastatických ložisek má být onemocnění léčeno podle standardů pro pokročilé onemocnění, se zařazením lokální léčby dle symptomů.

12.3.1 Léky ovlivňující metabolismus 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 BMA.

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).

12.3.2 Terapie metastatického HR+/HER2 negativního karcinomu prsu:

Definice hormonální rezistence:

Primární hormonální rezistence: k progresi onemocnění dojde v prvních 2 letech podávání adjuvantní HT nebo do 6 měsíců podání první linie HT u metastatického onemocnění.

Sekundární (získaná) hormonální rezistence: k progresi onemocnění dojde po více jak 2 letech podávání adjuvantní HT nebo do 12 měsíců od ukončení adjuvantní HT nebo za více jak 6 měsíců od zahájení úvodní HT pro metastatický karcinom prsu.

Premenopauzální pacientky jsou léčeny stejně jako postmenopauzální pacientky. Je nutné provést OFS nebo ablaci. Možné metody ablace (suprese): chirurgická bilaterální adnexektomie, podání LH-RH analog, radiační kastrace.

Výběr úvodní linie u lumenálního MBC je závislý na typu a délce adjuvantní HT, DFI, rozsahu postižení, biologickému věku pacientky, PS, potřebě rychlé kontroly nemoci, preferencím pacientky, na sociálně-ekonomických a psychologických faktorech, na spolupráci pacientky.

První linie léčby:

Kombinace HT a inhibitoru CDK 4/6 je standardní léčebnou modalitou. Použít lze kombinaci IA + inhibitoru CDK 4/6, popř. fulvestrant + inhibitor CDK 4/6 – volba kombinace dle parametrů viz výše. Z inhibitorů CDK 4/6 lze volit abemaciclib, palbociclib nebo ribociclib.

Lze také podat pouze HT samotnou – IA, TX nebo fulvestrant (hrazen pouze u pacientek nepředléčených HT a bez viscerálních MTS) a to u skupiny pacientek se závažnými komorbiditami nebo při špatném PS, při non-compliance pacientky. U pacientek s viscerální krizí je lékem volby paliativní CHT, v případě hrozící viscerální krize lze však volit kombinaci IA + ribociclibu (studie RIGHT Choice).

Druhá linie léčby:

Po selhání kombinace HT+ inhibitor CDK 4/6 – vhodné stanovit BRCA status, popř. PIK3CA a ESR1 mutační stav.

Optimální sekvence 2. a dalších linií není jednoznačně známá, záleží na výběru předchozí HT v neo/adjuvanci, kombinaci v 1. linii, trvání efektu předchozí HT, rozsahu onemocnění, preferencích pacientky.

Léčebné možnosti jsou:

- fulvestran + CDK4/6i (pokud nebyl podán v rámci I. linie),
- exemestan + everolimus,
- v případě PIK3CA mutace kombinace **alpelisib + fulvestrant**,

- v případě *BRCA1/2* mutace PARP inhibitor – olaparib (úhrada pouze pro pacientky nevhodné k další HT a nepředléčené CHT pro metastatické onemocnění) nebo **talazoparib**,
- v případě *ESR1* mutace **elacestrant**
- monoterapie – fulvestrant, TX,
- CHT – preferována u pacientek s hrozícím orgánovým selháním.

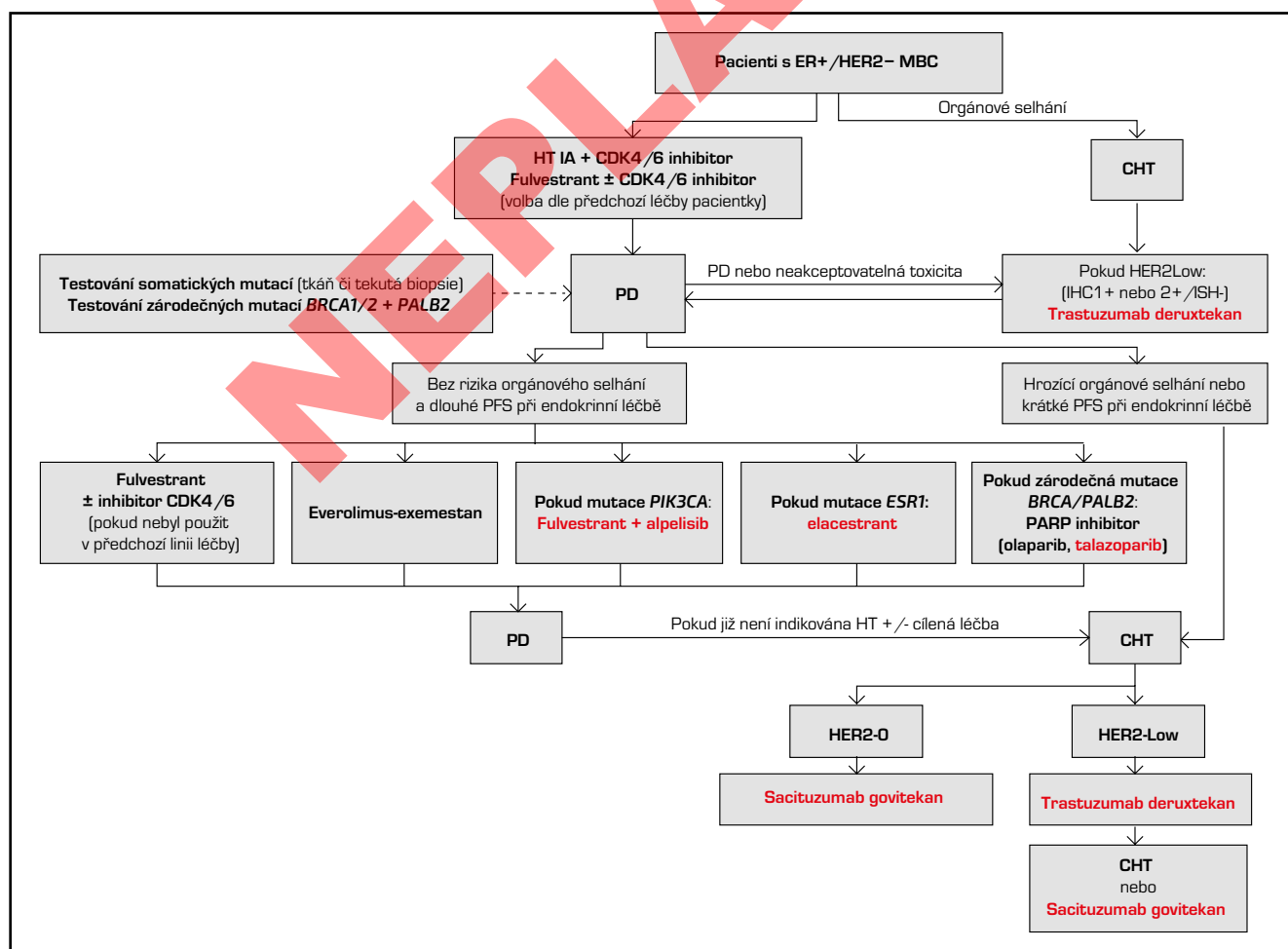
Třetí a další linie léčby:

U pacientek s hormonálně sensitivním onemocněním je vhodné pokračovat v HT lékem, který doposud nebyl použit. U nádorů hormonálně rezistentních je preferována CHT – v monoterapii, preference kombinované CHT pouze při výrazných klinických symptomech a hrozícímu orgánovému selhání. Z cytostatik lze volit antracyklin, taxan, kapecitabin, eribulin, vinorelbin, gemcitabin – sekvence jednotlivých cytostatik dle NÚL, předléčení, PS, compliance, preference pacientky. U pacientek s již limitovanými léčebnými možnostmi lze provést NGS vyšetření, ideálně z aktuálně provedené biopsie. Cílem je detekovat genovou alteraci, kterou lze léčebně ovlivnit. Terapii lze podat na základě doporučení MTB (molekulárního tumor boardu), úhradu je nutno následně řešit přes paragraf 16.

U pacientek s HR+/HER2 low karcinomem (IHC 1+ nebo 2+ bez amplifikace *HER2* genu dle ISH/FISH) je možné podání **trastuzumabu deruxtekanu** u pacientek předléčených minimálně jedním režimem CHT pro metastatické onemocnění, nebo u kterých došlo k recidivě onemocnění během adjuvantní CHT nebo do 6 měsíců od jejího ukončení. V této indikaci není stanovena úhrada.

U pacientek HR+/HER2 0 dle IHC, které v rámci předchozí léčby podstoupily HT a alespoň dvě další systémové terapie pro pokročilé onemocnění, je možná terapie **sacituzumabem govitecanem**. Pro tuto indikaci není stanovena úhrada. Léčebná strategie HR+/HER2 negativního metastatického karcinomu prsu je zobrazena na **Obr. 5**.

Obr. 5: Léčebná strategie HR+/HER2-metastatického karcinomu prsu



Zkratky: IA – inhibitor aromatázy, CDK4/6 – cyklin-dependentní kináza 4 a 6, CHT – chemoterapie, ER – estrogenový receptor, HT – hormonální terapie, HER2 – receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2, MBC – metastatický karcinom prsu, PALB2 – partner and localiser of BRCA2,

12.3.3 Terapie metastatického HER2 pozitivního karcinomu prsu

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 další linie anti-HER2 léčby (kontinuální anti-HER2 blokáda je zásadní k dosažení dlouhodobé kontroly onemocnění). 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.

První linie léčby

Nejefektivnější léčbou v 1. linii je kombinace taxánu a duální anti-HER2 terapie (trastuzumab + pertuzumab). Pokud má pacientka kontraindikaci k taxanům, lze použít vinorelbin nebo **kapecitabin** (pro kombinaci s kapecitabinem není úhrada). Po ukončení alespoň 6 cyklů konkomitantní léčby s CHT by měly být pacientky léčeny **udržovací** léčbou trastuzumab + pertuzumab až do progresivního onemocnění. U pacientek s HR+ přidat HT, u premenopauzálních pacientek v kombinaci s OFS. U pacientek s relapsem onemocnění v průběhu neo-/adjuvantní terapie nebo s relapsem do 6 měsíců od ukončení adjuvantní terapie (trastuzumab, duální anti-HER2 terapie, T-DM1) je nejefektivnějším **preparátem** 1. linie léčby trastuzumab deruxtekan (T-DXd). U pacientek s kontraindikací k CHT lze použít **samotný** trastuzumab, u pacientek s pozitivitou HR lze podat kombinaci trastuzumab + HT. Samotná HT není rutinně doporučena, pouze u pacientek s kontraindikací k anti HER2 léčbě.

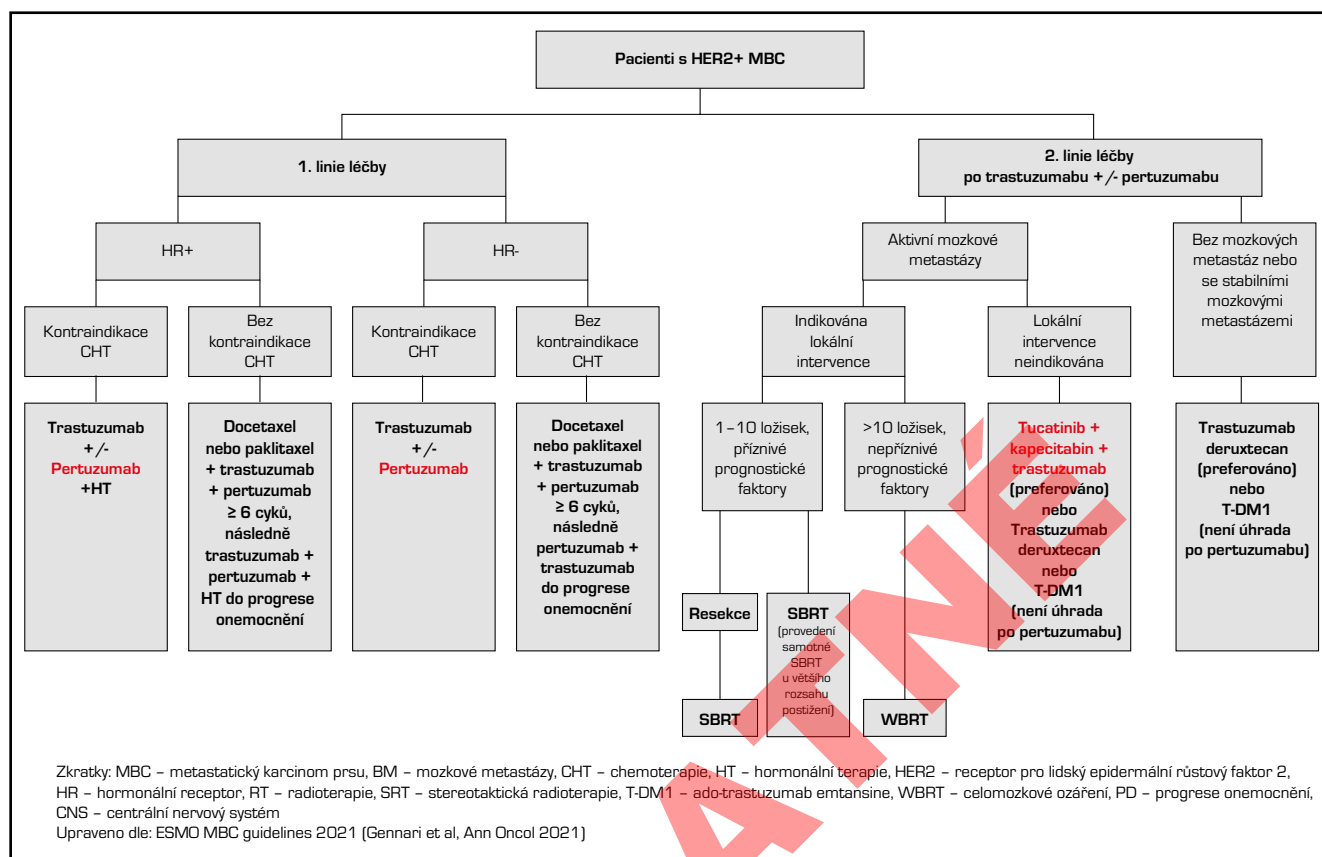
Druhá linie léčby

Nejefektivnějším preparátem v rámci 2. linie po progresi onemocnění na kombinaci taxán + trastuzumab/pertuzumab je T-DXd (DESTINY-Breast03). Pokud byly pacientky léčeny v rámci 1. linie T-DXd, lze jim ve 2. linii nabídnout kombinaci **trastuzumab + kapecitabin + tukatinib**, hlavně u pacientek s aktivním mozgovým postižením (v této indikaci není stanovena úhrada).

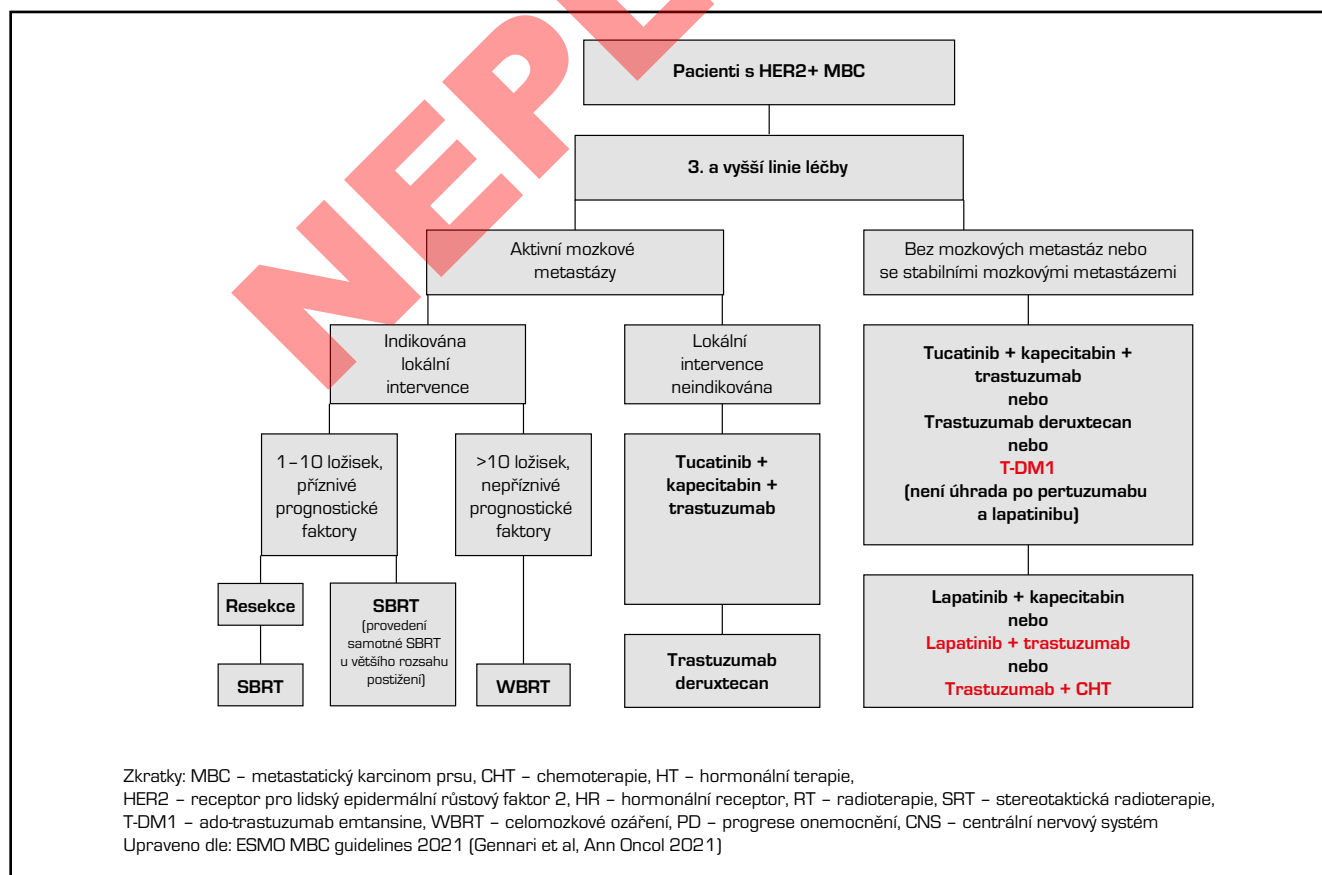
Třetí a další linie léčby

Volba terapie ve třetí a vyšších liniích léčby vždy závisí na léčbě v liniích předchozích, celkovém stavu pacientky i toxicitě předchozí léčby. Lze volit (dle předchozí léčby a přítomnosti aktivních mozgových metastáz) mezi léčbou kombinací **tucatinib-kapecitabin-trastuzumab**, **trastuzumab deruxtekanem**, **T-DM1** (nemá úhradu po pertuzumabu a lapatinibu), případně pak lapatinib v kombinaci s **kapecitabinem**, **lapatinibem** v kombinaci s trastuzumabem (není úhrada) či kombinací **trastuzumabu** s CHT. Léčebná strategie metastatického HER2 pozitivního karcinomu prsu je zobrazena na **Obr. 6** a **Obr. 7**.

Obr. 6: Léčebná strategie HER2+ metastatického karcinomu prsu, první a druhá linie léčby



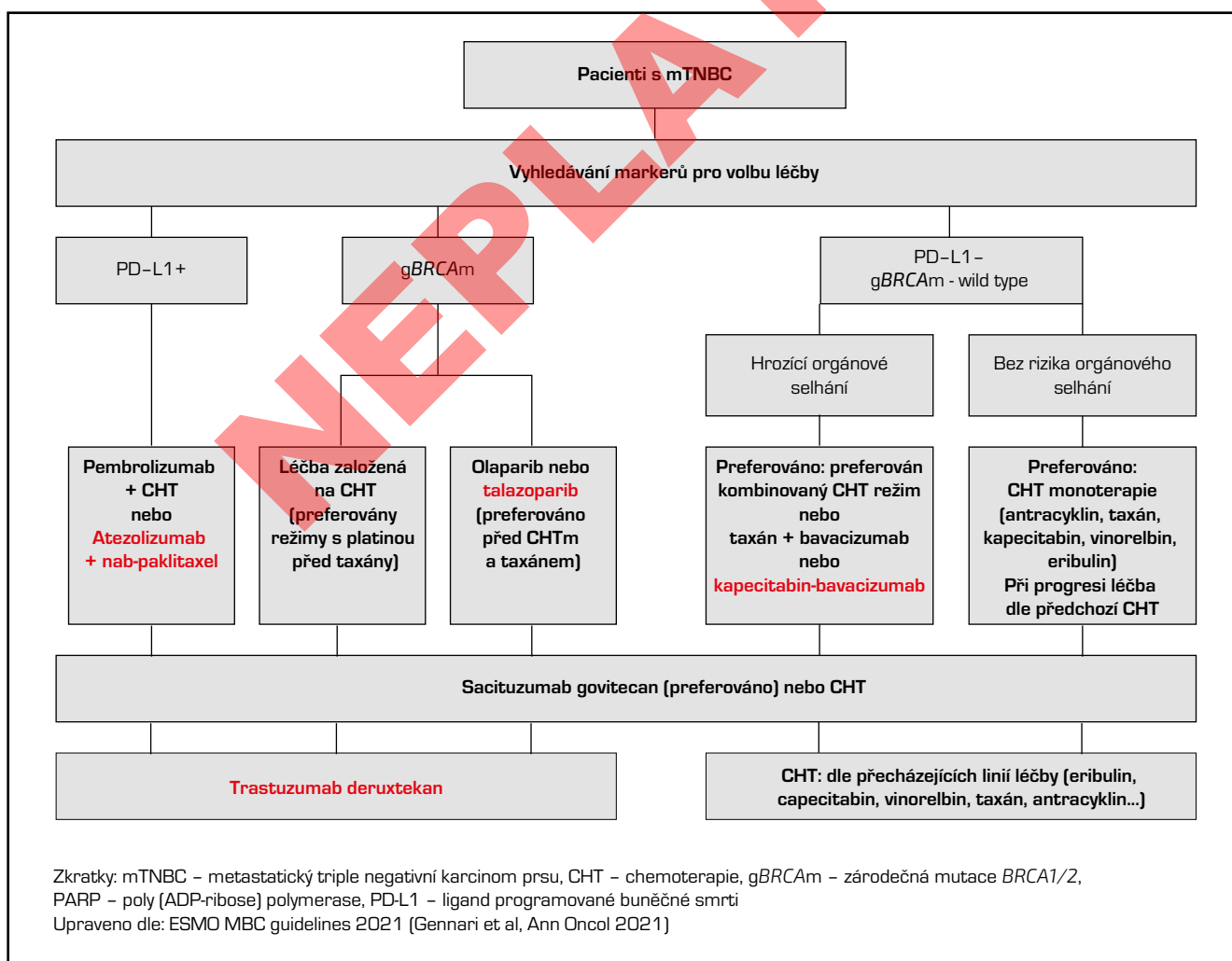
Obr. 7: Léčebná strategie HER2+ metastatického karcinomu prsu, třetí a vyšší léčebná linie



12.3.4 Terapie metastatického triple negativního karcinomu prsu

Terapie metastatického TNBC je dlouhodobě založena na CHT, nově je však vhodné zvažovat optimální léčebnou strategii na základě výsledku vyšetření prediktivních markerů. U pacientek s pozitivitou PD-L1 je indikováno podání kombinace imunoterapie (**atezolizumab** nebo pembrolizumab) a CHT, přičemž musí být splněna indikační kritéria pro pozitivitu PD-L1 (pro atezolizumab $\geq 1\%$ dle Ventana SP142, nebo CPS ≥ 10 pro pembrolizumab). Pacientky se zárodečnou mutací BRCA1 nebo BRCA2 jsou vhodné k léčbě PARP inhibitory za podmínky, že byly léčeny CHT s antracykliny a taxany v rámci neoadjuvantní nebo adjuvantní terapie, pokud tato terapie není kontraindikována a nebyly léčeny CHT pro metastatické onemocnění. Pokud je u této skupiny volena CHT, je vhodné zvážit podání platinového derivátu. U pacientek PD-L1 negativních s absencí zárodečné mutace *BRCA1* nebo *BRCA2* je léčba založena na CHT. U pacientek v dobrém klinickém stavu, s rychle progredujícím onemocněním a hrozícím orgánovým selháním lze volit kombinovaný chemoterapeutický režim s cílem dosažení co nejrychlejší léčebné odpovědi. U ostatních pacientek je vhodná léčba monoterapií. Konkrétní chemoterapeutický režim je volen dle klinického stavu pacientky, předchozí léčby a její efektivity. Při progresi onemocnění je preferováno podání sacituzumabu govitecanu v rámci II. linie léčby. Při progresi onemocnění po II. linii léčby lze při dobrém klinickém stavu pacientky a léčebné odpovědi na předcházející linii pokračovat další linií paliativní CHT. U pacientek s HER2 low karcinomem prsu (HER2 1+ nebo 2+ dle IHC bez amplifikace *HER2* genu dle ISH), které podstoupily CHT v režimu pro metastazující karcinom, nebo u nichž došlo k recidivě onemocnění během adjuvantní CHT nebo do 6 měsíců od jejího ukončení, lze zvážit podání **trastuzumabu deruxtekanu**. Pro tuto indikaci není stanovena úhrada. Obecné doporučení pro léčbu metastatického triple negativního karcinomu prsu je zobrazeno na **Obr. 8**. Přehled režimů, které lze použít v rámci léčby metastatického karcinomu prsu, je uveden v **Tab. 8**.

Obr. 8: Léčebná strategie metastatického triple negativního karcinomu



Tab. 8: Chemoterapeutické režimy pro metastatické onemocnění

Režimy pro HER2 pozitivní metastatické onemocnění:

Pozn. Trastuzumab lze podávat v s.c. nebo i.v. 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)

	dávka (mg/m ²)	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.	à 3 týdny
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/m ² .				
docetaxel + fixní kombinace trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny
trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
první dávka	600/1200	s. c.	1.	
další dávky	600/600	s. c.	1.	à 3 týdny
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/IA				
trastuzumab		i.v. nebo s.c.		
trastuzumab/kapecitabin				
trastuzumab		i.v. nebo s.c.		
kapecitabin	2000–2500		1.–14.	à 3 týdny

	dávka (mg/m ²)	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
trastuzumab deruxtecan (Enhertu)				
trastuzumab deruxtecan	5,4 mg/kg	i.v.		à 3 týdny
tucatinib (Tukysa) + trastuzumab + kapecitabin				
tucatinib	300 mg	2× denně p.o.		kontinuálně
trastuzumab ve standardním dávkování		iv. nebo s.c.		à 3 týdny
kapecitabin	1000 mg/m ²	2× denně p.o.	1.–14.	à 3 týdny
Režimy pro HER2 negativní onemocnění – monoterapie:				
	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
paklitaxel				
paklitaxel	175	i.v. 3 hod. infuze	1.	à 3 týdny
<i>Premedikace: dexametazon 20 mg i.v., ranitidin 50 mg i. v, prothazin 50 mg i. m. 30 minut před podáním paklitaxelu.</i>				
paklitaxel				
paklitaxel	80–90	i.v. hodinová infuze	1.	à 1 týden, celkem 6–8×, následuje 2 týdny pauza
<i>Premedikace: 8 mg dexametazonu i.v. první 2 podání, potom redukce na 4 mg i.v. v případě, že se neobjeví hypersenzitivní reakce.</i>				
docetaxel				
docetaxel	100	i.v. 1 hod. infuze	1.	à 3 týdny
<i>Premedikace: dexametazon 8 mg p.o. à 12 hodin, celkem 6 dávek, začít večer před podáním docetaxelu.</i>				
docetaxel				
docetaxel	35–40	i.v. 30 min. infuze	1.	à 1 týden, celkem 6–8 podání, potom 2 týdny pauza
<i>Premedikace: dexametazon 8 mg p.o. večer a ráno před aplikací CHT a večer po aplikaci CHT.</i>				
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
<i>3 podání, pak v případě normálního krevního obrazu 80 mg/m² týdně.</i>				
kapecitabin monoterapie				
kapecitabin	2000–2500	p.o. ve 2denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
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
CBDCA monoterapie				
CBDCA	AUC 4–6	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
<i>Preference u pacientek s TNBC</i>				
DDP monoterapie				
cisplatina	50–75	i. v. infuze	1.	à 3 týdny
<i>Preference u pacientek s TNBC</i>				
nepegylovany liposomální doxorubicin				
doxorubicin (Myocet)	60–75	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
AT (docetaxel)				
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny
docetaxel	75	i.v. hodinová infuze	1.	
<i>Jako první podat doxorubicin, premedikace: setrony, kortikoidy jako u docetaxelu.</i>				
AT (paklitaxel)				
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny
paklitaxel	125–200	i.v. 3 hodinová infuze	1.	
<i>Premedikace: dexametazon 20 mg i.v., ranitidin 50 mg i.v., prothazin 50 mg i. m., 30 minut před podáním paklitaxelu, setrony.</i>				
NVLB/docetaxel				
vinorelbin	20	i.v. krátká infuze	1., 15.	à 3 týdny
docetaxel	60	i.v. hodinová infuze	1.	
<i>Premedikace: jako u docetaxelu, event. den 15 vinorelbine 60 mg/m² p.o.</i>				
NVLB/epirubicin				
vinorelbin	25	i.v. krátká infuze	1., 8.	à 3 týdny
epirubicin	90	i.v.	1.	
<i>Event. vinorelbin 60 mg/m² p.o.</i>				
NVLB/ADM				
vinorelbin	25	i.v. krátká infuze	1., 8.	à 3 týdny
doxorubicin	50	i.v.	1.	
GT/paklitaxel				
gemcitabin	1250	i.v. infuze	1., 8.	à 3 týdny
paklitaxel	175	i.v. infuze 3 hod.	1.	
XENA				
kapecitabin	2000	p.o. ve 2denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	
XENA				
kapecitabin	2000	p.o. ve 2denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
vinorelbin	60	p.o.	týdně	
kapecitabin/docetaxel				
kapecitabin	2000–2500	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
docetaxel	60–75	i.v. infuze	1.	

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
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/vinorelbin				
gemcitabin	1000	i.v. infuze	1., 8.	
vinorelbin	25	i.v. infuze	1., 8.	à 3 týdny
NPLD/CFA				
nepeglylovaný 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
<i>První infuze bevacizumabu se podává 90 minut, při dobré snášenlivosti druhá infuze 60 minut a další 30 minut.</i>				
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
<i>Pozn.: je možno podávat v metronomickém režimu i u pacientek, které jsou předlženy kapecitabinem ve standardním dávkování.</i>				

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Everolimus + exemestan				
everolimus	10	p.o.		denně
+				
exemestan	25	p.o.		denně
Palbociklib + hormonoterapie				
Palbociklib	125 mg	p.o.	1.–21.	à 4 týdny
<i>Je možno kombinovat s IA nebo fulvestrantem (viz doporučení výše)</i>				
Ribociklib + hormonoterapie				
Ribociklib	600 mg	p.o.	1.–21.	à 4 týdny
<i>Kombinace s IA nebo fulvestrantem (viz doporučení výše)</i>				
Abemaciklib + hormonoterapie				
Abemaciklib	150 mg	p.o.	2× denně kontinuálně	
<i>Kombinace s IA nebo fulvestrantem (viz doporučení výše)</i>				
Alpelisib + fulvestrant (pouze PI3CA mutace)				
Alpelisib	300 mg	p.o.	1× denně kontinuálně	
Fulvestrant	500 mg	i.m.	1	à 28 dnů (první cyklus D1, 15)
Elacestrant				
Elecestrant	345 mg	p.o.	1×denně kontinuálně	
Olaparib				
Olaparib	300 mg	p.o.	2× denně kontinuálně	
Talazoparib				
Talazoparib	1 mg	p.o.	1× denně kontinuálně	
Atezolizumab/nab-paklitaxel				
Atezolizumab	840 mg	i.v.	1., 15.	à 4 týdnů
Nab-paklitaxel	100	i.v.	1., 8., 15.	à 4 týdny
Sacituzumab govitecan (Trodelvy)				
Sacituzumab govitecan	10 mg/kg	i.v.	1., 8.	à 21 dnů
Pembrolizumab + CHT				
pembrolizumab	200 mg t.d.	i.v.	1.	à 21 dnů
nab-paklitaxel	100	i.v.	1., 8., 15	à 28 dnů <i>nebo</i>
paklitaxel	90	i.v.	1., 8., 15	à 28 dnů <i>nebo</i>
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	à 21 dnů <i>plus</i>
karboplatina	AUC2	i.v.	1., 8.	à 21 dnů

12.4. Terapie karcinomu prsu u mužů

Terapie je analogií léčby karcinomu prsu u žen. Každý pacient by měl být indikován ke genetickému testování.

Časný karcinom prsu u mužů

U časného karcinomu prsu je terapie stejně jako u žen indikována na základě fenotypu nádoru. Adjuvantní CHT je indikována stejně jako u ženského karcinomu prsu. Adjuvantní HER2 blokáda je indikována stejně jako u ženského karcinomu prsu. V adjuvantní HT je preferován TX. Délka standardně na 5 let. U pacientů, kteří dobře HT tolerují a mají vysoké riziko relapsu onemocnění lze pokračovat v podávání TX do celkové doby 10 let. Možno je zvolit i IA, ale ten by měl být vždy podáván současně s LH-RH analogy. U mužů by neměly být podávány bisfosfonáty v adjuvantní indikaci redukce relapsu onemocnění.

Metastatický karcinom prsu u mužů

U HR+/HER2 – nádorů je indikována HT +/- s podáním inhibitoru CDK4/6. Lze podat palbociklib a ribociklib, pro tyto preparáty jsou k dispozici data, pro ribociklib není stanovena úhrada, palbociklib je hrazen u mužů s mBC v dávce 125 mg a 100 mg. Dále je možno podat TX, fulvestrant a IA s LH-RH analogy v sekvencích stejně jako u ženského karcinomu prsu. Cílená terapie podle HR, HER2 statutu, PDL-1 statutu, mutace v PIK3CA a mutace v BRCA1/2 by měla mít stejné indikace a kombinace stejně jako je tomu u ženského karcinomu prsu: Potřeba je vždy ale kontrola, zda je úhrada i pro muže s nádorem prsu, většinou tomu tak není.

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

Klinické vyšetření jednou za 3–4 měsíce během prvních 2 let (každých 6 měsíců u pacientek s nízkým rizikem relapsu nebo DCIS), každých 6–8 měsíců 3.–5. rok (interval dle rizika relapsu). Bilaterální MG jednou za rok, s doplněním UZ nebo MRI dle potřeby. Provedení UZ zvážit hlavně u pacientek s lobulárním karcinomem prsu. U asymptomatických pacientek nejsou další vyšetření (biochemie, nádorové markery, RTG plic, UZ jater, CT, PET/CT) doporučena. Pravidelné vyšetření kostní denzity u pacientek léčených IA nebo OFS. Vhodné pacientky nabádat ke zdravému životnímu stylu (pravidelné cvičení, kontrola váhy). HRT by u pacientek po terapii pro karcinom prsu neměla být indikována. U pacientek po bilat. mastektomii (s/bez rekonstrukce) není pravidelné vyšetřování pomocí zobrazovacích metod indikováno.

Literatura:

1. Gennari, A., André, F., Barrios, C. H., Cortes, J., De Azambuja, E., DeMichele, A., ... & Harbeck, N. (2021). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of oncology*, 32(12), 1475-1495.
2. Balic, M., Thomssen, C., Gnant, M., & Harbeck, N. (2023). St. Gallen/Vienna 2023: Optimization of Treatment for Patients with Primary Breast Cancer—A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care*, 18(3), 213-222.
3. Gradishar, W. J., Moran, M. S., Abraham, J., Abramson, V., Aft, R., Agnese, D., ... & Kumar, R. (2023). NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 21(6), 594-608.
4. Allison, K. H., Hammond, M. E. H., Dowsett, M., McKernin, S. E., Carey, L. A., Fitzgibbons, P. L., ... & Wolff, A. C. (2020). Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update.
5. Wolff, A. C., Hammond, M. E. H., Allison, K. H., Harvey, B. E., Mangu, P. B., Bartlett, J. M., ... & Dowsett, M. (2018). Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 142(11), 1364-1382.
6. NCCN Guidelines Breast Cancer, ver. 1.2024, https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

13. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VULVY (C51)

Nejčastějším histologickým typem je spinocelulární karcinom. Níže uvedená doporučení se týkají pouze spinocelulárního karcinomu vulvy.

Lokalizované onemocnění (stádium I a II)

Základem je adekvátní lokální chirurgický výkon (široká excize / hemivulvektomie / radikální vulvektomie) ± provedení biopsie SLN (nádory v největším rozměru <4 cm, unifokální, s nesuspektními LN dle zobrazovacích vyšetření);

SLN biopsie je provedena ipsilaterálně u laterálních lézí; bilaterálně u lézí přesahujících střední linii;

V indikovaných případech je provedena inguino-femorální systematická lymfadenektomie (nádory v největším rozměru ≥ 4 cm, multifokální, s metastatickým postižením SLN či inguinálních LN dle zobrazovacího vyšetření nebo z biopsie SLN) ipsilaterální nebo bilaterální (v případě mediálně uložených nádorů = méně než 1 cm od střední linie / nebo oboustranného postižení inguinofemorálních LN dle zobrazovacího vyšetření).

Otázka velikosti chirurgického okraje ve zdravé tkáni není jasně dořešena. Chirurgické okraje musí být vždy minimálně bez přítomnosti tumoru, jako bezpečná se jeví vzdálenost volného patologického resekcčního okraje větší než 2-3 mm. Přednost je dávana zachování důležitých struktur (uretra, klitoris, anus), které by jinak byly excizi ohroženy. V případě pozitivního chirurgického okraje je metodou volby reexcize.

Adjuvantní léčba viz níže.

Lokálně pokročilé onemocnění (stádium III a IVA)

Zásadní je vyšetření spádových lymfatických uzlin (ultrasonograficky, radiologicky či patologickým vyšetřením uzlin po inguinofemorální lymfadenektomii). Pozitivita lymfatických uzlin je nejdůležitějším prognostickým faktorem pro celkové přežívání. V případě resektabilního onemocnění a dobrého celkového výkonnostního stavu je preferován chirurgický výkon.

Léčebné možnosti:

- primární operační výkon následovaný radioterapií nebo konkomitantní chemoradioterapií,
- neoadjuvantní radioterapie nebo chemoradioterapie nebo chemoterapie následována chirurgickým výkonem,
- exenterační výkon,
- primární radioterapie nebo konkomitantní chemoradioterapie.

Adjuvantní terapie viz níže.

Nejčastěji užívané režimy chemoterapie v rámci konkomitance:

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

Adjuvantní léčba

V adjuvantní léčbě je používána radioterapie a chemoradioterapie.

Indikace radioterapie:

- postižení 1 uzliny metastázou (kromě intra nodální metastázy), >1 lymfatické uzliny (včetně mikrometastázy) a/nebo pokud je přítomno extrakapsulární šíření u polymorbidní ženy, pozitivní resekcční okraj v případě nemožnosti chirurgické re-excize.

Indikace chemoterapie v rámci konkomitance:

- postižení 2 a více lymfatických uzlin, extrakapsulární šíření, přítomnost lymfangioinvaze s perineurálním šířením.

Lokalizované onemocnění:

Stádium IA (hloubka invaze menší nebo rovno 1 mm) – excizní výkon bez výkonu na lymfatických uzlinách, dále pouze sledování při negativních resekčních okrajích (v opačném případě re-excize).

Stádium IB a II – excizní výkon + biopsie SLN ev. inguinofemorální lymfadenektomie, pokud jsou negativní lymfatické uzliny a dosažen zdravý okraj resekátu, dále pouze sledování.

Při pozitivitě SLN je indikována inguinofemorální lymfadenektomie s následnou radioterapií či chemoradioterapií. V případě postižení SLN mikrometastázou (≤ 2 mm) nebo ITC je možné jako bezpečnou možnost indikovat adjuvantní radio-terapii třísla/třísel bez inguinofemorální lymfadenektomie.

Lokálně pokročilé onemocnění:

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

Pokud je přítomno reziduum tumoru, následuje v případě resekability operační výkon, v opačném případě je pokračováno v radioterapii, chemoradioterapii, chemoterapii či pouze BSC.

Doporučená schémata – konkomitantní chemoterapie

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	40	1.	à 1 týden

Metastatické onemocnění (stádium IVB)

Neexistují standardní doporučení pro léčbu diseminovaného SCC vulvy.

Léčebné možnosti:

- paliativní radioterapie (lokální kontrola nemoci),
- paliativní chemoterapie (ev. chemoradioterapie),
- paliativní chirurgické výkony (derivační stomie apod.) jsou indikovány pouze v případě přímého pozitivního vlivu na kvalitu života,
- alternativní možností je BSC.

Režimy paliativní chemoterapie (založené na platinových derivátech):

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

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

Kombinovaná léčba nepřináší zásadní léčebný benefit.

Léčba relapsu

Neexistují standardní doporučení v léčbě relapsu onemocnění, léčba je řízena individuálně v závislosti na absolvovaných léčebných modalitách. Je-li nález resekabilní, je preferována operační léčba. Kromě chirurgické léčby se využívají všechny ostatní modalit – radioterapie, chemoterapie, chemoradioterapie i BSC.

Literatura

1. JEWELL, Elizabeth L. Vulvar cancer treatment protocols. [online]. [cit. 2015-01-26].
2. ŠLAMPÁ, Pavel. Radiační onkologie v praxi. 3. aktualiz. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2011, 319 s. ISBN 978-808-6793-191.
3. OONK, MHM, et al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) guidelines for The Management of Patients with Vulvar Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27: 832-837
4. Oonk, Maaike HM, et al. Radiotherapy versus inguinofemoral lymphadenectomy as treatment for vulvar cancer patients with micrometastases in the sentinel node: Results of GROINSS-V II. *J Clin Oncol* 2021; 39(32): 3623-3632
5. Olawaiye AB, et al. Cancer of the vulva: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet.* 2021;155(Suppl. 1):7–18.
6. Oonk MHM, et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer – Update 20023, *Int J Gynecol Cancer* 2023; 0: 1-21.

14. ZHOUBNÝ NOVOTVAR POCHVY (C52)

Nejčastějším histologickým typem je spinocelulární karcinom, následovaný adenokarcinomem. Ostatní typy nádorů pochvy (melanomy, leiomyosarkomy, rhabdomyosarkomy a jiné) jsou vzácnější. Doporučení se týkají spinocelulárního karcinomu a adenokarcinomu.

14.1 Klinické stadium I

Chemoterapie není standardní součástí léčby.

Základní modalitou je operační výkon nebo primární radioterapie. Principem léčby je snaha vyhnout se kombinování zmíněných léčebných modalit ke snížení morbidita pacientek. Při výběru léčebné modality je důležité zvážit možnost chirurgického dosažení zdravého resekcčního okraje, zejména s ohledem na kritické orgány jako uretra, moč. měchýř a rektum. Základem chirurgické léčby je parciální kolpektomie/kolpektomie a spádová lymfadenektomie (dle uložení tumoru – při uložení tumoru v kranálních 2/3 pochvy pánevní lymfadenektomie, při uložení v kaudální třetině pochvy inguinofemorální lymfadenektomie. Resekční okraj musí být bez mikroskopické přítomnosti tumoru.

Při pozitivních resekcčních okrajích či pozitivitě lymfatických uzlin je indikována adjuvantní RT či CHRT.

Adekvátní alternativou k chirurgické léčbě při nemožnosti dosáhnout zdravého chirurgického okraje je primární radioterapie (kombinovaná EBRT a BRT), event. konkomitantní chemoradioterapie (cisplatina). Samotná BRT je ke zvážení u inadekvátně operabilních tumorů do 2 cm, s hloubkou invaze do 5 mm.

14.2 Klinické stadium II, III, IVA

Chemoterapie není standardní součástí léčby.

Základem je radioterapie event konkomitantní kombinovaná chemoradioterapie (cisplatina 40 mg/m² týdně) na oblast pánve a spádových uzlin. U mladých žen může být provedena ovariální transpozice před radioterapií ve snaze vyhnout se radioterapií indukované iatrogenní menopauze. Ve vybraných případech může být provedeno laparoskopické odstranění suspektních pánevních uzlin jako součást stagingu ke stanovení léčebného plánu. Lze zvážit neoadjuvantní chemoterapii (paklitaxel 175 mg/m² + cDDP 75mg/m² à 3 týdny, 3 cykly) následovanou radikálním chirurgickým výkonem – není standard, její význam zatím nebyl ověřen. V selektovaných případech lze zvážit exenterační operační výkon.

14.3 Klinické stadium IVB

Není standardní chemoterapeutický režim.

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

Literatura:

1. JEWELL, Elizabeth L. *Vaginal Cancer Treatment Protocols*. [online].
2. ŠLAMPÁ, Pavel. *Radiační onkologie v praxi*. 3. aktualiz. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2011, 319 s. ISBN 978-808-6793-191.
3. Benedetti Panici P, Bellati F, Plotti F, Di Donato V, Antonilli M, Perniola G, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected by vaginal carcinoma. *Gynecol Oncol*. Nov 2008;111(2):307-11.
4. Adams TS et al. Cancer of the vagina: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;155(Suppl. 1):19-27.
5. Nout RA, et.al. ESTRO/ESGO/SIOPE Guideline for management of patients with vaginal cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33: 1185-1202.

15. ZHOUBNÝ NOVOTVAR HRDLA DĚLOŽNÍHO (C53)

15.1 Léčba časných stadií onemocnění

Standardem je chirurgická léčba do stádia IB2 včetně (u stádií IB3 a IIA2, tedy u bulky tumorů, se postup může lišit dle věku, polymorbidity ženy a jejího přání). Preferovaným přístupem k radikální hysterektomii je laparotomie. Minimálně invazivní přístupy (laparoskopie, robotická chirurgie) jsou akceptovatelným postupem u vybraných karcinomů do stadia IB1 bez rizikových faktorů. 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 doporučeno upustit od hysterektomie i pánevní lymfadenektomie (s výjimkou extirpace bulky uzlin) a může být provedena nízká (tj. do dostupnosti a. mesenterica inferior) stagingová paraaortální lymfadenektomie, nebo extirpace bulky uzlin v paraaortální oblasti.

U žen požadujících zachování fertility je volen individualizovaný management s rozsahem chirurgického výkonu na děložním hrdle dle velikosti nádoru a lokalizace nádoru. Standardní indikací jsou nádory do velikosti 2 cm v největším rozměru s negativitou sentinelových uzlin.

Všechny ženy od stadia IA1 s LVSI mají být referovány po diagnostickém výkonu do Onkogynekologického centra k dovyšetření a rozvaze v mezioborovém semináři KOC.

Stádium IA

- Konizace, vaginální prostá trachelektomie nebo prostá hysterektomie
- SLNB v případě LVSI
- EBRT na pánev + BRT (pokud pacientka není schopna operace).

Stadium IB1

- Radikální hysterektomie typ C1, SLNB, pánevní lymfadenektomie
- Primární kombinovaná chemoradioterapie (EBRT+BRT+CHT) – pokud operace není první volba

Stadium IB2, IIA1

- Radikální hysterektomie typ C1 nebo C2, SLNB, pánevní lymfadenektomie
- Primární kombinovaná chemoradioterapie (EBRT+BRT+CHT) – pokud operace není první volba

Stadium IB3, IIA2

- Primární kombinovaná chemoradioterapie (EBRT+BRT+CHT) – pokud operace není první volba
- Radikální hysterektomie typ C2, SLNB, pánevní lymfadenektomie

Konkomitantní chemoterapie k potenciaci kurativní radioterapie

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	40	1.	1× týdně

15.2 Léčba pokročilého a recidivujícího onemocnění

15.2.1 Lokálně pokročilá a metastatická onemocnění

Lokálně pokročilá onemocnění jsou léčena RT nebo konkomitantní CH/RT. U vzdáleného oligometastatického onemocnění je indikována resekce s /nebo bez následné radioterapie. V případě, že kompletní resekce 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 bevacizumabem (po zvážení individuálního rizika vzniku pístělí). Kombinace DDP + paklitaxel je preferovaný režim. U pacientek s PDL-1 pozitivními nádory s kombinovaným pozitivním skóre ≥ 1 je indikována kombinace s pembrolizumabem. U pacientek s progresí po předchozí léčbě s platinovým derivátem, které nebyly předlčeny imunoterapií, je ke zvážení imunoterapie cemiplimabem (po schválení revizním lékařem).

Stadium IIB, IIIA, IIIB, IVA

- Primární kombinovaná chemoradioterapie (EBRT+BRT+CHT)

Stadium IVB

- Paliativní CHT +/- bevacizumab* +/- pembrolizumab** +/- pánevní RT***.

* po zvážení individuálního rizika vzniku urogenitálních či intestinálních píštělí

** PD-L1 pozitivní nádor s kombinovaným pozitivním skóre ≥ 1

*** při dobré odpovědi vzdáleného metastatického onemocnění

15.2.2 Léčba recidivujícího onemocnění

Management léčby lokoregionálních recidiv je závislý od předchozí léčby, kterou pacientka absolvovala s adjuvantním či kurativním záměrem. Pokud pacientka neabsolvovala RT, je možné pacientce nabídnout samotnou RT nebo konkomi-tantní CHT/RT.

U centrální recidivy v oblasti pánve by vždy měla být zvážena možnost chirurgické léčby (exenterace pánve v případě centrální recidivy nebo laterálně extendovaná resekce v případě laterální recidivy). V případě pacientek po RT, kde chi-rurgická exstirpace s dosažením kompletní resekce není možná, je indikována paliativní chemoterapie. U léčby recidiv lze chemoterapií ev. v kombinaci s bevacizumabem prodloužit DFI a u části žen dosáhnout SD či PR. U pacientek s PD-L1 pozitivním nádorem s kombinovaným pozitivním skóre >1 je možné přidání pembrolizumabu.

Chemoterapeutické režimy vhodné pro I. linii paliativní léčby

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	50	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	1.	à 3 týdny
bevacizumab*	15 mg/kg	1.	à 3 týdny
Pembrolizumab**	200 mg	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

* po zvážení individuálního rizika vzniku urogenitálních či intestinálních píštělí

** PD-L1 pozitivní nádor s kombinovaným pozitivním skóre ≥ 1

Pokud je nutno přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je možno pokračovat v léčbě bevacizumabem nebo pembrolizumabem, pokud je podávání těchto preparátů dobře snášeno. Léčba pembrolizumabem se ukončuje po dosažení maximálně 35 cyklů nebo při zjištění progresu či při netoleranci léčby.

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

Ve 2. linii léčby lze použít docetaxel, ifosfamid, epirubicin, topotekan, gemcitabin, 5-fluorouracil.

U pacientek s MSI-H/dMMR tumory lze zvážit po schválení na paragraf 16 aplikaci pembrolizumabu

U pacientek s progresí po předchozí léčbě s platinovým derivátem, které nebyly předlčeny imunoterapií, je ke zvážení imunoterapie s Cemiplimabem (po schválení revizním lékařem).

Chemoterapeutické režimy vhodné pro II. linii paliativní léčby

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
Cemiplimab*	350 mg i.v.	D1.	à 3 týdny

Léčba podléhá schválení RL

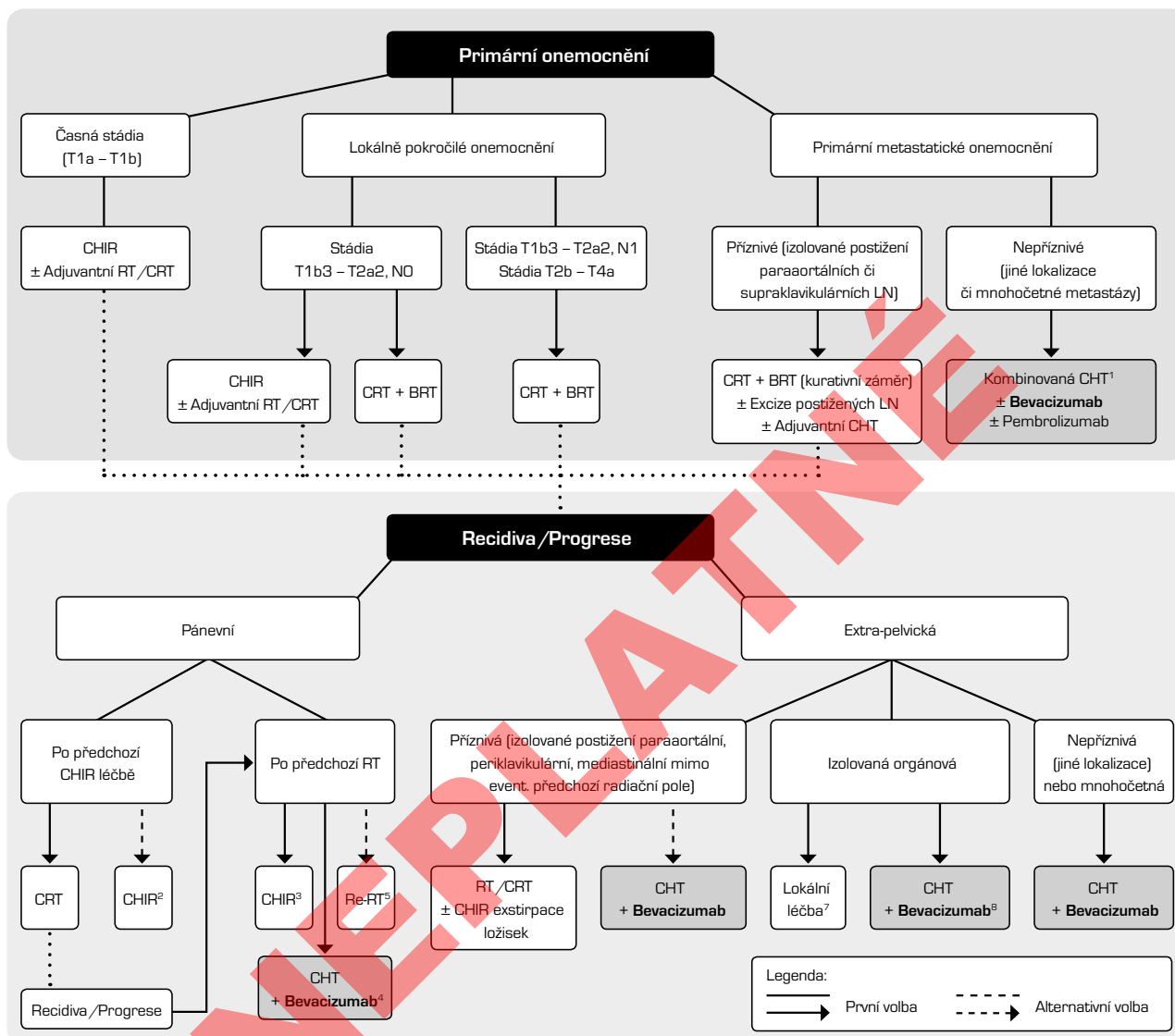
Léčba se ukončuje při zjištění progresu či při netoleranci léčby

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.



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. Laterální extendovaná endopelvicá 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 své 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 progresu 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.

Literatura:

1. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;78:67-77.
2. Viswanathan AN, Erickson BA. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: a survey of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:104-109.
3. del Carmen MG, McIntyre JF, Goodman A. The role of intraoperative radiation therapy (IORT) in the treatment of locally advanced gynecologic malignancies. *Oncologist* 2000;5:18-25.
4. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009 0: JCO.2009.21.8909.
5. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3113-3119.
6. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:299-303.
7. Long HJ, 3rd, Bundy BN, Grendys EC, Jr., et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:4626-4633.
8. Tewari KS, Sill M, Long HJ, et al. Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: A phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group [abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31: Abstract 3.
9. Brewer CA, Blessing JA, Nagourney RA, et al. Cisplatin plus gemcitabine in previously treated squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006;100:385-388.
10. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014 Feb 20;370(8):734-43.
11. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. A randomized, phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0505) [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl 15):Abstract 5006.
12. Weiss GR, Green S, Hannigan EV, et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;39:332-336.
13. Kudelka AP, Winn R, Edwards CL, et al. An update of a phase II study of paclitaxel in advanced or recurrent squamous cell cancer of the cervix. *Anticancer Drugs* 1997;8:657-66.
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, McCuggage 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.
15. Blatha N., Berek J.S., Fredes M.C. et al.: Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2019, Apr; 145:129-135

16. ZHOUBNÝ NOVOTVAR TĚLA DĚLOŽNÍHO (C54)

16.1 Adenokarcinom děložního těla

Základní léčebnou metodou je chirurgická léčba. Standardním chirurgickým výkonem je extrafasciální hysterektomie s bilaterální adnexektomií. Je preferován miniinvazivní (laparoskopický, robotický) přístup.

Radikální hysterektomie je ve stádiu II doporučena jen za účelem dosažení zdravého okraje. Výplachová cytologie není součástí stagingového výkonu.

U endometroidního histotypu G1 stádia IA je možné u pacientek mladších 45 let zvažovat preservaci ovarií po vyloučení přítomnosti nádoru adnex, extrauterinního šíření a genetické predispozice pro vznik maligních gynekologických onemocnění.

U endometroidního histotypu G1 stádia IA bez jakékoliv invaze do myometria je možné zvažovat fertilitu zachovávající léčbu založenou na hormonoterapii. U serózního histotypu, karcinosarkomu a nediferencovaného karcinomu je doporučena stagingová infrakolická omentektomie. Jakákoliv léčba pro adenokarcinom děložního těla včetně fertilitu zachovávajícího přístupu by měla probíhat pouze v onkogynekologických centrech

Biopsie sentinelových uzlin může být provedena u nádorů nízkého a středního rizika metastazování (low-risk a intermediate-risk). Systematická pánevní a paraaortální lymfadenektomie není u této skupiny nádorů nutná.

U nádorů středního – vyššího a vysokého rizika metastazování (high intermediate-risk a high-risk) je možné provést systematickou pánevní a paraaortální lymfadenektomii, biopsie sentinelových uzlin je však akceptovatelnou alternativou. 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.

Platinové deriváty, taxany a antracykliny jsou nejúčinnější chemoterapeutická agens u této diagnózy. První volbou chemoterapie je kombinace CBDCA/paklitaxel, alternativní režimy CBDCA/docetaxel, cDDP/doxorubicin, event. monoterapie CBDCA či cDDP.

V roce 2023 byla vydána nová verze stagingového systému FIGO a dostupná molekulární klasifikace karcinomu endometria se uvádí jako jeho součást.

16.1.1 Adjuvantní léčba

Adjuvantní léčbu je doporučeno indikovat podle výsledků testování somatických prediktivních a prognostických markerů zahrnujících imunohistochemické vyšetření p53, MSH-6, PMS-2 a mutační analýzu POLE (ε-polymerázy).

Dle ČOS, onkogynekologické sekce ČGPS, SROBF a SČP ČLS JEP (2021) je doporučeno:

Testování p53 u všech rizikových skupin. V případě aberantního typu exprese p53/mutace TP53 musí být provedeno kompletní molekulární testování k vyloučení, že mutace TP53 není sekundárním projevem ultramutovaného stavu při POLE mutaci či v rámci mikrosatelitové instability a jedná se tedy o nádory, jejichž prognóza se odvíjí od POLE mutace nebo mikrosatelitové instability.

Kompletní molekulární testování se stanovením molekulárního subtypu je také doporučeno u všech případů ze skupiny vysokého rizika (high-risk, HR), středního – vyššího rizika (high intermediate-risk, HIR) a středního rizika (intermediate-risk, IR), u kterých může vést k deeskalaci adjuvantní léčby.

Molekulární vyšetření má být provedeno z finálního resekátu, v klinicky indikovaných případech je lze provést i z diagnostické biopsie. Součástí histopatologického nálezu vždy musí být i určení přítomnosti nádorové lymfangioinvaze (LVSI, lymphovascular space invasion) s rozdělením do následujících stupňů:

- 1) nepřítomna (absent)
- 2) fokální (focal)
- 3) podstatná (substantial)

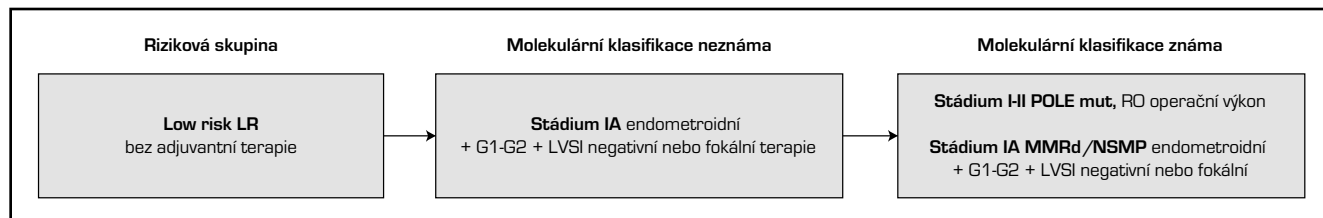
Zároveň je doporučeno sjednocené reportování tak, aby pokrývalo všechny alternativy a zachovalo srozumitelnost mezi jednotlivými pracovišti do 4 molekulárních subtypů následovně:

- 1) POLE-ultramutovaný (**POLEmut**)
- 2) mismatch repair (MMR) deficientní (mikrosatelitově instabilní) (**MMRd**)

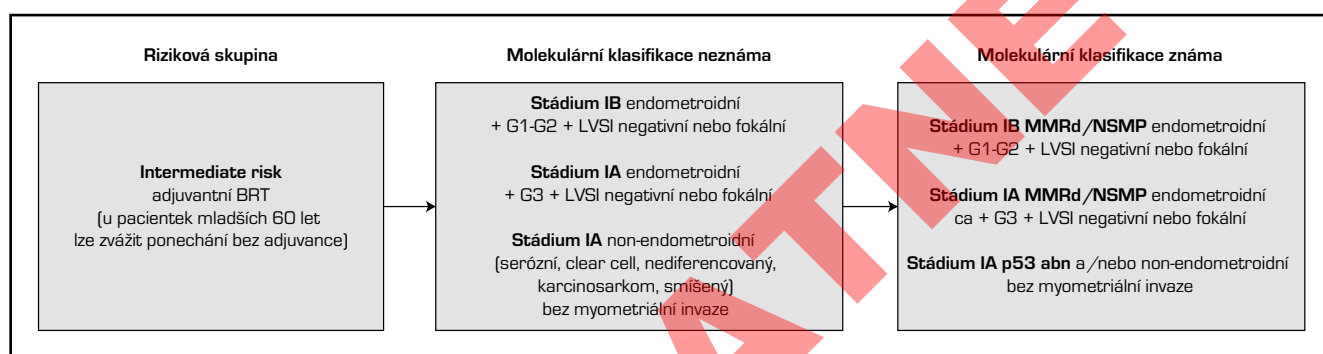
3) s nespécifickým molekulárním profilem (**NSMP**)

4) p53 mutovaný/abnormální (**p53abn**)

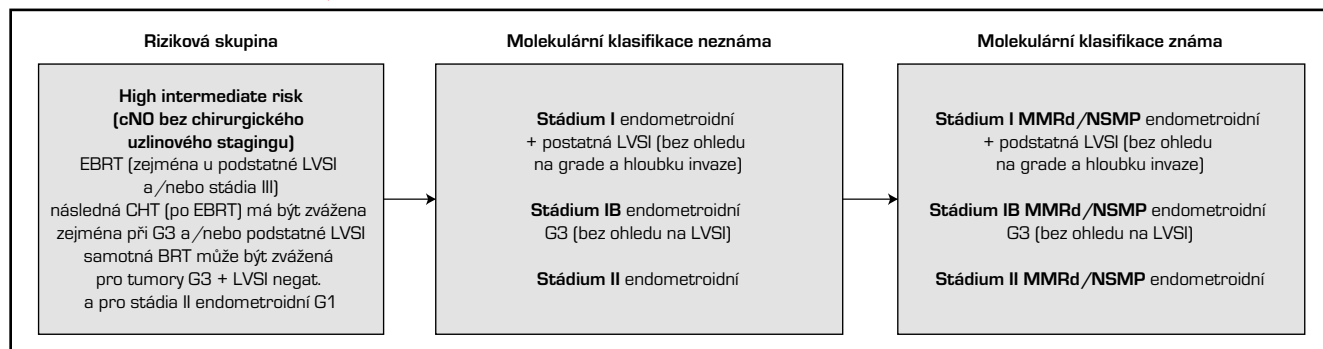
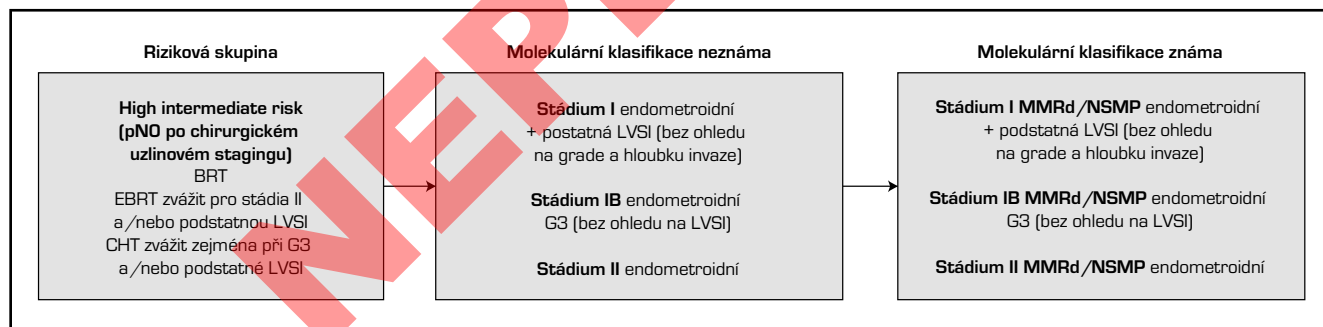
V následujících schématech je pro klasifikaci rizika využívána původní verze stagingového systému FIGO z roku 2009.

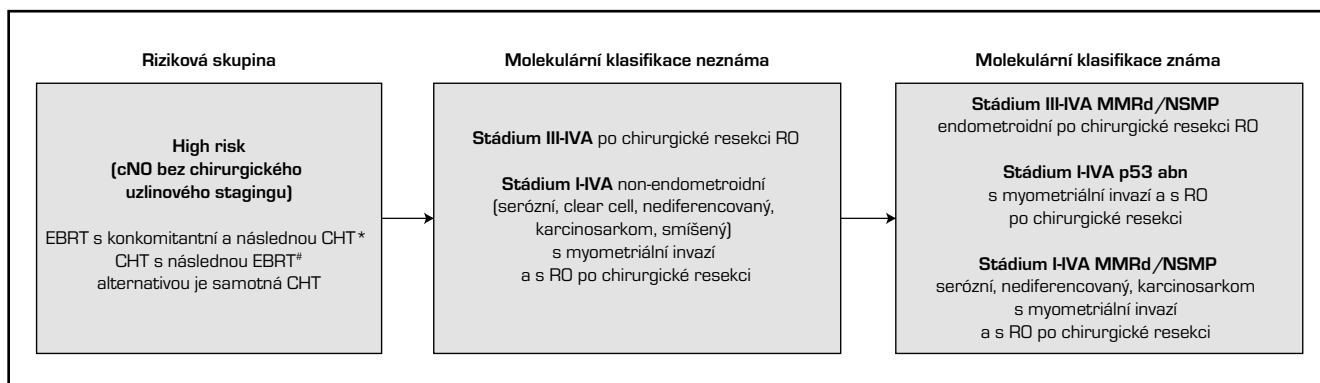


Pro pacientky s *low-risk* nádory není doporučena žádná adjuvantní léčba. Karcinomy stadia I a II s hypermutovanou ε-polymerázou (POLE-ultramutované) lze klasifikovat jako low-risk a jakákoliv adjuvantní terapie může být tedy opuštěna.



U p53 abn karcinomů omezených na polyp bez myometriální invaze (stádium IA bez myometriální invaze) není obecně adjuvantní terapie doporučována (za podmínky **kompletního stagingu**).





Karcinomy s mutovaným/abnormálním p53 již ve stadiu I při přítomnosti jakékoliv myometriální invaze představují high-risk nádory. Karcinosarkomy (smíšené Mullerianské maligní tumory, MMMT) se považují za high-risk endometriální karcinomy (nikoliv sarkomy).

Brachyterapie pro zvýšení lokální kontroly může být zvážena v rámci adjuvantní léčby high-risk nádorů při podstatné LVSI, při stromální invazi do děložního hrdla nebo ve stadiu IIIB-IIIC.

Pro pacientky s endometriálním karcinomem stadia III-IVA a s patogenní POLE mutací nejsou aktuálně k dispozici data, která by bezpečně podporovala vynechání adjuvantní terapie.

Benefit přidání chemoterapie k zevní radioterapii není jasný u stadií I-II clear cell karcinomu na rozdíl od serózních karcinomů.

* Ve studii PORTEC3 byly užity dva cykly konkomitantní chemoterapie (cDDP) v průběhu EBRT následované 4 cykly kombinace CBDCA/paklitaxel. Bylo prokázáno 5% prodloužení 5letého přežití ve srovnání s ramenem se samotnou radioterapií. Ve studii GOG-258 bylo užito stejné schéma konkomitantní chemoradioterapie, ale bylo aplikováno 6 cyklů následné chemoterapie CDBCA/paklitaxel se stejnými výsledky jako ve studii PORTEC3.

Řada retrospektivních studií uvádí benefit léčby kombinující radio – a chemoterapii ve srovnání se samostatně použitou modalitou. Souhrnná analýza studií NSGO-EORTC a MANGO-ILIADE, v nichž bylo užito sekvenční radioterapie a chemoterapie (v obou možných uspořádáních), uvádí signifikantní prodloužení času do recidivy onemocnění ve srovnání se samotnou radioterapií.

Standardem adjuvantní chemoterapie je 6 cyklů CBDCA/paklitaxel v třítydenním intervalu. Výsledky této dvojkombinace v rámci klinických studií jsou srovnatelné s trojkombinací TAP (paklitaxel/cDDP/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
<i>*Tento režim zvážit v případě kontraindikace /intoleranci paklitaxelu</i>			
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, docetaxel.

16.1.2 Pokročilé onemocnění (stadia III a IV)

Operace je doporučena v případě možnosti dosáhnout optimální cytoredukce (nulové pooperační reziduum, R0) při akceptovatelné morbiditě a kvalitě života. Ve vybraných případech může být vhodné provedení paliativních operací ke zmírnění specifických symptomů.

V případě reziduálního postižení po primárním chirurgickém debulkingu je první volbou kombinace radioterapie a chemoterapie, event. jedna z modalit léčby samostatně.

Pokud není chirurgický výkon možný, lze podat systémovou léčbu primárně. Při dobré odpovědi na systémovou léčbu lze zvážit odložený chirurgický debulking.

V rámci chirurgického výkonu mají být odstraněny pouze zvětšené lymfatické uzliny, systematická lymfadenektomie není doporučena.

Režimy systémové léčby – chemoterapie – jsou shodné s režimy používanými v adjuvanci. Režimem první volby je kombinace CBDCA/paklitaxel.

U serózního karcinomu je doporučeno stanovení HER-2 a v případě overexprese zvolit terapii kombinací CBDCA/paklitaxel/trastuzumab à 3 týdny s udržovací terapií trastuzumabem do progresu onemocnění. Tato léčba nemá úhradu z veřejného zdravotního pojištění a je tedy nutné schválení zdravotní pojišťovnou.

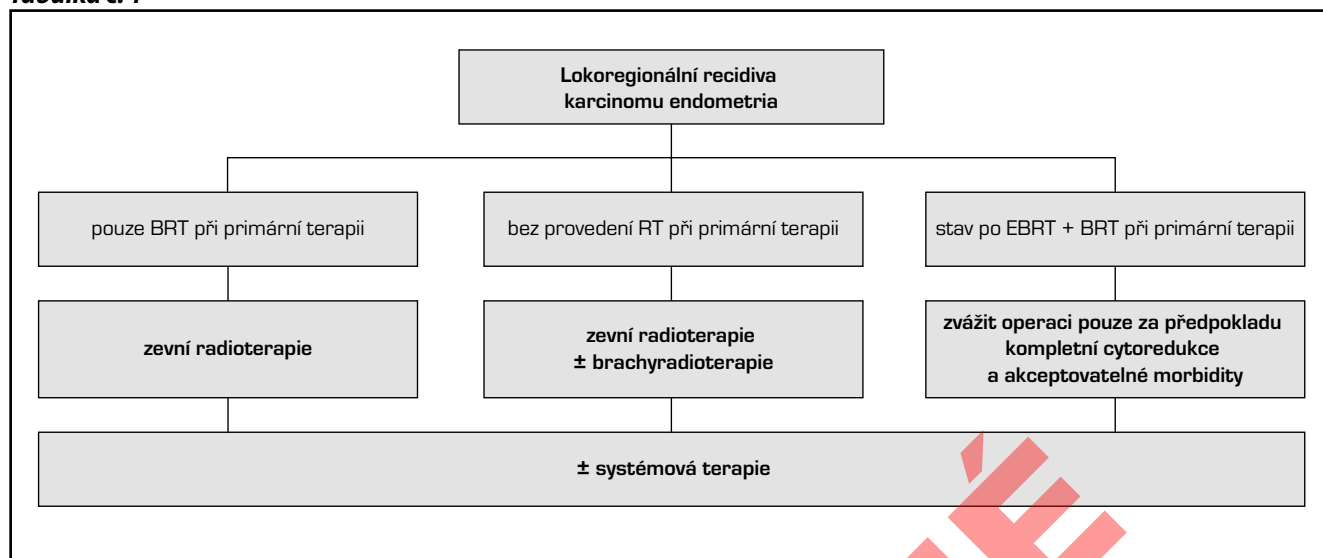
16.1.2.1 Hormonoterapie jako součást léčby pokročilého onemocnění

Zatímco chemoterapie je indikována u hůře diferencovaného, rychle progredujícího, symptomatického nebo velkoobjemového onemocnění, pokud se jedná o dobře diferencovaný nádor s delším bezpříznakovým obdobím a pozitivními steroidními receptory (> 1 %), je metodou volby s lepší tolerancí a stejným účinkem hormonoterapie. V rámci hormonoterapie lze použít gestageny (megestrol acetát v dávce 160 mg/denně nebo medroxyprogesteron acetát v dávce 200 mg/denně) nebo tamoxifen či inhibitory aromatáz (letrozol, anastrozol, exemestan).

16.1.3 Recidivující onemocnění

Pánevní exenterace může být zvážena u pacientek s lokálně pokročilými nádory a při izolovaných centrálních recidivách po RT, u kterých lze očekávat dosažení zdravých resekcí okrajů. Kompletní resekce vzdálených oligometastáz nebo exstirpace uzlin v případě relapsu v pelveských či paraaortálních lymfatických uzlinách může být zvažována v případě, že je technicky možné dosažení nulového nádorového rezidua a s ohledem na pooperační morbiditu. V případě generalizovaných recidiv či v případech, kdy není indikována kompletní resekce je možná paliativní CHT, hormonoterapie, imunoterapie checkpoint inhibitory, cílená léčba i BSC.

Tabulka č. 1



Chemoterapie recidivujícího onemocnění

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

*Do kumulativní dávky antracyklinů.

Neexistuje standard II. linie léčby. V těchto případech je vhodné pacientky zařadit do klinických studií nebo zahájit cílelou léčbu. Na rozhodování o další terapii mají vliv PS, historie předchozí RT na oblast pánve a rozsah diseminace onemocnění. Určitá skupina pacientek, které dosáhly kompletní odpovědi na chemoterapii a relabují až po několika měsících od ukončení léčby, by mohla mít benefit z opakovaného léčení platinovým derivátem, preferenčně v kombinaci s taxanem. Pacientky, které relabují časně po iniciační terapii, mají omezené možnosti léčby. Vhodné je včasné zahájení symptomatické a podpůrné léčby.

16.1.3.1 Imunoterapie pokročilého a recidivujícího onemocnění

Kombinace pembrolizumabu s lenvatinibem

Kombinace je indikována k léčbě dospělých pacientek s pokročilým nebo recidivujícím karcinomem endometria s progresí onemocnění při léčbě nebo po předchozí léčbě chemoterapií obsahující platinu, které nejsou kandidátkami pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii, kombinovaná terapie má v této indikaci úhradu ze zdravotního pojištění nezávisle na defektu MMR systému (indikována pro dMMRd i pMMR nádory). Vzhledem k vyšší toxicitě i nákladům léčby je kombinace vhodná zvláště pro léčbu pMMR (mismatch repair proficient) /MSS (microsatellite stability) nádorů.

preparát	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
Pembrolizumab	200	1.	à 3 týdny
Lenvatinib	20	denně	

Kontinuálně do progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity, pembrolizumab až 24 měsíců (Study 309 – KEYNOTE-775).

Pembrolizumab

Monoterapie v léčbě dospělých patientek s recidivujícím nebo pokročilým karcinomem endometria dMMR/MSI-H, u kterých došlo k progresi onemocnění při nebo po předchozí léčbě založené na platině v jakémkoli režimu léčby a které nejsou kandidátkami pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii. Přímé srovnání monoterapie pembrolizumabem a kombinace pembrolizumabu a lenvatinibu ve skupině dMMR nádorů neproběhlo. Monoterapie pembrolizumabem nemá úhradu ze zdravotního pojištění.

preparát	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
Pembrolizumab	200	1.	à 3 týdny
	400	1.	à 6 týdnů
Kontinuálně do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, až 24 měsíců (KEYNOTE-158).			

Dostarlimab

Monoterapie v léčbě dospělých patientek s recidivujícím nebo pokročilým karcinomem endometria s deficientní opravou chybného párování bází (dMMR, mismatch repair deficient) či vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H, microsatellite instability high), u něhož došlo k progresi v průběhu nebo po předchozí léčbě režimem obsahujícím platinu.

Dostarlimab v kombinaci s chemoterapií CBDCA/paklitaxel a následně jako udržovací monoterapie prokázal signifikantní zvýšení PFS u všech patientek s recidivujícím nebo pokročilým karcinomem endometria, zásadní přínos měl u patientek s MMRd/MSI-H nádory.

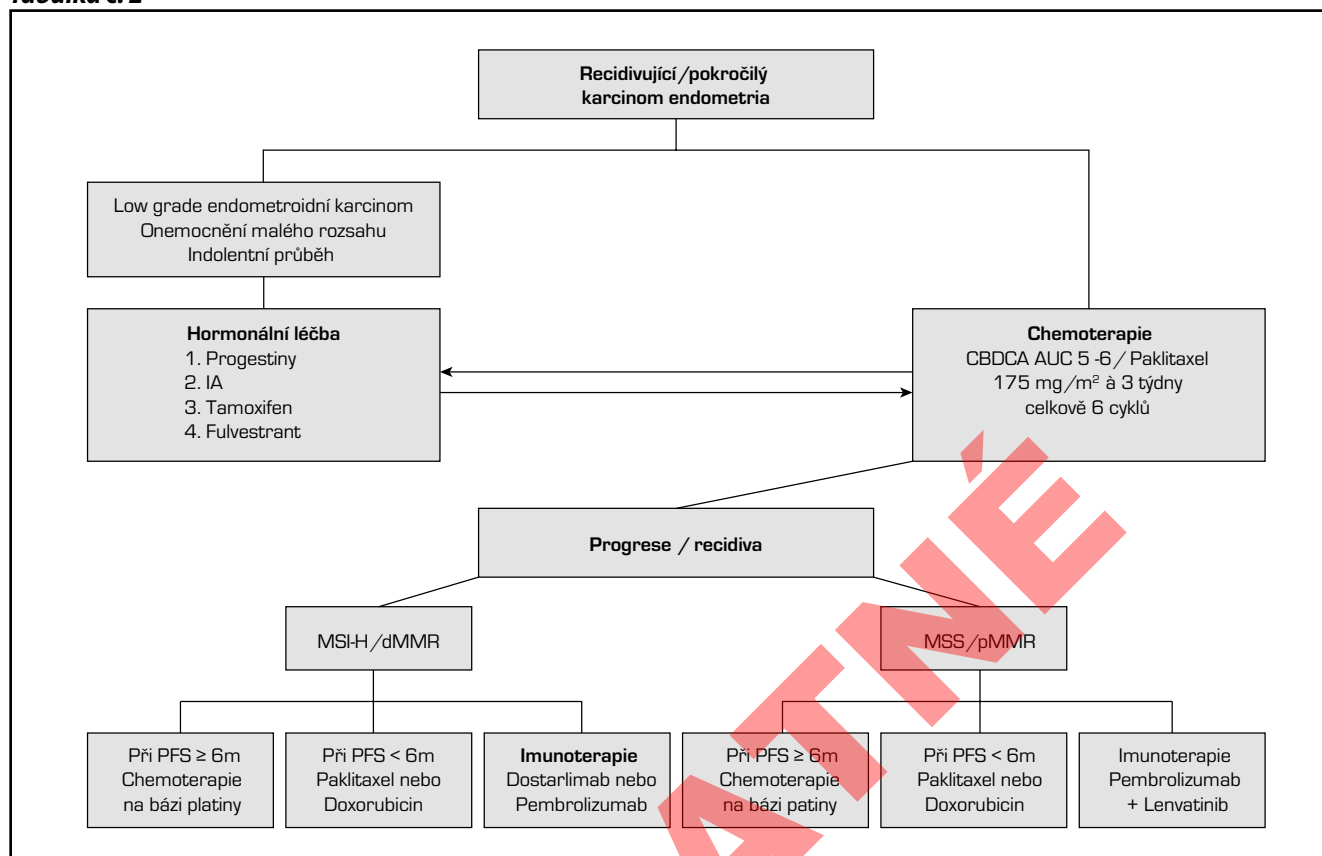
Stanovení MMRd/MSI-H musí být stanoveno pomocí validované testovací metody, jako je IHC, PCR nebo NGS.

Monoterapie dostarlimabem či v kombinaci s chemoterapií nemá úhradu ze zdravotního pojištění.

preparát	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
dostarlimab	500	1.	à 3 týdny
			4 cykly
poté 1 000 mg à 6 týdnů ve všech následujících cyklech až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, až 24 měsíců (GARNET), resp. 36 měsíců (RUBY).			

EMO-u je přípravek JEMPERLI indikován v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem k léčbě dospělých patientek s primárním pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria s deficitní opravou chybného párování bází (dMMR, mismatch repair deficient) či vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H, microsatellite instability high), které jsou indikovány k systémové léčbě.

Tabulka č. 2



16.2 Sarkomy dělohy

Děložní sarkomy zahrnují dle klasifikace WHO 2020: leiomyosarkomy, low grade endometriální stromální sarkomy, high grade endometriální stromální sarkomy, nediferencované děložní sarkomy a adenosarkomy.

Základní léčebnou modalitou je chirurgická léčba. Standardním chirurgickým výkonem je prostá extrafasciální hysterektomie bez morcelace s bilaterální adnexektomií. U leiomyosarkomů je možné dle věku a přání pacientky zachovat ovaria. Stagingová systematická lymfadenektomie není standardní součástí výkonů, v případě nálezu zvětšených suspektních uzlin se doporučuje jejich exstirpace. Fertilitu zachovávající postupy nejsou u děložních sarkomů doporučeny. U recidiv onemocnění je vhodné zvážit chirurgické resekce i opakovaně.

Leiomyosarkom těla děložního

Tyto sarkomy představují nejčastější sarkomy dělohy. Obecně pro 1. linii léčby LMS je indikována monoterapie doxorubicinem nebo při pokročilém, inoperabilním či recidivujícím onemocnění kombinace doxorubicin/trabectedin. Následně ve 2. linii pak lze zvážit kombinaci gemcitabin/docetaxel nebo trabectedin (pokud nebyl v 1. linii). V dalších liniích nebo při KI doxorubicinu je alternativou gem/DTIC, pazopanib, ad.

cytostatikum	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
doxorubicin, trabectedin			
doxorubicin	60 mg/m ²	1.	
trabectedin*	1,1 mg/m ²	1.	à 21 d
6 cyklů, následně pokračování v udržovací terapii trabectedinem do progresu či neakceptovatelné toxicity			
gemcitabin, docetaxel			
gemcitabin	900 mg/m ²	1, 8	
docetaxel	100 mg/m ²	8	à 21 d
doxorubicin, dakarbazin			
doxorubicin	60 mg/m ²	1	
dakarbazin	750 mg/m ²	1	à 21 d
doxorubicin	75 mg/m ²	1	à 21d
nejúčinnější režim v monoterapii			
gemcitabin	1000 mg/m ²	1, 8, 15	à 28 d
Další možnosti terapie			
pazopanib	800 mg	p.o.	kontinuálně
trabectedin	1,5 mg/m ²	1	à 21 d
inhibitory aromatázy (v případě positivity steroidních receptorů)			

*trabectedin nemá v ČR registraci a aplikace je možná pouze po mimořádném dovozu

Endometriální stromální sarkomy (ESS)

Low grade ESS, minimální benefit chemoterapie (ke zvážení až ve vyšších liniích léčby), základní systémovou léčbou je hormonoterapie (medroxyprogesteron acetát 200 mg/den nebo megestrol acetát 160 mg/den, inhibitory aromatázy)

Stádium I – observace, ke zvážení hormonoterapie

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

Stádium IVB – hormonoterapie +/- paliativní radioterapie

High grade ESS a nediferencované děložní sarkomy: doporučení pro léčbu je stejné jako doporučení pro sarkomy měkkých tkání – viz příslušná kapitola.

Stádium I – observace, ke zvážení je hormonoterapie jako preferovaná varianta u receptorově pozitivních nádorů (viz léčba low grade ESS) nebo chemoterapie

Stádium II-III – lze zvážit chemoterapii +/- radioterapii

Stádium IVA – chemoterapie +/- radioterapie

Stádium IVB – chemoterapie +/- paliativní radioterapie

Chemoterapie pro endometriální stromální sarkomy:

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

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

Adenosarkom, terapie se řídí typem maligní mezenchymální komponenty

Terapie se řídí typem maligní mezenchymální komponenty.

Sledování pacientek po léčbě se řídí doporučením ČGPS ČLS JEP publikovaným 26.4.2019 (Sbírka doporučených postupů č. 7/2019).

Substituční hormonální terapie je po zvážení přínosů a rizik povolena u všech malignit ženského genitálu obecně, jedinou výjimkou je low grade endometriální stromální sarkom.

Literatura:

1. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Sep;33(9):860-877. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.
2. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Jan;31(1):12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.
3. Concin N, Planchamp F, Abu-Rustum NR, et al. European Society of Gynaecological Oncology quality indicators for the surgical treatment of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Dec;31(12):1508-1529. doi: 10.1136/ijgc-2021-003178.
4. Dundr P, et al. Molekulární testování u karcinomu endometria. Společné doporučení ČOS, onkogynekologické sekce ČGPS, SROBF a SČP ČLS JEP. *Ceska Patol* 2021; 57(3): 181–187.
5. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Aug;162(2):383-394. doi: 10.1002/ijgo.14923.
6. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):103-104. doi:10.1016/j.ijgo.2009.02.012.
7. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Sep;20(9):1273-1285. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30395-X.
8. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer.* 2010 Sep;46(13):2422-31. doi: 10.1016/j.ejca.2010.06.002.
9. Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2317-2326. doi: 10.1056/NEJMoa1813181.
10. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 Jul 20;37(21):1810-1818. doi: 10.1200/JCO.2018.01575.
11. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Feb 3;386(5):437-448. doi: 10.1056/NEJMoa2108330.
12. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2022 Mar 1;40(7):752-761. doi: 10.1200/JCO.21.01874.
13. Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer.* 2022 Jan;10(1):e003777. doi: 10.1136/jitc-2021-003777.
14. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Jun 8;388(23):2145-2158. doi: 10.1056/NEJMoa2216334.
15. Pautier P, Italiano A, Piperno-Neumann S, et al. Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Aug;23(8):1044-1054. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00380-1.

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

17.1 Epiteliální nádory

Následující doporučení odpovídají konsenzuálním guidelines ESMO-ESGO.

Každá pacientka s epiteliálním zhoubným nádorem vaječníků, tuby nebo peritonea je indikována ke genetické konzultaci a analýze germinálních a optimálně i somatických mutací genů BRCA1 a BRCA2. Seznam pracovišť klinické genetiky je dostupný na webu Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP (www.slq.cz).

Chirurgický staging a chirurgická léčba by měla být prováděna s cílem optimální 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 Primární léčba

17.1.1.1 Stádium IA low grade

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

17.1.1.2 Stadium IB a IC1, IC2, IC3 low grade – aplikace chemoterapie volitelná (3–6 cyklů)

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

17.1.1.3 Stadium IA, IB, high grade – indikována aplikace chemoterapie (3–6 cyklů)

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

17.1.1.4 Stadium IC1, IC2 a IC3 – high grade – indikována adjuvantní chemoterapie (3–6 cyklů)

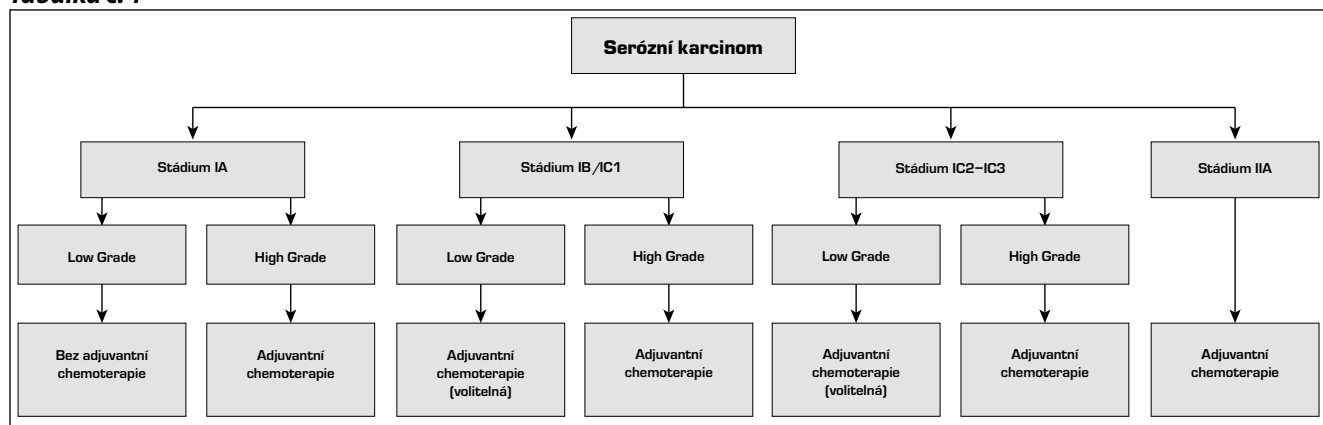
paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

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 debulkingu (žádné makroskopické reziduum nádoru na konci operačního výkonu). Rozhodnutí o operačním výkonu (interval debulking surgery – IDS) nutno 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. Ve stádiu IV nebo ve stádiu III s pooperačním reziduem nádoru větším než 1 cm³ je indikováno doplnění kombinace o bevacizumab od 1. nebo 2. pooperačního cyklu (zahájení aplikace nejdříve 4 týdny po operaci), aplikace bevacizumabu do progresu onemocnění či neakceptovatelné toxicity nebo maximálně po celkovou dobu 12 měsíců. U III. stadia lze použít IP chemoterapii v případě rezidua menšího než 1 cm³ (intraoperativní 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.

Tabulka č. 1



Doporučená schémata

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

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

Hypertermická intraperitoneální chemoterapie (HIPEC) není standardem léčby ovariálního karcinomu. Podrobně viz kapitola 39. Cytoredukční chirurgie a HIPEC.

U pacientek starších 70 let nebo ve špatném celkovém stavu či s četnými a závažnými komorbiditami má být upřednostněn kombinovaný weekly režim, event. redukce dávek před monoterapií platinovým derivátem. Kombinovaný režim s karboplatinou je standardem léčby v první linii.

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
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 léčby recidivujícího a progredujícího onemocnění

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

Zpravidla pacientky, u nichž je recidiva nebo progresse 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 liniích lze doporučit léčbu monoterapií nebo kombinací 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. U vybraných 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/m ²)	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
topotekan	1,25	1.–5.	à 3 týdny
*bevacizumab	15 mg/kg	1.	à 3 týdny
pegylovaný liposomální doxorubicin	40	1.	à 4 týdny
*bevacizumab	10 mg/kg	1., 15.	à 4 týdny

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2024 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 80 mg/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 progresu po 12 a více měsících. Prospektivní randomizovaná studie fáze III (AGO DESKTOP III/ENGOT ov20) prokázala benefit sekundárního debulkingu při dosažení nulového pooperačního rezidua (prodloužení PFS i OS). Nejvhodnější k operaci je solitární recidiva u pacientek v dobrém celkovém stavu. Pozitivní tzv. AGO skóre (ECOG PS 0, ascites ≤ 500 ml, R0 při primární operaci) predikuje dosažení nulového nádorového rezidua s pravděpodobností až 75 % (záleží na zkušenosti pracoviště). 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. Preferovaným režimem je na základě prospektivních randomizovaných studií fáze III kombinace CBDCA + pegylovaný liposomální doxorubicin (CALYPSO) + bevacizumab (AGO-OVAR2.21/ENGOT ov-18). 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. U vybraných pacientek s recidivujícím onemocněním a TFI < 6 měsíců může být znovu zvažován i platinový derivát („platinum based re-challenge“), pokud není známa kontraindikace nebo pacientka nemá refrakterní, rezistentní onemocnění (progrese během nebo časná symptomatická progrese po jejím ukončení).

Navrhovaná schémata pro relaps onemocnění

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
Caelyx	30	1.	à 4 týdny
CBDCA	5 AUC	1.	à 4 týdny
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
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.

Doporučené režimy s bevacizumabem

Caelyx	30	1.	
CBDCA AUC	5	1.	à 4 týdny
*bevacizumab	10 mg/kg	1., 15.	
gemcitabin	1000	1., 8.	à 3 týdny
CBDCA	AUC 4	1.	
*bevacizumab	15 mg/kg	1.	

Chemoterapie 6 cyklů a bevacizumab od 1 (event. 2 pooperačního) cyklu chemoterapie do progresu onemocnění.

* V této indikaci nemá dosud bevacizumab v ČR úhradu.

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
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, cyklofosfamid, gemcitabinu, atd. pokud nebyly použity dříve).

17.1.3 Terapie inhibitory PARP

Každá pacientka s epiteliálním ovariálním karcinomem bez ohledu na věk, histotyp a rodinnou anamnézu je indikována k vyšetření germinálních (gBRCA), optimálně i somatických (sBRCA) mutací genů BRCA1 a BRCA2.

Každá pacientka s pokročilým high-grade serózním nebo high-grade endometroidním karcinomem ovaria, která nemá progresi onemocnění po dokončení chemoterapie po primární nebo intervalové debulkingové operaci by měla být léčena PARP inhibitory v udržovací léčbě.

Oba aktuálně dostupné PARP inhibitory (olaparib a niraparib) prokázaly účinnost u pacientek s germinální i somatickou mutací genů BRCA1/2, niraparib má k dispozici data účinnosti i v neselektované populaci pacientek. Léčbu olaparibem je nutné zahájit do 8 týdnů od ukončení chemoterapie a trvá do netolerovatelné toxicity, progresu onemocnění, nebo maximálně po dobu 2 let. Léčbu niraparibem je nutné zahájit do 12 týdnů od ukončení chemoterapie a trvá do netolerovatelné toxicity, progresu onemocnění, nebo maximálně po dobu 3 let. Oba přípravky mají mírně odlišný profil toxicity, dosud nejsou k dispozici komparativní studie obou preparátů.

17.1.3.1 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. Léčba olaparibem má být zahájena nejpozději 8 týdnů po podání poslední série chemoterapie s platinovým derivátem.

	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
Lynparza tbl.	300		2× denně kontinuálně do progresu

- k udržovací léčbě u nově diagnostikovaných pacientek s pokročilým (stádium FIGO III, FIGO IV) high-grade serózním či endometroidním epiteliálním karcinomem vaječníku, tuby a primárním peritoneálním tumorem, které po chemoterapii na bázi platiny dosáhly odpovědi charakteru PR nebo CR. V registrační studii (SOLO1) byly pacientky léčeny tabletami olaparibu v dávce 300 mg 2× denně. Jedná se o pacientky nepředléčené bevacizumabem, ve stavu výkonnosti 0–1 dle ECOG. Léčba olaparibem je hrazena do progresu onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity. U pacientek s přetrvávající kompletní remisi je úhrada navíc omezena vyčerpáním dvou let léčby, po dvou letech mohou v léčbě pokračovat pouze pacientky s reziduálním onemocněním (přetrvávající parciální remisi).

	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
Lynparza tbl.	300		2× denně max. 2 roky nebo kontinuálně do progresu při přetrvávající částečné léčebné odpovědi

Lynparza v kombinaci s bevacizumabem je indikována pro:

udržovací léčbu pacientek s pokročilým high-grade epiteliálním karcinomem vaječníků, vejcovodu nebo primárním peritoneálním karcinomem (FIGO III a IV), které dosáhly odpovědi (úplnou nebo částečnou) po dokončení první linie chemoterapie na bázi platiny, a které mají potvrzený deficit homologní rekombinace (HRD) definovaný buď mutací BRCA 1, BRCA 2 a/nebo genomovou nestabilitou.

	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
Lynparza	300		2× denně kontinuálně do PD nebo 2 roky
Bevacizumab*	15 mg/kg		à 3 týdny po dobu 15 měsíců

Dle aktuálních ESMO guidelines je doporučeno testování genomické nestability (HRD), neboť pomocí tohoto testu lze identifikovat podskupinu pacientek, které mají nemutovaný typ genu BRCA, avšak mohou mít prospěch z léčby inhibitory PARP. Nemocné s pozitivitou HRD a objektivní odpovědí na prvoliniovou chemoterapii na bázi platiny s bevacizumabem nebo bez něj by měly podstoupit udržovací léčbu inhibitory PARP, a to buď olaparibem v kombinaci s bevacizumabem (pokud byl podáván zároveň s chemoterapií v 1. linii) nebo niraparibem v monoterapii.

* **V současnosti v ČR není k dispozici běžně dostupný, ze zdravotního pojištění hrazený, validovaný test pro stanovení HRD.**

** **V ČR není bevacizumab v dávce 15 mg/kg v kombinaci s olaparibem (studie PAOLA-1) v této indikaci hrazený ze zdravotního pojištění, v případě indikace je nutné schválení zdravotní pojišťovnou.**

17.1.3.2 Maintenance terapie niraparibem

Přípravek Zejula je indikován bez ohledu na mutační statut (tzn. i u gBRCA nebo sBRCA negativních pacientek):

– jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých pacientek s pokročilým high grade serózním či endometroidním epiteliálním karcinomem vaječníků (stadia FIGO III a IV), vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) po dokončení první linie chemoterapie založené na platině. Jedná se o pacientky nepředléčené bevacizumabem ve výkonnostním stavu PS 0-1. Udržovací terapie by měla být zahájena do 12 týdnů od poslední aplikace chemoterapie. Terapie je hrazena do progresu onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity a maximální délka terapie jsou 3 roky (36 měsíců).

	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
Zejula cps.	200 nebo 300 mg 300 mg (u pacientek s hmotností ≥ 77 kg a výchozím počtem trombocytů ≥ 150 000/μl)		1× denně kontinuálně 3 roky nebo do progresu

– jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých pacientek s rekurentním na léčbu platinou senzitivním high-grade serózním epiteliálním karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině.

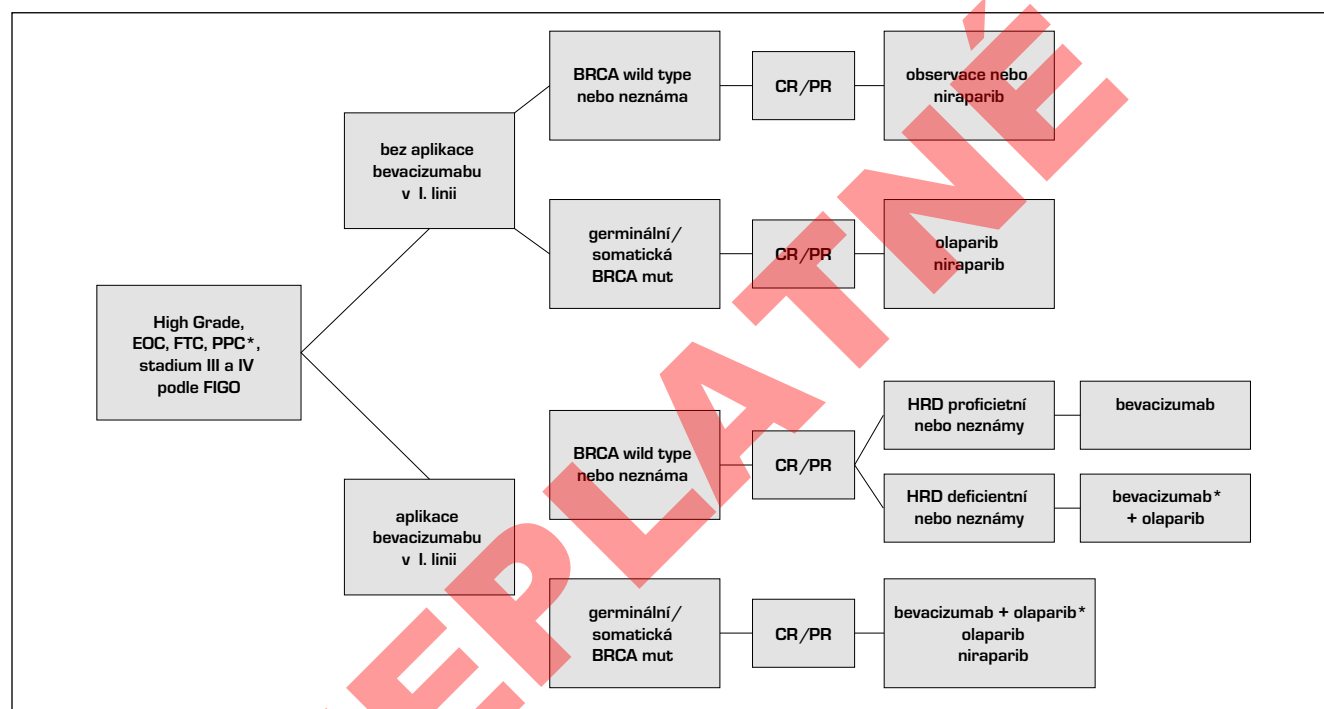
Finální analýza dat registrační studie NOVA však neuvádí benefit OS ve skupině pacientek bez defektu homologní rekombinace (resp. bez mutací genů BRCA1 a BRCA2). Na základě těchto dat doporučila FDA stáhnout indikaci pro wtBRCA pacientky. V evropské registraci a SPC však tato indikace zůstává. Udržovací léčbu niraparibem v této indikaci u wtBRCA pacientek je tak třeba volit s ohledem na očekávaný benefit a případné schválení úhrady.

	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
*Zejula cps.	200 nebo 300 mg		1× denně
	300 mg (u pacientek s hmotností ≥ 77 kg a výchozím počtem trombocytů ≥ 150 000/μl)		kontinuálně do progresu

*** V ČR není niraparib v této indikaci hrazený ze zdravotního pojištění, v případě indikace je nutné schválení zdravotní pojišťovnou.**

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

Rozhodovací algoritmus o volbě udržovací léčby u HG karcinomu ovária



***Tyto indikace nejsou k 1. 3. 2024 hrazeny z veřejného pojištění**

*EOC—epithelial ovarian cancer, FTC—fallopian tube cancer, PPC—primary peritoneal cancer

17.2 Ostatní epiteliální ovariální ZN

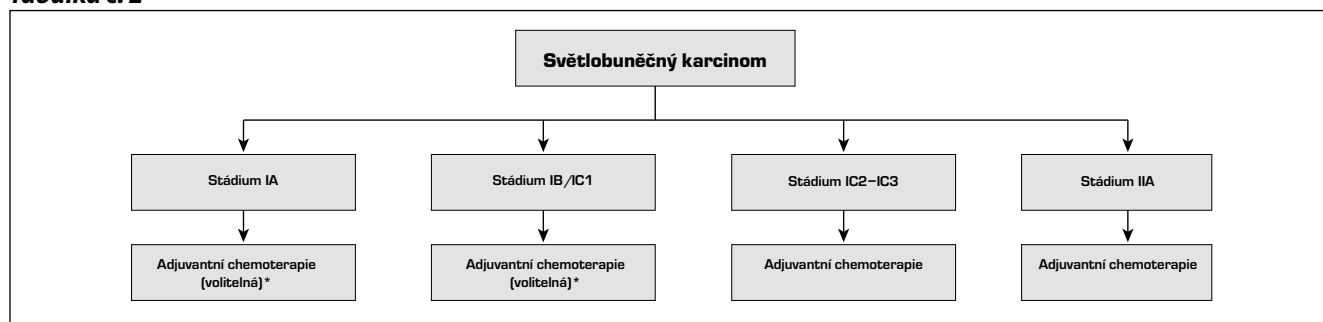
17.2.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

Po chirurgické léčbě neepiteliálních ovariálních ZN nutno považovat primární chemoterapii za kurativní. Následující doporučení odpovídají konsenzuálním guidelines ESMO-ESGO.

17.2.1.1 Clear cell karcinomy ovária

Po kompletním chirurgickém stagingu či radikální operaci je další terapie shodná s high grade epiteliálními karcinomy ovária.

Tabulka č. 2



**ke zvážení pouze u pacientek s kompletním chirurgickým stagingem*

17.2.1.2 Karcinosarkom (Maligní smíšený Mulleriánský tumor)

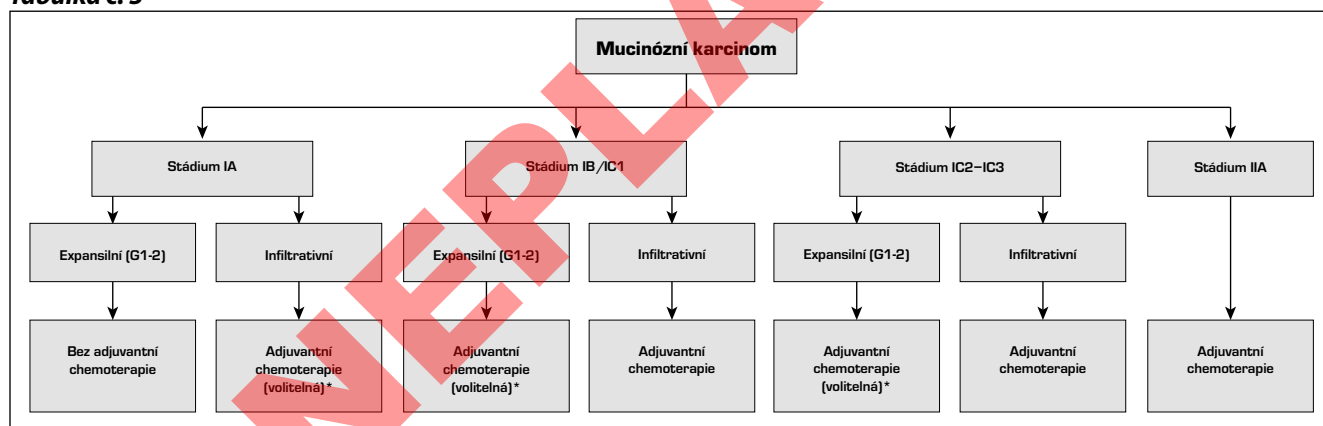
Po kompletním chirurgickém stagingu či radikální operaci je další terapie shodná s high-grade epiteliálními karcinomy ovaria.

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

17.2.1.3 Mucinózní karcinom

U tohoto karcinomu by mělo být v rámci stagingových vyšetření provedeno došetření GIT-u (GFS, koloskopie) a stanovení hladiny CEA. U tohoto histotypu je možné kromě chemoterapie platinový derivát / taxan zvážit i chemoterapii režimem FOLFOX nebo XELOX.

Tabulka č. 3



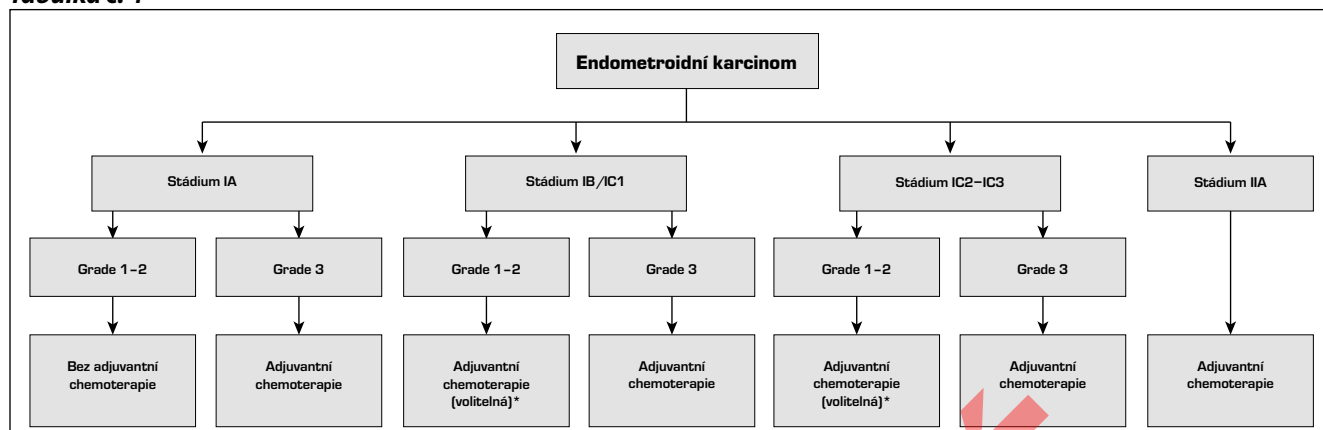
**ke zvážení pouze u pacientek s kompletním chirurgickým stagingem*

17.2.1.4 Low grade serózní /endometroidní karcinom

U této histologie lze kromě chemoterapie, která je shodná s režimy používanými u high-grade ovariálních karcinomů, zvážit v případě low grade karcinomů i hormonoterapii – inhibitory aromatázy (anastrozol, letrozol, exemestan), leuprolid acetátem či tamoxifenem. Pro pacientky s recidivujícím progredujícím low grade serózním karcinomem je po selhání chemoterapie na bázi platiny účinný MEK inhibitor trametinib (v dávce 2 mg p.o./24 hod).

V ČR nemá t. č. úhradu.

Tabulka č. 4



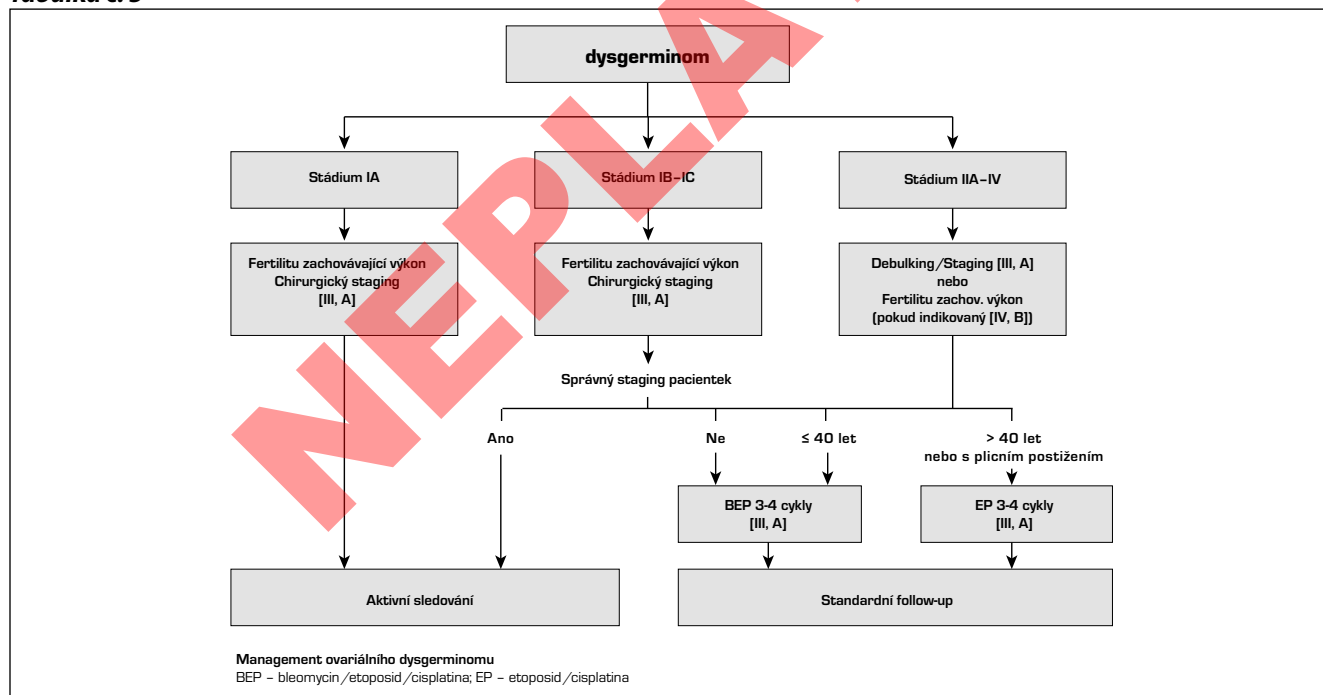
*ke zvážení pouze u pacientek s kompletním chirurgickým stagingem

17.3. Neepiteliální ovariální ZN

17.3.1.1 Germinální ZN

Management terapie dysgerminomu

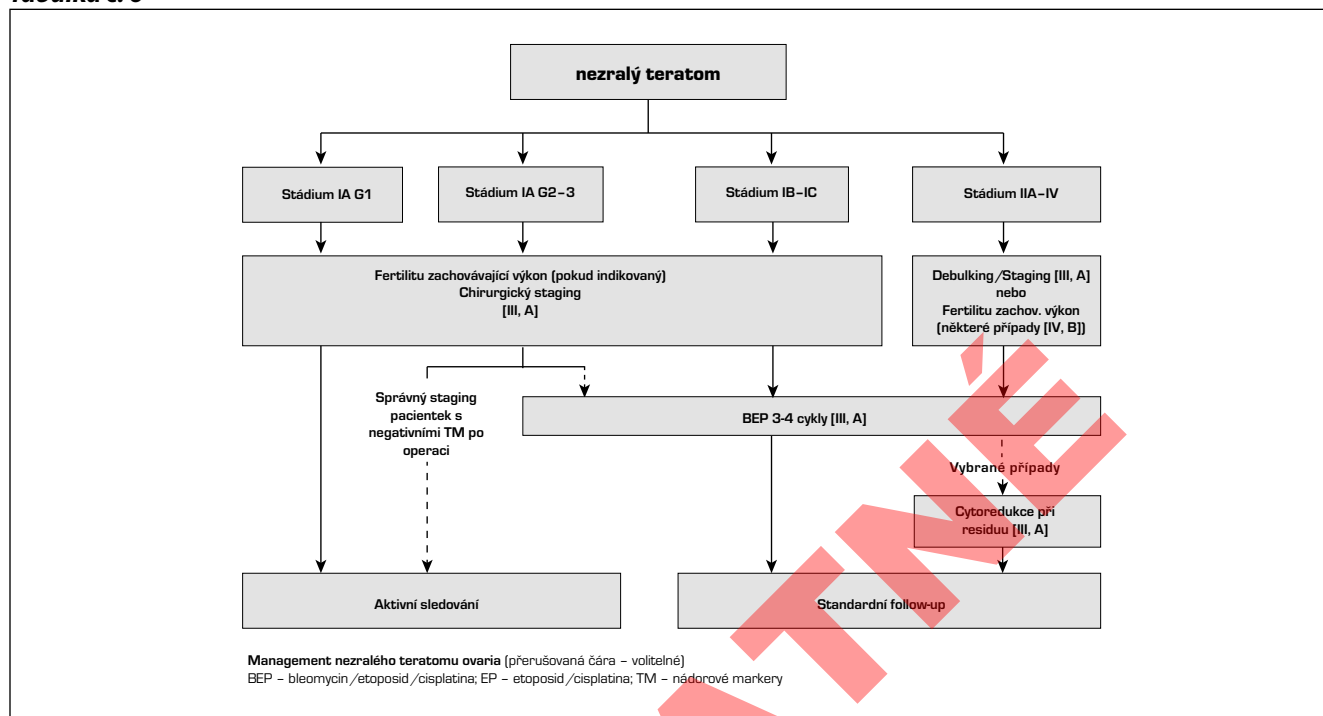
Tabulka č. 5



Aktivní sledování viz tab. č. 11

Management terapie nezralého teratomu

Tabulka č. 6

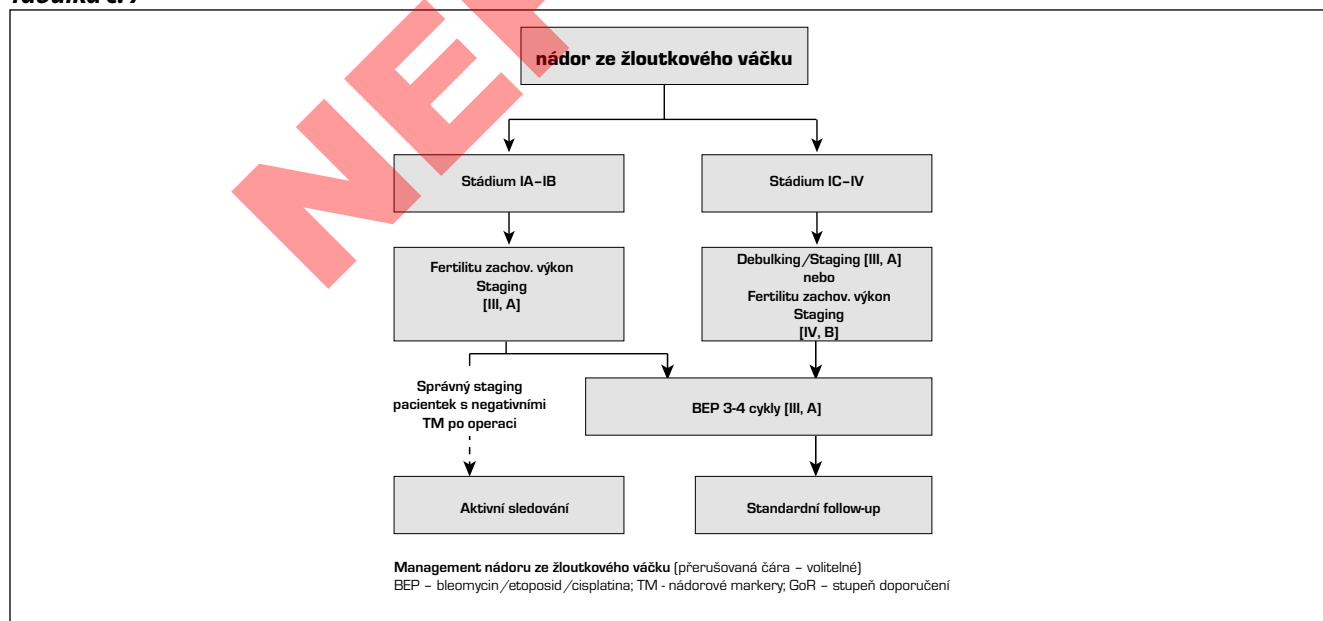


Aktivní sledování viz tab. č. 11

Adjuvantní chemoterapie ve stádiu IA grade 2 a 3 a ve stádiu IB a IC zůstává kontroverzní.

Management tumoru ze žloutkového váčku

Tabulka č. 7



Aktivní sledování viz tab. č. 11

U yolk-sac tumorů ve stádiu IA - IB lze zvážit aktivní sledování v případě kompletního stagingu a při negativních pooperačních tumorových markerech (hladina AFP), ale tento přístup není univerzálně akceptovaný a je nutné ho diskutovat s pacientkou.

Nejčastěji používanou kombinovanou chemoterapií u germinálních tumorů je 5denní BEP.

Standardní adjuvantní terapie

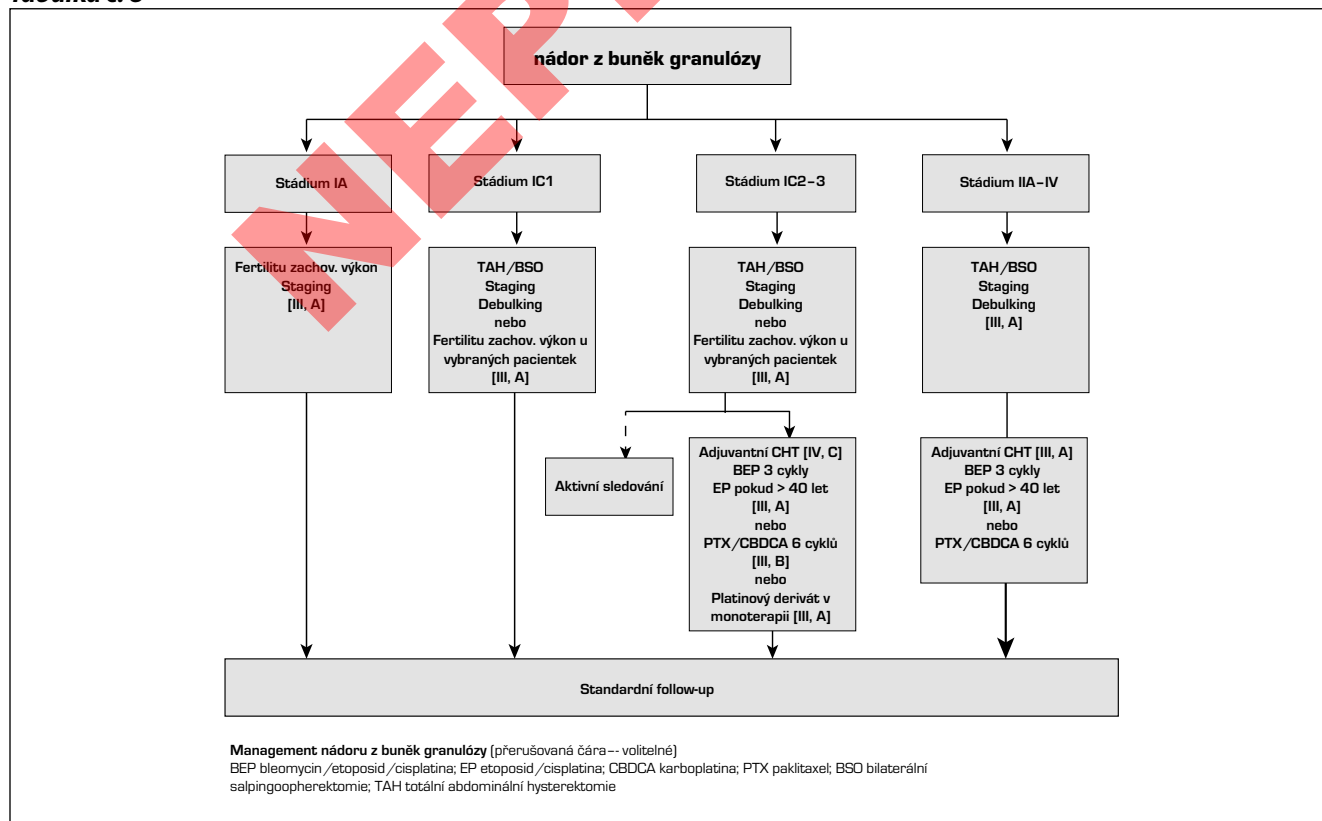
	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
BEP (cisplatina, etoposid, bleomycin)			
DDP	20	1.–5.	
etoposid	100	1.–5.	
bleomycin	30 mg	2., 9., 16. nebo 1., 8., 15.	à 3 týdny
EP (etoposid, cisplatina)			
DDP	20	1.–5.	
etoposid	100	1.–5.	à 3 týdny
CE (etoposid, karboplatina)			
etoposid	120	1.–3.	
CBDCA	400	1.	à 4 týdny

Neexistuje standardní doporučení pro rekurentní onemocnění, zejména „salvage“ terapii. Lze zvážit léčbu jako u testikulárních a/nebo extragonadálních germinálních nádorů [režimy na bázi cisplatiny, ifosfamid, paklitaxelu: VeIP (vinblastin, IFO, DDP), TIP (paklitaxel, IFO, DDP), VAC (vinkristin, daktinomycin, cyklofosfamid), paklitaxel/gemcitabin, paklitaxel/CBDCA, docetaxel/CBDCA, paklitaxel/IFO]. Pacientky s platina-refrakterním a rezistentním onemocněním mají při recidivě horší prognózu.

17.3.1.2. Nádory ze zárodečných pruhů a stromatu gonád

Management granulosa cell tumorů

Tabulka č. 8



Aktivní sledování viz tab. č. 11

Nejčastěji používané režimy:

- BEP (cisplatina, etoposid, bleomycin), EP (cisplatina, etoposid)
- Paklitaxel/CBDCA (akceptovatelná alternativa režimu BEP/EP)
- CAP (cyklofosamid, doxorubicin, cisplatina) nebo
- platinový derivát v monoterapii

Bleomycin by neměl být aplikován u pacientek starších 40 let nebo u těch, které mají již existující plicní onemocnění.

Další alternativní režimy :

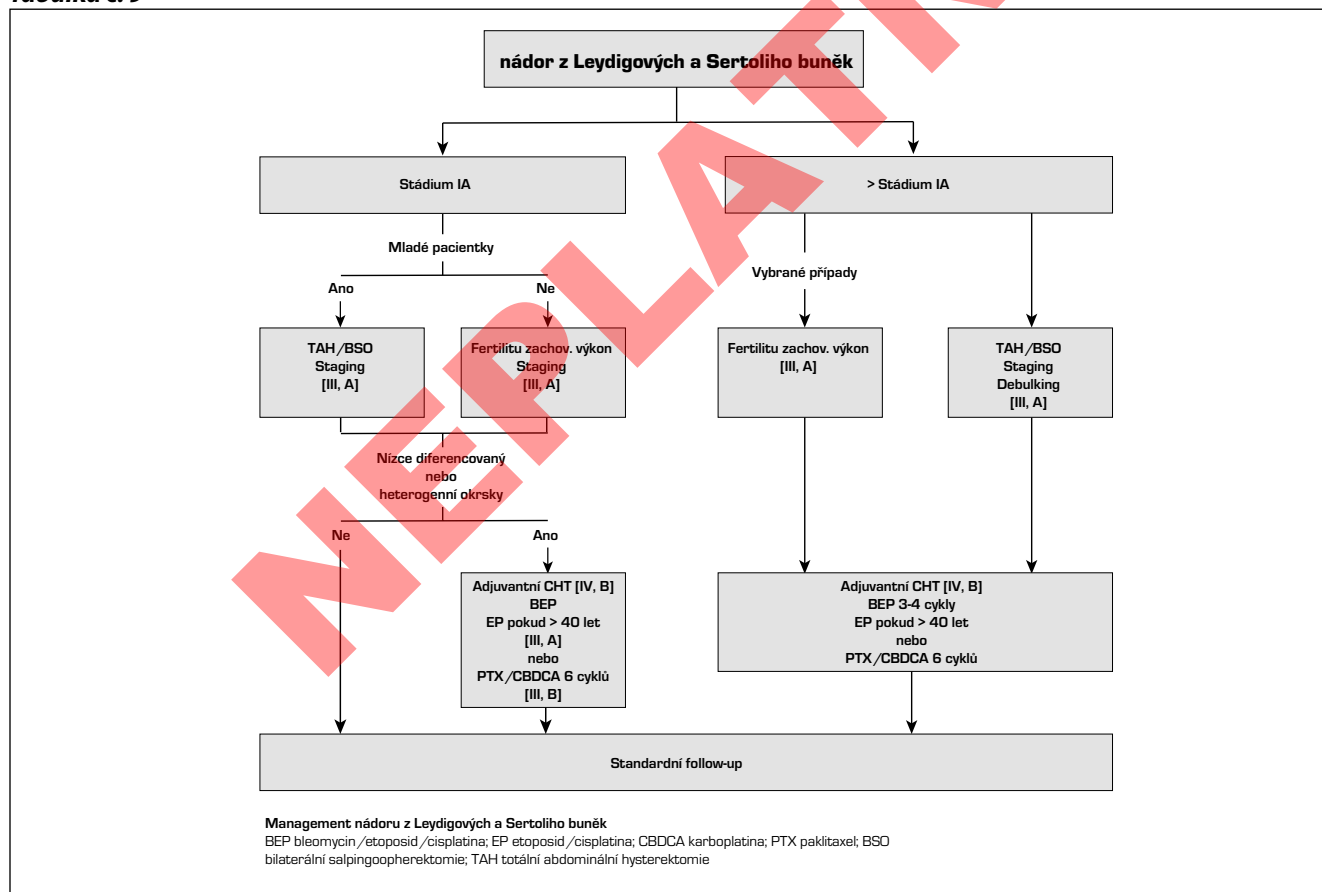
- BIP (cisplatina, ifosfamid, bleomycin)
- paklitaxel / IFO, paklitaxel / gemcitabin

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.

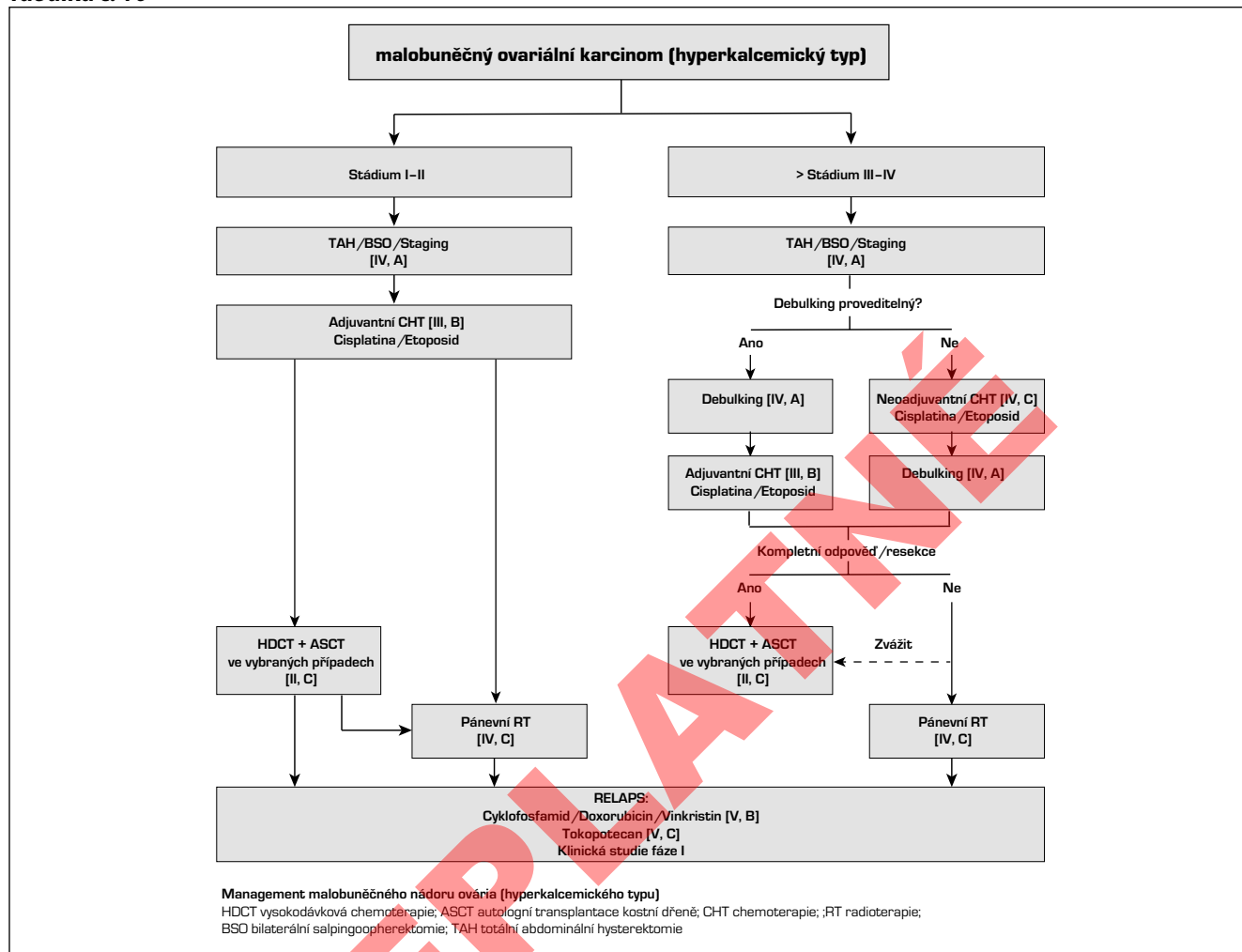
Management tumorů ovaria z Leydigových a Sertoliho buněk

Tabulka č. 9



Management malobuněčného karcinomu ovaria hyperkalcemického typu

Tabulka č. 10



U pacientek, které dosáhly CR po operaci a/nebo chemoterapii je autologní transplantace podpořená high dose chemoterapií spojená s lepším přežíváním. Režimy používané u relabujícího onemocnění zahrnují cyclofosfamid/doxorubicin/vincristin a studie potvrdily i aktivitu CBDCA, paklitaxelu a topotecanu. Jedná se o raritní diagnózu, aktuálně se v rámci terapie používají i PD-L1 inhibitory v kombinaci s chemoterapií.

Aktivní sledování

Tabulka č. 11

	klinické vyšetření	transvaginální UZ	nádorové markery	RTG hrudníku	CT hrudníku, břicha a pánve
1. rok	à 1 měsíc	à 2 měsíce	à 2 týdny (prvních 6 měsíců) poté à 1 měsíc	à 2 měsíce	1. měsíc 3. měsíc 12. měsíc
2. rok	à 2 měsíce	à 4 měsíce	à 2 měsíce	à 4 měsíce	
3. rok	à 3 měsíce	à 6 měsíců	à 3 měsíce	à 6 měsíců	
4. rok	à 4 měsíce		à 4 měsíce	à 8 měsíců	
5.–10. rok	à 6 měsíců		à 6 měsíců	à 12 měsíců	

Literatura:

1. Colombo N et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Annals of Oncology* 2019; 30:672-705.
2. Du Bois A et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol.* 2020;38 (15_suppl):6000.
3. Pfisterer et al. HYPERLINK "<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305099/>" Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 May;21(5):699-709.
4. Wagner U et al. Final overall survival results of phase III GCG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients
5. Burger RA et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-83.
6. Peren TJ et al. Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484-96.
7. 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).
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:18-22.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101:436-440.
19. 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.
20. 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.
21. Vergote I, González-Martín A, Ray-Coquard I, et al; European experts' consensus group. European experts consensus: BRCA/homologous recombination deficiency testing in first-line ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2021 Dec 1:S0923-7534(21)04828-6. doi: 10.1016/j.annonc.2021.11.013. Epub ahead of print. PMID: 34861371.
22. Colombo N, Ledermann JA; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Updated treatment recommendations for newly diagnosed epithelial ovarian carcinoma from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2021 Oct;32(10):1300-1303. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.004. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34293462.
23. Schwameis R, Chiva L, Harter P. There is no role for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2022 Apr 4;32(4):578. doi: 10.1136/ijgc-2022-003348. PMID: 35121632.
24. NCCN Guidelines, version 1.2023
25. Baert T, Ferrero A, Sehouli J, O'Donnell DM, González-Martín A, Joly F, van der Velden J, Blecharz P, Tan DSP, Querleu D, Colombo N, du Bois A, Ledermann JA. The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited. *Ann Oncol.* 2021 Jun;32(6):710-725. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.015. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33675937.
26. Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, Chang DK, Garsed DW, Jonkers J, Ledermann JA, Nik-Zainal S, Ray-Coquard I, Shah SP, Matias-Guiu X, Swisher EM, Yates LR. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2020 Dec;31(12):1606-1622. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2102. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33004253.
27. Gershenson DM, Miller A, Brady WE, Paul J, Carty K, Rodgers W, Millan D, Coleman RL, Moore KN, Banerjee S, Connolly K, Secord AA, O'Malley DM, Dorigo O, Gaillard S, Gabra H, Slomovitz B, Hanjani P, Farley J, Churchman M, Ewing A, Hollis RL, Herrington CS, Huang HQ, Wenzel L, Gourley C. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2022 Feb 5;399(10324):541-553. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02175-9. PMID: 35123694; PMCID: PMC8819271.

18. GESTAČNÍ TROFOBLASTICKÁ NEMOC (C58)

Diagnostika a monitorování hCG u premaligních forem probíhá na jednotlivých gynekologických pracovištích dle doporučení Onkogynekologické sekce ČGPS. Perzistence nebo vzestup hCG po evakuaci premaligních forem a léčba a sledování pacientek s maligními formami GTN probíhá v centrech specializovaných na tuto diagnózu – Gynekologicko-porodnická klinika, FNKV Praha, 3. LF a Ústav péče o matku a dítě, Praha – Podolí.

18.1. Premaligní formy GTN – mola hydatidosa partialis, mola hydatidosa completa, mola invasiva (proliferans, destruens).

Standardní léčbou je evakuace děložní dutiny (chirurgický výkon). Následuje monitorování hladiny hCG. Chemoterapie není standardní součástí primární léčby. Perzistence hCG, vzestup hCG vyžadují okamžitou konzultaci a referování do specializovaných center.

18.2 Maligní formy GTN – PTN (perzistující trofoblastická nemoc), 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 (FIGO2018, scoring system for GTN). Operační výkon je indikován výjimečně (rezistence k chemoterapii – PSTT/ETT, komplikace).

18.2.1 Low-risk skupina pacientek (0-6 dle FIGO2018)

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

18.2.2 High-risk skupina pacientek (≥7 dle FIGO2018), rezistentní pacientky

Kombinovaná terapie, možné následující režimy:

- EMA-MO – etoposid, metotrexát*, aktinomycin D – metotrexát, vincristin.
- EMA-CO – etoposid, metotrexát*, aktinomycin D – CFA, vincristin.
- MAC – MTX, aktinomycin D, CFA,
- * Dávka MTX dle skóre (300 mg – 1000 mg) + leukovorin.

18.2.3. Ultra high – risk skupina (>12 bodů)

Indukční chemo EP (etoposid, cisplatina).

Následují high dose MTX režimy:

- EMA – CO (etoposid, HD MTX, aktinomycin D – CFA)
- EMA – PE (etoposid, HD MTX, aktinomycin D – Cisplatina, etoposid).

18.2.4 Rezistentní onemocnění

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

Salvage terapií dosahováno remise asi u 75–80 %, salvage chirurgie, radioterapie součástí managementu.

Užívané režimy:

- EMA – PE (etoposid, HD MTX, aktinomycin D – Cisplatina, etoposid).
- TP/TE paklitaxel+cisplatina/ paklitaxel+etoposid.

BEP ev. experimentální režimy včetně imunoterapie. Imunoterapie (Pembrolizumab) prokázala dobrý efekt u selhání primární léčby i chemorezistentních onemocnění. Stále je ale experimentálním postupem u rezistentních onemocnění.

18.2.5 PSTT/ETT

Chemorezistentní varianty GTN – vždy nutno zvažovat dle parity, lokalizace ložiska možnost chirurgického debulkingu. Kombinovaná chemoterapie – EP/EMA nebo TE/TP.

Při residuálním onemocnění možno volit chirurgický výkon bez ohledu na fertilitu.

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. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. FIGO cancer report 2018. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143:79–85. Doi: 10.1002/ijgo.12615
3. Soper TJ. Gestational Trophoblastic Disease: Current Evaluation and Management. *Obstet Gynecol*, 2021 Feb 1;137(2):355-370. doi: 10.1097/AOG.0000000000004240.
4. Ghorani E. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet*. 2017;390(10110):2343–2345. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32894-5
5. Angiolo G., Silvestro C., Guerrieri M.E., Damiano A.G. Placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor: Clinical and pathological features, prognostic variables and treatment strategy. *Gynecol. Oncol.* 2019;153(3):684–693. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.03.011.
6. Lurain, J.R.; Schink, J.C. Immunotherapy Versus Chemotherapy for Methotrexate-Resistant Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. *J. Clin. Oncol.* 2020, 38, 4349–4350.

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 jakéhokoli 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 onkogynekologem či onkologem, jsou nadbytečná a neměla by se provádět.
11. U pacientek léčených primárně operační léčbou je hlavním dispenzarizujícím pracovištěm onkogynekologické centrum. U žen s adjuvantní pooperační radioterapií konzultačně radioterapeut dle managementu jednotlivých onkogynekologických center. U pacientek léčených primární (chemo) radioterapií je hlavním dispenzárním pracovištěm oddělení radiační onkologie, konzultačně abnormální nálezy onkogynekologické centrum, expertní kolposkopie.
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 erudiicí ve vyšetřování pacientek se zhoubnými gynekologickými nádory.

Karcinom zevních rodidel – vulvy (C51)

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

- à 3–6 měs.
- Gynekologické vyšetření včetně kolposkopie pochvy
- UZ ledvin během 1. roku sledování
- Stěr z pochvy na cytologii neprovádět!

3.–5. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**

- à 6–12 měs
- Gynekologické vyšetření

Po primární (chemo)radioterapii

- U pacientek po primární (chemo)radioterapii sledování na oddělení radiační onkologie, abnormální nálezy konziliárně onkogynekologické centrum.
- 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

- à 3 měs.
- Gynekologické vyšetření + kolposkopie + cytologie
- HPV test nejdříve za 6 měsíců, při negativitě kontrolní HPV za 24 měsíců, při negativitě obou odběrů dále à 3–5 let
- Expertní UZ či MRI pánve za 6–12 měsíců

3.–5. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**

- à 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**

- à 3–6 měsíců
- Gynekologické vyšetření

3.–5. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**

- à 6–12 měsíců
- Gynekologické vyšetření

Po fertilitu 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) à 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 ev. CT) v uvedených intervalech viz výše
- **Sledování možno ve spolupráci s ošetřujícím gynekologem**

Border-line nádory ovária

Stádium I

Po kompletní operaci

1.–5. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**

- à 6 měsíců
- Gynekologické vyšetření

5.–10. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**

- à 1 rok
- Gynekologické vyšetření

Po fertilitu šetřící léčbě

1.–3. rok

- à 6 měsíců
- Gynekologické vyšetření + expertní UZ

4.–10. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**

- à 1 rok
- Gynekologické vyšetření + UZ pánve

Vyšší stádia

1. a 2. rok

- à 3–6 měsíců
- Gynekologické vyšetření + Ca125 (pokud vstupně zvýšeno) + expertní UZ

3.–5. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**

- à 6–12 měsíců
- Gynekologické vyšetření + Ca125 (pokud vstupně zvýšeno) + UZ pánve

6.–10. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**

- à 1 rok
- Gynekologické vyšetření + UZ pánve

Gonadostromální nádory ovária

1.–5. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**

- à 6–12 měsíců
- Gynekologické vyšetření + UZ pánve

6. – 10. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**

- à 1 rok
- Gynekologické vyšetření + UZ pánve

Nádory ze zárodečných buněk

1. a 2. rok

- à 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**
- à 1 rok
 - Gynekologické vyšetření

Sarkomy

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

1. a 2. rok
- à 3–4 měsíce
 - Gynekologické vyšetření
 - CT hrudník, břicho, pánev á 6–12 měsíců
3. – 5. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**
- à 6–12 měsíců
 - Gynekologické vyšetření

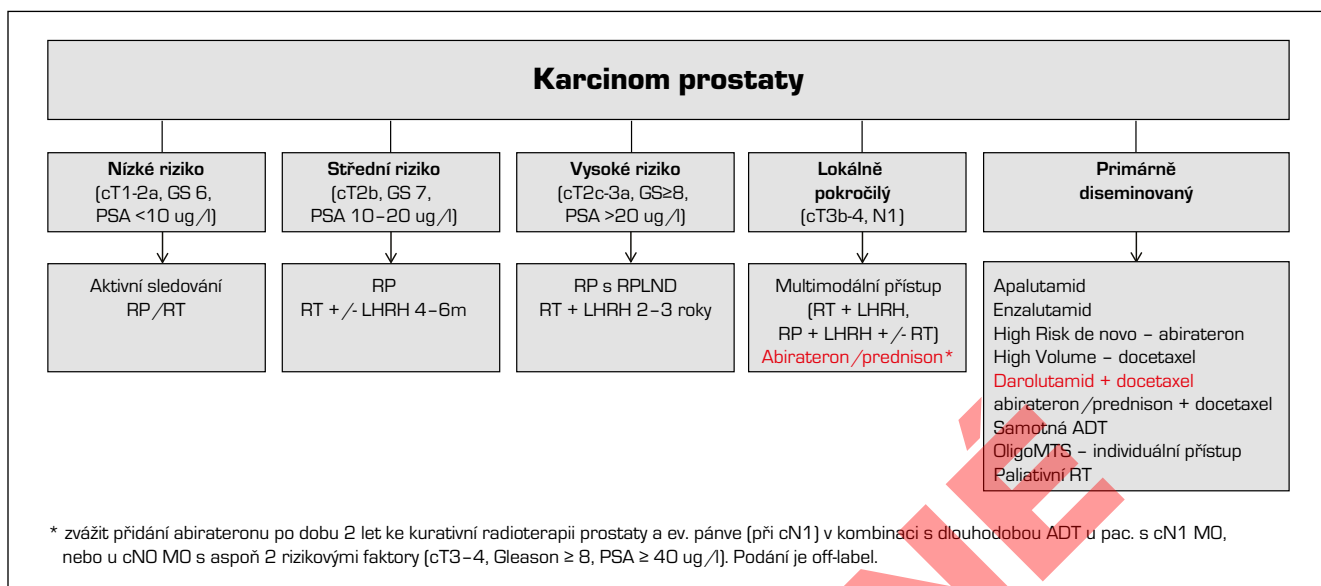
Low-grade endometriální stromální sarkom (LG-ESS), Adenosarkom (dle typu maligní mezenchymální komponenty)

1. a 2. rok
- à 3–4 měsíce
 - Gynekologické vyšetření
 - Expertní UZ á 6 měsíců
- 3.–5. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**
- à 6–12 měsíců
 - Gynekologické vyšetření
 - Expertní UZ á 12 měsíců
- 6.–10. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**
- à 1 rok
 - Gynekologické vyšetření + UZ pánve

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

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

Léčba dle preference informovaného pacienta

1. Radikální prostatektomie (RP)

- operační přístupy – otevřená, laparoskopická, robotická RP jsou z hlediska onkologické bezpečnosti a funkčních výsledků (kontinence, erekce) srovnatelné,
- nemocní s předpokládanou dlouhou dobou dalšího života (nad 10 let),
- rozšířená pánevní lymfadenektomie u pacientů s rizikem postižení uzlin dle nomogramů MSKCC či Briganti a pod.

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

Indikace radioterapie je specifikována v Národních radiologických standardech – radiační onkologie

- 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 lze indikovat u LR karcinomu 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)

- u pacienta s nízkým rizikem je aktivní sledování preferovaným postupem,
- k aktivnímu sledování je vhodný pacient s nádorem cT1-2a, s nízkou hodnotou PSA (≤ 10 µg/l), nízkým GS (GS ≤ 6), s denzitou PSA (PSA/objem prostaty z TRUS) ≤ 0,2 ug/l/ml a očekávanou délkou života 10 a více let,
- lze zařadit i pacienty s GS 3+4 bez kribriiformního nebo intraduktálního karcinomu, mající postižení maximálně 50 % vzorků (MR pozitivní ložiska se počítají každá jako jeden vzorek) a zároveň podstoupili MR prostaty s fúzní biopsií,
- při fúzní biopsii prostaty není v případě GS 6 limitace počtem vzorků,
- součástí aktivního sledování jsou pravidelné kontroly PSA (alespoň 1× za 6 měsíců) a per rektum vyšetření (alespoň 1× za 12 měsíců) a rebiopsie při změně nálezu na MR dle PRECISE kritérií,
- součástí aktivního sledování by měla být i multiparametrická MR prostaty, její provedení by mělo předcházet kontrolní cílené rebiopsii,

- léčbu zahajujeme při známkách aktivity onemocnění (nejčastěji při progresi GS, méně často při ≥ 3 pozitivní vzorky v rebiopsii či při známkách lokální progresi) nebo dle přání pacienta,
- významným faktorem při rozhodování o sledování je celkový stav pacienta a prognóza přežití. 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-T3a 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 a adjuvantní hormonální supresí, hormonální léčba prolongovaná na 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 deprivace** – ADT.
 - časná (zahájení při diagnóze),
 - odložená (zahájení při progresi onemocnění),
 - androgenní suprese v režimu kontinuálním (preferováno), nebo intermitentním (vysazení LHRH při poklesu PSA a znovunasazení při elevaci, platí pouze pro monoterapii LHRH).

19.1.3 Léčba lokálně pokročilého karcinomu prostaty (T3b-T4 nebo N1)

- RT s dlouhodobou ADT,
- RP s PLND jen jako součást multimodální léčby, nabízet jen vybraným pacientům, nutné posouzení na multioborové komisi,
- zvážit přidání abirateronu po dobu 2 let ke kurativní radioterapii prostaty a ev. pánve (při cN1) v kombinaci s dlouhodobou ADT u pac. s cN1 M0, nebo u cN0 M0 s aspoň 2 rizikovými faktory (cT3–4, Gleason ≥ 8 , PSA ≥ 40 µg/l). Podání je off-label.

19.1.4 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.

19.1.5 Adjuvantní a salvage léčba po RP

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

- časná salvage/adjuvantní radioterapie může být individuálně zvážena u vysoce rizikových pacientů s pN0 při splnění aspoň 2 ze 3 rizikových faktorů (GS > 8, pT3, pozitivní resekční okraj), avšak preferovaným postupem je odložená (salvage) radioterapie,
- v případě pN1 je by měla být zvážena adjuvantní léčba dle postižení lymfatických uzlin: LHRH + radioterapie, samotná LHRH či sledování (při postižení max. 2 uzlin a hodnotě PSA < 0,1 µg/l),
- odložená salvage radioterapie při vzestupu PSA > 0,2 µg/l (optimálně před dosažením hladiny 0,5 µg/l) s ADT na 6 měsíců.

19.1.6 Obecná doporučení indikace androgendeprivace (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 (pokud tato léčba nebyla podána v neoadjuvanci). U pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty je doporučená doba podávání ADT 2–3 roky.

19.1.7 Selhání lokální léčby

PSA monitoring slouží k zachycení residuálního pánevního postižení či výskytu mikrometastáz

- za selhání lokální léčby po RP je považováno jakékoliv potvrzené zvýšení PSA nad detekční limit kitu 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

19.1.8 Zobrazovací metody ve stagingu

S narůstajícím rizikem stoupá pravděpodobnost vzdálené diseminace a dle toho bychom měli indikovat zobrazovací stagingová vyšetření.

U pacientů s nízkým rizikem nepoužívat další zobrazovací metody (CT, scintigrafie)

Se středním rizikem od ISUP ≥ 3 (≥ GS 4+3) je vhodné CT břicha a pánve a scintigrafie skeletu

S vysokým rizikem by mělo být provedeno minimálně CT břicha a pánve a scintigrafie skeletu, ev. moderní zobrazovací metody: 18F-cholin PET/CT nebo 68Ga-PSMA PET/CT vyšetření.

PET/CT ev. PET/MR používáme zvláště v rámci restagingu při biochemickém relapsu. S narůstající hodnotou PSA stoupá i senzitivita metody. Nejvyšší senzitivitu a pravděpodobnost pozitivního nálezu nabízí 68Ga-PSMA PET/CT. 18F-cholin PET/CT i 18F-fluciclovin PET/CT je při biochemickém relapsu vhodné indikovat při splnění jednoho z následujících kritérií: PSA DT kratší než 6 měsíců, a/nebo absolutní hodnota PSA > 1 ng/ml.

Při nesplnění alespoň jednoho z těchto kritérií je senzitivita cholin- i fluciclovin- PET/CT udávána okolo 40 %, u 68Ga-PSMA PET/CT senzitivita 30–65 %. Při hladinách PSA > 2 ng/ml je senzitivita pro 68Ga-PSMA, 18F-cholin i 18F-fluciclovin PET/CT až okolo 90–95 %.

68Ga-PSMA PET/CT je indikováno 1) u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty k upřesnění stagingu před plánovanou kurativní léčbou, 2) u pacientů s biochemickou progresí po kurativní léčbě, 3) u pacientů, kdy je zvažována cílená radionuklidová terapie s ligandy PSMA.

19.1.9 Prevence kostních příhod

Všichni pacienti s ADT by měli užívat kombinaci vápníku s vitamínem D jako prevenci osteoporózy.

U pacientů s ADT, neužívajících bisfosfonáty či denosumab (BMA), by mělo být zváženo provedení denzitometrie.

Zvážit podávání BMA u pacientů s mHSPC při rozsáhlém kostním postižení či osteolýze.

U pacientů s mCRPC a kostním postižením vždy zvažovat podávání BMA.

19.2 Léčba metastatického karcinomu prostaty (Tx Nx M1)

19.2.1 Hormonální léčba metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty (mHSPC)

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

- časná nebo odložená (pouze u vybraných pacientů),
- kontinuální nebo intermitentní (pouze u vybraných pacientů a za pečlivé monitorace)
- podávání abirateron/prednison acetátu spolu se zavedenou ADT u pacientů se vstupně generalizovaným onemocněním (M1) s vysokým rizikem časně progresivního onemocnění splněním dvou ze tří tzv. high risk kritérií: GS ≥ 8, ≥ tři kostní metastázy, viscerální metastázy. Léčba abirateronem musí být zahájena do tří měsíců od zahájení ADT.
- chemohormonoterapie (ADT + docetaxel s/bez prednisonu). Chemoterapie je indikována u pacientů s vysokým rizikem časně progresivního onemocnění tzv. high volume kritérií: 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,
- apalutamid je indikován k léčbě pacientů s metastatickým hormon senzitivním CaP v kombinaci s ADT bez ohledu na to, zda je nemoc generalizovaná již v době diagnózy nebo k ní došlo po lokoregionální léčbě a bez ohledu na rozsah metastatického onemocnění. Léčba apalutamidem musí být zahájena do šesti měsíců od zahájení ADT.
 - enzalutamid je indikován k léčbě pacientů s metastatickým hormon senzitivním CaP v kombinaci s ADT bez ohledu na to, zda je nemoc generalizovaná již v době diagnózy nebo k ní došlo po lokoregionální léčbě a bez ohledu na rozsah metastatického onemocnění. Léčba enzalutamidem musí být zahájena do šesti měsíců od zahájení ADT.
 - **darolutamid** je indikován k léčbě dospělých mužů s metastazujícím hormonálně senzitivním CaP v kombinaci s docetaxelem a androgen deprivací terapií.
 - abirateron/prednison je indikován k léčbě dospělých mužů s de novo High Risk metastazujícím hormonálně senzitivním CaP v kombinaci s docetaxelem a androgen deprivací terapií.
 - 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 nutno zvážit existenci kastračně rezistentní formy onemocnění.
 - antiresorpční léčba u pacientů s mHSPC nemá jednoznačný přínos s výjimkou pacientů s osteolytickými metastázami (při níže diferencovaném karcinomu).

19.3 Léčba kastračně rezistentního karcinomu prostaty (CRPC)

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

- biochemická progres: tři následné vzestupy PSA v odstupu minimálně jednoho týdne; výsledné zvýšení PSA je $2\times$ o 50% nad nadir a současně je výsledná hodnota PSA nad > 2 ug/l.
- nebo
- radiologická progres: výskyt dvou nebo více nových kostních lézí nebo progres 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 časně klinické detekci M1 CRPC může posloužit doporučení skupiny RADAR. Při PSA nad 2 μ g/ml provést scintigrafi skeletu a CT břicha a malé pánve. Jsou-li vyšetření negativní, měla by být opakována, když je PSA nad 5 μ g/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 (nmCRPC, M0 CRPC, non-mCRPC)

- nmCRPC je definován kastračním stavem pacienta a stoupající hladinou PSA (podle definice CRPC – viz výše) a zároveň absencí metastáz prokazatelných konvenčními stagingovými metodami (CT plic, břicha a malé pánve a scintigrafie skeletu).
- zajištění ADT (LHRH analogy nebo antagonisty 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 (PSA-DT < 10 měsíců). (1)
- enzalutamid je indikován u pacientů s nemetastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty, kteří mají vysoké riziko vzniku metastatického onemocnění. (PSA-DT < 10 měsíců). (1)
- darolutamid je indikován u pacientů s nemetastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty, kteří mají vysoké riziko vzniku metastatického onemocnění. (PSA-DT < 10 měsíců). (I)

Léčba asymptomatického či mírně symptomatického metastatického onemocnění (mCRPC):

- pokračování v ADT (LHRH analogy), nebyla-li provedena OE,
- abirateron + prednison(1),

- enzalutamid (1),
- **olaparib** v kombinaci s abirateronem a prednisonem u pacientů s mCRPC, u kterých chemoterapie není klinicky indikována
- **niraparib/abirateron + prednison** u pacientů s mutacemi genu BRCA 1/2 (zárodečné a/nebo somatické), u kterých není klinicky indikována chemoterapie, v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem.
- **talazoparib** + enzalutamid u pacientů s mCRPC, u kterých chemoterapie není klinicky indikována
- docetaxel + prednison
- prevence kostních příhod SRE (1),
- paliativní radioterapie.

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

- chemoterapie docetaxel + prednison ve třítydenním režimu (1); doporučováno aplikovat maximálně 10 cyklů. 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:

- docetaxel + prednison
- 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 ADT) nebo kteří nejsou způsobilí pro žádnou dostupnou systémovou léčbu mCRPC.
- symptomatická a podpůrná léčba

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),

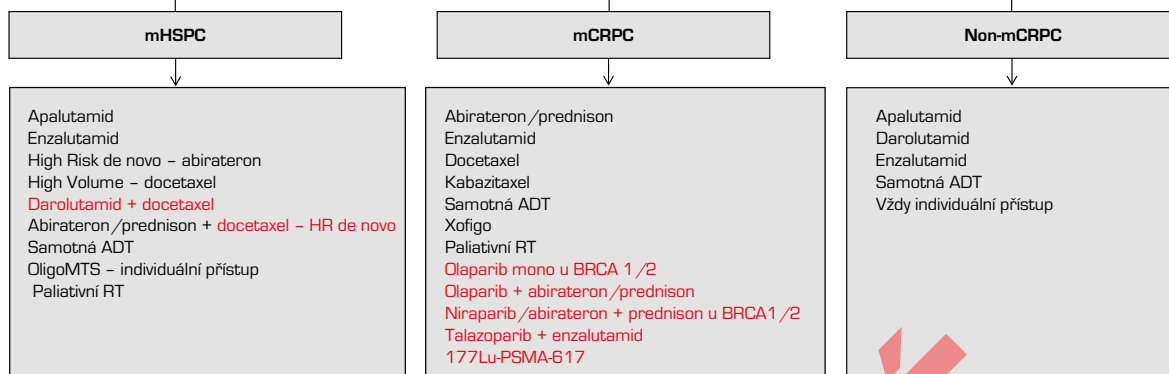
U uvedených léčebných možností bylo prokázáno prodloužení celkového přežití a paliativní efekt po selhání chemoterapie docetaxel + prednison. PSA flare up při podávání taxanů v prvních 12 týdnech není známkou selhání léčby a důvodem k jejímu ukončení (1). Abirateron acetát, enzalutamid, kabazitaxel, radium-223 (viz aktuální indikační omezení) jsou indikovány na základě randomizovaných studií jako standard léčby u mCRPC po selhání docetaxelu (1). Na základě údajů z retrospektivních studií se poukazuje na možnost využití kumulativního benefitu pro přežití u sekvenčního podávání nových agentů (kabazitaxel a ARTA) v léčbě mCRPC po docetaxelu (3). Použití docetaxelu (docetaxel retreatment) v této indikaci není ověřeno na základě prospektivních dat, je založeno převážně na retrospektivních datech, která jsou v řadě aspektů inkonzistentní (3).

- **177Lu-PSMA-617** s nebo bez ARTA u karcinomů s expresí PSMA, kteří již byli léčeni ARTA a chemoterapií na bázi taxanů

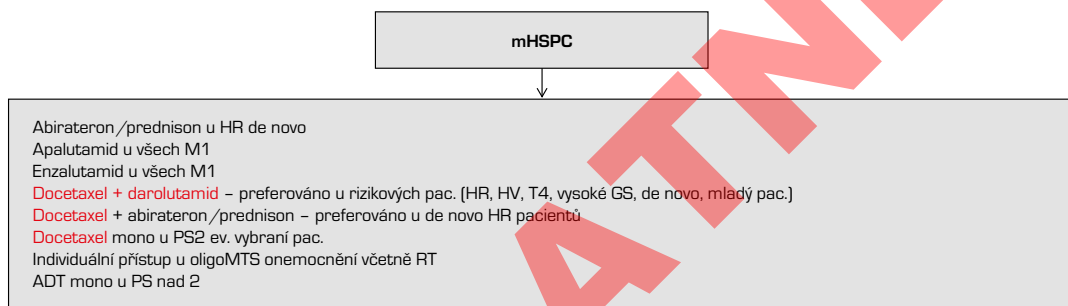
Pro pacienty ECOG 0-1 předléčené režimem ARTA:

- docetaxel + prednison
- **Olaparib** je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s germinální a/nebo somatickou mutací BRCA1/2 mCRPC, u kterých došlo k progresi po předchozí léčbě zahrnující nový hormonální léčivý přípravek.

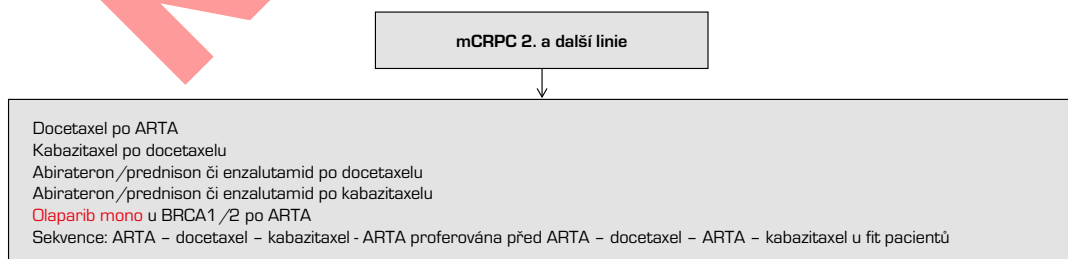
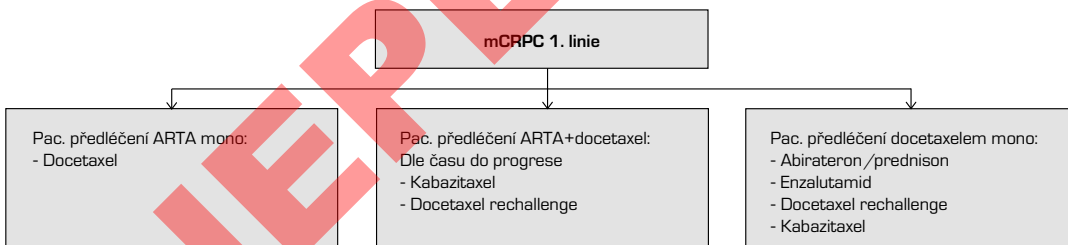
Možnosti paliativní systémové léčby diseminovaného CaP po nasazení ADT



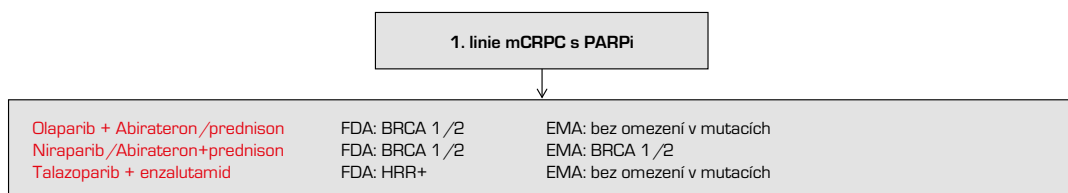
High Risk kritéria: Přítomnost minimálně 2 ze 3 kritérií: GS ≥ 8 a/nebo ≥ 3 kostní metastázy a/nebo viscerální metastázy
 High Volume kritéria: ≥ 4 kostní MTS (alespoň 1 mimo páteř, pánev) a/nebo viscerální metastázy



Pozn. Abirateron je třeba zahájit do 3 měsíců od zahájení ADT, apalutamid a enzalutamid do 6 měsíců od zahájení ADT



Možno zvážit docetaxel rechallenge u pacientů s PFS minimálně nad 2 roky.



U pacientů s mutací BRCA 1/2 vždy zvažovat léčbu PARPi. V ostatních případech se doporučení odporých společností liší.

19.4 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, 2 a téměř třetina pacientů má deficit v HRR genech.

Indikace ke genetickému vyšetření:

- ≥ 2 případy karcinomu prostaty u blízkých příbuzných, aspoň u jednoho ve věku ≤ 55 let,
- ≥ 3 případy karcinomu prostaty u blízkých příbuzných v jakémkoli věku,
- karcinom prostaty (Gleason ≥ 7 , nebo primárně metastatický karcinom) a ≥ 1 případů karcinomu prostaty, prsu, ovaria nebo pankreatu u blízkých příbuzných.

Multigenové testování pro účely personalizované medicíny:

1. testování germinálních mutací – navrhuje onkolog a odesílá pac. na genetickou poradnu
2. testování somatických mutací – pacienti s vysoce rizikovým karcinomem prostaty, především M1 v době diagnózy a se vzácnou histologií.

Doporučuje se multigenové testování. Preferováno je testování z recentní biopsie, případně testování cirkulující nádorové DNA.

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

19.5. 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, KO, 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)

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

19.6. Screening karcinomu prostaty

Screeningový program je určen pro asymptomatické muže ve věku 50 až 70 let, kterým bude u praktického lékaře nebo urologa odebrán vzorek krve na vyšetření PSA. Při vyšší hodnotě PSA bude následovat komplexní vyšetření urologem. Při přetrvávajícím podezření na karcinom prostaty bude pacient odeslán na MR prostaty a eventuálně provedena fúzní biopsie. Při známkách signifikantního karcinomu prostaty již při prvním vyšetření u urologa bude biopsie provedena bez zbytečných odkladů.

Upozornění: V případě léčby hrazené z prostředků veřejného zdravotního pojištění je u všech doporučených léků nutné sledovat aktuální úhradová omezení na www.sukl.cz.

LHRH-agonisté

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

LHRH-antagonisté

Degarelix (Firmagon)	iniciálně 240, poté udržovací dávka 80	s.c.	à 4 týdny
Relugolix (Orgovyx)	Nasycovací dávka 360 mg, standardní dávkování 120 mg	p.o.	1× denně

Režimy a dávkování	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
docetaxel	75	1.	à 3 týdny 6× mHSPC 10× mCRPC
kabazitaxel	25	1.	à 3 týdny 10× mCRPC
Abirateron	2× 500 mg s prednisonem 5–10 mg	1× denně nalačno	do progresse
Apalutamid	4× 60 mg/1× 240 mg	1× denně	do progresse
Enzalutamid	4× 40 mg	1× denně	do progresse
Darolutamid	2× 300 mg	2× denně	do progresse
Olaparib	2× 150 mg	2× denně	do progresse
Niraparib	2× 100 mg	1× denně	do progresse
Rucaparib	1× 1 mg	1× denně	do progresse

20. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VARLETE (C62)

Základem léčby je chirurgická léčba, tedy radikální inguinální orchiektomie (OE) (1), u indikovaných pacientů ve výjimečných případech s T1 tumorem je možné provedení testis šetřícího výkonu s peroperační histologií (tumor solitárního varlete, synchronní bilaterální tumor varlete) (3A). Vstupní neprovedení OE je možné pouze v případě, vyžaduje-li situace okamžité zahájení chemoterapie u pacienta se zvýšenými nádorovými markery a klinickými projevy zhoubného novotvaru varlete. Management terapie po OE by měl být realizován onkologem se zkušenostmi v léčbě nádorů varlete. Pacientům v reprodukčním věku by mělo být nabídnuto vyšetření spermiogramu a kryokonzervace spermatu před zahájením terapie, která může ohrozit plodnost – chemoterapie, radioterapie, chirurgický výkon (2B). Jde o vzácné nádory, a proto je doporučena centralizace terapie do komplexních onkologických center. U všech indikací chemoterapie (kromě paliativní) je potřeba dodržení 100% dávkové intenzity (1).

Prognostické schéma podle IGCCCG

Seminomy

příznivá prognóza	kterákoli primární lokalizace, bez mimoplicních viscerálních metastáz
intermediární prognóza	jakákoli 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/l, 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/l 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/l nebo HCG > 50,000 IU/l (10,000 µg/ml) nebo LDH > 10× N

20.1 Seminomy

20.1.1 Stadium IA, IB

Představuje přibližně 80 % všech pacientů se seminomem. Nezávisle na zvolené strategii po OE je survival rate ~ 99 %. V 15 % je 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 %, 1: 16 %, 2:32 %).

- Orchiektomie a následné přísné sledování (surveillance), nutná dobrá compliance pacienta – preferováno (1).
- Orchiektomie a adjuvantní chemoterapie (CHT) – ke zvážení v případě rizikových faktorů – 1 (preferováno) nebo 2 cykly CBDCA dle AUC 7 (ke zvážení především u nádorů nad 4 cm) (1).
- Orchiektomie a adjuvantní radioterapie (RT) paraaortálních uzlin (20 Gy) – vyhrazená pouze pro vysoce selektovanou skupinu pacientů s rizikovými faktory, u kterých je kontraindikace chemoterapie a kteří nejsou vhodní pro přísné sledování (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, jedná se o velmi vzácný nález.
- V případě mírné elevace nádorových markerů (HCG, LDH) lze zvolit sledování s kontrolou hladiny nádorových markerů a opakováním zobrazovacích metod (CT hrudníku a břicha + pánve, UZ kontralaterálního varlete) à 2–3 měsíce, při vzestupu markerů nebo nálezů metastáz na zobrazovacích vyšetřeních aktivní léčba (2A).
- Chemoterapie 3 cykly BEP nebo 4×EP (2A).

20.1.3 Stadium IIA

- Orchiektomie a kurativní chemoterapie – 3× BEP nebo 4× EP (2A).
- Orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ipsilaterálních ilických uzlin (30 Gy) (2A).
- Preference chemoterapie vychází z profilu pozdní toxicity radioterapie (sekundární malignity) – jedná se o stejně efektivní terapeutické možnosti.
- V selektovaných případech s hraniční velikostí lymfatických uzlin v RP a negativních TM, lze zvážit před zahájením terapie kontrolní CT hrudníku a břicha za 6 týdnů k potvrzení vstupního stagingu.

20.1.4 Stadium IIB

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

20.1.5 Stadium IIC a III – primární léčba

- Good risk (dle IGCCCG indexu) – orchiektomie a kurativní chemoterapie – 3× BEP nebo 4× EP (1).
- Intermediate risk – orchiektomie a kurativní chemoterapie – 4× BEP (1) nebo 4× VIP (při KI bleomycinu) (2A).

Stadium IIC a III – řešení rezidua po primární léčbě

- Není reziduum nebo reziduum na CT do 3 cm a normální nádorové markery (TM) – sledování (2A).
- Přítomno reziduum > 3 cm na CT 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
 - pokud nedošlo po chemoterapii ke zvětšení tumoru, je vzhledem k nízké pozitivní prediktivní hodnotě PET vyšetření (11–38 %) vhodné kontrolní vyšetření za 6 týdnů.
 - RPLND nebo metastazektomie nebo vícečetné biopsie a salvage chemoterapie při viabilním nádoru (viz níže neseminomy) nebo kurativní RT (radioterapie) (2B). V případě operace je vyšší riziko komplikací kvůli desmoplastické reakci po chemoterapii a operaci je vhodné provést v referenčním centru.
 - Progrese onemocnění na CT nebo elevace TM – salvage terapie jako u neseminomů (2A).

20.2 Neseminomy

Rizikové faktory – lymfovaskulární invaze (LVI), přítomnost embryonálního karcinomu, pT3-4. Riziko relapsu je při nepřítomnosti LVI (LVI-) cca 15%, v případě LVI+ se zvyšuje až na cca 50%. Podání 1×BEP sníží riziko relapsu na cca 2% u LVI- a 3% u LVI+.

20.2.1 Stadium IA, IB

- Orchiektomie a následné přísné sledování (surveillance) – preferovaná možnost pro pacienty bez rizikových faktorů (absence vaskulární invaze, zejména pT1), podmínkou je spolupracující pacient (1).
- Orchiektomie a adjuvantní chemoterapie – 1 cyklus BEP, preferovaná možnost pro pacienty s rizikovými faktory (vaskulární invaze, pT2-4), dále pro pacienty nevhodné nebo odmítající surveillance, v Evropě přednost před RPLND (kromě teratomů varlete) (1).
- Orchiektomie a primární nerve-sparing retroperitoneální lymfadenektomie (RPLND) – vyhrazená pouze pro vysoce selektovanou skupinu pacientů s rizikovými faktory, kteří odmítnou chemoterapii nebo je chemoterapie kontraindikovaná a nejsou vhodní pro přísné sledování.

Cca 20–30 % pacientů s klinickým stadiem IA a IB má subklinickou diseminaci (až 30 % pacientů má pozitivní lymfatické uzliny při primární RPLND). Při přítomnosti vaskulární invaze (lymfatické či venosní) je riziko diseminace až 50 %. Cca 10 % pacientů s pN0 po primární nerve sparing RPLND relabuje ve vzdálených místech.

20.2.2 Stadium IS

- U neseminomů stadia IS předpokládáme regionální uzlinovou nebo vzdálenou diseminaci nezjištěnou zobrazovacími metodami.
- V případě mírné elevace nádorových markerů (AFP, HCG) lze zvolit sledování s kontrolou hladiny nádorových markerů a opakováním zobrazovacích metod (CT hrudníku a břicha + pánve, UZ kontralaterálního varlete) à 2–3 měsíce, při vzestupu markerů nebo nálezů metastáz na zobrazovacích vyšetřeních aktivní léčba (2A).
- Mírná elevace LDH může být způsobená řadou nálezů. Samostatná elevace pouze LDH by proto neměla být důvodem pro zahájení systémové chemoterapie.
- Kurativní CHT – 3× BEP nebo 4× EP (při KI bleomycinu), po CHT při negativních TM – sledovat (2A).

20.2.3 Stadium IIA

- negativní TM (po OE)
 - lymfatické uzliny v RP hraniční velikosti nemusejí představovat metastázy – riziko overtreatment (u 15–35 % pacientů není u zvětšených uzlin prokázán nádor)
 - 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 (nad 1 cm) – RPLND (2A). Při teratomu nebo nekróze dále sledování. Při ostatních viabilních složkách jsou indikovány 2 cykly zajišťovací chemoterapie (2×EP nebo 2×VeP nebo 2×TIP).
 - b) primární nerve-sparing RPLND (2A) – high volume specializovaná centra. Preference u teratomu.
 - pN0 – sledování, pN1 a pN2 – CHT (2×EP), sledování jen v případě teratomu, pN3 – CHT jako pac. good risk (4× EP nebo 3× BEP) (2A).
 - c) sledování s přešetřením (kontrolní CT) za 6 týdnů (2A)
 - lze zvážit u uzlin hraniční velikosti.
 - je-li za 6 týdnů na kontrolním CT regrese – follow up, stabilizace – kurativní CHT nebo nerve-sparing RPLND, progresse – kurativní CHT při pozitivních TM, kurativní CHT nebo nerve-sparing RPLND při negativních TM
- pozitivní TM (po OE)
 - primární CHT – 3×BEP nebo 4×EP (při KI bleomycinu) (1), po CHT – viz výše

20.2.4 Stadium IIB

- negativní TM (po OE)
 - 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 (nad 1cm) – RPLND (2A).
 - primární nerve-sparing RPLND (2B) – high volume specializovaná centra. Preference u teratomu.
 - pN0 – sledování, pN1 a pN2 – CHT (2×EP), sledování jen v případě teratomu, pN3 – CHT jako pac. good risk (4× EP nebo 3× BEP) (2A).
- pozitivní TM (po OE)
 - primární CHT – 3×BEP nebo 4×EP (při KI bleomycinu) (1), po CHT viz. výše

20.2.5 Stadium IIC, IIIA,B,C

- IIC, IIIA (good risk) – 3× BEP nebo 4× EP (při KI bleomycinu) (1).
- IIIB (intermediate risk) – 4× BEP nebo 4× VIP (při KI bleomycinu) (1).
- IIIC (poor risk) – 4× BEP nebo 4× VIP (při KI bleomycinu) (1).
- v případě jsou-li pacienti vstupně v horším výkonnostním stavu ($KI \leq 50\%$) s výrazně symptomatickou nemocí (např. extenzivní metastatické postižení jater nebo plic), neexistují standardní doporučení stran redukce intenzity systémové terapie. Řada menších studií ale prokázala, že redukce iniciační série chemoterapie vede ke snížení akutní mortality bez ovlivnění dlouhodobého výsledku. Počet následných cyklů chemoterapie v plných dávkách by se po úvodní iniciační sérii s redukcí ale neměl snižovat.

Dále dle efektu indukční chemoterapie:

- celková remise s negativními TM – sledování (preferováno) (2A),

- parciální remise s reziduálními masami a negativními TM – RPLND nebo metastazektomie. Při teratomu nebo nekróze dále sledování (1). Při ostatních viabilních složkách jsou indikovány 2 cykly zajišťovací chemoterapie (2× EP nebo 2× Velp nebo 2× TIP) (2A). Je-li viabilní složka zastoupená méně než v 10 % vzorku, lze individuálně zvážit vynechání zajišťovací chemoterapie s ohledem na toxicitu předchozí terapie (4C).
- inkompletní odpověď (PD – progrese nemoci, SD – stabilizace nemoci, chirurgicky neřešitelné PR – parciální remise nebo pozitivní TM) – indikace k záchranné (salvage) chemoterapii (2A).

Indikace retroperitoneální lymfadenektomie a/nebo metastazektomie

- operabilní zbytkový nádor nebo lymfadenopatie při normálních nebo stabilních markerech (2A).
- indikací k resekci je reziduální tumor > 1cm.
- u reziduálního nádoru < 1cm je riziko relapsu 6–9 %; na prvním místě je proto doporučeno sledování, alternativou je RPLND s přihlédnutím k preferencím pacienta.
- pokud je resekce indikována, standardní možností je bilaterální nervy šetřící RPLND.
- ipsilaterální templátová resekce se vyhýbá disekci kontralaterálního nervu a může být zvážena pro rezidua s průměrem menším než 5 cm, stejně jako u unilaterálních metastáz lymfatických uzlin na před/ a postchemoterapeutických CT snímcích. U nádorů na levé straně je nutná pouze paraaortální resekce, zatímco u nádorů na pravé straně je nutná parakavální a interaortokavální resekce až k iliakálním arteriím. Pouhá resekce reziduálního nádoru (tzv. lumpektomie) by neměla být prováděna.
- laparoskopická nebo robotická RPLND má v expertních centrech mít srovnatelné výsledky s otevřenými postupy u vybraných případů s nízkým objemem reziduálního onemocnění.

20.3 Seminomy, neseminomy – relaps

a) bez předchozí CHT – viz léčba stadia II–III (1)

b) po předchozí CHT (BEP nebo EP)

- časný relaps (do 2 let od ukončení primární terapie)
 - chemoterapie (4× Velp nebo 4× TIP), preferováno
 - zvážit resekci při solitárním postižení
- pozdní relaps (více než 2 roky od ukončení primární terapie)
 - chirurgická resekce, je-li možná, preferováno
 - chemoterapie (4× Velp nebo 4× TIP)
- v případě nedojde-li k dosažení CR po chemoterapii, vždy zvážit resekci rezidua.
- dle IPFSG (International Prognostic Factors Study Group) skóre je nepříznivá prognóza v době relapsu spojená s přítomností vysokých hladin TM, nedosažením CR po 1. linii CHT, progression-free intervalem kratším než 3 měsíce, extratestikulárním primem a relapsem do kostí, jater nebo mozku.
- 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.

20.3.1 Indikace záchranné chemoterapie

- nárůst markerů po předchozí normalizaci,
- stabilní elevace markerů a neresekabilní nádorové reziduum,
- progrese/relaps dle CT,
- nález viabilního tumoru při RPLND nebo metastazektomií,
- CAVE: optimální léčba pacientů s inoperabilním reziduálním nádorem při normalizaci markerů není známá, podle individuálního rizika lze buď pozorovat (zvláště pokud je PET negativní) nebo podat chemoterapii 2. řady
- CAVE: pozitivní nález na PET při předchozím PET-negativním nálezu by měl být před indikací pacienta k záchranné chemoterapii ověřen histologicky.

U pacientů 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 nebo při vzestupu TM.

Paliativní chemoterapie

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

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

20.4 Prevence tromboembolické nemoci

- výskyt tromboembolické nemoci (TEN) u pacientů s nádory varlete léčených chemoterapií je častější než u pacientů odpovídající věkové kategorie léčených chemoterapií pro jiný nádor
- profylaxe TEN by měla být zvážena v průběhu chemoterapie, po dobu hospitalizace v rámci zvýšené imobilizace, v případě výskytu jednoho nebo více rizikových faktorů: velikost uzlin > 3,5 cm v retroperitoneu, stadium III onemocnění (intermediate nebo poor-risk), přítomnost centrálního žilního katetru, imobilizace (3B).

Kurativní chemoterapeutické režimy (1. a 2. linie)

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

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 platino-vé léčby). Indikováno přeshetření po 3 sériích chemoterapie.

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Paklitaxel/gemcitabin				
paklitaxel	175	i.v.	1.	à 3 týdny
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	
GEMOX				
gemcitabin	1000–1250	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
oxaliplatina	130	i.v.	1.	

20.5 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
Klinická kontrola	2×	2×	2×	1×
Nádorové markery	2×	2×	2×	1×
RTG plic	–	–	–	–
CT/MR břicha a pánve	2×	2×	1× (36. měsíc)	1× (60. měsíc)

Tabulka 2: Neseminomy I. stádium – aktivní surveillance

Vyšetření	Rok			
	1	2	3	4–5
Klinická kontrola	4×–6×*	4×	2×	1–2×
Nádorové markery	4×–6×*	4×	2×	1–2×
RTG plic	2×	2×	1×*	1×* (60. měsíc)
CT/MR břicha a pánve	2×	1×–2× (18.* a 24. měsíc)	1× (36. měsíc)	1× (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
Klinická kontrola	4×	4×	2×	2×
Nádorové markery	4×	4×	2×	2×
RTG plic	1–2×	1×	1×	1×
CT břicha a pánve	2×	1× (24. měsíc)	1× (36. měsíc)	1× (60. měsíc)
CT plic*	2×	1× (24. měsíc)	1× (36. měsíc)	1× (60. měsíc)

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

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

Nejzávažnějšími pozdními nežádoucími účinky po léčbě nádorů varlat jsou kardiovaskulární komplikace, gonadální toxicita a rozvoj sekundárních nádorů, které se typicky mohou vyvíjet mnoho let po léčbě primárního nádoru. Vyšší výskyt pozdních nežádoucích účinků byl pozorován ve skupině pacientů, kteří dostávali chemoterapii, než u pacientů podstupujících pouze samotnou operaci. Během follow up by měli být pacienti cíleně vyšetřeni a léčeni na známé rizikové faktory jako je hypertenze, hyperlipidemie a nedostatek testosteronu. V rámci pravidelných kontrol by měl být rovněž propagován zdravý životní styl. Není shoda ve follow-up schématech (intervalů mezi klinickými kontrolami, nádorovými markery a zobrazovacími metodami). Změna je plně v kompetenci ošetřujícího lékaře dle rizikových faktorů relapsu a klinického průběhu onemocnění.

Literatura:

1. Oldenburg J, Berney DM, Bokemeyer C, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(4):362-375.
2. European Association of Urology (EAU), *Guidelines on Testicular Cancer* 2023
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, *Testicular Cancer* v. 1. 2023.

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 měl být proveden ledvinu šetřící výkon, ve všech ostatních případech je provedena radikální nefrektomie. Ledvinu šetřící výkon by se měl provést i u T2 tumorů, pokud je technicky možný (v případě solitární ledviny nebo renální insuficience). Regionální lymfadenektomie je indikována u vysoce rizikových tumorů nebo v případě radiograficky patrné lymfadenopatie z důvodů zpřesnění stagingu a prognózy, i když její onkologický benefit nebyl jednoznačně prokázán. Miniinvasivní přístupy (laparoskopický nebo robotický) mají nižší morbiditu oproti otevřenému přístupu. Onkologické výsledky jsou srovnatelné. Miniinvasivní přístup by měl být preferován vždy, pokud nejsou ohroženy onkologické, funkční nebo perioperační výsledky. U nádorů malého objemu (small renal mass, tj. $\leq$ cca 3 cm) u pacientů s kratší předpokládanou dobou života je možné sledování nebo miniinvasivní postupy, např. RFA. U těchto nemocných je indikována biopsie nádoru s výjimkou pacientů se závažnými komorbiditami, které znemožňují aktivní léčebný přístup ve smyslu operace nebo termoablace.

Adjuvantní léčba pembrolizumabem může být zvažována u pacientů s operabilním světlobuněčným RCC se středním nebo vysokým rizikem (střední riziko: pT2, grade 4 nebo sarkomatoidní složka, N0M0 nebo pT3, jakýkoliv grade, N0M0; vysoké riziko: pT4, jakýkoliv grade, N0 M0 nebo jakékoliv pT jakýkoliv grade, N1M0) po pečlivé konzultaci pacienta s ohledem na OS a potenciálních dlouhodobých nežádoucích účinků (úroveň důkazů 2A). Možnosti léčby po progresi léčby jsou uvedené ve schématu níže. U pacientů po metastasektomii (do jednoho roku od nefrektomie) pro oligometastatické onemocnění lze nabídnout adjuvantní pembrolizumab po kompletní resekci (stupeň doporučení 2A).

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

21.2.1 Chirurgická léčba metastatického karcinomu ledviny

- Paliativní nefrektomie je indikována v případě výskytu konzervativně neřešitelných lokálních příznaků, jako je například neztížitelné krvácení.
- Cytoredukční nefrektomii jako zahájení léčby indikujeme individuálně v závislosti na celkovém stavu pacienta a rozsahu onemocnění. Výsledky studie CARMENA by neměly vést ke kontraindikaci cytoredukční nefrektomie u pacientů především s nízkým objemem metastatického onemocnění, ECOG stavem 0–1 a v příznivém či středním riziku (především pak v přítomnosti jednoho rizikového faktoru). Navíc ve studii CARMENA byl hodnocen sunitinib, který nepředstavuje preferovanou možnost léčby první paliativní linie. Klinické výsledky jednotlivých podskupin pacientů podstupující léčbu moderní imunoterapií byly lepší, pokud podstoupili primární nebo odloženou (při efektu systémové terapie) cytoredukční nefrektomii. U pacientů v nepříznivé rizikové skupině je primárně indikovaná systémová léčba. U všech nemocných podstupujících primárně systémovou terapii je možné zvážit, dle odpovědi na léčbu, odloženou cytoredukční nefrektomii (úroveň důkazů 2A).
- Chirurgická léčba metastáz je doporučena pouze v případě možnosti jejich kompletního odstranění a zvážení přínosu vs. operační zátěže (úroveň důkazů 2A).

21.2.2 Systémová léčba metastatického karcinomu ledviny

Pro léčbu v první linii cílené terapie multikinázovými inhibitory se používá skórovací systém dle MSKCC z roku 2002 (Motzer a kol. 2002) – tabulka 1 nebo dle IMDC (Heng a kol. 2009) – tabulka 2. Při použití kombinované terapie (TKI a checkpoint inhibitory, či nivolumabu a ipilimumabu) se používá skórování dle IMDC. Při stanovení prognostické kategorie je nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanované SÚKL – **úhrada může být vázána jen na MSKCC nebo jen na IMDC kritéria.**

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

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

Dobrá prognóza: žádný faktor

Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory

Špatná prognóza: 3 a více faktorů

Tabulka 2: Skórovací systém dle IMDC z roku 2009: platí pro léčbu TKI nebo kombinace TKI a imunoterapie či nivolumabu a ipilimumabu

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

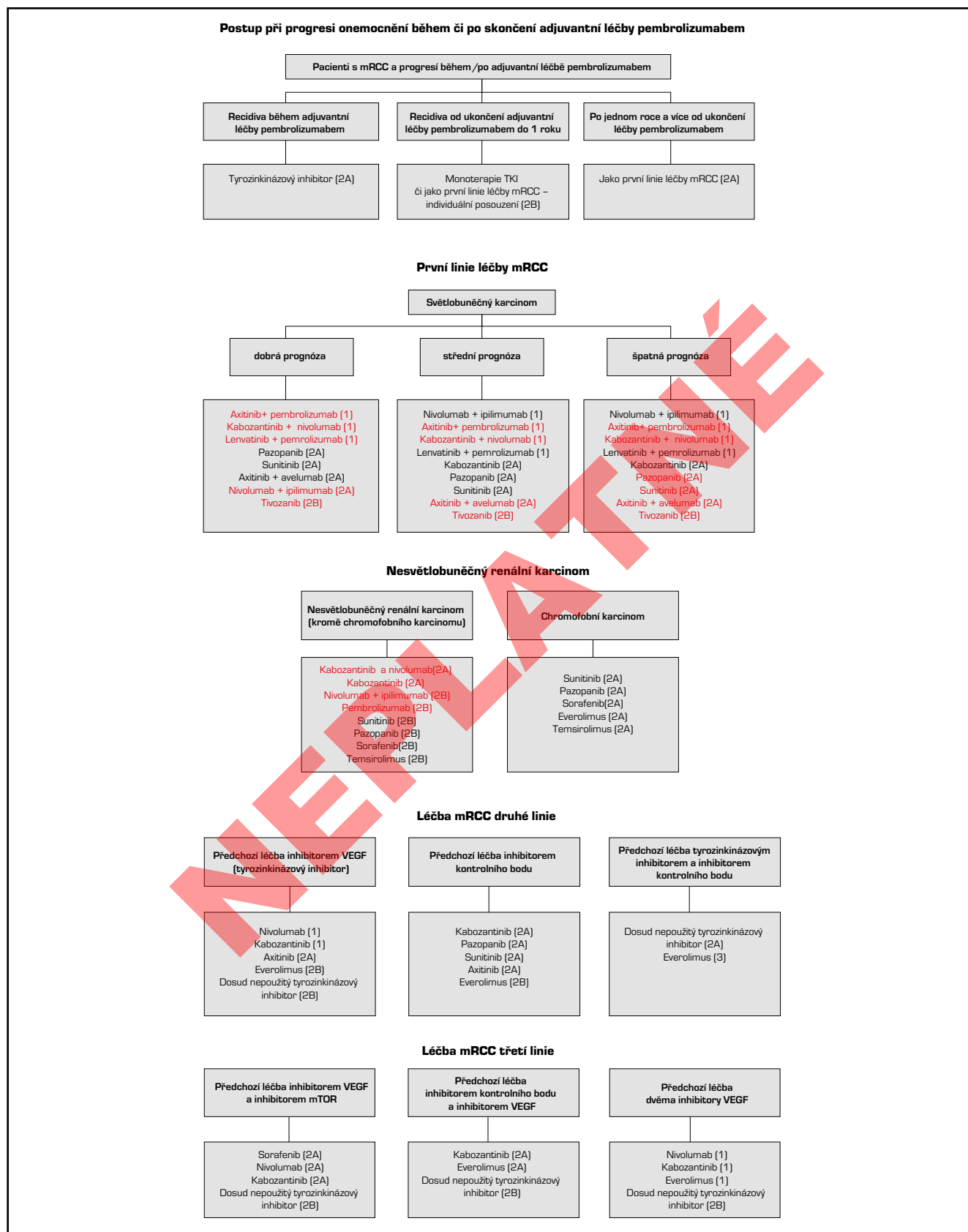
Dobrá prognóza: žádný faktor

Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory

Špatná prognóza: 3 a více faktorů

NEPLATNÉ

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



Poznámka:

Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1. 3. 2024 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

Komentář k léčebným schémátům

- Uvedená doporučení jsou založená na nejnovějších medicínských poznatcích a nemusí se vždy shodovat s pravidly úhrady léku od plátce péče.
- Pokud se týká kombinace, je v první linii paliativní léčby pacientů s mRCC v dobré prognostické skupině ze zdravotního pojištění hrazena kombinace axitinibu a avelumabu, v případě kontraindikace či nevhodnosti imunoterapie lze podat sunitinib nebo pazopanib (je možno zvolit i strategii sledování – watch and wait). U pacientů se střední a špatnou prognózou je v první linii léčby pacientů s mRCC doporučena kombinovaná terapie s inhibitor kontrolního bodu (viz Léčebný algoritmus paliativní léčby I. linie). V případě kontraindikace či nevhodnosti imunoterapeutických kombinací lze podat u pacientů se střední prognózou kabozantinib, sunitinib nebo pazopanib v monoterapii, u pacientů se špatnou prognózou kabozantinib v monoterapii.
- 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 podtypu RCC je dle nejnovějších dat nutno preferovat především kombinovanou imunoterapii checkpoint inhibitory, které mají ve srovnání s konvenční léčbou tyrozinkinázovými inhibitory až trojnásobný response rate (1; nutno dodržovat úhradové omezení); poté lze zvážit chemoterapii v režimech jako pro sarkomy měkkých tkání (viz příslušná kapitola Modré knihy) (2B).
- U nemocných s indolentním průběhem onemocnění je možné sledování bez systémové protinádorové léčby (2A).
- Počet linií léčby mRCC by neměl být limitován jinak než stavem nemocného a dostupností léků (2A). Vyšší počet použitých linií pozitivně koreloval v retrospektivních studiích s celkovým přežitím pacientů.

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

ČOS: Stupně evidence a doporučení

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

Režimy s cílenou léčbou

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
sunitinib	50 mg/den p.o.	1.–28.	à 6 týdnů
sorafenib	400 mg (800 mg denně) p.o.	2× denně	kontinuálně
temsirolimus	25 mg i.v. infuze		1× týdně
everolimus	10 mg p.o.	1× denně	kontinuálně
pazopanib	800 mg p.o.	1× denně	kontinuálně
axitinib	5 mg p. o. (dle tolerance navýšení na 10 mg)	2× denně	kontinuálně
kabozantinib	60 mg p.o.	1× denně	kontinuálně
tivozanib	1,5 mg (1340 ug) p.o.	1.–21.	à 4 týdny

Imunoterapie a její kombinace s cílenou léčbou

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
Nivolumab	240 mg TD nebo 480 mg TD	1.	240 mg à 2 týdny 480 mg à 4 týdny
Pembrolizumab + Axitinib	200 mg TD nebo 400 mg TD 5 mg	1. 2× denně	à 3 týdny i.v. (dávka 200 mg), à 6 týdnů (dávka 400 mg) s možnou eskalací na 10 mg 2× denně kontinuálně
Avelumab + Axitinib	800 mg TD 5 mg tbl	1. 2× denně	à 2 týdny s možnou eskalací na 10 mg 2× denně kontinuálně
Pembrolizumab + Lenvatinib	200 mg TD nebo 400 mg TD 20 mg tbl	1.	à 3 týdny i.v. (dávka 200 mg), à 6 týdnů (dávka 400 mg) kontinuálně
Nivolumab	240 mg TD nebo 480 mg TD		240 mg à 2 týdny nebo 480 mg à 4 týdny kontinuálně
Kabozantinib	40 mg tbl		
Nivolumab	3 mg/kg		první 4 cykly à 3 týdny poté 240 mg à 2 týdny nebo 480 mg à 4 týdny
ipilimumab	1 mg/kg		à 3 týdny 4 cykly

Literatura:

1. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019 May 1;30(5):706-720.
2. Powles T, Albiges L, Bex A, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1511-1519.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer v. 1. 2024.

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 u low- risk tumorů nejsou vyloučené). Základním vyšetřením 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 použití on-line kalkulátory: www.mdcalc.com/ucla-integrated-staging-system-uiss-renal-cell-carcinoma-rcc
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	Pětileté 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 ₁ M ₀	Jakýkoliv	Jakýkoliv	32
		N ₂ M ₀ /M ₁	1–2	0	
	Střední riziko	N ₂ M ₀ /M ₁	1–2	1 nebo více	19.5
			3	0, 1 nebo více	
			4	0	
	Vysoké riziko	N ₂ M ₀ /M ₁	4	1 nebo více	0

Frekvence vyšetření a zobrazovacích metod dle míry rizika:

Míra rizika	Léčba	Sledování							
		3 m	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	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

* U pacientů s onemocněním pT3-pT4, či gradem 4 dle ISUP, a/nebo s pN1 a/nebo po trombektomii pro nádorový trombus zvážit CT přeshetření za 3 měsíce po operaci.

Literatura

1. Zisman A, Pantuck AJ, Wiedner 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.

22. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOČOVÉHO MĚCHÝŘE (C67)

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

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 resekatu (neplatí pro TaLG/G1 a primární CIS).

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

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

Aktualizovaný kalkulátor umožňuje výpočet rizika progresu (v případě obou klasifikací WHO – 1973 nebo 2004/2016 – je vhodné použít WHO 1973). Kalkulátor je dostupný na adrese <https://nmibc.net/>

Dále jsou nutné vždy pravidelné kontroly spočívající v cystoskopii a cytologickém vyšetření moči – viz follow-up.

Konkrétní postup (podle kalkulátoru rizika):

- U pacientů s nízkým rizikem tumorů pouze kontroly.
- U pacientů se středně vysokým rizikem tumorů další intravezikální chemoterapie* nebo intravezikální imunoterapie BCG vakcínou.
- U pacientů s vysokým rizikem tumorů intravezikální imunoterapie BCG vakcínou. V případě selhání léčby BCG vakcínou je indikována cystektomie.
- U pacientů s velmi vysokým rizikem je vhodné diskutovat o provedení okamžité radikální 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 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,

v případě vysokého rizika fakultativně dále 3 instilace v týdenních intervalech vždy à 6 měsíců do celkové doby 3 let.

Po třech nebo šesti měsících léčby je vhodné provést vícečetnou biopsii měchýře k ověření efektu instilací. (Pokud je k dispozici, je vhodné použít fotodynamickou diagnostiku – PDD).

V případě selhání léčby BCG vakcínou je indikována cystektomie.

U pacientů s Ta/T1 high-grade nádory nebo Tis lze v případě nedostupnosti BCG nebo po selhání intravesikální léčby individuálně zvážit intravesikální termochemoterapii nebo radiofrekvenčně-indukovanou intravesikální chemohypertermii, která se provádí na specializovaných pracovištích.

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. (Pokud je k dispozici, je vhodné použít fotodynamickou diagnostiku – PDD). V případě selhání léčby BCG vakcínou je indikována cystektomie.

22.3 Stadium II a III

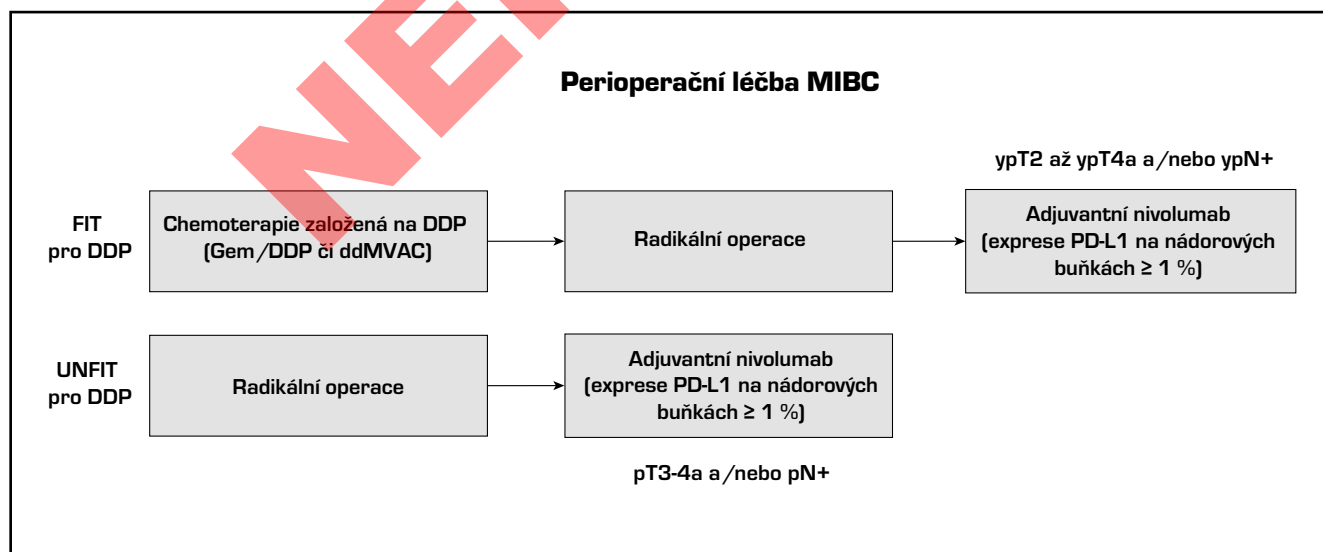
Staging a radikální chirurgickou léčbu provádí urolog. Indikace k radikální léčbě by měla být na základě rozhodnutí multidisciplinárního týmu.

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. **V současnosti je neoadjuvantní systémová chemoterapie preferována před adjuvantní.** U pacientů s hraniční či mírnou renální insuficiencí je možno rozdělit dávku cisplatinu na dva dny (35 mg/m² – den 1 a 2, či den 1 a 8; úroveň důkazů 2B). **Perioperační chemoterapie s karboplatinou není v této indikaci doporučena.** MVAC v klasickém dávkování není v neoadjuvanci doporučen pro vyšší toxicitu ve srovnání s režimy ddM- VAC 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 a jsou cisplatina fit (definice níže) (úroveň důkazů 2B). Také je možné podání adjuvantní léčby nivolumabem a to v situacích uvedených v schématu níže, při pozitivě exprese PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$ (úroveň důkazů 2B).



Používaná cytostatika a imunoterapie:

metotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina, gemcitabin, nivolumab.

Použité režimy:

gemcitabin/DDP, ddMVAC, nivolumab v monoterapii

Režimy neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie, imunoterapie

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
ddMVAC			
metotrexát	30	1.	
vinblastin	3	2.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	à 14 dnů 3–4 cykly
<i>Nutná primární profylaxe růstovými faktory po každém cyklu CHT (např. filgrastim 48 MIU s.c. den 4–10)</i>			
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8., 15.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	à 4 týdny 3–4 cykly
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	à 3 týdny 3–4 cykly
Nivolumab	240 mg i.v.	1.	à 2 týdny
	480 mg i.v.	1.	à 4 týdny Po dobu 1 roku

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 u cisplatina fit pacientů, zvláště nebyla-li podána neoadjuvantní léčba. Adjuvantní imunoterapie nivolumabem může být indikována, za podmínek uvedeném ve schématu odstavce 22.3. 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, avelumab).

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, enfortumab vedotin

Použité režimy:

Preferovanými režimy první linie léčby jsou DDP/gemcitabin a ddMVAC (úroveň důkazů 1). Pokud nejsou pacienti k cisplatině vhodní, je v současné době preferována v první linii léčby (před imunoterapií) chemoterapie na bázi karboplatiny. U platinových režimů je po dosažení kontroly onemocnění indikována udržovací léčba avelumabem (úroveň důkazů 1). Individuálně lze v první linii léčby indikovat i pembrolizumab a atezolizumab (úroveň důkazů 2A) při pozitivitě PD-L1 exprese (viz schéma první linie léčby).

Po vyčerpání efektu první linie lze podat imunoterapii pembrolizumabem nebo atezolizumabem (oba úroveň důkazů 1) nebo nivolumabem (úroveň důkazů 2B) či chemoterapii vinfluninem (úroveň důkazů 1). Enfortumab vedotin je indikován k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, kteří dříve podstoupili chemoterapii obsahující platinu a terapii inhibitory PD-1 či PD-L1 (úroveň důkazů 1). Monoterapie nebo režimy s taxány či karboplatinou jsou také možnou alternativou (úroveň důkazů 2A) (viz schémata léčby po progresi na první linii léčby).

Checkpoint inhibitory

Atezolizumab

Atezolizumab v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým uroteliálním karcinomem po předchozí chemoterapii obsahující platinu nebo kteří jsou považováni za nevhodné pro cisplatinu a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$.

Nivolumab

Nivolumab v monoterapii je indikován k léčbě lokálně pokročilého neresekabilního nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých po selhání předchozí léčby obsahující platinu bez ohledu na PDL1 expresi.

Pembrolizumab

Pembrolizumab v monoterapii je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří dříve podstoupili chemoterapii obsahující platinu bez ohledu na PD-L1 expresi.

Nebo jako monoterapie je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří nejsou vhodní pro chemoterapii obsahující cisplatinu a jejichž nádory exprimují PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 10 .

Avelumab

Avelumab je indikován v monoterapii k udržovací léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem bez ohledu na expresi PD-L1, kteří jsou bez progresu po chemoterapii na bázi platiny.

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny kontraindikace k podání cisplatiny (cisplatina „unfit“ pacienti) – stačí splnění jednoho parametru. U poruchy sluchu je indikace k podání cisplatiny na zvážení klinického onkologa. 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 < 60 ml/min
Neuropatie stupně ≥ 2
Srdeční selhání stupně III a více
Audiometrická ztráta sluchu stupně ≥ 2

Režimy 1. linie

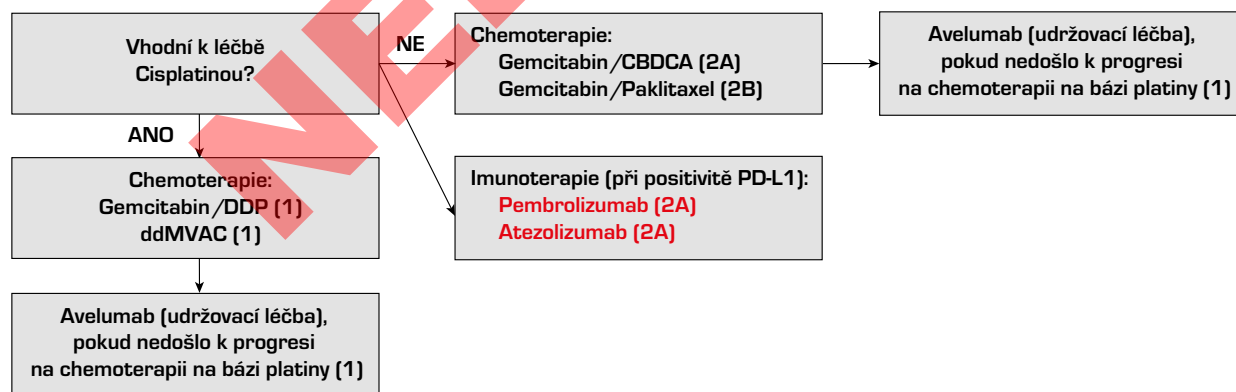
	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
ddMVAC			
metotrexát	30	1.	
vinblastin	3	2.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	à 14 dnů 3–4 cykly
<i>Nutná primární profylaxe růstovými faktory po každém cyklu CHT (např. filgrastim 48 MIU s.c. den 4–10)</i>			
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 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.	à 3 týdny
paklitaxel/gemcitabin			
paklitaxel	180–200	1.	
gemzar	1000	1., 8., 15.	jednou 21–28 dnů
Avelumab			
(udržovací léčba po chemoterapii s platinou)	800 mg i.v.	1.	à 2 týdny
Atezolizumab			
U pacientů neschopných léčby cisplatinou a s PD-L1+ nádorem)	1200 mg i.v.	1.	à 3 týdny
Pembrolizumab			
(U pacientů neschopných léčby i.v. cisplatinou a s PD-L1+ nádorem)	200 mg 400 mg i.v.	1.	à 3 týdny à 6 týdnů

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.

Režimy 2. a vyšší linie

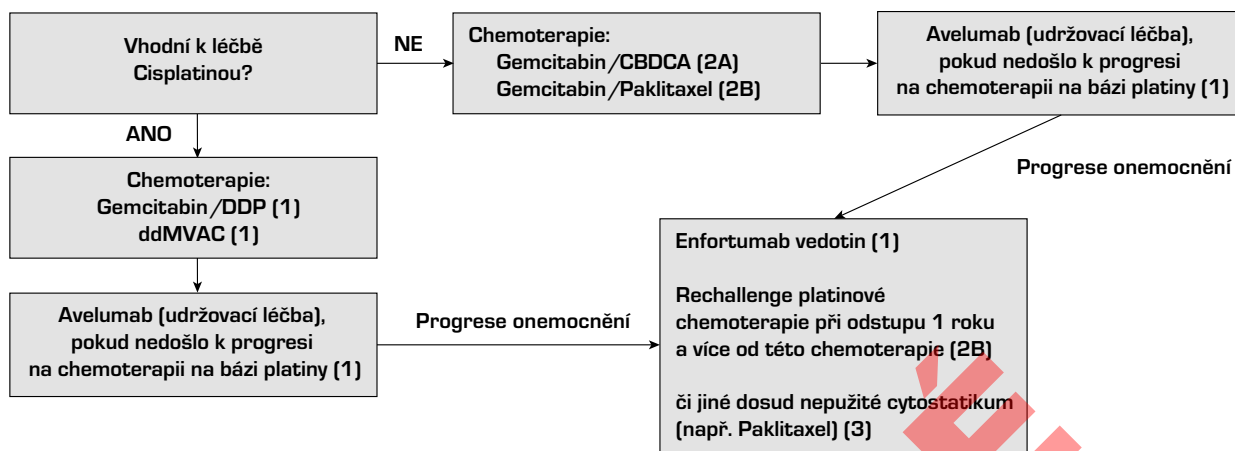
	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
gemcitabin			
gemcitabin	1000–1200	1., 8., 15.	à 4 týdny
vinflunin			
vinflunin	280–320	1. 20 min.	à 3 týdny
paklitaxel			
paklitaxel	175–200	1. ve 3hodinové infuzi	
<i>přesetření po 3 cyklech, pokud PD, pak ukončit</i>			
MVAC			
metotrexát	30	1., 15., 22.	
vinblastin	3	1., 15., 22.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	à 4–5 týdnů
<i>MVAC – tento režim možno použít v modifikaci u silně předlžených pacientů ve velmi dobrém klinickém stavu.</i>			
Enfortumab vedotin	1,25	1., 8., 15.	à 4 týdny
Atezolizumab	1200 mg i.v.	1.	à 3 týdny
Nivolumab	240 mg i.v.	1.	à 2 týdny
	480 mg i.v.	1.	à 4 týdny
Pembrolizumab	200 mg i.v.	1.	à 3 týdny
	400 mg i.v.		à 6 týdnů

Uroteliální karcinomy: terapie 1. linie

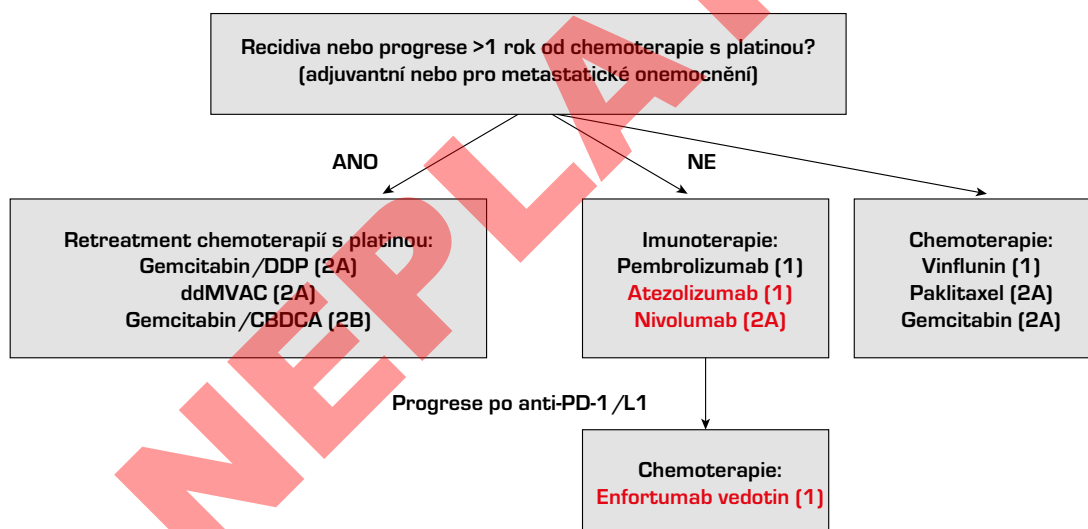


Poznámky: Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanovené SÚKL. Stanovení exprese PD-L1 bylo v každé studii pro daný checkpoint inhibitor prováděno jinou diagnostickou metodou. Z toho vyplývá, že se liší i cut-off vysoké exprese PD-L1, což je nutné zvážit při indikaci konkrétního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

Uroteliální karcinomy: terapie po progresi na udržovací léčbě avelumabem



Uroteliální karcinomy: terapie po progresi na chemoterapii s platinovým cytostatikem (DDP, CBDCA)



Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1. 3. 2024 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

Literatura:

1. NCCN Guidelines v.3.2023, Bladder Cancer.
2. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Mar;33(3):244-258.

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 à 3 měsíce první dva roky, poté à 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 à 6 měsíců po dobu 3 let a poté à 1 rok po dobu 5 let. Po uplynutí 5 let se provádí další sledování dle klinického projevu možného relapsu a stupně rizika rekurence onemocnění, jednou ročně by měl být proveden USG ledvin k vyloučení obstrukce horních cest močových. Dispenzarizace po 5 letech je možná ve spolupráci s praktickými lékaři, vždy však ve spolupráci s urologem.

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 podobě 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 měly 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.

23. UVEÁLNÍ MELANOM (C69.3, C69.4)

Tato kapitola se zabývá problematikou specifického subtypu melanomu původem z nitroočních pigmentových struktur, tj. z uveálního traktu, což zahrnuje melanomy cévnatky (chorioidea, C69.3), melanomy z řasnatého tělesa (corpus ciliare, C69.4) a melanomy duhovky (iris, C69.4). Nezabývá se problematikou melanomů spojivkových (konjunktiválních) ani melanomů původem v kůži očního víčka, které se léčí dle doporučení platných pro kožní, resp. slizniční melanomy.

23.1 Primární terapie – léčba onemocnění lokalizovaného na bulbus

Onemocnění se nejčastěji projevuje zhoršením zrakové ostrosti a výpadky v zorném poli. Může být také provázeno dalšími očními fenomény jako jsou jiskření a záblesky, někdy i bolesti bulbu a nežádka bývá onemocnění i asymptomatické. Komplexní oční vyšetření a speciální diagnostické metody probíhají na oftalmologických pracovištích. Po stanovení diagnózy a rozsahu onemocnění je na základě doporučení oftalmologa indikována léčba primárního očního melanomu.

- U malých tumorů (pod 2 cm a do 2,5 mm tloušťky): brachyradioterapie, protonová radioterapie.
- U malých tumorů s větší tloušťkou (pod 2 cm s tloušťkou 2,5 mm – 10 mm): brachyradioterapie, protonová radioterapie, enukleace.
- U velkých tumorů (2 cm a více nebo s tloušťkou nad 10 mm resp. nad 8 mm při infiltraci optického nervu): protonová radioterapie, stereotaktická radioterapie, enukleace.

Při nálezů pozitivního chirurgického okraje při enukleaci nebo při infiltraci struktur orbity může být indikována exenterace orbity a radioterapie orbity.

U malých melanomů duhovky je indikováno lokální chirurgické řešení – iridektomie. Tento subtyp uveálního melanomu má lepší prognózu než melanom vycházející z cévnatky nebo řasnatého tělesa.

23.2 Léčba lokálních recidiv

Při recidivě omezené na bulbus je indikována adekvátní radikalizující terapie, tj. nejčastěji enukleace, případně opět radioterapie.

Při recidivě v orbitě po enukleaci je nejčastější léčebnou metodou zevní radioterapie. V indikovaných případech lze také kombinovat radioterapii s chirurgickou léčbou.

23.3 Léčba metastatického onemocnění

Uveální melanom metastazuje velmi často, a to zhruba v 50 % případů. Cesta metastazování je prakticky výhradně hematogenní, což je dáno nepřítomností lymfatického systému u uvey. Nejčastěji jsou postižena játra (cca 90 % případů), metastázy jsou typicky vícečetné a inoperabilní. Méně často pak onemocnění metastazuje do plic, skeletu, měkkých tkání a dalších orgánů. Onemocnění má vzhledem k dominantnímu postižení jater a omezeným možnostem systémové léčby velmi špatnou prognózu. Ve srovnání s primárním kožním melanomem má uveální melanom odlišné biologické a genetické vlastnosti. U uveálního melanomu téměř nikdy nenacházíme mutace onkogenů BRAF a NRAS a kvůli původu v imunitně privilegované tkáni má výrazně menší léčebný potenciál imunoterapie s inhibitory kontrolních bodů (anti-CTLA-4, anti-PD-1/PD-L1). Stejně tak má u metastazujícího uveálního melanomu mizivý efekt chemoterapie. V léčbě metastazujícího onemocnění je proto kladem velký důraz na využití lokoregionálních metod léčby, dále je vždy vhodné zvážit možnosti zařazení do klinických studií. U pacientů s průkazem positivity HLA-A*02:01 by se měla zvážit nová forma imunoterapie – immTAC (preparát tebentafusp – Kimmtrak).

a) Lokoregionální metody léčby metastatického uveálního melanomu

Vzhledem k časté výhradní lokalizaci metastáz uveálního melanomu v játrech a malé účinnosti systémové léčby se nabízí využití lokálních a regionálních metod léčby. Jejich využití je ale omezeno na případy s izolovaným a oligometastatickým postižením jater, případně u oligometastatického postižení jiných orgánů.

Lokoregionální modalita používané v léčbě metastatického uveálního melanomu:

- chirurgické řešení (metastazektomie) a/nebo cílená radioterapie (SRS)
- embolizace – chemoembolizace (TACE), radioembolizace, imunoembolizace
- ablační techniky – radiofrekvenční ablace (RFA)
- v případě izolovaného postižení jater – intraarteriální chemoterapie (hepatic arterial infusion – HAI) fotemustin nebo melfalan
- v případě izolovaného postižení jater – izolovaná jaterní perfuze (Delcath systém) s vysokodávkovaným melfalanem

b) Systémová léčba metastatického uveálního melanomu

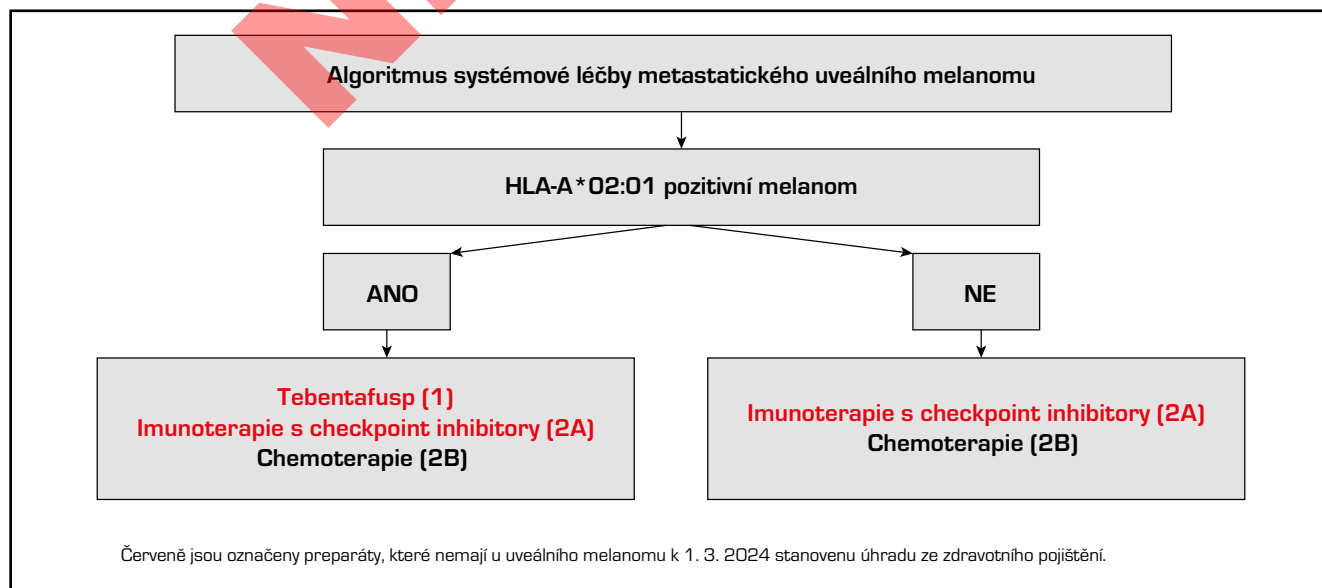
- Tebentafusp (Kimmtrak) pro případy s průkazem positivity HLA-A*02:01 – viz následující odstavec. Tato léčba nemá doposud v ČR schválenou úhradu ze zdravotního pojištění.
- Léčba anti-PD-1 – nivolumab, pembrolizumab
- Léčba anti-CTLA-4 – ipilimumab
- Duální blokáda CTLA-4 a PD-1 – ipilimumab+ nivolumab

Imunoterapie s checkpoint inhibitory není v indikaci uveálního melanomu v ČR hrazená. Přítomnost očního melanomu představuje výjimku v „indikačním omezení úhrady“ těchto preparátů. Jejich účinnost je významně menší ve srovnání s jejich použitím u kožního melanomu. Duální blokáda CTLA-4 a PD-1 (ipilimumab+ nivolumab) je dle nepřímého srovnání dostupných klinických studií efektivnější než monoterapie, ale za cenu významně vyšší toxicity.

- Chemoterapie (dakarbazin, temozolomid, paklitaxel, fotemustin)

Léčba tebentafuspem (Kimmtrak)

Dne 1. dubna 2022 byl v EU schválen pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem HLA-A*02:01 přípravek tebentafusp (Kimmtrak). Doporučená dávka tebentafuspu je 20 µg v den 1, 30 µg v den 8, 68 µg v den 15 a následně 68 µg jednou týdně v krátké infuzi 15 až 20 minut. První tři léčebné dávky tebentafuspu musí být podávány v nemocnici s nočním monitorováním známek a příznaků spojených se syndromem z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS). Při dobré toleranci lze následující dávky podávat ambulantně. Podrobné informace pro aplikaci a řešení vedlejších účinků léčby jsou uvedeny v SPC. V léčbě tebentafuspem se má pokračovat, dokud je pro pacienta klinickým přínosem a není přítomna nepřijatelná toxicita. Testování HLA-A*02:01 je hrazeno ze zdravotního pojištění, provádí se ze vzorku periferní krve pacienta a vyšetření je dostupné v rámci hematologických center.



23.4 Léčebné režimy

Příklady léčebných paliativních schémat (adjuvantní systémová léčba není u uveálního melanomu indikována)

režim	dávka	způsob podání	den	opakování cyklu
tebentafusp				
tebentafusp	20 µg	i.v. inf.	1.	à 1 týden
	30 µg		8.	
	68 µg		15.	
a následně	68 µg			1× týdně
nivolumab				
nivolumab	240 mg	i.v. inf.	1.	à 2 týdny
nebo				
nivolumab	480 mg	i.v. inf.	1.	à 4 týdny
pembrolizumab				
pembrolizumab	200 mg	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
nebo				
pembrolizumab	400 mg	i.v. inf.	1.	à 6 týdny
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, max 52 cyklů
nebo				
nivolumab	480 mg	i.v. inf.	1.	à 4 týdny, max 26 cyklů
ipilimumab				
ipilimumab	3 mg/kg		1.	à 3 týdny 4×
dakarbazin				
dakarbazin	1000 mg/m ²		1.	à 3 týdny
temozolomid				
temozolomid	75 mg/m ²		1.–21.	à 4 týdny
paklitaxel				
paklitaxel	175 mg/m ²		1.	à 3 týdny
paklitaxel + karboplatina				
paklitaxel	175 mg/m ²		1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC5			
fotemustin v monoterapii				
fotemustin – nasycovací fáze	100 mg/m ²		1., 8., 15.	poté pauza 4–5 týdnů
fotemustin – udržovací fáze	100 mg/m ²		1., 22.	aplikace à 3 týdny

23.5 Sledování po primární terapii

Základem je pravidelné oční vyšetření – hodnocení oftalmoskopického nálezu, ultrazvukového a OCT (optická koherentní tomografie) nálezu. Doporučována je frekvence vyšetření každé 3 měsíce a při prokázané regresi nádoru se interval sledování prodlužuje na 6 měsíců. Oční kontroly jsou důležité i pro sledování vedlejších účinků léčby (např. poradiační retinopatie, chronické konjunktivitidy). Z hlediska screeningu vzdáleného metastazování je doporučováno cílené vyšetření jater metodou dle zvyklostí pracoviště (UZ, CT nebo MRI) v intervalu 1× za 6–12 měsíců.

Literatura:

1. Olofsson BR, Nelson A, Shafazand A, et al. Isolated Hepatic Perfusion With Melphalan for Patients With Isolated Uveal Melanoma Liver Metastases: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial (the SCANDIUM Trial). *J Clin Oncol*. 2023 Jun 1;41(16):3042-3050.
2. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol*. 2021 Feb 20;39(6):586-598.
3. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 2021 Sep 23;385(13):1196-1206.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma: Uveal, Version 1.2023.

NEPLATNÉ

24. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOZKU (C71)

24.1 Chirurgická léčba

Základním léčebným přístupem u většiny mozkových nádorů je neurochirurgický zákrok. Cílem je provést maximální bezpečnou resekci bez poškození funkčně důležitých oblastí mozku a získání nádorové tkáně pro histologické a molekulárně genetické vyšetření. Rozsah resekce a velikost reziduálního nádorového objemu je považován za významný prognostický faktor, který ovlivňuje celkové přežití u gliomů všech typů a stupňů. Spíše než procentuální rozsah resekce je důležitý absolutní objem nádorového residua. Rozsah resekce by měl být posouzen během 24–48 hodin po operaci pomocí MR. Inoperabilní mozkový nádor je nutno alespoň histologicky verifikovat, minimálně stereotaktickou biopsií. K dosažení co největší radikality výkonu může být využito intraoperačních zobrazovacích metod jako UZ, intraoperační MR, operace po aplikaci kyseliny 5-aminolevulinové (5-ALA), nebo jejich kombinace. Pokud chirurgický výkon nemá kurativní potenciál a musí následovat brzká pooperační léčba (např. u gliomů), nemělo by při snaze o maximální resekci dojít k významnému poškození neurologických funkcí, zvýšení rizika dalších komplikací, snížení kvality života. Prevence nových trvalých neurologických deficitů je tak důležitější než rozsah resekce. Pooperační stav může zásadně ovlivnit další léčebné možnosti, a tím i celkový osud pacienta. K minimalizaci rizika neurologického deficitu po operaci slouží předoperační plánování (funkční MR a traktografie), intraoperační zobrazení tumoru a intraoperační elektrofyziologické mapování eloquentních oblastí. Pokud je nutno při operaci monitorovat řeč, tak se výkon provádí v bdělém stavu (tzv. awake kraniotomie). Role neurochirurga je důležitá také při řešení recidiv primárních mozkových nádorů. Indikace reoperace je vždy posuzována individuálně z pohledu možného benefitu a rizika, ideálně cestou multidisciplinárních komisí. Následující část bude věnována především gliomům, nejčastějším primárním nádorům CNS v dospělém věku.

24.2 Low-grade gliomy (oligodendrogliom G2, astrocytom G2, low-grade gliomy pediatrického typu)

24.2.1 Adjuvantní léčba

Pro indikaci pooperační léčby je vhodné kromě radikality výkonu zhodnocení dalších rizikových faktorů (věk > 40 let, 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).

U pacientů po makroskopicky totální resekci tumoru, případně mladých (< 40 let) s drobným pooperačním reziduem, kteří jsou asymptomatici nebo mají pouze záchvaty a pacientů s WHO G1 difúzním gliomem pediatrického typu (polymorfní low-grade neuroepiteliální tumor mladých, angiocentrický gliom, difúzní astrocytom, MYB-, MYBL-alterovaný a difúzní low-grade gliom s alterací MAPK kaskády) lze doporučit pouze sledování (watch and wait strategie).

U rizikových dospělých pacientů, méně vhodných pro sledování (po neradikální resekci s neurologickým deficitem vzniklým před operací a/nebo věk > 40 let), je na základě výsledků studie 3. fáze RTOG 9802 doporučena pooperační radioterapie s následnou chemoterapií (6x PCV). Pokud není možno nebo není vhodné podat režim PCV (vysoké riziko toxicity, nedostupnost cytostatik), lze jako alternativu použít temozolomid. U high-risk low-grade oligodendrogliomů, včetně těch s průkazem homozygotní delece CDKN2A/B, je zatím obecně akceptován režim s konkomitantní chemoradioterapií a adjuvantní chemoterapií s temozolomidem dle Stuppa, i když klinická studie srovnávající Stuppův režim s radioterapií a následným podáním 6 cyklů PCV ještě běží (studie CODEL). Kontroverzní může být načasování léčby. U high-risk pacientů nevhodných nebo odmítajících chemoterapii volíme jen radioterapii. Samotná chemoterapie (temozolomid) je možnou variantou pro situace, kdy radioterapie není vhodná (např. objemný nádor, odmítnutí pacientem). Její výsledky jsou ale z pohledu dlouhodobé kontroly onemocnění pravděpodobně horší než u radioterapie.

Se zavedením nové verze WHO klasifikace z roku 2021 dochází k významným změnám. Molekulárně genetické faktory se staly znaky definujícími onemocnění, tedy diagnostickými, a proto již nejsou faktory prognostickými v rámci daného onemocnění. Na základě průkazu molekulárních biomarkerů se přesouvají některé sporné jednotky morfologicky vyhlížejících adultních low-grade gliomů mezi high-grade gliomy a měly by takto být léčeny. Výsledky molekulárně-genetické analýzy jsou tak nadřazeny nad morfologickým obrazem.

- Pokud je u adultních IDH mutovaných astrocytomů (s absencí nekrotických a mikrovaskulárních proliferátů) prokázána homozygotní delece CDKN2A/B, pak se jedná o high-grade gliom. Přítomnost homozygotní delece CDKN2A/B je molekulární marker pro astrocytom WHO grade 4 IDH-mutovaný.
- Pokud není u adultního difúzního gliomu prokázána mutace genu IDH (imunohistochemicky a genovým sekvenováním) a je přítomen další molekulární marker jako mutace genu TERT, amplifikace genu EGFR a/nebo kombinovaná chromozomální aberace – trisomie 7. a monosomie 10. chromozomu, pak se jedná o glioblastom.

Pooperační možnosti léčby low-grade gliomů (LGG)

- sledování (low-risk skupina) (2A)*,
- adjuvantní radioterapie + chemoterapie (6x PCV) (1),
- konkomitantní chemoradioterapie + adjuvantní chemoterapie s temozolomidem (2A) u high-risk oligodendrogliomů (studie CODEL)
- adjuvantní radioterapie + chemoterapie (temozolomid) (2A),
- adjuvantní radioterapie (2A),
- adjuvantní chemoterapie (temozolomid) (2B).

*Sledování jen u pacienta po sub/totální resekci, < 40 let, neurologicky stabilního nebo asymptomatického a u pacientů s WHO G1 difúzním gliomem pediatrického typu. Difúzní gliomy pediatrického typu jsou všechny IDH-wildtype a dělí se na low-grade a high-grade gliomy. Low-grade difúzní gliomy pediatrického typu mají lepší prognózu než IDH-mutované gliomy adultní.

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).

24.2.2 Léčba recidivy/progrese

Vyčerpat možnosti chirurgie a radioterapie.

Paliativní chemoterapii zvažovat u symptomatických onemocnění nebo při známkách progrese v high-grade gliom.

Režimy pro paliativní chemoterapii

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

24.3 High-grade gliomy (oligodendrogliom G3, astrocytom G3 a G4, glioblastom)

24.3.1 Adjuvantní léčba

24.3.1.1 Oligodendrogliom IDH mutovaný s kodelecí 1p/19q, WHO G3

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

Režim PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin) – možno zvážit 4x před nebo 6x po radioterapii u oligodendrogliomů G3. 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. Zda je lepší konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s temozolomidem vs. radioterapie následovaná režimem PCV řeší studie CODEL. Režim s adjuvantním temozolomidem (s/bez konkomitantního podání s radioterapií) je dnes akceptovanou variantou pro pacienty nevhodné pro režim PCV nebo při jeho nedostupnosti. Samotná radioterapie je vhodná jen u pacientů neschopných následné chemoterapie (KI < 60 %).

24.3.1.2 Astrocytom IDH mutovaný, WHO G3/4 (non-kodelece 1p/19q)

- radioterapie + adjuvantní temozolomid (12x) (1)*,
- konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s temozolomidem (2A)**,
- radioterapie (KI < 60 %) (2A),
- chemoterapie temozolomid při metylaci MGMT (KI < 60 %) (2B).

**Dle dosavadních výsledků studie 3. fáze CATNON bylo potvrzeno prodloužení celkového přežití v rameni s adjuvantní chemoterapií (12 cyklů TMZ) po provedené radioterapii. Pozitivní efekt adjuvantní chemoterapie byl prokázán jen u IDH mutovaných astrocytomů G3. Vliv konkomitantní chemoterapie s temozolomidem v průběhu radioterapie na celkové přežití zatím nebyl potvrzen, čeká se na analýzu po delším follow-up.*

***Indikaci Stuppova režimu zvážit u astrocytomu G4 (dříve označovaný jako sekundární glioblastom).*

24.3.1.3 Glioblastom IDH wildtype, WHO G4

- 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 (Perryho režim) (1), indikace při předpokladu obtížného zvládnutí dlouhého šestitýdenního Stuppova režimu
- hypofrakcionovaná radioterapie (preferenční u pacientů > 70 let bez průkazu metylace MGMT nebo u pacientů s KI < 60 %) (2A),
- chemoterapie s temozolomidem při metylaci MGMT (možnost u pacientů > 70 let) nebo pacientů s KI < 60 %) (2A).

Stav metylace promotoru MGMT by měl být stanoven u všech glioblastomů jako prognostický a prediktivní faktor, pacienti starší (> 70 let) nebo křehčí by pak měli být léčeni temozolomidem na základě stavu metylace.

**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 progresu nebo recidivy nádoru. Léčba s TTF probíhá do progresu onemocnění. O úhradě léčby s TTF ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2024 rozhodnuto.*

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

24.3.1.4 High-grade gliomy pediatrického typu (Difúzní středočarový gliom, H3 K27M-alterovaný, Difúzní hemisférický gliom, H3 G34-mutovaný, Difúzní high-grade gliom pediatrického typu, H3-wildtype, IDH-wildtype, Hemisférický gliom infantilního typu)

Léčebný postup u výše uvedených jednotek odpovídá léčbě glioblastomu. Vždy je vhodná konzultace s dětskými onkology.

24.3.2 Léčba recidivy/progrese

Vyčerpat možnosti chirurgie a radioterapie. Individuálně po resekci recidivy glioblastomu, v závislosti na předchozím ozaření, opětovně zvážit pooperační konkomitantní chemoradioterapii následovanou samotnou chemoterapií (3).

24.3.2.1 U pacientů s progresí po předchozí chirurgické a radiační terapii

- preferenční režimů temozolomid monoterapie, lomustin monoterapie, PCV.

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

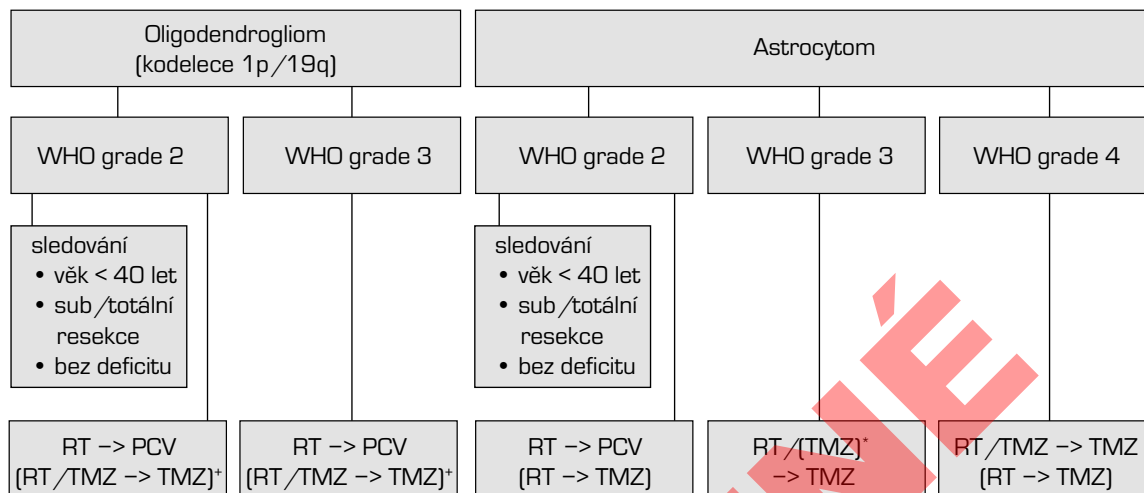
- 2. linie chemoterapie – volba odlišného režimu od režimů podaných v adjuvanci nebo 1. linii paliativní chemoterapie:
- temozolomid v monoterapii,
- PCV,
- lomustin (CCNU) v monoterapii,
- režim PEI (pro 3. a další linii),
- režim EP (pro 3. a další linii),
- fotemustin v monoterapii – indikovat u pacientů ve velmi dobrém stavu.

* Léčebná strategie nádorů CNS, zvláště pooperační léčba a léčba recidiv má být určena multidisciplinárním týmem. Standardem by dnes mělo být vyšetřování molekulárních markerů – kodelece 1p/19q, mutace IDH, mutace ATRX, metylace promotoru genu pro MGMT, nově též homozygotní delece CDKN2A/B, která je molekulárním markerem pro astrocytom WHO grade 4 IDH-mutovaný a pojí se tedy s horší prognózou. U středočarových WHO G4 gliomů vyšetřovat expresi H3 K27me3 a v případě průkazné ztráty exprese H3 K27me3 je nutné došetření genetických alterací definující difúzní středočarový gliom H3 K27-alterovaný (mutace H3-K27M, mutace nebo amplifikace EGFR anebo zvýšená exprese EZHIP). U intrakraniálního supratentoriálního ependymomu (G2/3) vyšetřovat RELA fúzní gen (prognostický faktor). Mutaci genu BRAF V600 vyšetřovat u pilocytického astrocytomy, pleomorfního xantoastrocytomy, gangliogliomu (prediktivní marker pro léčbu BRAF a MEK inhibitory). Individuálně zvažovat vyšetření NTRK fúze (prediktivní marker pro NTRK inhibitory).

NEPLATNÉ

Léčebný algoritmus gliálních nádorů mozku dle molekulárních markerů (upraveno dle EANO guidelines 2021 a WHO klasifikace 2021)

IDH mutovaný gliom

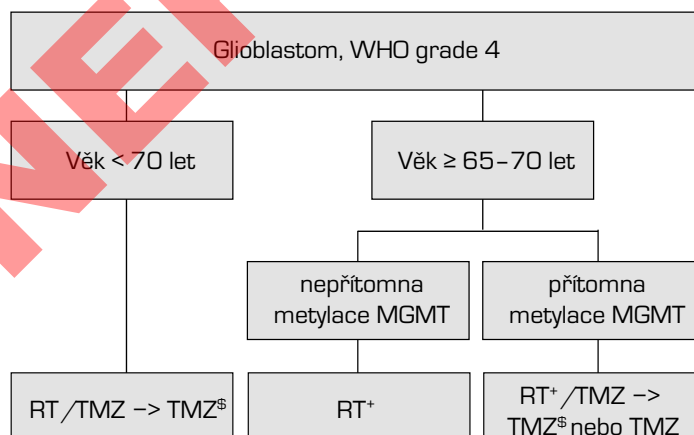


* benefit konkomitantního temozolomidu zatím nebyl prokázán, čeká se na finální analýzu studie CATNON a delší follow-up, standardně dnes konkomitantní TMZ nepodávat

+ efektivitu RT s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem zkoumá studie CODEL, režim možno zvážit při nedostupnosti či nepřijatelné toxicitě režimu PCV

Léčba při progresi nebo rekurenci – dle KPS, neurologického deficitu, předchozí léčby, charakteru a velikosti recidivy
Reoperace, reiradiace, paliativní chemoterapie s alkylačními cytostatiky, experimentální léčba v rámci klinické studie

IDH nemutovaný gliom



* astrocytom WHO grade 2 a 3 je dle nové WHO klasifikace 2021 při molekulárních znacích: IDH-wt, TERT mutace, EGFR amplifikace, kombinovaná chromozomální aberace – trisomie 7. a monosomie 10. chromozomu považován za glioblastom – zvážit Stuppův režim.

⁺ zvážit hypofrakcionační RT režim

[§] TTF (Tumor Treating Fields – systém Optune) v kombinaci s adjuvantní chemoterapií s temozolomidem lze zvážit u dospělých pacientů s nově diagnostikovaným supratentoriálním glioblastomem bez progresu po provedené konkomitantní chemoradioterapii

Léčba při progresi nebo rekurenci – dle KPS, neurologického deficitu, předchozí léčby, charakteru a velikosti recidivy
Reoperace, reiradiace, paliativní chemoterapie s alkylačními cytostatiky, experimentální léčba v rámci klinické studie

Adjuvantní chemoterapeutické režimy

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
PCV (RTOG 9402)				
prokarbazin	75	p.o.	8.–21.	à 6 týdnů, 4 cykly před radioterapií
CCNU – lomustin	130	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	
PCV (EORTC 26951, RTOG 9802)				
prokarbazin	60	p.o.	8.–21.	à 6 týdnů(EORTC 26951), à 8 týdnů (RTOG 9802) 6 cyklů po radioterapii
CCNU – lomustin	110	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	
Temozolomid s konkomitantní RT a následnou aplikací temozolomidu (glioblastom) – Stuppův režim				
temozolomid	75	p.o.	1.–42. (po celou dobu RT, včetně víkendů) pauza 4 týdny, poté	à 4 týdny, 6 cyklů
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	
Temozolomid s konkomitantní hypofrakcionovanou RT a následnou aplikací temozolomidu – Perryho režim (glioblastom, pacienti > 65let)				
temozolomid	75	p.o.	1.–21. (po celou dobu RT, včetně víkendů) pauza 4 týdny, poté	à 4 týdny, max. 12 cyklů
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	
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

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
prokarbazin	60	p.o.	8.–21.	à 6–8 týdnů 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
CCNU – lomustin	110	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	
CCNU v monoterapii				
CCNU–lomustin	110	p.o.	1.	à 6–8 týdnů 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
temozolomid v monoterapii				
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	à 4 týdny dle efektu a tolerance
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 interval aplikace 21 dnů dle efektu a tolerance
fotemustin – udržovací fáze	100	i.v.	1., 22.	

24.4 Ependymomy

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

24.5 Embryonální 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 (standardní nebo volitelně i redukováná dávka) nebo konkomitantní chemoradioterapie kraniospinální osy s následnou chemoterapií.

U skupiny s **vysokým rizikem rekurence** (neresekebilní nebo reziduální nádor >1,5 cm² nebo metastázy v páteřním kanálu na MR nebo cytologicky pozitivní mozkomíšní mok nebo vzdálená diseminace nebo velkobuněčný meduloblastom nebo supratentoriální embryonální tumor nebo při nalezení mutace TP53) je indikována pooperační konkomitantní chemoradioterapie kraniospinální osy (standardní dávka ozáření) s následnou chemoterapií.

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

Vzhledem k dětskému typu primárního nádoru mozku je vždy vhodná konzultace s dětskými onkology.

Adjuvantní chemoterapeutické režimy

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu

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

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

pauza 6 týdnů, následně

cisplatina	75	i.v.	2.	à 6 týdnů max 8 cyklů
CCNU – lomustin	75	p.o.	1.	

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

DEC režim

cisplatina	25	i.v.	1.–4.	cyklus à 4 týdny max. 8 cyklů
etoposid	40	i.v.	1.–4.	
± cyklofosamid	1000	i.v.	4.	

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

24.6 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)	à 3–6 měsíců po 5 let, poté à 6 měsíců	à 3–6 měsíců po 5 let, poté à 6 měsíců
High grade gliomy (grade 3 a 4)	à 3–4 měsíce po 3 roky, poté à 3–6 měsíců do 5. roku, poté à 6 měsíců	à 3–4 měsíce po 3 roky, poté à 3–6 měsíců do 5. roku, poté à 6 měsíců První MR vyšetření za 1–2 měsíce po ukončení radioterapie
Ependymomy	à 3–4 měsíce po 2 roky, poté à 6 měsíců do 5. roku, poté à 6 měsíců	à 3–4 měsíce 1. rok, poté à 4–6 měsíců 2. rok, poté à 6–12 měsíců do 5. roku, poté 1× ročně (+ MR vyš. páteřního kanálu, pokud byl vstupně postižen)
Meduloblastomy dospělých a supratentoriální embryonální tumory	à 3 měsíce po 2 roky, poté à 6 měsíců do 5. roku, poté 1× ročně	à 3 měsíce po 2 roky, poté à 6 měsíců do 5. roku, poté 1× ročně (+ MR vyš. páteřního kanálu, pokud byl vstupně postižen)

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: NCCN guidelines v 1.2023, EANO guidelines 2021.

Změna je plně v kompetenci ošetřujícího lékaře!!!

Literatura:

1. Weller M, van den Bent M, Preusser M. et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Mar;18(3):170-186.
2. Capper D, Reifenberger G, French PJ, et al. EANO guideline on rational molecular testing of gliomas, glioneuronal, and neuronal tumors in adults for targeted therapy selection. *Neuro Oncol*. 2023 May 4;25(5):813-826. doi: 10.1093/neuonc/noad008.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers, Version 1.2023.
4. Šlampa P, a kol. *Radiační onkologie*. Maxdorf Jessenius, Praha, 2022, 772 s.

NEPLATNÉ

25. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŠTÍTNÉ ŽLÁZY (C73)

25.1 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.

25.1.1 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, cabozantinib (viz níže),
- selpercatinib – v případě přítomnosti RET fúze,
- NTRK inhibitory – larotrectinib, entrectinib
- doplnění vyšetření NGS (next generation sequencing) dle klinického stavu a po konzultaci na multidisciplinárním týmu.

25.1.2 Systémová léčba

V léčbě 1. a 2. linie je nutno na prvním místě zvažovat léčbu TKI – sorafenib, lenvatinib.

V další linii po předlčení 1-2 TKI je možno indikovat cabozantinib. U pacientů se zjištěnou RET-fúzí je možno indikovat též selpercatinib po předchozí léčbě sorafenibem a/nebo lenvatinibem.

25.1.3 Zevní radioterapie je indikována u tumorů neakumulujících radiojód jako

- adjuvantní nebo kurativní léčba,
- paliativní RT.

25.2 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.

Terapie je chirurgická. Nádory neakumulují radiojód.

Kalcitonin je velmi specifickým i senzitivním onkomarkerem pro MTC, z dalších laboratorních parametrů stanovujeme kalcemii a CEA. Nedetekovatelné sérové hladiny kalcitoninu a CEA po operaci jsou známkou kompletní remise onemocnění. Jejich zvýšení je naopak prediktorem progresu onemocnění.

Po operaci je nutná celoživotní substituční terapie hormony štítné žlázy.

25.2.1 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 případě přítomnosti RET mutace – **selprecatinib, vandetanib, cabozantinib** (viz níže),
- paliativní chemoterapie – dacarbazin,
- doplnění vyšetření NGS (next generation sequencing) dle klinického stavu a po konzultaci na multidisciplinárním týmu.

25.2.2 Systémová léčba

V 1. linii léčby je indikována cílená terapie TKI – **selpercatinib, vandetanib, cabozantinib**. Neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie není indikována. Paliativní chemoterapie má velmi omezenou účinnost, v případě progresu onemocnění po aplikaci cílené léčby lze podat dacarbazin.

25.2.3 Zevní radioterapie

- adjuvantní RT,
- paliativní RT.

25.3 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. 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.

U této diagnózy je vhodné zvažovat doplnění vyšetření NGS (next generation sequencing) dle klinického stavu a po konzultaci na multidisciplinárním týmu.

25.3.1 Lokoregionální onemocnění

- v případě možnosti R0/R1 resekce chirurgický výkon, následně pooperační RT a CHT na bázi antracyklinů a/nebo taxanů (zahájení nejlépe do 3 týdnů od operačního výkonu),
- v případě neresekabilního postižení nebo u předpokládané R2 resekce – kombinace RT a CHT

25.3.2 Metastatické onemocnění

- paliativní chirurgický výkon,
- systémová paliativní chemoterapie,
- nádory s NTRK fúzí – **larotrectinib, entrectinib**
- paliativní RT.

25.4 Léčebná schémata u lokálně pokročilého a metastatického onemocnění

25.4.1 Cílená léčba

25.4.1.1 Lenvatinib

Lenvatinib je multikinázový inhibitor (VEGFR, FGFR, PDGFR, RET, KIT), který je indikován k léčbě diferencovaného karcinomu štítné žlázy (1). V registrační studii SELECT bylo dosaženo významné prodloužení doby do progresu 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 s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferenco-

vaným (papilárním/folikulárním/z Hürthleho buněk) karcinomem štítné žlázy (differentiated thyroid carcinoma – DTC), který je refrakterní na léčbu radioaktivním jódem. 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 progresu onemocnění. Rezistence na radiojód (RAI) je definována následovně: léze bez vychytávání jodu na RAI snímku nebo progresu 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 inhibítorem – v registrační studii vykazovali i tito nemocní léčebný benefit (doba do progresu 15,1 měsíců).

25.4.1.2 Sorafenib

Sorafenib je dalším multikinázovým inhibítorem pro léčbu diferencovaného karcinomu štítné žlázy (VEGF, PDGF, RET, RAF) (1). V registrační studii DECISION prokázal signifikantní prodloužení doby do progresu 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 radiojódem 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 progresu po RAI léčbě během 16 měsíců od zařazení nebo po dvou léčbách pomocí RAI s odstupem 16 měsíců.

25.4.1.3 Cabozantinib

Cabometyx (cabozantinib) je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým diferencovaným karcinomem štítné žlázy (DTC), refrakterním nebo nezpůsobilým k léčbě pomocí radioaktivního jodu (RAI), u kterých došlo k progresi během předchozí systémové léčby nebo po ní.

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

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, bez metastatického postižení CNS, jejichž kvalita života by mohla být nepříznivě ovlivněna nežádoucími účinky léčby.

25.4.1.4 Larotrectinib

Možnosti cílené léčby zejména papilárního karcinomu štítné žlázy rozšiřuje inhibitor NTRK (neutrophin-tropomyosin receptor kinase) larotrectinib. Papilární karcinomy vykazují přítomnost NTRK fúze v rozmezí 2–12 %, nádory štítné žlázy celkově pak v rozmezí 5–25 %.

Efektivita léčby byla potvrzena v rámci basket studie zahrnující solidní tumory s NTRK fúzí, včetně DTC a anaplastických karcinomů; léčebná odpověď činila 86 %.

Indikace dle SPC:

Přípravek larotrectinib je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů se solidními nádory, které vykazují fúzní gen NTRK, kteří mají lokálně pokročilé, metastatické onemocnění nebo u něhož by chirurgická resekce pravděpodobně vedla k závažné morbiditě a pro které neexistují uspokojivé možnosti léčby.

25.4.1.5 Vandetanib

Vandetanib jako cílená léčba pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy je silným inhibítorem VEGFR-2, EGFR a RET tyrosinkinázy (1). V registrační studii ZETA prokázal statisticky signifikantní prodloužení doby do progresu onemocnění oproti placebu (více než 30 měsíců oproti 19,3 měsícům). Parciální odpověď na léčbu byla zaznamenána u 45 % pacientů, Medián

celkového přežití (81,6 měsíců v rameni s vandetanibem a 80,4 měsíců v rameni s placebem) byl podobný v obou ramenech.

Indikace dle SPC

Vandetanib je indikován k léčbě agresivního a symptomatického medulárního karcinomu štítné žlázy (MTC) s mutací RET (rearranged during transfection) u pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním. Vzhledem k tomu, že účinnost přípravku Caprelsa je na základě dostupných údajů považována u pacientů bez identifikované mutace RET za nedostatečnou, musí být před zahájením léčby přípravkem Caprelsa přítomnost mutace RET stanovena validovaným testem. Pokud je to možné, je při stanovení statusu mutace RET žádoucí odebrat vzorky tkáně v době zahajování léčby a nikoliv v době stanovení diagnózy.

25.4.1.6 Cabozantinib

Cabozantinib je dalším preparátem pro cílenou léčbu pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy(1). Působí jako inhibitor receptorových tyrosinkináz (VEGF, MET, RET). Doba do progresu onemocnění v registrační studii EXAM byla signifikantně delší (11,2 měsíce oproti 4,0 měsícům).

Indikace dle SPC

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

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.

25.4.1.7 Selpercatinib

Selpercatinib rozšiřuje terapeutické možnosti léčby medulárního karcinomu s RET mutací. V rámci klinické studie LIB-RETTO-531 prokázal selpercatinib v 1.linii pokročilého MTC s RET mutací signifikantní prodloužení doby do progresu onemocnění ve srovnání s terapií vandetanibem nebo cabozantinibem. Data o celkovém přežití ještě nejsou zralá.

Indikace dle SPC

Přípravek Retsevmo je indikován v monoterapii k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s pokročilým medulárním karcinomem štítné žlázy (medullary thyroid cancer, MTC) s mutací RET.

Pozn.

Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1. 3. 2024 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

25.4.2 Režimy cílené léčby

preparát	dávka	způsob podání	den podání	opakování cyklu
sorafenib	400 mg (tj. 800 mg denně)	p.o.	2× denně	kontinuálně do progresu
lenvatinib	24 mg (2× 10 mg + 1× 4 mg)	p.o.	1× denně	kontinuálně do progresu
cabozantinib (MTC)	140 mg (80 mg + 3× 20 mg)	p.o.	1× denně	kontinuálně do progresu
vandetanib	300 mg	p.o.	1× denně	kontinuálně do progresu
cabozantinib (DTC)	60 mg	p.o.	1× denně	kontinuálně do progresu
selpercatinib (DTC, MTC)	160 mg	p.o.	2× denně	kontinuálně do progresu

25.4.3 Paliativní systémová chemoterapie

Systémová chemoterapie je indikována převážně u anaplastického karcinomu.

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

V České republice se systémové léčbě lokálně pokročilého a metastatického karcinomu štítné žlázy věnují tato Komplexní onkologická centra: FN Brno, FN České Budějovice, FN Hradec Králové, FN Motol Praha, FN Olomouc, FN Plzeň, MOÚ Brno

Literatura

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [online], ver 2.2019 URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf [cit. 2019-09-16].
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.

26. 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 (60 %),
- Špatně diferencovaný karcinom (včetně špatně diferencovaného adenokarcinomu) (25 %),
- Skvamózní (spinocelulární) karcinom (5 %),
- Nediferencovaný nádor (5 %),
- Karcinomy s neuroendokrinní diferenciací (5 %).

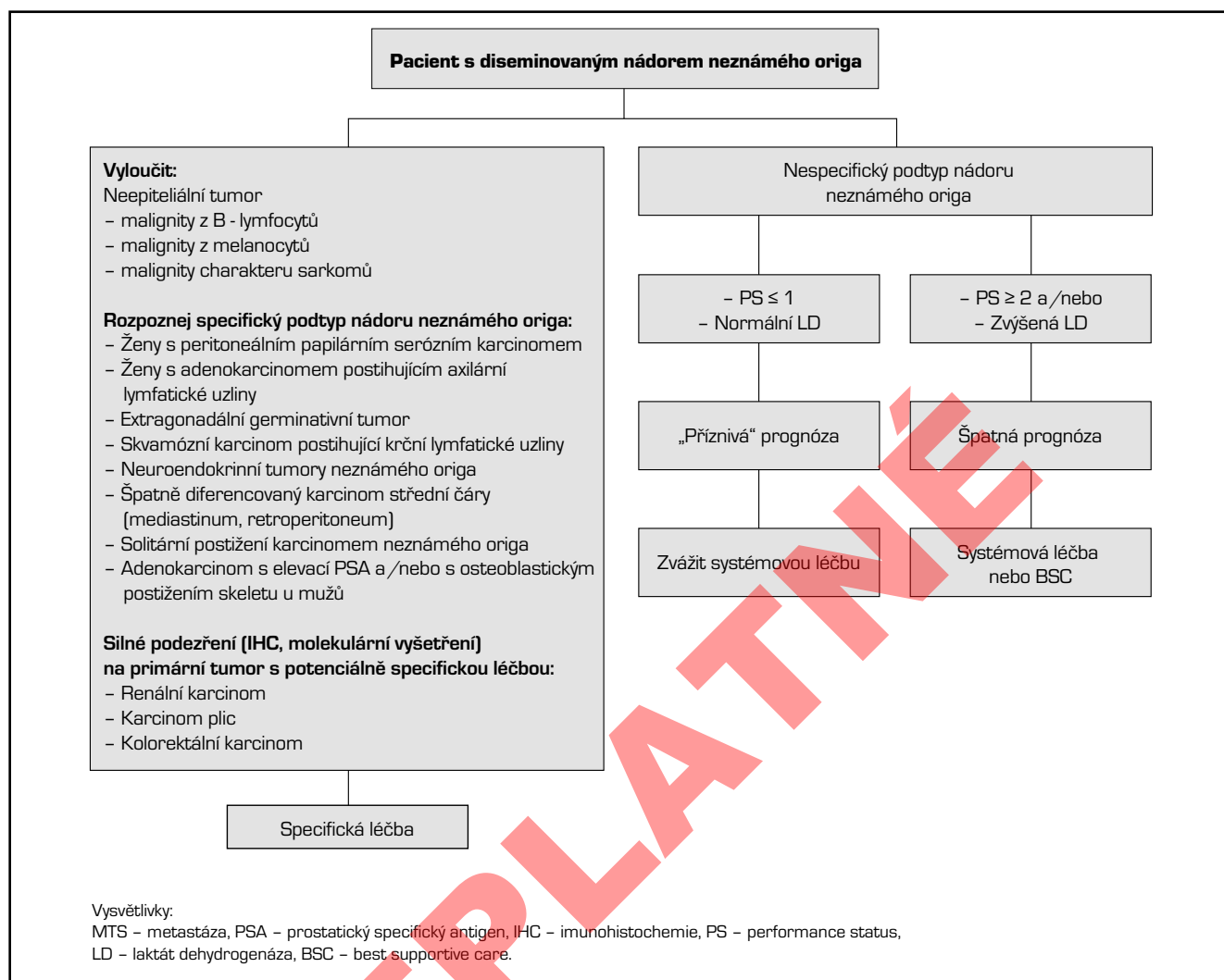
Je nutná spolupráce s patologem se snahou blíže určit možný původ tumoru. Je třeba vyloučit neepitelový původ nádoru (především kurabilní lymfom, dále sarkom, melanom) a jiná potenciálně kurabilní onemocnění, zejména extragonadální germcell tumory, karcinom štítné žlázy, hormonálně dependentní karcinom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

Asi 25 % pacientů s předpokládaným nádorem neznámého origa mělo v minulosti nějakou předchozí malignitu. V těchto případech je vždy třeba zvážit relaps předchozího nádoru. V nejasných případech se doporučuje komparativní sekvenování tkáně z předchozí malignity a nového nádoru k identifikaci jakýchkoli klonálních vztahů, a tedy k potvrzení nebo vyvrácení nové diagnózy.

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 je však horší než u diseminovaného onemocnění známého origa. 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. Je doporučována účast v klinických studiích, individuálně empirická systémová léčba nebo léčba symptomatická.

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



Postup by měl být zvážen vždy individuálně dle klinicko-patologického podtypu, do kterého pacient patří. Součástí léčebné strategie může být chirurgický výkon, radioterapie, systémová léčba (hormonoterapie, chemoterapie, imunoterapie a cílená léčba v indikovaných případech) a lokoregionální léčebné postupy (embolizace jaterní tepny, chemoembolizace, kryochirurgie jater, radiofrekvenční ablace aj.), psychosociální podpora. Systémovou léčbou chceme u těchto nemocných dosáhnout prodloužení přežití a zmírnění symptomů onemocnění. Léčbu volíme podle histologického typu onemocnění, očekávaného benefitu pro pacienta a profilu nežádoucích účinků dané kombinace. Pokud je dostupná vhodná klinická studie, měla by být pacientům nabídnuta.

Vzhledem k potenciálním možnostem léčby pomocí cílených terapií nebo imunoterapie by mělo být sekvenování nové generace (NGS-next generation sequencing) prováděno rutinně pomocí panelu pokrývajícího relevantní molekulární cíle. Kromě NGS by měla být provedena analýza stavu mikrosatelitní nestability (MSI). Testování nádorové mutační zátěže (TMB) a exprese PD-L1 by mělo být zváženo.

Data z randomizovaných studií k posouzení klinické užitečnosti přístupů založených na NGS u nádorů neznámého origa však zatím nejsou k dispozici. Klinický benefit NGS není tedy doposud přesně definován, proto by užití těchto technik mělo být zvažováno s ohledem na klinický stav pacienta, komorbiditu a prognózu, nejlépe cestou Molecular tumor boardu s úmyslem dosáhnout nejlepšího možného léčebného výsledku pro konkrétního nemocného.

Léčba jednotlivých 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). Tkáň nádoru by měla být testována na expresi p16 a v případě positivity na stav lidského papilomaviru (HPV). U pacientů s relapsem onemocnění nebo vzdálenými metastázami je doporučeno vyšetřit expresi PD-L1 a stanovit stav viru Epstein-Barrové (EBV).
- 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+/PR+ 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. Při izolované peritoneální karcinomatóze je možno indikovat cytoredukční operaci ± hypertermickou intraperitoneální chemoterapii (HIPEC). Je doporučeno genetické testování mutace BRCA 1 a 2, v případě positivity PARP inhibitor.
- 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.
- Kostí – izolovaná nebo bolestivá léze, event léze s hrozcí patologickou frakturou – chirurgická resekce pro hrozcí 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.
- V případě oligometastatického onemocnění je indikována lokální terapie (např. chirurgie/RT aj.)

B. Diseminované onemocnění

Individuálně systémová léčba, 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 systémová léčba, léčba symptomů.

Neuroendokrinní tumory

- špatně diferencovaný (high-grade nebo anaplastický) nebo malobuněčný typ jiný než plicní neuroendokrinní tumor – léčit jako malobuněčný plicní karcinom
- dobře diferencovaný neuroendokrinní tumor – léčit jako karcinoid

Vybrané režimy chemoterapie

Adenokarcinom

	dávka (mg/m ²)	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	60–75	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.	

	2400	i.v. 46 hodin	1.	
kapecitabin	850–1250 2× denně	per os.	1.–14.	à 3 týdny
FOLFIRINOX ^a				
oxaliplatina	85	i.v.	1.	
irinotecan	180	i.v.	1.	
leukovorin	400	i.v.	1.	opakování cyklu à 2 týdny
5 fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
	2400	i.v. 46–48 hodin	1.	
	dávka	způsob podání	den	opakování cyklu
Pembrolizumab	200 mg nebo 400 mg	i.v.		à 3 týdny
		i.v.	1.	à 6 týdnů
pouze pro pacienty s dMMR/MSI-H tumory nebo TMB-H (≥ 10 mut/Mb) tumory.				
Dostarlimab ^b	500 mg	i.v.	1.	à 3 týdny 4× následně
	1000 mg	i.v.	1.	à 6 týdnů
Pouze pro dMMR/MSI-H nádory				
Selpercatinib ^b	<50 kg 120 mg ≥50kg 160mg	p.o.	1.	2× denně
		p.o.	1.	
Pouze při pozitivitě RET fúze				
Entrectinib ^b	600 mg	p.o.	1.	1× denně
Larotrectinib ^b	100 mg	p.o.	1.	2× denně
Pouze při pozitivitě NTRK fúze				
Dabrafenib+trametinib ^b				
Dabrafenib	150 mg	p.o.	1.	2× denně
Trametinib	2 mg	p.o.	1.	1× denně
Pouze při mutaci BRAF V600				

* perorální etoposid není v současné době v České republice dostupný

^a pouze pro pacienty s předpokládaným GI origem

^b pouze pro pacienty s lokálně pokročilým či metastatickým onemocněním progredující při nebo po předchozí systémové léčbě nebo pro které neexistuje uspokojivá alternativní možnost léčby

Spinocelulární karcinom

	dávka (mg/m ²)	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.	
kapecitabin	850–1250 2× denně	p.o.	1.–14.	à 3 týdny
	dávka mg	způsob podání	den podání	opakování cyklu
Pembrolizumab	200 mg	i.v.	1.	à 3 týdny
	nebo			
	400 mg	i.v.	1.	à 6 týdnů
<i>pouze pro pacienty s dMMR/MSI-H tumory nebo TMB-H (≥ 10 mut/Mb) tumory</i>				
Selpercatinib ^b	<50 kg			
	120 mg	p.o.	1.	2× denně
	≥50kg			
	160mg	p.o.	1.	
<i>Pouze při pozitivě RET fúze</i>				
Entrectinib ^b	600 mg	p.o.	1.	1× denně
Larotrectinib ^b	100 mg	p.o.	1.	2× denně
<i>Pouze při pozitivě NTRK fúze</i>				
Dabrafenib+trametinib ^b				
Dabrafenib	150 mg	p.o.	1.	2× denně
Trametinib	2 mg	p.o.	1.	1× denně
<i>Pouze při mutaci BRAF V600</i>				

^b pouze pro pacienty s lokálně pokročilým či metastatickým onemocněním progresujícím při nebo po předchozí systémové léčbě nebo pro které neexistuje uspokojivá alternativní možnost léčby

U pacientů s pozitivní fúzí NTRK se doporučuje léčba inhibitory NTRK.

U pacientů s aktivací mutací EGFR, ALK a ROS1 fúzí se doporučuje léčba příslušným TKI.

U pacientů s mutacemi BRAF V600E může být možností léčba inhibitory BRAF od druhé linie; Inhibitory BRAF mohou být zváženy jako léčba první linie, pokud jsou předpokládáným primem plíce. Pokud nejsou k dispozici žádné klinické studie ve druhé linii, lze jako alternativní možnosti zvážit molekulárně cílenou léčbu nebo imunoterapii.

Kromě nemocných s MSI-H nebo dMMR s podezřením na origo v colon, kteří mohou být léčeni imunoterapií v první linii, by měla být imunoterapie rezervována do druhé linie.

Aktuální úhradová pravidla jednotlivých léčiv je nutno sledovat na stránkách www.sukl.cz

Neuroendokrinní tumor

Léčebné režimy – viz kapitola neuroendokrinní nádory.

Sledování po léčbě:

U pacientů s nepříznivým typem nádoru neznámého origa, kteří absolvovali terapii, by měl být po ukončení léčby proveden restaging pomocí UZ, CT nebo MR dle lokality postižení a dále v 3měsíčních intervalech, za předpokladu, že je pacient způsobilý pro další terapii.

Pro pacienty s oligometastatickým onemocněním, kteří podstoupili lokální ablativní léčbu, nejsou stanovena žádná doporučení pro rutinní sledování. Vzhledem k tomu, že včasná diagnostika lokálního relapsu může umožnit další lokální ablativní léčbu, sledování pomocí UZ, CT nebo MR (dle lokality postižení) by mělo být prováděno v 3–6měsíčních intervalech během prvních 2 let, následované 6–12měsíčními intervaly v třetím až pátém roce sledování.

S ohledem na zvýšené riziko sekundárních malignit by pacienti, kteří dlouhodobě přežívají, měli absolvovat screening malignit doporučený pro běžnou populaci. Pokud rodinná anamnéza a/nebo molekulární vyšetření vedou k podezření na zárodečnou mutaci predisponující ke zvýšenému riziku vzniku malignity, mělo by být nabídnuto genetické poradenství a testování.

Pravděpodobnost přežití je v prvním roce kolem 20 %, 80 % nemocných má medián přežití je 3–10 měsíců. Celkové přežití je kratší u adenokarcinomu a nediferencovaného karcinomu ve srovnání se spinocelulárním karcinomem (1leté přežití <20 %, resp. 36 %). Zvyšující se věk je spojen s kratším přežitím. Pacienti s projevy zhoubných nádorů neznámého origa omezenými na lymfatické uzliny mají lepší prognózu než pacienti s extranodálním onemocněním.

U některých přeživších s tímto typem malignity se mohou následně vyvinout (a) původně skryté primární nádory odpovědné za jejich metastatické onemocnění nebo (b) druhé sekundární malignity. Tito nemocní mají zvýšené riziko pro rozvoj několika typů sekundárních malignit, přičemž nejvyšší rizika byla pozorována u zhoubných nádorů tenkého střeva, mužských pohlavních orgánů a aerodigestivního traktu. Významná rizika byla také pozorována pro rozvoj non-Hodgkinského lymfomu a spinocelulárního karcinomu kůže.

Literatura

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]). Version 1/2024. Dostupné online na https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf
2. Krämer A, Bochtler T, Pauli C, Baciarello G, Delorme S, Hemminki K, Mileskin L, Moch H, Oien K, Olivier T, Patrikidou A, Wasan H, Zarkavelis G, Pentheroudakis G, Fizazi K; ESMO Guidelines Committee. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Dec 15;S0923-7534(22)04769-X. doi: 10.1016/j.annonc.2022.11.013
3. 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.
4. Varadhachary GR, Raber MN. Cancer of unknown primary site. *N Engl J Med* 2014;371:757–65.
5. Kang S, Jeong JH, Yoon S, Yoo C, Kim KP, Cho H, Ryoo BY, Jung J, Kim JE. Real-world data analysis of patients with cancer of unknown primary. *Sci Rep*. 2021 Nov 29;11(1):23074. doi: 10.1038/s41598-021-02543-1.

27. ZHOUBNÉ NOVOTVARY LYMFATICKÝCH TKÁNÍ (C81-86)

Zde uvedená velmi stručná doporučení jsou výtahem z doporučení „Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy“, která vypracovala a průběžně aktualizuje Kooperativní lymfomová skupina – nejnovější aktualizovaná verze je k dispozici z ledna 2023. 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 (dle CT, CT/PET, trepanobiopsie a další), 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 doporučení, která jsou upravena konsensem Kooperativní lymfomové skupiny (viz www.lymphoma.cz).

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 (*), ale aktuální stav úhrady je vždy k dispozici na www.sukl.cz. V červnu 2022 byl časopisecky publikován návrh změn pro novou, 5. edici klasifikace WHO (WHO 5) s předpokladem vydání knižní verze na přelomu roků 2022 a 2023. Současně však skupina autorů pod hlavičkou Clinical Advisory Committee (CAC) vydala svůj návrh nové klasifikace pod poněkud sporným názvem International Consensus Classification (ICC), která se od WHO 5 v řadě případů liší. Výbor Kooperativní lymfomové skupiny se dohodl, že nádory budou přednostně klasifikovány podle WHO 5. Pro zatím blíže neurčené přechodné období však výbor patologům silně doporučuje, aby v případě diskrepance mezi označením nádoru dle WHO 5 a dle původní 4. revidované verze klasifikace WHO (WHO 4R) uváděli v poznámce i starší název. V jednotlivých případech může být výhodou i případné znění podle ICC. Detaily jsou uvedeny v nových guidelines KLS 2023.

27.1 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) $\geq 1/3$ 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

27.1.1 Principy léčby 1. linie

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

Klinické stádium + RF	Léčba 18–59 let	Léčba ≥ 60 let
I-II A/B bez RF	2x ABVD + 20 Gy IS* RT	2x ABVD + 20 Gy IS* RT nebo 2x AVD + 20 Gy IS* RT
*Involved site, RF – rizikové faktory		

- Protonová vs fotonová radioterapie: dle doporučení radioterapeuta, resp. KOC s ohledem na riziko kardiotoxicity a plicní toxicity.
- U PET2 pozit. pacientů po 2 cyklech ABVD je možné zvážit eskalaci na 2 cykly BEACOPP eskal + 30 Gy ISRT (viz EORTC studie).

Intermediární stádia (stádium IA, IB, IIA a stádium IIB jen s rizikovými faktory c,d (vysoká FW, postižení ≥ 3 regionů uzlin)

Klinické stadium + RF	Léčba 18–59 let	Léčba ≥ 60let
I-II A/B s RF: a. MMT ≥ 1/3 šířky hrudníku b. Postižení 3 a více LU skupin c. FW nad 50(A), nad 30 (B tj. s B symptomy) d. Extranodální postižení Pozn.: IIB s MMT a/nebo s EN postižením léčba jako pokročilá stádia	2× BEACOPPesk. (BEACOPDesk) + 2×ABVD: další postup dle PET4: PET4 negat. (DS 1–2): bez RT PET4 pozit. (DS 3–5): 30 Gy ISRT pozn.: PET2 se neprovádí Alternativa: 2× ABVD: další postup dle PET2: PET2 negat.: 2× ABVD + RT IS 30 Gy PET2 pozit.: 2× BEACOPP esk. (BEACOPDesk.) + RT IS 30 Gy	2×ABVD + 2×AVD +30Gy IS* RT nebo 4×AVD** + 30Gy IS* RT

*Involved site, **u preexistujícího plicního onemocnění, RF – rizikové faktory

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

Klinické stadium + RF	Léčba 18–59 let	Léčba ≥ 60let
III-IV A/B + IIB s MMT a/nebo s EN postižením	2× BEACOPPesc Další postup dle PET2: PET2 pos (Deauville 3–5) + 4× BEACOPDesc + RT 30 Gy na PET pozit. reziduum (objem menší než IS*) PET2 neg (Deauville 1–2) 2× BEACOPDesc Alternativou je podání 6× ABVD nebo 6× BV* + AVD + RT 30 Gy na PET+ reziduum Alternativou je: 2× ABVD Další postup dle PET2: PET2 neg. (Deauville 1–2) 4× ABVD PET2 poz. (Deauville 3–5) 4× BEACOPDesc.	2× ABVD + 4 cykly AVD, vynechání bleomycinu u PET2 neg. pac. + RT 30 Gy na PET+ reziduum (objem menší než IS*)

*Involved site, RF – rizikové faktory

Protonová vs fotonová radioterapie – dle doporučení radioterapeuta, resp. KOC s ohledem na riziko kardiotoxicity a plicní toxicity

27.1.2 Principy léčby relapsů:

Přístup k nemocným s 1. relapsem/progresí HL

Nemocní s relapsem/progresí HL indikovaní k salvage chemoterapii a auto SCT (≤65 let)	
Záchranná („salvage“) chemoterapie: 2× DHAP (nebo 2× ESAP, ICE, GDP), dle PET/CT další postup	
Při dosažení CR (Deauville skóre 1–3)	BEAM/TEAM + autoSCT ± ISRT ± konsolidace brentuximab vedotinem
Při dosažení PR + SD (Deauville skóre 4 a 5)	možno podat chemoterapii 2. linie (např. 2–3× BEGEV nebo GVD) - při dosažení CR/PR + BEAM/TEAM + autoSCT ± ISRT ± konsolidace brentuximab vedotinem - při dosažení SD/progrese je indikována 3. linie léčby
Při progresi (PD)	2. linie salvage chemoterapie (2–3× BEGEV nebo GVD), - při dosažení CR/PR: BEAM/TEAM + autoSCT ± ISRT ± konsolidace brentuximab vedotinem - při dosažení SD/progrese je indikována 3. linie léčby
po autoSCT zvážit konsolidaci brentuximab vedotinem – max. 16 cyklů dle přítomnosti RF	

Nemocní s 1. relapsem/progresí HL (> 65 let) – nevhodní/neindikovaní k salvage chemoterapii a autoSCT
- Kontaktovat CIHP stran vhodnosti zařazení do klinického hodnocení - Chemoterapie (CEOP, GDP, MINE, BEGEV, GVD, bendamustin* atd.) Možnosti léčby u nemocných nevhodných k chemoterapii (dle abecedního pořadí): - Brentuximab vedotin* (hrazen jen v případě nemožnosti podat nivolumab nebo po jeho podání) – podání do maximálního počtu 16 cyklů (přibližně 1 rok) - Nivolumab* - Pembrolizumab* Paliativní terapie (gemcitabin+dexamethason, radioterapie)
Nemocní s 2. relapsem/progresí (> 65 let) – nevhodní k salvage chemoterapii a autoSCT (3. linie léčby)
- Kontaktovat CIHP stran vhodnosti zařazení do klinického hodnocení Možnosti léčby (dle abecedního pořadí): - Brentuximab vedotin – podání do maximálního počtu 16 cyklů (přibližně 1 rok) - Chemoterapie (CEOP, GDP, MINE, BEGEV, GVD, bendamustin*) – dle předchozí linie - Nivolumab* - Pembrolizumab* Paliativní terapie (gemcitabin+dexamethason, radioterapie)
* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

Rizikové faktory pro konsolidaci brentuximab vedotinem:

- Nemocní s časným relapsem < 12 měsíců nebo refrakterní vůči první linii léčby **nebo**
- Nejlepší odpověď PR nebo SD na poslední záchrannou terapii dle vyšetření CT a/nebo PET **nebo**
- Extranodální onemocnění u relapsu před ASCT **nebo**
- B symptomy u relapsu před ASCT **nebo**
- Dvě nebo více předchozích záchranných terapií

Léčba relapsu/progrese HL po ASCT

Přístup k nemocným s relapsem HL po autologní SCT

Možnosti léčby u nemocných s relapsem /progresí HL po autoSCT (dle abecedního pořadí)	
• Brentuximab vedotin – monoterapie max. 16 cyklů nebo v kombinaci s chemoterapií např. s bendmustinem; brentuximab vedotin je hrazen ZP pouze při nemožnosti podat nivolumab, při alergii na nivolumab, event. po selhání léčby nivolumabem); podávat pouze u nemocných nepředléčených brentuximab vedotinem • Nivolumab • event. nivolumab* s brentuximab vedotinem * • Pembrolizumab*	
Při dosažení CR/PR	- zvážit alogenní SCT - možno zvážit pouze observaci při dosažení CR po brentuximab vedotinu - možno zvážit pokračování léčby nivolumabem při dosažení CR do progrese/toxicity
Při dosažení SD či při progresi + následná progrese	- zvážení zařazení do klinického hodnocení Možnosti léčby: - Brentuximab vedotin (pokud již nepoužít v relapsu po autoSCT) - Chemoterapie (CEOP, GDP, MINE, BEGEV, GVD, bendamustin*, bendamustin* s brentuximabem*,) – dle předchozích linií ± alogenní SCT - Nivolumab (pokud již nepoužít v relapsu po autoSCT) - Pembrolizumab* (dle předchozí léčby) Paliativní terapie (gemcitabin+dexamethason, COPP, radioterapie)

* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

27.1.3. Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí – léčba

Stádium IA	1. Observace (pokud postižená uzlina odstraněna) 2. Radioterapie involved field (RT IF), nebo involved site (IS) 30 Gy
Stádium IIA bez rizikových faktorů	Obecně záleží na konkrétním případě a lokalizaci postižení 1. IF RT 30 Gy 2. 2× R*-ABVD + IF RT / IS RT 20 Gy 3. 4× rituximab* po týdnu + RT 30 Gy (pro pac. nevhodné k chemoterapii) 4. 4–6× R*-COP (pro lokalizace nevhodné k RT)
Stádium IIA s rizik. faktory, a stádia IB/IIB	Obecně kombinovaná léčba (CMT) obsahující rituximab (4–6 cyklů) 1. R*-COP +/- IF/IS RT 30 Gy 2. R*-CHOP +/- IF/IS RT 30 Gy 3. R*-ABVD +/- IF/IS RT 30 Gy
Stádium III/IV A / B	Obecně rituximab* + chemoterapie (6 cyklů) 1. R*-CHOP 2. R*-COP 3. R*-ABVD

* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

NLPHL – léčba relapsu/refrakterního onemocnění

Principy léčby: volba léčby závisí na rozsahu a časnosti relapsu

- observace (asymptomatictí pacienti, vysoké riziko onkologické léčby)
- radioterapie 30 Gy
- **rituximab* v monoterapii** (4 dávky v týdenních odstupech) s následnou **udržovací léčbou** rituximabem* každých 6 měsíců po dobu 2 let
- **rituximab* v kombinaci s chemoterapií (R-COP, R-CHOP, R-ABVD)** – dle režimu použitého v předchozí linii
- **rituximab* + bendamustin***
- konvenční záchranná chemoterapie se směřováním k vysokodávkované chemoterapii + autologní SCT (při opakovaném relapsu, časném relapsu, podezření na transformaci)

NLPHL – transformace do DLBCL

- **R*-CHOP** (pokud R*-CHOP nebo R*-ABVD nebyl podán v předchozích liniích léčby)
- Pokud byl podán R*-CHOP v předchozích liniích léčby: **R*-ICE** nebo podobný platinový režim (např. **R*-DHAP**) podávaný u relabovaného DLBCL s následnou vysokodávkovanou chemoterapií + ASCT.

* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb

27.2 Folikulární lymfomy – C82

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

27.2.1 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
- beta-2 mikroglobulin > normu
- postižení kostní dřeně
- masa lymfomu > 6 cm
- hemoglobin < 120 g/l

Počet rizikových faktorů

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

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 výrazné hubnutí)
- cytopenie z útlaku kostní dřeně
- bulky masa lymfomu > 7 cm
- symptomatická splenomegalie
- postižení 3 a více oblastí uzlin > 3 cm
- lymfomem indukované výpotky
- poškození orgánu nebo systému při útlaku lymfomem

27.2.2 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

6–8 cyklů obinutuzumabu***/rituximabu
+ chemoterapie (CHOP, bendamustine, COP)
+ udržovací léčba obinutuzumabem***/rituximabem
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 obinutuzumabem/rituximabem je indikována jen u nemocných, kde indukční terapií dosaženo PR nebo CR

***úhrada obinutuzumabu je jen pro pacienty s FLIPI 1 skóre 2–5

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

27.2.3 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 přání pacienta.

Možné přístupy:

- rituximab + chemoterapie (CHOP, bendamustine*, COP) – dle volby chemoterapie v 1. linii
- rituximab + ICE, ESAP, DHAP, chlorambucil a další
- bendamustin + obinutuzumab (u rituximab refrakterních nemocných) s následnou udržovací léčbou obinutuzumabem po 2M po dobu 2 let
- CAR-T terapie tisacelem* (pro 3+ linii) nebo axicelem* (pro 4+ linii)
- Mosunetuzumab* (pro 3+ linii)

- u mladších nemocných s časným relapsem nebo rozsáhlým postižením zvážit záchrannou terapii (platinový režim) s následnou vysokodávkovanou léčbou a autologní transplantací
- lenalidomid* + rituximab – režim R²
- 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

* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb

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

27.3 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

27.3.1 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/HRBCL (T-buněčný/bohatý na histiocyty velkobuněčný B lymfom)
 - EBV pozitivní DLBCL
- DLBCL spojený s chronickým zánětem
- Primární mediastinální velkobuněčný B lymfom
- Intravaskulární velkobuněčný B lymfom
- ALK pozitivní velkobuněčný B lymfom
- Plasmablastový B lymfom
- Primární lymfom s výpotky
- Velkobuněčný B lymfom rostoucí v HHV-8 multicentrické Castlemanově nemoci
- High-grade B-lymfom s přestavbami MYC a BCL2 anebo BCL6

Určení rizika dle **IPI** (mezinárodní prognostický index) nebo aalPI (věkově upravený mezinárodní prognostický index pro pacienty do 60 let), existují ještě další prognostické indexy (revised IPI, elderly IPI, atd.), ale v praxi se stále nejčastěji uvádí IPI.

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

27.3.1.1 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, MegaCHOP atd.).

U nemocných s IPI 3-5 je standardní terapie Pola-R-CHP.

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

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

- u pacientů s IPI 0, bez bulk tumoru: 4× R-CHOP + 2×R
- u ostatních pacientů s nízkým rizikem (aalPI 0-1): 8 dávek rituximabu a 6 cyklů CHOP 21 nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin
- u pacientů s vyšším středním a vysokým rizikem (aalPI 2–3) – vždy kontaktovat CIHP ohledně intenzifikace léčby s ASCT; mimo studii je standardem 8 dávek rituximabu + 6 cyklů chemoterapie CHOP 21 nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin, (R-CHOEP, DA-EPOCH-R, PACEBO/IVAM nebo R-MegaCHOP – ten je doporučován jen u mladších pacientů do věku 45 let)
- 6× Pola*- R-CHP (u pacientů s DLBCL a IPI 3-5)
- u pacientů s lokalizovaným onemocněním (st.I,II) možno zvážit: 3× R-CHOP + RT IF
- v případě nedosažení CR s přítomností PET pozitivního rezidua zvážit konsolidační RT nebo konsolidační léčbu 2. linie.
- Ve vybraných případech s lokální reziduální PET pozitivitou je možná jen RT na oblast rezidua.
- Ozáření na iniciační bulk nutno zvážit v případě se spornou PET negativitou a omezenými možnostmi následné léčby event. relapsu.
- Při jakékoli odpovědi horší než CR a u pacientů nevhodných k radioterapii je indikováno podání CAR-T terapie nebo záchranná terapie s HDT a ASCT (indikace dle biologického věku nemocného).
- Axicel je určen k léčbě dospělých pacientů s difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a s „high-grade“ B-buněčným lymfomem (HGBL), který relabuje do 12 měsíců po dokončení chemoimunoterapie první linie nebo je na ni refrakterní.

Starší pacienti (nad 65 let)

- 8 dávek rituximabu a 6–8 cyklů chemoterapie s antracykliny (např. CHOP 21); při zhodnocení klinického stavu
- 6× Pola*- R-CHP (u pacientů s DLBCL a IPI 3-5)
- nad 80 let možné podat R-miniCHOP (redukována varianta R-CHOP)
- při kontraindikaci antracyklinů zvážit podání etoposidu (R-CEOP) nebo režim bez antracyklinů (R-COP)
- u pacientů s lokalizovaným onemocněním (st.I,II) možno zvážit: 3×R-CHOP + RT IF
- doplňující radioterapii vždy zvážit v případě iniciačního bulky onemocnění nebo PET pozitivního nebo PET sporného rezidua

Obecné:

- V případě vysokého rizika CNS relapsu (CNS IPI skóre 4 a více) je na zvážení podání vysokodávkovaného metotrexátu v rámci indukční terapie (2x) nebo po jejím skončení. V současné době není zcela evidentní, že jakákoliv forma CNS profylaxe (IV nebo i.th.) přináší jednoznačný benefit. Rozhodnutí je na individuální bázi.

Primární mediastinální B lymfom – léčba 1. linie: 6x DA-EPOCH-R, event. 6x R-CHOP nebo R-CHOEP + RT v případě PET pozitivního rezidua; zvážit vždy RT v případě PET nejasného rezidua.

Primární CNS lymfom – DLBCL: základem léčby je vysokodávkovaný methotrexát s rituximabem, v kombinaci s cytosin-arabinosidem, event. v kombinaci s thiotepou +- radioterapie (protokol MATRIX) +- ASCT; event. MTX v kombinaci s prokarbazinem a vincristinem (protokol R-MPV) +- radioterapie. U mladších pacientů možno zvážit konsolidaci autologní transplantací; nutno vždy kontaktovat CIHP.

27.3.1.2 Principy léčby relapsů

Nutno kontaktovat CIHP a zvážit zařazení pacienta do klinických studií.

Léčba relapsu u nemocných schopných podstoupit CAR-T/HD terapii

Relaps DLBCL u pacientů schopných podstoupit CAR-T/ HD terapii nebo refrakterní DLBCL Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)	
Vždy zvážit CAR-T terapii axicelem (časná progresse/relaps < 12M od dokončení terapie 1. linie) V případě relapsu >12M od skončení léčby 1. linie: záchranná „salvage“ chemoterapie: R-ICE nebo R-ESHAP nebo R-DHAP nebo R-GDP	
Při dosažení CR, PR	• Standardně HD terapie (nejčastěji BEAM nebo TEAM) + ASCT; v případě PR lze zvážit i podání axicelu
Při dosažení SD, PD	• Po selhání 2 a více linií léčby: zvážit CAR-T terapii axicelem nebo tisacelem (pokud již nebyla podána v rámci léčby 2. linie) • Po selhání 2 a více linií – epcoritamab*, glofitamab*, loncastuximab tesirine* • Po selhání minimálně 1 linie terapie u nemocných nevhodných ke CAR-T nebo HD terapii: tafasitamab* + lenalidomid* • Pola-BR nebo jiná léčba 3. linie režimem s nezkříženou rezistencí (R-GEMOx), při dosažení alespoň PR lze zvážit BEAM/TEAM + ASCT (pokud již nebyla provedena) • Vždy zvážit účast v klinické studii

- Axicel je určen k léčbě dospělých pacientů s difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a s „high-grade“ B-buněčným lymfomem (HGBL), který relabuje do 12 měsíců po dokončení chemoimunoterapie první linie nebo je na ni refrakterní.
- V dalších liniích je možné použít režim polatuzumab vedotin+BR, gemcitabinové režimy (např. R-GEMOx), event. lenalidomid*.
- U nemocných s chemosenzitivním relapsem po CAR-T nebo po autoSCT lze zvážit alogenní transplantaci.
- V případě relabovaného/refrakterního primárního mediastinálního B-lymfomu po min.2 liniích léčby je možné zvážení terapie pembrolizumabem*, event. CAR-T terapie axicelem (pokud již nebyla použita ve 2. linii).

Léčba relapsu u nemocných neschopných podstoupit HD terapii

Relaps DLBCL u pacientů neschopných HD terapie (obvykle nad 65 let věku)
Zvážit účast v klinické studii (kontaktovat CIHP)
• Pola-BR, R-GEMOx, redukovaný režim R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP, R-GDP • Po selhání min. 2 linií léčby u vhodných pacientů možno uvažovat o CAR-T terapii • V případě špatného celkového stavu a nemožnosti indikace ke CAR-T terapii: R-gemcitabin, případně v kombinaci s dexamethasonem (R-GD), R-CEOP, event. paliativní terapie • Po selhání 2 a více linií – epcoritamab*, glofitamab*, loncastuximab tesirine* • Po selhání minimálně 1 linie terapie u nemocných nevhodných ke CAR-T nebo HD terapii: tafasitamab* + lenalidomid* • Vždy zvážit účast v klinické studii
<i>*nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb</i>

- V případě relapsu po CAR-T terapii lze zvážit použití glofitamabu*, epcoritamabu*, loncastuximab tesirinu*, tafasitamabu + lenalidomidu*, event. imunochemoterapie (Pola-BR, R-GEMOx atd.)
- V případě relabovaného/refrakterního primárního mediastinálního B-lymfomu je možné zvážení terapie pembrolizumabem nebo CAR-T terapií axicelem.

27.3.2 Lymfom z pláštěvých buněk (MCL)

27.3.2.1 Lymfom z pláštěvých buněk (MCL) – léčba 1.linie

Pacienti schopní vysokodávkované terapie

Indukce + udržovací terapie

- intenzifikované režimy založené na anthracyklinech s implementací vysokodávkovaného cytarabinu (v některých případech i methotrexátu či platinových derivátů), vždy v kombinaci s rituximabem
- udržovací léčba rituximabem po 2–3M po dobu 3 let je standardní po všech indukčních režimech při dosažení CR/PR

Možnosti léčby intenzivní chemoterapie

- R-maxi-CHOP/R-HD-Ara-C = Nordický protokol
- R-maxi-CHOP/R-DHAOX
- R-CHOP / R-DHAP = protokol European MCL Network
- R-CHOP + ibrutinib*/R-DHAP + rituximab maintenance + ibrutinib* maintenance
- R-hyper-CVAD/R-HD-MTX-Ara-C = MD Anderson Cancer Centre protokol

Konsolidace

Pouze v případě dosažení objektivně měřitelné odpovědi – CR, PR

- vysokodávkovaná terapie (např. BEAM) následovaná autologní transplantací kostní dřeně (ASCT)

Pacienti schopní jen středně intenzivní chemoterapie (R-CHOP-like)

Obvykle pacienti do 75–80 let bez limitujících komorbidit či mladší pacienti s limitujícími komorbiditami.

Indukce + udržovací léčba

- režimy založené na antracyklinech (samotné či s implementací vysokodávkovaného cytarabinu, HDAC) nebo režimy založené na bendamustinu, vždy v kombinaci s rituximabem
- udržovací léčba rituximabem po 2–3 M po dobu 3 let je standardní po všech indukčních režimech po dosažení CR/PR

Režimy:

- alternace R-CHOP a R-HD-AraC (cytarabin 2 g/m² D1 + D2, 3+3 cykly)
- alternace R-CHOP a R-DHAOX-edlerly (cytarabin 2 g/m²)
- 6–8× R-CHOP či R-COEP (v případě kardiální komorbidity) (6-8 cyklů terapie)
- 6× R-bendamustin (v ČR v 1. linii terapií v praxi standardně nepoužíváno z důvodu chybění úhrady bendamustinu)
- R-Bendamustin + ibrutinib* + rituximab maintenance + ibrutinib* maintenance
- 6× R-BAC500 (v ČR v 1. linii terapií v praxi standardně nepoužíváno z důvodu chybění úhrady bendamustinu)
- 6–8× VR-CAP (v ČR v 1. linii terapií v praxi standardně nepoužíváno z důvodu chybění úhrady bortezomibu)

Pacienti nevhodní k středně dávkované terapii (typu R-CHOP-like)

Obvykle pacienti nad 75–80 let či mladší pacienti v případě výrazných komorbidit.

Indukce + udržovací léčba

- režimy založené na alkylačních látkách v kombinaci s rituximabem ve vybraných případech monoterapie inhibitorem Brutonovy tyrozin-kinázy – ibrutinibem*
- udržovací léčba rituximabem po 2-3M po dobu 3 let je standardní po všech indukčních režimech při dosažení CR/PR

Režimy:

- R-COP
- R-chlorambucil
- Ibrutinib
- R-bendamustin (s redukcí bendamustinu na 50–70 mg/m²)

Pacienti neschopní žádné chemoterapie

Z důvodu vysokého věku či závažných komorbidit

Režimy:

- Rituximab v monoterapii či v kombinaci s kortikoidy (dexamethazon)
- Ibrutinib
- monoterapie kortikoidy (dexamethazon)
- lokální radioterapie 30–40 Gy

27.3.2.1 Lymfom z pláštových buněk (MCL) – relaps onemocnění

Vždy kontaktovat CIHP; u mladších pacientů zvážit možnost záchranné chemoterapie s konsolidací autologní nebo alogenní transplantací. Z dalších režimů: ibrutinib**, bendamustin* + rituximab, R-B*AC, cytosin-arabinosid +/- rituximab, bortezomibové režimy atd.; Zvážit klinické studie, event. venetoclax*, lenalidomide*. U starších pacientů volíme obdobnou léčbu dle tolerability. V případě selhání 2 linií terapie včetně BTKi a při odpovídajícím stavu nemocného je na indikována terapie CAR-T (viz níže).

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

** Aktuálně je ibrutinib hrazen u všech pacientů, kteří absolvují alespoň jednu linii terapie a zrelabují do 2 let od dosažení léčebné odpovědi a zároveň nejsou kandidáty vysokodávkované léčby a alogenní transplantace kostní dřeně (u nemocných s pozdním relapsem MCL > 24M tedy hrazen není).

Brexucel (brexucaptogene autoleucel)

Přípravek brexucel (Tecartus) je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštových buněk (MCL) po dvou či více liniích systémové léčby, které zahrnovaly léčbu inhibitorem Brutonovy tyrosinkinázy (BTK).

27.3.3 Lymfoblastový lymfom

Léčba jako u akutní lymfoblastové leukémie (ALL), pacienta nutno předat do péče CIHP.

27.3.4 Burkittův lymfom

Pacienta nutno předat do péče CIHP.

Základem léčby je rituximab + intenzivní chemoterapie (R – CODOX-M/IVAC, R- HyperCVAD, R – DA–EPOCH, protokol dle GMALL s rituximabem).

27.3.5 Lymfom z malých lymfocytů (SLL/CLL)

Lymfom z malých lymfocytů/chronická lymfocytární leukémie (SLL/CLL)

Charakteristika jednotky^{1,2}

- Dle WHO klasifikace lymfoidních malignit tvoří SLL **společnou jednotku s chronickou lymfocytární leukémií (CLL)**. SLL se liší od CLL pouze kritériem B-lymfocytózy $> 5 \times 10^9/l$ v periferní krvi u CLL.³
- Pokud je v rámci SLL přítomna cytopenie způsobená infiltrací kostní dřeně, mělo by onemocnění být podle posledních doporučení IWCLL 2018 považováno za CLL bez ohledu na počet lymfocytů v periferní krvi.⁴
- SLL představuje **3 až 10 % NHL**. Věkový medián je kolem 65 let. Zhruba 75 % nemocných má postiženou kostní dřeň v době diagnózy. Častá bývá také generalizovaná lymfadenopatie a splenomegalie.⁵
- Diagnóza je stanovena na základě **typické histologie a imunohistochemie v mizní uzlině či imunofenotypu v kostní dřeni**, ev. periferní krvi. Nádorové lymfocyty exprimují typickou kombinaci antigenů CD5, CD19 a CD23.⁶
- Vzhledem k poměrně častému výskytu **autoimunitní hemolytické anémie** u SLL/CLL je vhodné během úvodních vyšetření provést Coombsův test a stanovit ukazatele hemolýzy (bilirubin, haptoglobin, LDH).
- Před každou linií léčby je doporučováno provést vyšetření chromozomálních abnormalit pomocí FISH, zejména delecí 17p a analýzu mutací *TP53*. V případě, že není přítomen cirkulující klon v periferní krvi, lze toto vyšetření provést z aspirátu kostní dřeně, případně z biopsie lymfatické uzliny.

SLL/CLL – terapie

Nejprve je nutno zvážit, zda je vůbec léčba indikována. Významnou část nemocných se SLL lze sledovat bez léčby (postup „watch & wait“). Principy léčby jsou shodné pro SLL i CLL.

K indikacím pro zahájení léčby je možno využít **kritéria International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)** z roku 2018. Léčba je indikována, pokud je onemocnění klinicky aktivní a je tedy splněna alespoň jedna z těchto podmínek:

- **progredující či masivní lymfadenopatie**
- **progredující či masivní splenomegalie**
- **rozvoj či zhoršení anémie/trombocytopenie**
- **autoimunitní hemolytická anémie či trombocytopenie nereagující na kortikoterapii či jinou standardní léčbu**
- **systémové příznaky:**
 - neinfekční horečky $> 38^\circ\text{C}$ trvající déle než 2 týdny
 - noční pocení trvající déle než 1 měsíc
 - jinak nevysvětlené hubnutí (o více než 10 % hmotnosti za 6 měsíců)
 - výrazná únava znemožňující vykonávat zaměstnání či běžné činnosti

Při rozhodování o výběru léčby je vhodné přihlédnout k následujícím zásadním faktorům:

- **faktory týkající se nemocného:** biologický věk, celkový stav nemocného a přidružená onemocnění – hodnotíme dle

výkonnostního stavu dle ECOG, počtu a závažnosti komorbidit, případně s použitím některých skórovacích systémů (např. *Cumulative Illness Rating Score* – CIRS).⁷ Funkci ledvin je vhodné posoudit pomocí vypočtené clearance kreatininu, např. dle Cockcroft-Gaultovy rovnice.

- **faktory se vztahem k SLL:** rozsah, přítomnost masivní lymfadenopatie, přítomnost autoimunitních komplikací (autoimunitní hemolytická anémie, autoimunitní trombocytopenie).

Léčba 1. linie

• Pacienti bez delece/mutace TP53.

- V současné době je pouze na základě omezených úhradových kritérií v ČR považována za hlavní léčebnou možnost u nemocných v dobrém stavu, bez závažných komorbidit a s normální funkcí ledvin **chemoimunoterapie FCR** (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab). Dlouhodobé remise lze ale očekávat jen u nemocných s mutovaným stavem IGHV. Dávka rituximabu v režimu FCR je od 2. cyklu 500 mg/m².⁸
- U nemocných s významnými komorbiditami (např. skóre komorbidit CIRS >6) či clearance kreatininu <70 ml/min., kteří tedy nejsou vhodní k léčbě plnodávkovaným protokolem FCR, je hlavní hrazenou léčebnou možností **venetoklax + obinutuzumab**.⁹ Tento režim lze použít i pro pacienty bez významných komorbidit, kde ale t. č. není stanovena úhrada.
- Další možnosti léčby:
 - **obinutuzumab + chlorambucil** u pacientů s výraznými komorbiditami a horším výkonnostním stavem (ECOG >1), u kterých nejsou t.č. hrazené cílené léky, a to především v případě mutovaného stavu IGHV
 - **ibrutinib + venetoklax**^{10,11}
 - **akalabrutinib + obinutuzumab, ibrutinib a zanubrutinib**^{12,13,14,15}
 - **RCD** (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy (zejména pokud je progres CLL spojena s autoimunitní hemolytickou anémií či imunitní trombocytopenií)
 - bendamustin + rituximab lze u některých pacientů zvážit jako alternativu FCR (≥ 65 let věku), ale jeho využití je v současné době u CLL již velmi limitované
 - u těžce komorbidních nemocných, u kterých lze očekávat krátké přežití z důvodu přidružených onemocnění, je cílem léčby ovlivnění symptomů CLL s minimem nežádoucích účinků, lze využít např. rituximab + chlorambucil, nízkodávkovaný chlorambucil v monoterapii, nízkodávkovaný cyklofosfamid v monoterapii či nízkodávkovanou kortikoterapii

• Pacienti s delecí 17p a/nebo mutací TP53

- Preferována je kontinuální léčba inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTK), tj. **akalabrutinib, ibrutinib nebo zanubrutinib**. Zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib).
- Další možnosti léčby:
 - **venetoklax + obinutuzumab**¹⁶
 - **ibrutinib + venetoklax**¹⁷

Léčba relapsu SLL/CLL

Hlavní léčebné možnosti (dle abecedy):

- **Akalabrutinib**^{18,19}
- **Ibrutinib**^{20,21}
- **Idelalisib + rituximab**²²
- **Venetoklax + rituximab**^{23,24}
- **Zanubrutinib**²⁵

- Volba vhodného léčebného režimu je opět dána celkovým stavem, komorbiditami, věkem pacienta a přítomností delece 17p/mutace TP53. Kromě toho je zásadní, jakou pacient dostal předchozí terapii, jaká byla odpověď a délka jejího trvání.
- V případě přítomnosti delece 17p a/nebo mutace TP53 je stejně jako v první linii preferována kontinuální léčba kovalentním inhibitory BTK (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib), pokud pacient nebyl některým z těchto inhibitorů již předléčen.

- V případě časově omezené cílené terapie, tj. u režimů s venetoklaxem, není v současné době jednoznačně stanovena minimální délka trvání odpovědi, po které lze režim s venetoklaxem zopakovat. Lze předpokládat, že by trvání odpovědi mělo být alespoň 1–2 roky. Při kratší odpovědi či refrakterní chorobě jsou hlavní možností léčby kovalentní BTK inhibitory.
- V případě ukončení předchozí terapie kovalentním BTK inhibitorem z důvodu nežádoucích účinků, lze zvážit terapii alternativním kovalentním BTK inhibitorem.
- V případě ukončení předchozí terapie kovalentním BTK inhibitorem z důvodu progresu, je hlavní léčebnou možností venetoklax + rituximab.
- Kontinuální terapii venetoklaxem v monoterapii lze zvážit u pacientů po selhání léčby BCR inhibitory, a to zejména v případě přítomnosti delece 17p a/nebo mutace TP53.²⁶
- Kombinaci idelalisib + rituximab lze využít při nevhodnosti terapie BTK inhibitory či venetoklaxem, případně při předléčení těmito preparáty.
- Mezi další možnosti léčby patří v některých případech režim RCD (zejména při současné autoimunitní cytopenii), případně výjimečně alemtuzumab.²⁷
- Nemocní s vysoce rizikovým SLL s nepříznivým klinickým průběhem ve věku do cca 65 let a v dobrém celkovém stavu by měli být zvažováni k provedení alogenní transplantace krvetvorných buněk.
- Autologní transplantace nemá v léčbě SLL opodstatnění. Výjimkou je léčba Richterovy transformace (Richterův syndrom – RS) do DLBCL či Hodgkinova lymfomu, kde je možno autologní transplantaci zvažovat v rámci léčby RS.

Poznámky:

1. Morrison WH, Hoppe RT, Weiss LM et al. Small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 1989;7(5):598-606
2. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015; 13(3):326-62
3. Tsimberidou AM, Wen S, O'Brien S et al. Assessment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma by absolute lymphocyte counts in 2,126 patients: 20 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2007;25(29):4648-56
4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood*. 2018; 131(25):2745-2760
5. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997;89(11):3909-18
6. RAWSTRON AC, KREUZER K-A, SOOSAPILLA A, et al. Reproducible diagnosis of Chronic Lymphocytic Leukemia by flow cytometry: an European Research Initiative on CLL (ERIC); European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018 Jan;94(1):121-128.
7. Salvi F, Miller MD, Grilli A et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1926-31
8. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:1164-74
9. EICHHORST B, NIEMANN CU, KATER AP, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2023;388(19):1739–1754.
10. TAM CS, ALLAN JN, SIDDIQI T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood*. 2022;139(22):3278–3289.
11. Není t.č. stanovena úhrada, nutné schválení revizním lékařem.
12. SHARMAN JP, EGYED M, JURCZAK W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1278–1291.
13. BURGER JA, BARR PM, ROBAK T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020;34(3):787–798.
14. TAM CS, BROWN JR, KAHLI BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet. Oncol*. 2022;23(8):1031–1043.
15. U pacientů bez delece 17p/mutace TP53 není t.č. stanovena úhrada BTK inhibitorů v první linii, nutné schválení revizním lékařem.
16. T.č. je stanovena úhrada pouze u pacientů s komorbiditami, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce.
17. Není t.č. stanovena úhrada, nutné schválení revizním lékařem.
18. Ghia P et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia *J Clin Oncol* 2020 Sep 1;38(25):2849-2861
19. BYRD JC, HILLMEN P, GHIA P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J. Clin. Oncol*. 2021;39(31):3441–3452.
20. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-223
21. BYRD JC, HILLMEN P, O'BRIEN S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood*. 2019;133(19):2031–2042.
22. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997-1007
23. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *New Engl J Med*. 2018;378(12):1107-20
24. KATER AP, WU JQ, KIPPS T, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4-year results and evaluation of impact of genomic complexity and gene mutations from the MURANO phase III study. *J. Clin. Oncol*. 2020;38(34):4042–4054.
25. BROWN JR, EICHHORST B, HILLMEN P, et al. Zanubrutinib or ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2023;388(4):319–332.
26. Venetoklax v monoterapii nemá t.č. stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.
27. Alemtuzumab není pro léčbu CLL registrován, je dostupný v ČR v rámci specifického léčebného programu.

27.3.6 B-lymfomy z buněk marginální zóny typu MALT

Chirurgický zákrok provádět z diagnostické indikace (nikoliv kurativní). Základem je imunochemoterapie (CHOP, COP, bendamustine*, chlorambucil) + 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

** Rituximab má úhradu v léčbě lymfomu marginální zóny typu MALT u pacientů relabujících po (nebo nevhodných pro) lokální terapii; v ostatních případech podléhá zatím individuálnímu schválení pojišťovnou dle §16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).*

27.3.7 Lymfoplasmocytární lymfom s IgM monoklonální komponentou (Waldenstromova makroglobulinémie)

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

V případě indikace je terapie založena na rituximabu a chemoterapii (např. R-CD, R-CP, R-Bendamustine event. další).

V případě relapsu je délky trvání první remise možné terapii buď opakovat případně zvolit jiný režim. V relapsu onemocnění u nemocných s přítomnou somatickou mutací MYD88 265P (90% nemocných) je velmi účinným lékem ibrutinib*.

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

27.4 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.

27.4.1 Principy léčby systémových periferních T-lymfomů

Vždy nutno zvážit zařazení pacienta do klinické studie – kontaktovat CIHP.

- U CD30+ nemocných s PTCL je indikována chemoterapie s antracyklinem a brentuximab vedotinem: 6–8× CHP+BV (event. u mladších pacientů CHEP+BV)
- u mladších pacientů je možné zvážit jako konsolidaci léčby 1. 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 (např. GDP, ICE, ESAP, GiFOX, bendamustine* atd.)
- brentuximab vedotin* je současně indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem
- brentuximab vedotin* lze zvážit také v relapsu u CD30+ pacientů s ostatními formami PTCL (2. a další relaps)
- romidepsin*- u pacientů s relabujícím nebo refrakterním PTCL (2. a další relaps), event. pralatrexate*, lenalidomid*

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

27.4.2 Primární kožní T lymfomy: Mycosis fungoides, Sézary syndrom

27.4.2.1 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 progresu 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. a další linie léčby
Časná klinická stadia IA, IB, IIA tj. T1-2N1,2XM0B0-1	Sledování Léčba cílená na kůži: • Lokální kortikosteroidy • Fototerapie UVB / PUVA • Lokální radioterapie, lokální povrchové ozáření elektrony • Lokální chemoterapie (karmustin, mechlomethamin) • Imiquimodum	Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi: • Interferon-α 2a • Retinoidy (bexaroten, acitretin) • Celotělové /lokální povrchové ozáření elektrony Nízkodávkovaný metotrexát Brentuximab vedotin * Mogamulizumab *
Pokročilá stadia MF IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB tj. T3N0-2, XM0-1B0-2	Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi: • Interferon-α 2a • Celotělové/lokální povrchové ozáření elektrony • Nízkodávkovaný metotrexát Monochemoterapie • Gemcitabin • chlorambucil ECP	Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi: • Bexaroten Monochemoterapie • gemcitabin, chlorambucil, liposomální doxorubicin, etoposid, cyklofosfamid, středně dávkovaný metotrexát Brentuximab vedotin * Mogamulizumab * Pembrolizumab * Alemtuzumab * Alogenní transplantace kostní dřeně Polychemoterapie (CHOP, ICE, CMED)

* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb

Poznámky k terapii:

- **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; v ČR je v současné době preskripce vázaná na dermatologická centra.
- **Extrakorporální fotoferéza (ECP)** je indikovaná u erythrodermických forem MF, samotná nebo v kombinaci s léčbou cílenou na kůži nebo se systémovou léčbou.
- **Liposomální doxorubicin** v monoterapii.
- **Brentuximab vedotin*** je indikován v léčbě 2. linie u CD30+ primárních kožních lymfomů.
- **Mogamulizumab*** je podle SPC indikovaný v 2. linii léčby.
- **Alemtuzumab*** je indikovaný hlavně u krevního postižení (B2: atypické Sézaryho buňky $\geq 1000/\mu\text{l}$).
- **Povrchové ozáření elektrony** (celotělové, lokální): konvenční dávka elektronovým svazkem o energii 6–9 MeV (v závislosti na hloubce kožního postižení) je 30–36 Gy aplikovaná během 8–10 týdnů v režimu cyklů s ozářením v tzv. návstávách. Na „poddávkované“ oblasti (perineum, plantární povrchy, vnitřní stehna, inframamární oblasti, +/- skalp) se podává boost; nízkodávkované režimy (10–12 Gy) mají lepší toxický profil, kratší délku léčby, možnost opakovaných aplikací u progredujících/relabujících MF.
- **Polychemoterapie** (CHOP, CHOP-like) je indikovaná pouze s paliativním cílem péče.
- **ICE nebo CMED** může být použit také jako „přemosťující“ léčba k navození CR/PR před alogenní transplantací krvetvorných buněk.

• **Autologní transplantace** není u MF indikovaná (je zatížena téměř 100 % rizikem časného relapsu do 6 měs.).

U všech nemocných do 65 let věku s pokročilým stádiem MF (s nebo bez rizikových faktorů) je po selhání dvou liniích systémové terapie nutné zvážit indikaci alogenní transplantace krvetvorných buněk s nemyeloablativním přípravným režimem s redukovanou intenzitou. Pacienta konzultovat s transplantačním centrem.

27.4.2.2 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.

Podpurná léčba (pruritu příp. bolesti, primární antimikrobní profylaxe, péče o kůži) je nedílnou součástí léčby.

	1. linie léčby	2.a další linie léčby
Sézary syndrom	ECP Systémová léčba: • Interferon-α-2a • Bexaroten • Nízkodávkovaný metotrexát • Chlorambucil + prednison Kombinovaná léčba (např. ECP + IFNa + Bexa)	Bexaroten Alemtuzumab* Brentuximab vedotin* Mogamulizumab* Pembrolizumab* Alogenní transplantace kostní dřeně Chemoterapie • Monochemoterapie (gemcitabin, metotrexát, liposomální doxorubicine) • Polychemoterapie (ICE, ICE, CMED, CHOP)

* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb

• **Extrakorporální fotoferéza (ECP)**, samostatná nebo kombinovaná se systémovou imunomodulační léčbou (interferon, bexaroten) je léčbou volby 1. linie léčby.

• **Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi** může být samostatná nebo kombinovaná mezi sebou (interferon + bexaroten) anebo kombinovaná se systémovou cytotoxickou léčbou (nízkodávkovaný metotrexát).

• **Systémová imunomodulační léčba** může být samostatná (v monoterapii) nebo kombinovaná (interferon + bexaroten).

• **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.

• **Mogamulizumab** je podle SPC indikovaný v 2. linii léčby.

• **Alemtuzumab** samostatně nebo v kombinaci s ECP.

• **Polychemoterapie** je indikovaná s paliativním cílem péče a nebo jako „přemostující“ léčba před alogenní transplantací krvetvorných buněk.

• U všech nemocných do 65 let věku je nutné zvážit indikaci **alogenní transplantace krvetvorných buněk** s nemyeloablativním přípravným režimem s redukovanou intenzitou. Případ konzultovat s transplantačním centrem.

27.5 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.

27.6 Vybrané informace k cílené léčbě

Cílem níže uvedeného přehledu je shrnout aktuální postavení nových molekul v léčbě lymfomů. Přehled odkazuje na aktuální stav z hlediska registrace a schválení léků. Aktuální stav z hlediska registrace a úhrady nutno sledovat na stránkách SÚKL. Uvedené informace představují stav k 1. 1. 2023.

Na tomto místě je nutno podotknout, že ošetřující lékař může, pokud není léčivý přípravek distribuován nebo není v oběhu léčivý přípravek potřebných terapeutických vlastností, použít registrovaný léčivý přípravek způsobem, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku, je-li však takový způsob dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky. Za stejných podmínek může použít i neregistrovaný léčivý přípravek. Poskytovatel zdravotních služeb odpovídá podle právních předpisů za škodu na zdraví nebo za usmrcení člověka, ke kterým došlo v důsledku použití neregistrovaného léčivého přípravku nebo použití registrovaného léčivého přípravku způsobem uvedeným výše.

Všechny přípravky jsou rozděleny (a barevně označeny) na 3 skupiny, a to na léky:

	Nutnost schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.
LP s úhradou (trvalou nebo dočasnou)	ne
LP s registrací v dané indikaci v EU, ale bez aktuální úhrady	ano
LP bez registrací v dané indikaci v EU, ale s prokázanou klinickou účinností	ano

Rituximab

Rituximab je indikován:

- v léčbě folikulárního lymfomu III. a IV. klinického stadia nebo u rizikových nemocných II. klinického stadia (dle GELF kritérií), kde je indikována protinádorová terapie, a to v první linii a v relapsu po předchozí protinádorové terapii.
- jako udržovací léčba folikulárního lymfomu v případě odpovědi na indukční léčbu: u pacientů s dosud neléčeným folikulárním lymfomem, aplikace jednou za 2 měsíce, u pacientů s relabovaným/refrakterním folikulárním lymfomem, aplikace jednou za 3 měsíce. Udržovací léčba je hrazena do progresu onemocnění nebo nejdéle po dobu dvou let.
- v léčbě difúzního velkobuněčného ne Hodgkinského maligního lymfomu B řady CD 20+ v kombinaci s režimem typu CHOP (z důvodu toxicity je možné snížení dávek či vynechání některé složky kombinovaného režimu), u relabujícího onemocnění též v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými režimy (konkrétně s režimy R-DHAP, R-ICE, R-GDP).
- v léčbě primárního difúzního B-velkobuněčného lymfomu CNS v kombinaci s chemoterapií, jež ve svém schématu obsahuje vysoké dávky metotrexátu.
- v léčbě chronické lymfatické leukémie a lymfomu z malých lymfocytů (CLL/SLL) v kombinaci s chemoterapií, v časném relapsu onemocnění též v kombinaci s idelalisibem.
- v léčbě lymfomu z plášťových buněk, a to v indukční terapii v kombinaci s chemoterapií v první linii i v léčbě pozdního relapsu; dále v udržovací terapii po předchozím dosažení parciální či kompletní remise jednou za 2–3 měsíce podobu 3 let či do progresu onemocnění (co nastane dříve).
- V léčbě lymfomu marginální zóny typu MALT u pacientů relabujících po (nebo nevhodných pro) lokální terapii.
- v první linii léčby Burkittova lymfomu v kombinaci s chemoterapií.
- v první linii léčby CD20+ akutní lymfoblastové leukémie/lymfoblastového lymfomu z B buněk v kombinaci s chemoterapií.
- v léčbě Waldenströmovy makroglobulinémie v kombinaci s chemoterapií.
- v léčbě 1. linie u nemocných s FL ve stádiu I a II v monoterapii (4 cykly) či v kombinaci s radioterapií či chemoterapií (maximálně 8 cyklů); v léčbě prvního a dalšího relapsu u nemocných ve stádiu I. a II. v monoterapii (4 cykly) či v kombinaci s radioterapií či chemoterapií (maximálně 8 cyklů)
- k terapii relapsu Burkittova lymfomu v kombinaci s chemoterapií (maximálně 6 cyklů)
- k léčbě relapsu lymfoblastového B-buněčného CD20+ lymfomu / lymfoblastové B-buněčné CD20+ leukémie - v kombinaci s chemoterapií (maximálně 6 cyklů)
- k léčbě CD20+ Hodgkinova lymfomu typu modulární lymfocytární predominance - v 1. linii léčby v kombinaci s chemoterapií (maximálně 8 cyklů) a k léčbě relapsu v kombinaci s chemoterapií (maximálně 6 cyklů), popřípadě v monoterapii

- u pozdních relapsů s malou nádorovou masou
- k léčbě CD20+ potransplantačních lymfoproliferativních onemocnění

Brentuximab vedotin

Brentuximab vedotin je indikován pro:

- 1. linii léčby dospělých pacientů s CD30-pozitivním periferním T lymfomem v kombinaci s cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem. Jedná se o pacienty o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG. Brentuximab je hrazen do progrese onemocnění, projevů nepříjemné toxicity nebo do vyčerpání maximálního počtu 8 cyklů kombinační chemoterapie dle toho, co nastane dříve.
- léčbu dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG s CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) relabujícím nebo refrakterním po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT). Jedná se o pacienty s relabujícím/refrakterním onemocněním po podání nivolumabu nebo o pacienty, kterým z důvodu profilu toxicity nebo kontraindikace nivolumab nelze podat. Pacienti nesmějí být předloženi brentuximab vedotinem. Léčba je hrazena nejdéle do progrese onemocnění, nepříjemné toxicity nebo do vyčerpání maximálního počtu 16 infuzí (cyklů), co nastane dříve.
- léčbu dospělých pacientů s klasickým (CD30-pozitivním) Hodgkinovým lymfomem s vysokým rizikem relapsu po provedené vysokodávkové chemoterapii s následnou ASCT. Jedná se o nemocné ve velmi dobrém stavu výkonnosti (ECOG 0-1), kteří v minulosti nebyli léčeni anti-CD30 terapií brentuximab vedotinem. Vysoké riziko relapsu je definováno jako přítomnost alespoň dvou z následujících rizikových faktorů: - nemocní s časným relapsem do 12 měsíců od ukončení předchozí terapie, nebo nemocní refrakterní vůči první linii léčby, - nejlepší odpověď na poslední záchrannou terapii dle vyšetření CT a/nebo PET u nich byla parciální odpověď (PR) nebo stabilizace onemocnění (SD), - extranodální onemocnění u relapsu před ASCT, - B symptomy u relapsu před ASCT, - dvě nebo více předchozích záchranných terapií. Léčba je hrazena do progrese onemocnění, do vyčerpání 16 cyklů (tj. 16 infuzí) terapie, či do projevů nepříjemné toxicity dle toho, co nastane dříve.
- léčbu dospělých pacientů s dosud neléčeným CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) stadia IV v kombinaci s doxorubicinem, vinblastinem a dakarbazinem (AVD).
- léčbu dospělých pacientů s CD30+ refrakterním nebo relabujícím Hodgkinovým lymfomem po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT ani kombinovaná chemoterapie nepředstavují léčebnou možnost. Jedná se o pacienty ve velmi dobrém stavu výkonnosti (ECOG 0 - 1), kteří nesmějí být předloženi brentuximab vedotinem. Léčba je hrazena do progrese onemocnění, do vyčerpání 16 cyklů (tj. 16 infuzí) terapie, či do projevů nepříjemné toxicity dle toho, co nastane dříve.
- léčbu dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním sALCL.
- léčbu dospělých pacientů s CD30+ kožním T-buněčným lymfomem po nejméně jedné předchozí systémové terapii .
- Brentuximab vedotin prokázal efektivitu u nemocných s relabujícím primárním mediastinálním lymfomem, v kombinaci s nivolumabem.

Ibrutinib

Ibrutinib je indikován:

- u pacientů o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG s CLL/SLL, kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií: a) jsou refrakterní na poslední léčbu; b) došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po ukončení předcházející léčby; c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodní na chemoimunoterapii; d) je u nich prokázána mutace TP53 nebo del17p.
- u nemocných s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštěvých při relapsu do 24M od poslední terapie a nemožnosti provést alogenní transplantaci.
- v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií, kteří již podstoupili alespoň jednu předchozí terapii, nebo v první linii u pacientů, u nichž není vhodná chemoimunoterapie. V kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s WM.
- existují klinická data o jeho účinnosti i u nemocných s jinými typy lymfomů, např. non-GC subtypem DLBCL nebo MZL

Lenalidomid

Lenalidomid je indikován:

- v monoterapii k léčbě relapsu dospělých pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk.

- v kombinaci s rituximabem u nemocných s relapsem FL.
- Existují klinická data o jeho účinnosti i u nemocných s jinými typy lymfomů, např. non-GC subtypem DLBCL nebo relabujícím MZL.

Romidepsin

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.

Bendamustine

Bendamustine je indikován:

- u pacientů s folikulárním lymfomem v rámci léčby 1. linie u pokročilého onemocnění st. III a IV, v kombinaci s rituximabem.
- u nemocných se SLL/CLL v 1. linii léčby, v kombinaci s rituximabem – při nevhodnosti režimu s fludarabinem.
- v kombinaci s obinutuzumabem u skupiny rituximab refrakterních nemocných s folikulárním lymfomem v relapsu onemocnění.
- u nemocných v relapsu FL nebo SLL/CLL.
- u pacientů s lymfomem z plášťových buněk, marginální zóny nebo lymfomu typu LPL či Waldenströmovy makroglobulinémie.
- u nemocných s relapsem Hodgkina lymfomu.
- existují data o efektivitě bendamustinu u nemocných s relapsem PTCL.

Obinutuzumab

Obinutuzumab je indikován:

- v kombinaci s chlorambucilem u starších, komorbidních nemocných s lymfomem typu SLL/CLL, kteří mají kontraindikaci podání fludarabinového režimu.
- v kombinaci s bendamustinem u pacientů s rituximab refrakterním folikulárním lymfomem; u pacientů, kde bylo touto léčbou dosaženo CR nebo PR, je indikována udržovací léčba obinutuzumabem po 2M po dobu 2 let.
- v kombinaci s chemoterapií (CHOP, COP, bendamustin) v první linii léčby nemocných s folikulárním lymfomem středního a vysokého rizika dle FLIPI (2-5) s následnou udržovací léčbou při dosažení CR/PR po indukční léčbě.
- v kombinaci s venetoclaxem k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL) a s komorbiditami, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce. Jedná se o pacienty o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG. Přípravek je hrazen do vyčerpání 12 cyklů terapie nebo do progresu onemocnění či výskytu nepřijatelné toxicity, dle toho, co nastane dříve.
- Existují data o efektivitě obinutuzumabu v kombinaci s lenalidomidem u nemocných v relapsu FL.

Venetoclax

Venetoclax je indikován:

- v kombinaci s rituximabem u dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní chronickou lymfocytární leukémií (CLL) o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG, kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií: (a) jsou refrakterní na poslední léčbu; (b) došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po ukončení předcházející léčby; (c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodní na chemoimunoterapii; (d) je u nich prokázána mutace TP53 nebo del17p.
- v kombinaci s obinutuzumabem k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL) a s komorbiditami, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce. Jedná se o pacienty o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG. Přípravek je hrazen do vyčerpání 12 cyklů terapie nebo do progresu onemocnění či výskytu nepřijatelné toxicity, dle toho, co nastane dříve.
- v monoterapii pro léčbu pacientů s CLL/SLL, u kterých selhala léčba inhibitory dráhy B-buněčného receptoru.
- Venetoclax prokázal svoji efektivitu i u nemocných s relapsem MCL a FL.

Nivolumab

Nivolumab je indikován:

- k léčbě relabujícího nebo rezistentního klasického Hodgkina 1) po autologní transplantaci kmenových buněk a po ní následující léčbě brentuximab vedotinem, 2) po autologní transplantaci kmenových buněk u pacientů dosud brentuximab vedotinem nepředléčených.
- Existují data o efektivitě nivolumabu v kombinaci s brentuximab vedotinem u nemocných s relabujícím primárním mediastinálním B lymfomem.

Pembrolizumab

Pembrolizumab je indikován:

- pro nemocné s relabujícím/refrakterním Hodgkinským lymfomem, u nichž selhala ASCT a brentuximab vedotin nebo u kterých není ASCT vhodná a brentuximab vedotin selhal.
- U nemocných s relabujícím primárním mediastinálním B-lymfomem.

Bortezomib

Bortezomib je indikován:

- v léčbě relapsu lymfomu z plášťových buněk v kombinaci s rituximabem (případně též dexametazonem) u pacientů nevhodných k intenzivní chemoterapii s následnou alogenní transplantací.
- kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk, u kterých není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk.
- Bortezomib dále prokázal klinickou efektivitu u nemocných s relabující Waldenstromovou makroglobulinémií.

Akalabrutinib

Akalabrutinib je indikován:

- u dospělých pacientů o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií: (a) jsou refrakterní na poslední léčbu; (b) došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po ukončení předcházející léčby; (c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodní na chemoimunoterapii; (d) je u nich prokázána mutace TP53 nebo del17p. Přípravek je hrazen do progrese onemocnění nebo projevů nepříjemné toxicity.
- u pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk
- v monoterapii nebo v kombinaci s obinutuzumabem k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL/SLL).

Polatuzumab vedotin

Polatuzumab vedotin je indikován:

- v kombinaci s bendamustinem a rituximabem k léčbě dospělých s relabujícím / refrakterním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), pro které není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk a kteří nejsou vhodní k léčbě některým z uvedených platinových režimů (konkrétně R-ICE, R-GDP nebo R-DHAP) s ohledem na celkový stav nebo předléčenost (platinovými režimy). Léčba je hrazena do progrese onemocnění, maximálně do vyčerpání 6 cyklů terapie.
- v léčbě pacientů s nově diagnostikovaným DLBCL IPI 2-5, a to v kombinaci Pola-R-CHP.

27.7. Doporučení pro léčbu CAR-T lymfocyty u pacientů s ne Hodgkinovým lymfomem

V současné době jsou v EU registrovány 3 přípravky obsahující CAR-T lymfocyty pro terapii lymfomů:

- tisagenlecleucel (Kymriah®, Novartis)
- axicabtagene ciloleucel (axicel, Yescarta®, Gilead/Kite)
- brexucaptogene autoleucel (brexucel, Tecartus®, Gilead/Kite)

Všechny přípravky jsou individuálně připravované preparáty autologních T-lymfocytů s vneseným chimerickým antigenním receptorem. Odlišnosti jsou v indikacích a zejména v logistice přípravy a podání. Léčba CAR-T lymfocyty je možná pouze v centrech, která jsou certifikována farmaceutickou společností k podání příslušného preparátu. Pro aktualizované informace o certifikovaných léčebných centrech odkazujeme na webové stránky www.lymphoma.cz.

Úhrada terapie pomocí CAR-T lymfocytů je v režimu léků „N“ – vázáno na hospitalizaci; doporučujeme nechat schválit revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

Tisacel (tisagenlecleucel)

Indikace k podání:

- Relabující/refrakterní systémový **difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)**, včetně B-lymfomů blíže neurčených s dvojitou přestavbou c-myc/bcl-2 nebo bcl-6 a včetně DLBCL transformovaných z původně folikulárního lymfomu), po dvou či více liniích systémové léčby.
- Relabující/refrakterní **folikulární lymfom (FL)**, po dvou nebo více liniích systémové léčby.

Logistika přípravy a podání:

- Pro výrobu LPMT Kymriah® jsou odesílány zamražené periferní mononukleární buňky (PBMC), získané nestimulovanou aferézou.
- Mezi odběrem PBMC a podáním Kymriah® je možno podat překlenující („bridging“) terapii (např. chemoterapii, RT, rituximab).
- Před podáním Kymriah® je aplikován lymfodepleční režim: fludarabin s cyklofosfamidem nebo bendamustin. Přípravek se podává 2–14 dní po ukončení lymfodeplečního režimu.
- Lymfodepleční režim je nutno podávat v akreditovaném léčebném centru a je možno ho zahájit až poté, co dojde k fyzickému ověření dostupnosti přípravku Kymriah®.
- Přípravek Kymriah® je možno podat i bez lymfodepleční chemoterapie, pokud je počet leukocytů $<1 \times 10^9/l$ v průběhu 1 týdne před podáním.

Axicel (axicabtagene ciloleucel)

Indikace k podání:

- K léčbě dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a s „high-grade“ B-buněčným lymfomem (HGBL), který relabuje do 12 měsíců po dokončení chemoimunoterapie první linie nebo je na ni refrakterní
- Relabující/refrakterní systémový **difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)** včetně B-lymfomů blíže neurčených s dvojitou přestavbou c-myc/bcl-2 nebo bcl-6 a včetně DLBCL transformovaných z původně folikulárního lymfomu), po dvou či více liniích systémové léčby.
- Relabující/refrakterní **primární mediastinální B-lymfom (PMBL)**, po dvou či více liniích systémové léčby.
- Relabující/refrakterní **folikulární lymfom (FL)**, po třech či více liniích systémové léčby

Logistika přípravy a podání:

- Pro výrobu LPMT Yescarta® jsou odesílány čerstvé periferní mononukleární buňky, získané nestimulovanou aferézou.
- Před podáním Yescarta® je aplikován lymfodepleční režim: fludarabin s cyklofosfamidem (dávky jsou odlišné než u lymfodeplečního FC před podáním Kymriah®). Přípravek se podává 48 hod po ukončení lymfodeplečního režimu.
- Lymfodepleční režim je nutno podávat v akreditovaném léčebném centru a je možno ho zahájit až poté, co dojde k fyzickému ověření dostupnosti přípravku Yescarta®.

Brexucel (brexucaptogene autoleucel)

Indikace k podání:

- relabující nebo refrakterní lymfomem z plášťových buněk (MCL) po dvou či více liniích systémové léčby, které zahrnovaly léčbu inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTK).

Logistika přípravy a podání:

- Pro výrobu LPMT Tecartusa® jsou odesílány čerstvé periferní mononukleární buňky, získané nestimulovanou aferézou.
- Před podáním Tecartus® je aplikován lymfodepleční režim: fludarabin s cyklofosfamidem.
- Přípravek se podává 48 hodin po ukončení lymfodeplečního režimu.
- Lymfodepleční režim je nutno podávat v akreditovaném léčebném centru a je možno ho zahájit až poté, co dojde k fyzickému ověření dostupnosti přípravku Tecartus®.

Liso-cel (lisokabtagen maraleucel)**Indikace k podání:**

- Relabující nebo refrakterní **difuzní velkobuněčný lymfom (DLBCL)** po dvou nebo více liniích systémové léčby.
- Relabující nebo refrakterní **primární mediastinální lymfom (PMBCL)** po dvou nebo více liniích systémové léčby.
- Relabující nebo refrakterní **folikulární lymfom grade 3B (FL3B)** po dvou nebo více liniích systémové léčby.

Logistika přípravy a podání:

- Pro léčbu pomocí LPMT Breyanzi® není v ČR zatím akreditované žádné centrum.

NEPLATNÉ

27.8. 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.

27.8.1. Kurabilní lymfomy

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

Klinické a laboratorní kontroly:

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

27.8.2 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: à 6 měsíců první 2 roky, následně 1× ročně
- po systémové chemoterapii: à 3–4 měsíce první 2 roky, à 6 měsíců do 5. roku, poté 1× 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 1× za 12 měsíců do 5. roku, poté již jen při podezření 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 residua po léčbě ke kontrole aktivity nemoci v čase.

27.9 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.

27.9.1. 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/m²

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	
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 + 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)	
<i>Pozn.: u pacientů ve špatném klinickém stavu (ECOG 2-4) či s velkou nádorovou náloží zvážit</i> prefázi Vinkristin 1 mg – Prednison – max. 100 mg/den po 1–7 dní				
Uromitexan 1,5g/m ² i.v. : 0,5 hodiny před a 2 hodiny po zahájení cyklofosfamidů G-CSF obligatorně – filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4×10 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/m ²				
FCR p.o. při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
fludarabin	40	p.o.	1.–3. den	à 4 týdny
cyklofosfamid	250	p.o.	1.–3. den	
rituximab*	375	i.v.	1. den	
* u SLL se od druhého cyklu podává dávka 500 mg/m ²				
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	
dacarbazin	375	i.v.	1. a 15. den	

léčivo	dávka (mg/m ²)	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	
procarbazin	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.–7. den	

G-CSF obligatorně

Filgrastim – 48 µg s.c. od 4. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 1,5× 10⁹/l
nebo

Pegfilgrastim 6 mg s. c. jednorázově 4. den cyklu (další cyklus podat až klesne počet leukocytů <15× 10⁹/l).

Pozn.: alternativou režimu BEACOPP je režim **BEACOPD**, kde místo Procarbazu je podáván Dakarbazin 250mg/m² i.v. den 2 a 3. Výhodou je nižší hematologická toxicita.

A-AVD

doxorubicin	25	i.v.	1. a 15. den	à 28 dní/6 cyklů
Brentuximab vedotin	1,2 mg/kg	i.v.	1. a 15. den	
vinblastin	6	i.v.	1. a 15. den	
dacarbazin	375	i.v.	1. a 15. den	

Podání G-CSF je doporučeno.

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 infuze, kontinuální podání 96 hod. Dávky jsou uvedeny vždy na jeden den (tj. celková dávka etoposidu je 200 mg/m², atd.

Pozn.: Výše uvedenou infuzi nutno podávat do centrální kanyly.

Pozn.: Cyklofosfamid v 1hodinové infuzi.

Pozn.: filgrastim 300 µg ode dne 6 do ANC >5×10⁹/l nebo pegfilgrastim 6 mg den 6.

Pozn.: kontrola KO+diff 2× týdně.

Úpravy dávkování:

Nadir ANC nepoklesne pod 0.5×10⁹/l = v následujícím cyklu zvýšení dávky etoposidu, cyklofosfamidu a doxorubicinu o 20 %.

Nadir ANC <0.5×10⁹/l při jednom či dvou měřeních = stejná dávka jako v předchozím cyklu.

Nadir ANC <0.5×10⁹/l při třech a více měřeních nebo nadir trombocytů <25×10⁹ alespoň při jednom měření = v následujícím cyklu snížení dávky etoposidu, cyklofosfamidu a doxorubicinu o 20 %.

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.		
dexametazon	40 mg/den	i.v. nebo p.o.		
etoposid	100	i.v.		
L-asparagináza	6000 U/m ²	i.v.		

obligatorně G-CSF s.c. anebo i.v. ode 6. dne do vzestupu leuko > 0,5×10⁹/l 4–6 cyklů,

lokální radioterapie 50 Gy po 2.–4. cyklu

27.9.2 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	

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

Výpočet dávky karboplatiny:

1) výpočet glomerulní filtrace (GFR)

(140 – 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.

léčivo	dávka (mg/m ²)	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				
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 > 60 let:				
ara-C 1000 mg/m ² 1–2× denně (dle stavu pacienta)				
dexametazon 10 mg/den				

léčivo	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
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/m ² /24 hod	i.v.	1.–3. den	à 3 týdny
Mesna	1,8 g/m ²	i.v.	Před 1. infuzí ifosfamidů	
	3 g/m ² /d	i.v.	1.–3. den	
	5,4 g/m ²	i.v.	12 hodin po ifosfamidů	
etoposid	200 mg/m ² /2 hod	i.v.	1.–3. den	
epirubicin	50	i.v.	1. den	
Profylaxe phenytoin 300 mg/den den – 1 až den 8				
Profylaxe ciprofoxacin + acyclovir + fluconazol až do vzestupu Neu 1,0×10 ⁹ /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				
R-BAC				
bendamustine	70	i.v.	1.–2.den	
cytarabin	800	i.v.	2.–4. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
G CSF obligatorně: filgrastim 5 µg/kg od 6.dne chemoterapie nebo pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den s.c.				
R-BAC 500				
bendamustine	70	i.v.	1.–2. den	
cytarabin	500	i.v.	2.–4. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
G CSF obligatorně: filgrastim 5 µg/kg od 6.dne chemoterapie nebo pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den s.c.				
R-GEMOX				
rituximab	375	i.v.	den 0	
gemcitabine	1 g/m ²	i.v.	den 1	
oxalipatin	100	i.v.	den 1	
BR – polatuzumab vedotin				
rituximab	375	i.v.	den 1	
polatuzumab vedotin	1,8 mg/kg*	i.v.	den 1	
bendamustine	90	i.v.	den 1 a 2	
* Nepřekračovat jednotlivou dávku 240 mg				
** CAVE! Oproti standardnímu režimu BR je v této kombinaci délka cyklu 3 týdny				
R²				
rituximab	375	i.v.	Cyklus 1: den 1, 8, 15 a 22 Cykly 2–5: den 1	
lenalidomid	20 mg	p.o.	den 1–21 max. 12 cyklů	

26.9.3 Režimy pro vysoce agresivní lymfomy

léčivo	dávka (mg/m ²)	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 7 dávek	1.–5. den
metotrexát	12 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	5. den
hydrocortison	50 mg fixní dávka		5. den
cytosin-arabinosid	2000	i.v. 2× denně (à 12 hod.)	1. a 2. den (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× 10⁹/l

a trombocytů >100× 10⁹/l. **Redukce dávek nejsou přípustné!**

Pacienti s CNS infiltrací při diagnóze dostávají další dávky intratékální terapie v prvním cyklu:

– v R-CODOX-M: ARA C 50 mg i.t. den 5 a Metotrexát 12 mg i.t. den 10

– v cyklu R-IVAC: ARA C 50 mg i.t. den 3 a 5 a Metotrexát 12 mg i.t. den 5

léčivo	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání
R-maxiCHOP/R-HD araC (Nordický MCL2 protokol) Při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny. Oba režimy se podávají střídavě à 21 dní (každý režim 3x, 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 cyklofosfamidů (CFA):

400 mg i.v. před CFA, dále 400 mg i.v. 2, 4, (6), 8 a 12 hodin po CFA

Hydratace při CFA: p.o. cca 6 litrů za den, kontrola bilance tekutin, případná podpora diurezy furosemidem. Kontrola moče a sedimentu (hemoragická cystitida)

b) R-HD araC

rituximab	375	i.v.	1. den
cytarabin	3000 nebo 2000 (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. 2x denně po 12 hodinách	1.–3. den
uromitexan	600 mg	i.v. kontinuálně v průběhu aplikace cyklofosfamidů	1.–3. den
doxorubicin	50 mg	i.v. kontinuálně 24 hod	4. den
vinkristin	2 mg fixní dávka	i.v. 12 hodin po cyklofosfamidů	4. a 11. den
dexametazon	40 mg fixní dávka	i.v.	1.–4. den + 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

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 8x nebo do poklesu hladiny MTX < 0,1 µmol/L	
cytosin-arabinosid	3000 mg	i.v. 2x 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 $\geq 14\%$)	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/m² u pacientů > 60 let, při kreatininu > 132 $\mu\text{mol/l}$ či hladině metotrexátu > 20 $\mu\text{mol/l}$ 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 2x 1 tbl 3x týdně **od začátku terapie**, acyklovir, zvážit ciprofloxacin v průběhu prvních dvou cyklů, flukonazol.

Poznámky k léčbě lymfoblastového lymfomu

- celkem 8 cyklů léčby à 21 dní, nebo dříve pokud KO umožňuje (od 14. dne),
- CNS profylaxe: při CNS postižení jako u Burkittova lymfomu, jinak 8 dávek (střídavě MTX a AraC),
- aktinoterapie mediastina: 30 Gy (15 frakcí a 2 Gy) **bez ohledu** na to, zda je v mediastinu reziduum.

Udržovací terapie POMP

- Prednison 200 mg p.o. denně den 1–5, Vincristin i.v. 2 mg den 1, Methotrexát 20 mg/m² p.o. nebo i.v. **v jediné dávce 1x týdně**, 6-Merkaptopurin 50 mg 3x 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 $1 \times 10^9/\text{l}$, trombocyty > $40 \times 10^9/\text{l}$, bilirubin < 30 $\mu\text{mol/l}$, ALT, AST < 4násobek normy,
- profylaxe: Biseptol 2x1 tbl 3x týdně **od začátku terapie do skončení udržovací léčby**, acyklovir, zvážit ciprofloxacin v průběhu prvních dvou cyklů.

Intenzifikace

- **HyperCVAD** v měsících 6 a 18
- **Rituximab** 375 mg/m² i.v. dny 1 a 11 (pokud CD20 $\geq 20\%$)
- **Metotrexát** 100 mg/m² i.v. den 1, 1x týdně, 4x v měsících 7 a 19
- **L-asparagináza** 20 000 IU i.v. den 1, 1x týdně, 4x v měsících 7 a 19

27.9.4 Režimy pro CNS lymfomy

Inovované schéma kombinující chemoterapii a radioterapii dle DeAngelisové

léčivo	dávka (mg/m ²)	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 při toxických hladinách MTX
	40 mg à 4 hod	den 2
vinkristin	1,4 (max 2,8)	7 dní v 1., 3. a 5. cyklu (liché cykly léčby)
prokarbazin	100	mezi dnem 5 a 12 každého cyklu
metotrexát	12 mg i.t.	u pacientů s pozitivní cytologií likvoru

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

G-CSF obligatorně:

filgrastim 5 µg/kg/den:

- 24 hodin po poslední dávce prokarbazinu (liché cykly) nebo
- 96 hodin po infuzi MTX nebo po poklesu hladin MTX $< 1 \times 10^{-8}$ mg/dL (sudé cykly)

Restaging		
CR	PR	SD, PD
	2× R-MPV	
	Restaging	
	CR	PR
RT mozku 23,4 Gy		RT mozku 45 Gy
vysokodávkované Ara-C	3000 mg/m ² (maxim. dávka 6000 mg) den 1, 2	2 cykly s odstupem 4 týdnů

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 ozařeni bez orbitálního zastínění plnou dávkou 23,4 Gy u kompletní remise a 36 Gy u pacientů s odpovědí menší než kompletní remise.

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

léčivo	dávka (mg/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 3h 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 3h 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

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 HTD+ASCT*

léčivo	dávka (mg/m²)	podání
Režim BCNU + thiotepa + ASCT		
BCNU	400	v 500 ml FR v 1hod infusi den -6
thiotepa	5 mg/kg	ve 250 ml FR ve 2hod 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 (neutrofilů <500/mm³, trombocyty pod 25 000/mm³) a pouze v případě, že je tato komplikována infekcí:

- redukce dávky AraC či ifosfamidů o 25 % vůči předchozímu cyklu.

2. Jiná toxicita:

Toxicita	Grade 3		Grade 4	
	MATRIX	R-ICE	MATRIX	R-ICE
Kardiovaskulární	Přerušit	Přerušit	Přerušit	Přerušit
Koagulace	Beze změny	Beze změny	25% redukce araC	25% redukce ifosfamid
Gastrointestinální	Beze změny	Beze změny	25% redukce metotrexát a araC	25% redukce všech cytostatik
Renální	25% redukce methotrexát	25% redukce všech cytostatik	25% redukce metotrexát a araC	25% redukce všech cytostatik
Hepatální	25% redukce všech cytostatik	25% redukce všech cytostatik	25% redukce všech cytostatik	25% redukce všech cytostatik
Plicní	Beze změny	Beze změny	25% redukce metotrexát a araC	25% redukce všech cytostatik

Seznam Center intenzivní hematologické péče (CIHP):

1. I. interní klinika VFN, U nemocnice 2, Praha 2
2. Interní hematologická klinika FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
3. ÚHKT Praha, U nemocnice 1, Praha 2
4. Hematoonkologické oddělení, FN Plzeň, Alej Svobody 80, Plzeň
5. IV.interní hematologická klinika, FNHK, Sokolská 581, Hradec Králové 5
6. Interní hematoonkologická klinika, FN Brno-Bohunice, Jihlavská 20, Brno
7. Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790, Ostrava Poruba
8. Hemato-onkologická klinika FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, Olomouc

Certifikovaná centra pro podání CAR-T terapie

Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno
Certifikace pro preparáty: axicel, tisacel, brexucel
Vedoucí lékař CAR-T programu: MUDr. František Folber
Telefon: 532 23 3573
e-mail: Folber.frantisek@fnbrno.cz

Oddělení klinické hematologie, IV. Interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice a LF UK Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové,
Fax: 495 832 011
Certifikace pro preparáty: axicel, tisacel, brexucel
Vedoucí lékař CAR-T programu: doc. MUDr. D. Belada Ph.D.
Telefon: 495 832 159, e-mail: david.belada@fnhk.cz

I. Interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
U nemocnice 2, 128 00 Praha 2
Certifikace pro preparáty: axicel, tisacel, brexucel
Vedoucí lékař CAR-T programu: MUDr. K. Polgárová, Ph.D.
Telefon: 224 962 555, e-mail: kamila.polgarova@vfn.cz

Hemato-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň,
Fax: 377 103 719, 377 104 623
Certifikace pro preparáty: tisacel
Vedoucí lékař CAR-T programu: doc. MUDr. D. Lysák
Telefon: 377 103 722, e-mail: lysak@fnplzen.cz

Ústav hematologie a krevní transfuze
U nemocnice 1, 128 20 Praha 2
Certifikace pro preparáty: axicel, tisacel, brexucel
Vedoucí lékař CAR-T programu: MUDr. Robert Pytlík
e-mail: Robert.pytlik@uhkt.cz

Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava Poruba
fax: +420 597 374 156
Certifikace pro preparáty: tisacel
Vedoucí lékař CAR-T programu: MUDr. J. Mihályová
Telefon. 597 372 151, 597 374 567, e-mail: jana.mihalyova@fno.cz

Hematoonkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc
I.P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
Fax: 585 428 102
Certifikace pro preparáty: tisacel
Vedoucí lékař CAR-T programu: doc. MUDr. Tomáš Szotkowski, Ph. D
Telefon: 588 442 849, e-mail: tomas.szotkowski@fnol.cz

Literatura:

1. www.hematology.cz/cervena-kniha-lecebne-postupy-v-hematologii/
2. www.hematology.cz/wp-content/uploads/2023/12/15-Maligni_lymfomy-verze-01-2023.pdf

NEPLATNÉ

28. NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY

Neuroendokrinní nádory (NET) mohou vznikat z neuroendokrinních tkání, jako je epifyza, příštítná tělíska, paraganglia a dřeň nadledvin. Častěji se vyskytují neuroendokrinní nádory vycházející z difúzních neuroendokrinních buněk diseminovaných v různých orgánech a systémech, jako je respirační, gastrointestinální, biliární, urogenitální trakt, pankreas, štítná žláza, kůže aj.

28.1 Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory

Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory by měly být patologem zařazeny podle WHO klasifikace 2019. Kromě jiných změn byla posunuta arbitrární hranice mezi NET G1 a G2. NET G1 je nádor s Ki67 <3 %.

Tab.1. WHO klasifikace 2019

	Neuroendokrinní tumor G1	Neuroendokrinní tumor G2	Neuroendokrinní tumor G3	Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom	Malobuněčný neuroendokrinní karcinom	*MiNEN
diferenciace	Dobře diferencovaný	Dobře diferencovaný	Dobře diferencovaný	Špatně diferencovaný	Špatně diferencovaný	kolísá
Mitotický index	< 2 mitózy/ mm ²	2–20 mitóz/mm ²	> 20 mitóz/mm ²	> 20 mitóz/mm ²	> 20 mitóz/mm ²	kolísá
Ki 67 index	≤ 3 %	3–20 %	> 20 %	> 20 %	> 20 %	kolísá
Stupeň malignity	nízký	střední	vysoký až velmi vysoký	vysoký až velmi vysoký	vysoký až velmi vysoký	kolísá (podle převažující složky)

*Mixed Neuroendocrine Non-Neuroendocrine Neoplasm

28.1.1 Neuroendokrinní nádor appendixu

Apendektomie je dostačující u: NET menší než 2 cm, G1/2, v distální části appendixu, s R0 resekcí, infiltrace mesoappendixu pod 3 mm.

Hemikolektomie včetně uzlin je nutná u: NET větší než 2 cm s G1/2, G3, infiltrace mesoappendixu nad 3 mm.

Hemikolektomie včetně uzlin je vhodná u: NET 1–2 cm s R1, v basi appendixu, s angio- či lymfangioinvasí, infiltrací mesoappendixu nad 3 mm.

Po radikální resekci náhodně zjištěných dobře diferencovaných NET appendixu velikosti < 1 cm (apendektomie), po R0 resekci není nutné další pravidelné sledování. U diferencovaných NET appendixu velikosti 1–2 cm 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).

28.1.2 Neuroendokrinní neoplázie žaludku

Při určování léčebného postupu u NET žaludku má zásadní význam správná klasifikace onemocnění, proto je uvedena podrobněji (Tab. 2). V terapii se uplatňuje převážně léčba endoskopická a chirurgická. Až u pokročilých onemocnění je indikace k protinádorové farmakoterapii.

28.1.2.1 Klasifikace, charakteristiky

U NEN žaludku má prognostický význam dělení na 3 typy podle geneze:

Typ 1 – vznikající v terénu achlorhydrie a chronické atrofické gastritidy (CAG) a hypergastrinémie.

Typ 2 – vznikající v souvislosti s odpovědí na hypergastrinémii a spojené se Zollinger-Ellisonovým syndromem (ZES)

Typ 3 – sporadické, bez jasných souvislostí.

Tab. 2 – Přehled hlavních charakteristik NEN žaludku (Modifikace podle ENETS)

	NEN typu 1	NEN 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 %

28.1.2.2 Zásady terapie NEN žaludku v tabulce 3

Tab.3. Zásady terapie NEN žaludku

Typ NET/NEN	Stádium, charakteristika	Postup 1. volby	Specifikace	Pozn.
NET typu 1+2	T1N0, Grade 1, < 1 cm, bez angioinvaze	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 karcinom G3	CDDP + etoposid

Komentář k tabulce 3:

- a) U miniaturních lézí o velikosti do 1 cm bez angioinvaze a gradingu 1 (Ki-67 do 2 %) indikována endoresektomie a v případě její rizikovosti endoskopické sledování.
- b) NET typu 1 lze také léčit somatostatinovými analogy* nebo antrektomií se záměrem omezit v terénu CAG hypergastrinémii jako příčinu NET a příčinu rekurencí. U malých lézí byla po aplikaci somatostatinových analog popsána i kompletní regrese a snížení hladiny gastrinu. Podobné výsledky byly popsány i po antrektomii. Hypergastrinémie vzniká u CAG mechanismem zpětné vazby. Lze ji proto jednoduše (a levně) omezit i perorální aplikací pepsinu s HCl, tzn. kompenzací deficitu při CAG.

c) U G-NET typu 2 v rámci MEN-1 a vícečetných nádorových lézích v oblasti žaludku, event. duodena zvažovat chirurgickou léčbu. Pro radikální resekční výkon není dostatek podporujících dat. Jasná indikace je pouze k EMR, kromě výjimečných případů lézí gradingu 3.

d) Léčba pokročilých stádií G-NET typu 1 a 2 podléhá standardům terapie NET ostatních lokalizací – tenkého a tlustého střeva, event. pankreatu. V léčbě metastazujících onemocnění se uplatňují somatostatinová analoga s předpokladem antiproliferativního efektu*. V dalších řadách terapie má efekt radioizotopová cílená terapie – PRRT (Peptide Receptor Radiation Therapy) a cílena biologická terapie (everolimus).

28.1.2.3 Zásady sledování

NET typu 1:

- Opakovaná endoskopie. U nemocných s rekurencí je interval 12 měsíců, bez rekurence 24 měsíců.
- Endoskopie musí konsistentně revidovat žaludeční sliznici v celém rozsahu. Riziko makroskopicky neviditelného NET (mikrokarcinoid) vyžaduje i systematické biopsie z celého povrchu.
- Sledování CgA. Při dyspepsii sledování hladin železa a vitamínu B12 k prevenci důsledků malabsorbce.
- Zobrazovací vyšetření nejsou indikována, riziko vzdálených metastáz je nízké.

NET typu 2:

- Interval endoskopie 1 rok.
- Sledování CgA.
- Zobrazovací vyšetření (CT event. MRI) v intervalu 1 rok (riziko metastáz 10 %–30 %).

NEN typu 3:

- Vycházet ze zásad pro sledování po resekci adenokarcinomu.

28.1.3 Neuroendokrinní nádory tenkého, tlustého střeva, rekta a pankreatu

28.1.3.1 Neuroendokrinní tumory grade 1 a grade 2:

Radikální chirurgický výkon je metodou volby, adjuvantní léčba se nepodává. U generalizovaných metastazujících nádorů je snaha o maximální chirurgickou cytoredukcí, RFA, embolizací nebo chemoembolizací jaterních metastáz. V přísně selektovaných případech (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 oktreotidem s.c., který je vhodný i při karcinoidové krizi v kontinuální 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.

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 kritéria 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:

Podle nových doporučení ENETS a SÚKLU jsou oba preparáty vzhledem ke class efektu v indikacích zaměnitelné, KSPNN doporučuje respektovat jejich odlišnou farmakokinetiku.

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 GEP-NET 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 diferenciaci na G1 a G2 a také objem tumorosní nálože v játrech, což je parametr, který se v běžné praxi nepoužívá.

Systémová chemoterapie NET G1,G2

Streptozotocin, 5-fluorouracil, dakarbazin, doxorubicin, capecitabin, temozolomid a jejich kombinace. Streptozotocin je 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

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 everolimu je 10 mg/den p.o. kontinuálně do progresu.

Ve studii fáze III Radiant- 3 (Yao et al.) byla prokázána účinnost everolimu v dávce 10 mg oproti placebu v prodloužení času do progresu onemocnění 11 versus 4,6 měsíce [HR = 0,35 (95% CI 0,27;0,45), p < 0,0001] u dobře nebo středně diferencovaných pankreatických NET.

Účinnost everolimu byla prokázána jak u hormonálně funkčních, tak u hormonálně nefunkčních nádorů. Podle analýzy předem definovaných podskupin nebyla účinnost everolimu vázána na předléčenost chemoterapií, imunoterapií nebo analogy somatostatinu, nebyla ani vazba na grade nádoru. Optimální sekvence léčebných modalit u pokročilého a metastazujícího G1a G2 neuroendokrinního nádoru pankreatu dosud nebyla stanovena na základě dat z klinických studií fáze III.

Ve studii Radiant -4 (Yao et al) bylo prokázáno statisticky signifikantní a klinicky významné prodloužení mediánu PFS u nemocných s progredujícími, pokročilými, dobře diferencovanými, nefunkčními NET plicního a gastrointestinálního původu při podávání everolimu oproti placebu. Došlo k 52% snížení rizika progresu nebo úmrtí, rozdíl v mediánu PFS při centrálním hodnocení byl 7,1 měsíců ve prospěch everolimu, při lokálním hodnocení byl tento rozdíl 8,5 měsíce. Prodloužení PFS bylo zaznamenáno konzistentně u všech předem definovaných podskupin. Celkové přežití v obou interim analýzách vykazovalo lepší trend pro everolimus, avšak bylo statisticky nesignifikantní. Definitivní výsledky OS jsou očekávány. Bezpečnost podávání everolimu byla v souladu s jeho známým bezpečnostním profilem.*

Sunitinib* může být indikován k léčbě dospělých pacientů s inoperabilním NET pankreatu G1, G2 lokálně pokročilým nebo metastatickým, musí být dokumentována progresu nemoci (dynamika růstu).

Dávkování sunitinibu je 37,5 mg/den p.o. kontinuálně do progresu.

Raymondova studie fáze III prokázala efekt sunitinibu v dávce 37,5 mg kontinuálně versus placebo v prodloužení času do progresu 11,4 versus 5,5 měsíce [HR = 0,418 (95% CI 0,263, 0,662) p = 0,0001] u dobře diferencovaných progredujících pankreatických NET.

Belzutifan je indikován v případě pankreatického NET s germinální mutací VHL.

28.1.3.2 Neuroendokrinní tumor G3

Pro méně agresivní NET G3 (Ki-67 20–55 %), s pomalým růstem jsou vhodnější režimy FOLFOX, FOLFIRI nebo CAPTEM. Režimy FOLFOX a FOLFIRI jsou uvedeny v kapitole 4. Vyšetření NGS z nádoru je důležité pro stanovení léčby po progresi (**pembrolizumab** v případě nádoru MSI-H,dMMR, TMB-H a jiné).

28.1.3.3 Neuroendokrinní karcinom (velkobuněčný a malobuněčný)

Vysoce maligní, chemoterapie je léčbou volby, kombinace cisplatina/karboplatina + etoposid, RR 67 %. Pro extrapulmonální špatně diferencované NEC a MiNEN je v případě progresse metastatického onemocnění vhodné stanovení NGS a možnosti cílené léčby (BRAF inhibitory při mutaci BRAF V600E, NTRK inhibitory při pozitivitě NTRK fúzního genu, **Selpercatinib** při pozitivitě RET fúzního genu). **Pembrolizumab** je indikován u pacientů s nádory MSI-H, dMMR, TMB-H ($\geq 10\text{mut/Mb}$) nebo **nivolumab s ipilimumabem**.

28.2 Plicní neuroendokrinní nádory

28.2.1 Typický karcinoid a atypický karcinoid

Terapie je obdobná jako u dobře diferencovaných NET zažívacího traktu: radikální chirurgický výkon bez adjuvance. U karcinoidového syndromu terapie analogy somatostatinu. 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.

28.2.2 Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m ²)	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
everolimus	10 mg (celková dávka)	p.o.	1× denně	kontinuálně
*sunitinib	37,5 mg (celková dávka)	p.o.	1× denně	kontinuálně
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. 2024 rozhodnuto.**

28.3 Peptid-receptor radionuklidová terapie (PRRT)

Indikace pacientů pro tuto léčbu schvaluje multidisciplinární tým (MDT) onkologů a lékařů nukleární medicíny.

Lutathera se indikuje k léčbě neresekovatelných nebo metastázujících, progredujících a dobře diferencovaných (G1 a G2) gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NET), s prokázanou zvýšenou expresí somatostatinových receptorů, u dospělých.

Finální výsledky studie fáze III NETTER-1 prokázaly, že léčba ^{177}Lu -DOTATE vede ke statisticky signifikantnímu a klinicky relevantnímu zlepšení PFS (HR=0,18). Klinicky relevantní je také prodloužení OS zhruba o 1 rok, i když statistické signifikance vzhledem ke cross over nebylo dosaženo. Navíc významná regrese u 18 % nemocných u ostatních způsobů systémové léčby NET G1 a G2 není obvyklá.

Pracoviště, která aktuálně mají smlouvu a vyhovující podmínky pro podávání radiofarmaka Lutathera, jsou Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2.LF a FN Motol, Klinika nukleární medicíny FN Olomouc, Oddělení nukleární medicíny Nemocnice České Budějovice, ambulantně Masarykův onkologický ústav Oddělení nukleární medicíny. Podávání této léčby probíhá v těsné spolupráci s klinickými partnery.

U midgut nádorů by do léčebného algoritmu PRRT mělo být zařazeno již od 2. linie po progresi na terapii SSA, u pankreatických G2 NET s vyšším Ki-67 ev. od 3.-4. linie po everolimu nebo chemoterapii. Nemocný by měl mít PS 0-2 (Karnofského index nad 60 %) a dostatečně dlouhou life expectancy k absolvování 4–6 cyklů terapie v intervalu 8 týdnů.

Plicní karcinoid typický a atypický, popř. NET jiné než gastroenteropankreatické lokalizace jsou mimo indikační omezení PRRT v SPC a úhrady přípravku. Aplikující pracoviště v tom případě může zkusit požádat příslušnou pojišťovnu o úhradu off-label užití podle § 16 Zák. o veřejném zdravotním pojištění. Nutná je pak individuální domluva.

Před léčbou

- poslední aplikace depotních analog somatostatinu by měla být nejméně 30 dní před nástupem, krátkodobý Sandostatin stačí vysadit 24 h před aplikací

Kontraindikace PRRT

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- zjištěné nebo předpokládané těhotenství nebo případy, kdy těhotenství nebylo vyloučeno.
- selhání ledvin s clearance kreatininu $< 30 \text{ ml/min}$.

Léčba se nedoporučuje

- předchozí radioterapie s ozařováním z externího zdroje na více než 25 % kostní dřeně
- závažné srdeční selhání (třída III nebo IV dle klasifikace NYHA)
- selhání ledvin s clearance kreatininu $< 50 \text{ ml/min}$
- narušená hematologická funkce: $\text{Hb} < 80 \text{ g/l}$, trombocyty $< 75 \times 10^3/\text{mm}^3$ nebo leukocyty $< 2000/\text{mm}^3$ (s výjimkou lymfopenie)
- porucha funkce jater: buď celková bilirubinémie $>$ trojnásobek horní hranice normálu nebo
- albuminémie $< 30 \text{ g/l}$ a poměr protrombinového času snížený pod 70 %
- pacienti s negativním průkazem dostatečné přítomnosti somatostatinových receptorů nebo se smíšenými viscerálními lézemi (skóre záchyty tumorem < 2 dle vizuální škály) dle zobrazovacího vyšetření somatostatinových receptorů

Pacienti s rizikovými faktory

U pacientů s dále uvedenými komplikacemi je větší riziko rozvoje nežádoucích účinků. Doporučuje se je proto sledovat během léčby častěji. Pokud dojde k toxicitě vyžadující úpravu dávky, řídíme se SPC.

- morfologické abnormality močových cest nebo ledvin
- močová inkontinence
- mírné až středně závažné chronické onemocnění ledvin s clearance kreatininu $\geq 50 \text{ ml/min}$
- předchozí chemoterapie
- hematologická toxicita 2. a vyššího stupně (CTCAE) před léčbou (s výjimkou lymfopenie)
- metastázy v kostech
- předchozí onkologická radioterapie látkami na bázi ^{131}I nebo jiné terapie využívající otevřených zdrojů radioaktivního záření
- jiné maligní nádory v anamnéze (pokud pacient není v remisi alespoň pět let)

Literatura:

1. Plockinger U., Wiedenmann B.: Treatment of gastroenteropancreatic tumors. *Virchows Arch* (451 (Suppl 1): S71-S80, 2007.
2. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*. 1991 Jul 15;68 (2):227-32.
3. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-63.
4. Öberg K, Hellman P, Ferolla P et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii120–vii123, 2012 doi:10.1093/an.
5. Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al.: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364 :501-13.
6. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al.: Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364 :514-523.
7. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al.: Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224-33.
8. Fine RL, Gulati AP, Tushima 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.
17. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017 Jan 12;376(2):125-135.

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

Nevolnost a zvracení způsobené onkologickou terapií mohou zásadním způsobem ovlivnit kvalitu života pacientů a mít dopad na další léčbu. Zvracení, a zvláště 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 5 %. 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, prodělavá 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 2023, přihlížíme však i k americkým každoročně aktualizovaným guidelines NCCN.

Emetogenita jednotlivých intravenózních protinádorových léků podle MASCC/ESMO 2023, doplněno podle klasifikace NCCN 2024

Vysoká (riziko emeze > 90 %)	Střední (30–90 %)	Nízká (10–30 %)	Minimální (< 10 %)
cisplatina	azacitidin	aflibercept	asparagináza
cyklofosfamid >1,5g/m ²	bendamustin	cytarabin 100–1000 mg/m ²	atezolizumab
dakarbazin	busulfan iv	docetaxel	bevacizumab
doxorubicin >60 mg/m ²	clofarabin	doxorubicin liposomal	bleomycin
epirubicin >90 mg/m ²	cyklofosfamid 0,5–1,5g/m ²	enfortumab vedotin	bortezomib
ifosfamid ≥2 g/m ²	cytarabin > 1000 mg/m ²	eribulin	cetuximab
karboplatina (≥4 AUC)	dactinomycin	etoposid	cladribin
karmustin >250 mg/m ²	daunorubicin	fluorouracil	cytarabin <100 mg/m ²
kombinace AC	doxorubicin	gemcitabin	decitabin
mechlorethamin	epirubicin	kabazitaxel	durvalumab
sacituzumab govitekan	idarubicin	metotrexat 50–250 mg/m ²	fludarabin
streptozotocin	ifosfamid	mitomycin	fulvestrant
trastuzumab deruxtekan	irinotekan (+lipozomální)	mitoxantron	ipilimumab
	karboplatina	paclitaxel (+nab)	metotrexat <50 mg/m ²
	karmustin <250 mg/m ²	pemetrexed	nelarabin
	melphalan	pentostatin	nivolumab
	metotrexat >250 mg/m ²	trastuzumab-emtansin	pembrolizumab
	oxaliplatin	topotecan	pertuzumab
	trabectedin		rituximab
	thiotepa		trastuzumab
	temozolomid		vinblastin
			vincristin
			vinorelbin

Emetogenita jednotlivých perorálních protinádorových léků podle MASCC/ESMO 2023, doplněno podle klasifikace NCCN 2024

Střední a vysoké riziko zvracení	busulfan p.o, cabozantinib, ceritinib, crizotinib, cyklofosfamid, dabrafenib, enkorafenib, lomustin, niraparib, olaparib, prokarbazin, rokoparib, temozolomid, vinorelbin
Nízké a minimální riziko zvracení	abemaciclib, abirateron, afatinib, alpelisib, belzutifan, capmatinib, dasatinib, dabrafenib, entrectinib, erlotinib, everolimus, enzalutamid, exemestan, gefitinib, imatinib, kapecitabin, lapatinib, larotrectinib, letrozol, palbociclib, pazopanib, pemigatinib, regorafenib, selipergatinib, sorafenib, sunitinib, trifluridin/tipiracil, tamoxifen, 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 již zahrnovány do úvahy při rozhodování o antiemetické kombinaci léků.

Individuální faktory nemocného, ovlivňující riziko zvracení po protinádorové léčbě**Zvýšení rizika**

mladý pacient < 50 roků

žena

dřívější zvracení (po léčích, při kinetóze)

zvracení po předchozích cyklech léčby

anxiózní pacient

pokročilé nádorové onemocnění, metastázy, kachexie

Nižší riziko

starší pacient

muž

pravidelná konzumace alkoholu > 5 drinků/týden

Přehled dávkování antiemetika

Jednotlivá dávka			
Generický název léku	perorálně mg	intravenózně mg	Režim nebo interval podání hod.
Antagonisté 5HT₃ receptoru			
ondansetron	8–16	8–16	12–24
granisetron	2	1	24
palonosetron	0,5	0,25	120 (48)
Antagonisté NK₁ 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

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-HT₃-receptorům, kde vyvolává internalizaci těchto receptorů s účinkem přetrvávajícím až 5 dnů
- palonosetron je standardně podáván v jedné dávce na celý cyklus chemoterapie, je však možné i opakované podání např. den 3 a den 5 při 5denním režimu s cisplatinou
- jednotlivá doporučená dávka granisetronu i.v. je pouze 1 mg (1/3 ampule běžně dostupné síly)
- aprepitant je podáván ve standardním 3denním režimu (1. den 125 mg, další 2 dny po 80 mg, obsaženo v jednom balení), je však možné i prodloužené podání v 5denním režimu s dávkami 80 mg den 4 a 5, nebo je zejména při ambulantním podání možná i jednorázová dávka všech tří tablet (285 mg)
- aprepitant, 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 kapsli, inhibitoru 5HT₃-receptorů s inhibitorem NK₁-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 2024

Antiemetika aprepitant, netupitant a palonosetron významně zlepšují kontrolu zvracení po vysoce i středně emetogenní chemoterapii, ale jejich cena je vyšší (orientačně 500–2000,- 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 prevenci nauzey a zvracení v důsledku silného uvolnění serotoninu, navozeného středně emetogenní cytotoxickou chemoterapií v případě selhání předchozí léčby setrony I. generace (ondansetron, granisetron). Se základní úhradou hrazen v prevenci nauzey a zvracení při středně emetogenní chemoterapii u dospělých pacientů.

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. V základní úhradě je hrazen v prevenci nauzey a zvracení v důsledku silného uvolnění serotoninu, navozeného cytotoxickou chemoterapií.

Netupitant/palonosetron je hrazen jako součást léčebného režimu zahrnujícího kortikosteroid u pacientů: – s nauzeou a zvracením v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií, založenou na bázi cisplatin, 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 nově hrazen po preskripci onkologem v prevenci nauzey a zvracení při středně a vysoce emetogenní chemoterapii a v léčbě průlomového zvracení.

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

Medikace	Akutní fáze (den 1)	Opožděná fáze
5HT 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	5–10 mg p. o.	5–10 mg p.o. dny 2–4
± inhibitor H ₂ receptorů nebo inhibitor protonové pumpy		

Doplňující komentář

- čtyřkombinace setron + NK₁ inhibitor + dexametazon + olanzapin je doporučený typ profylaxe od prvního cyklu HEC (i když aprepitant je na recept zatím takto hrazen až po selhání předchozí léčby)
- dalšími doporučovanými kombinacemi jsou: trojkombinace bez olanzapinu nebo trojkombinace palonosetron + dexametazon + olanzapin

- profylakticky je doporučeno antiemetika podat 30–60 minut před zahájením chemoterapie
- 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, čtyřkombinace s olanzapinem dokonce u 95 %, zatímco kombinace setron + dexametazon u 70 % a samotný setron jen u 50 %,
- NK1 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.

Data naznačují, že dávka 5 mg je dostatečně účinná, zvláště doporučena u starších nebo sedovaných pacientů.

Medikace	Jednotlivá dávka a cesta podání	Doba podávání
palonosetron	0,25 mg i.v.	den 1
dexametazon	12 mg i.v.	den 1
olanzapin	5–10 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
± olanzapin	olanzapin 5–10 mg p.o.	5–10 mg p.o. dny 2–3
± inhibitor H ₂ receptorů nebo inhibitor protonové pumpy		

Doplňující komentář

- pokud kombinace setronů a dexametazonu není dostačující, lze přidat NK1 inhibitor nebo olanzapin, případně použít tříkombinaci iniciálně při individuálním zvážení rizik emetogenity
- 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

Profylaxe nevolnosti a zvracení po chemoterapii s nízkou emetogenitou

Medikace	Profylaxe akutního zvracení (den 1)	Profylaxe opožděného zvracení
kortikosteroid	dexametazon 8–12 mg p.o. nebo i.v. 1× denně	0
nebo	ondansetron 8 mg p.o. nebo 8 mg i.v. 1× denně	0
5-HT ₃ inhibitor	nebo granisetron 2 mg p.o. nebo 1 mg i.v.	
nebo	metoklopramid 10 mg p.o. nebo i.v. 3× denně	0
D ₂ inhibitor		
± 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 inhibítozem, přednostně podání fixní kombinace palonosetronu s netupitantem vzhledem k dlouhému poločas 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 mohou trvat až do 8. dne
- u režimu vícedenní aplikace cisplatinu se doporučuje kombinace NK1 inhibitor + 5HT3 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 ozaření, total body irradiation, TBI	ondansetron 8 mg p.o. nebo granisetron 2 mg p.o. + 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 %	kranium, hrudník, pánev, hlava a krk	při potížích dexametazon při potížích dexametazon nebo 5HT3 inhibitor nebo dopaminový antagonist	1× denně
Minimální <30 %	prs, končetiny	léčba až při potížích metoklopramid 10 mg p.o./ i.v.	1–4× denně

Doplňující komentář

- emetogenita je větší u vyšší jednotlivé dávky záření a při ozaření 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-HT₃ receptorů, minimální nebo žádný efekt
- nejdůležitější zásadou je předcházení akutnímu i opožděnému zvracení plně účinnou profylaxi od prvního cyklu protinádorové léčby
- doporučen je alprazolam v počáteční dávce 0,5 mg 3–4× denně, první dávka večer před podáním chemoterapie; u starších a velmi oslabených pacientů je počáteční dávkou 0,25 mg 2–3× denně
- úspěch přináší behaviorální terapie (hypnóza aj.) s cílem postupně snížit citlivost k chemoterapii

Léčba průlomového zvracení

Lék	Dávka	Intervaly podání
metoklopramid	10 mg i.v. v rychlé i.v. infuzi nebo p.o.	3–4× denně
ondansetron	8 mg i.v. nebo p.o.	8–12 hod.
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.	4–6 hod.
alprazolam	0,5–1,0 mg	6 hod.
olanzapin	5–10 mg denně	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
- doporučovanou 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-HT₃ 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
- při průvodní 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 vyrazen z používání i.v. dolasetron a snížena maximální jednotlivá i.v. dávka ondansetronu na 16 mg (denní 24 mg)
- NK1 inhibitory neměly v klinických studiích významné nežádoucí účinky, je potřeba ale myslet na jejich inhibiční vliv na CYP3A4
- při aplikaci aprepitantu je potřeba snížit dávku kortikoidů (neužívat dávku vyšší než 12 mg)
- z všeobecně známých nežádoucích účinků kortikosteroidů je při léčbě dexametazonem nutno zvažovat zejména jejich imunosupresivní působení a riziko zvýšení hladin glykémie

- nemocným s hyperglykemií po dexametazonu (>10 mmol/l před jídlem, typicky v odpoledních a večerních hodinách) je třeba dát přechodně diabetickou dietu nebo i insulin, volit snížené dávky dexametazonu a při vícedenní kortikoterapii zvažovat podání perorálních antidiabetik
- 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, případně lze dexametazon aplikovat pouze D1 bez toho, aby byl výrazně snížen jeho antiemetický efekt
- dalšími nežádoucími účinky dexametazonu jsou škytavka, nespavost, agitovanost, gastroesofageální refluxní choroba, akné
- při kontraindikaci k dexametazonu je možno nahradit kortikosteroidy aprepitantem nebo metoklopramidem, případně použít režim s olanzapinem
- při extrapyramidových vedlejších účincích metoklopramidu lze zvolit jiný inhibitor D2 receptorů (haloperidol).
- metoklopramid a haloperidol také zvyšují riziko prodloužení QT intervalu (haloperidol v nižších dávkách jako jsou dávky s antipsychotickým efektem má minimální vliv na QT interval ale zachovává si antiemetický efekt)
- vedlejším účinkem olanzapinu je sedace, v případě výraznější sedace při aplikaci olanzapinu, je vhodné snížit dávku z 10 na 5 mg

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. Tomáška M. Aprepitant. *Remedia* 2009; 19:3-8.
3. Herrstedt J, Celio L, Hesketh PJ, et al. 2023 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following high-emetic-risk antineoplastic agents. *Support Care Cancer*. 2023 Dec 21;32(1):47. doi: 10.1007/s00520-023-08221-4.
4. Ruhlman CH, Jordan K, Jahn F, et al. 2023 Updated MASCC/ESMO Consensus Recommendations: prevention of radiotherapy- and chemoradiotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. 2023 Dec 15;32(1):26. doi: 10.1007/s00520-023-08226-z.
5. 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.
6. Ettinger DS and Pannel Members. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2024*. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf

30. FARMAKOTERAPIE KOSTNÍ NÁDOROVÉ NEMOCI

30.1 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.

30.2 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

30.2.1 Karcinom prsu

Na základě metaanalýzy Cochrane Review³ 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.

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.

30.2.2 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. Na základě publikovaných dat se jako nejúčinnější bisfosfonát v redukci rizika SRE u nádoru prostaty jeví ZOL. 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 %), nicméně další studie s jinými BF tyto výsledky nepotvrdily.

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.

30.2.3 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 %). Účinnost ostatních BF nebyla v rozsáhlejších studiích u pacientů s bronchogenním karcinomem testována.

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, $p = 0,0104$)

30.2.4 Ostatní solidní tumory

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

Efektivita DMAB byla srovnávána se ZOL ve studii fáze III12 zahrnující pacienty s jinými solidními nádory než karcinom prsu nebo prostaty. 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 %, $p = 0,048$.

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

Tab. 1: Obvyklé dávkování BMA

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	–

30.4 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.

30.4.1 Renální toxicita

30.4.1.1 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. U pacientek léčených IBA se významná renální toxicita nevyskytla. 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.

30.4.1.2 Denosumab

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

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

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

30.4.2 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 %, u denosumabu se vyskytla u 8,7 %.

30.4.3 Nežádoucí účinky na GIT

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

30.4.4 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. 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. Před zahájením léčby BMA by mělo předcházet stomatologické vyšetření a je vhodné provádět pravidelné kontroly.

30.4.5 Hypokalcémie

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

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 (2x)	p.o.	0	0	+	++	0
klodronát 520 mg (2x)	p.o.	0	0	+	++	0
ibandronát 6 mg	i.v.	0	+	0	0	+
ibandronát 50 mg	p.o.	0	0	+	0	0
zoledronát 4 mg	i.v.	++	++	0	0	++
pamidronát 90 mg	i.v.	++	++	0	0	++
MAB *						
denosumab	s.c.	0	+	0	0	++

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

30.5 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 12týdenním a 4týdenním intervalu podávání. Lze konstatovat, že režim s 12týdenní aplikací ZOL je stejně účinný a o něco méně toxický než 4týdenní režim a vzhledem k výhodnějšímu režimu aplikace z hlediska pacienta i poskytovatele péče, ho lze doporučit. 4týdenní režim je vhodné použít u pacientů s velkým rozsahem kostního postižení, hrozící skeletální příhodou nebo v případě hyperkalcémie, alespoň na začátku léčby. Objevují se iniciační data, že 12týdenní interval i v případě denosumabu prokazuje srovnatelné výsledky, nicméně na definitivní zhodnocení je potřeba vyčkat na výsledky studií s adekvátním počtem pacientů. Rutinní vyšetřování markerů kostního metabolismu se pro hodnocení léčebné odpovědi nedoporučuje. Ukončit léčbu je třeba v případě 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 efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomised, double blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98: 1735-1744.
2. Stopeck, A.T., Lipton, A., Body, J.J., Steger, G.G., Tonkin, K., De Boer, R.H. et al. (2010a) Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 28: 5132-5139.
3. Saad, F., Gleason, D.M., Murray, R. et al. Long term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879-882.
4. Yuen, K.K., Shelley, M., Sze, W.M. et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Oct 18; (4), 4-19.
5. 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.
6. Rosen, L.S., Gordon, D., Tchekmedyan, 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.
7. Durie, B.M.G., Katz, M., Crowley, J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Eng J Med* 2005; 23: 8580-8587.
8. Clemons MJ, Ong M, Stober C, et al. A randomized trial comparing four-weekly versus 12-weekly administration of bone-targeted agents (denosumab, zoledronate, or pamidronate) in patients with bone metastases from either breast or castration-resistant prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 11501-11501.

NEPLATNÉ

31. INDIKACE NUTRIČNÍ PODPORY ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH

31.1 Úvod

Indikace k nutriční podpoře onkologických pacientů vycházejí z platných standardů Evropské společnosti pro parenterální a enterální výživu (ESPEN), publikovaných v roce 2021 pod titulem „ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in Cancer“.

- Nutriční podpora je integrální součástí komplexní onkologické léčby.
- V zájmu včasného rozpoznání rizika podvýživy je doporučeno u většiny onkologických pacientů provádět **nutriční rizikový screening**, a to již v době stanovení diagnózy nádorového onemocnění, optimálně pomocí zavedeného standardního hodnocení.
- Nutriční podpora je pak poskytována nemocným s významným rizikem vzniku malnutrice nebo s rizikem prohloubení již přítomné podvýživy, a to systematicky, v mnoha případech po většinu doby protinádorové léčby.

31.2 Diagnostika nutričního rizika (nutriční screening)

Pro zjištění nutričního rizika je možno využít některé z publikovaných nástrojů (testů) pro nutriční screening. Podle jejich složitosti a personálních možností pracoviště lze využít buď jednodušší nástroje (1.stupeň screeningu), nebo složitější (2.stupeň), optimálně však obojí (Tab. 31.1).

Tab. 31.1 Možnosti průkazu nutričního rizika

Typ	Nástroj	Kdo provádí
1. stupeň	Dotazník PSNPO	onkologická zdravotní sestra
	Ztráta hmotnosti, adjustovaná na BMI	onkolog
2. stupeň	Nutriční rizikový screening, NRS	nutriční terapeut <i>nebo</i> nutriční specialista

Cílem nutričního screeningu je zjistit u jednotlivých pacientů zvýšené riziko podvýživy, ale také dokumentovat základní vstupní nutriční parametry (za účelem pozdější kontroly). Systematické provádění nutričního screeningu by mělo být spojeno se **spolehlivým zvážením** pacienta a v mnoha případech také se **změřením tělesné výšky**, spolu se stanovením aktuálního indexu tělesné hmotnosti, BMI. Dokumentována by měla být i **původní tělesná hmotnost**, před začátkem hubnutí, jakož i **doba hubnutí**.

Spolehlivé zjištění aktuální tělesné hmotnosti a výšky je potřebné i pro stanovení dávky léků při protinádorové terapii.

31.2.1 Dotazník PSNPO, pro primární orientační screening

Dle PSNPO při ČOS je v 1. stupni doporučeno rutinní používání Dotazníku PSNPO (Tab. 31.2), který může provádět onkologická zdravotní sestra.

Tab. 31.2 Dotazník nutričního rizika dle PSNPO (1. stupeň, provádí onkologická sestra)

Parametr	Hodnocení
<i>splněné kritérium u každého parametru = 1 bod</i>	<i>0–1 bod</i>
Ztráta hmotnosti > 5 % za 3–6 měsíců	
Nízká hodnota BMI < 20 kg/m ²	
Snížený příjem stravy < 75 % nebo < ¾ původního množství	
Nutričně riziková diagnóza a léčba	
Součet (škála 0–4 body, významné nutriční riziko = 2–4 b.)	

Za nutričně rizikové diagnózy jsou považovány nádory postihující přímo nebo nepřímo zažívací systém, zejména nádory hlavy a krku, nádory v oblasti horního GIT, nádory utlačující zažívací systém (včetně maligního lymfomu), lokálně pokročilý nádor tlustého střeva, nádory s celkovými příznaky (horečky, pocení, úbytek váhy) a většina pokročilých a relabujících nádorů vůbec.

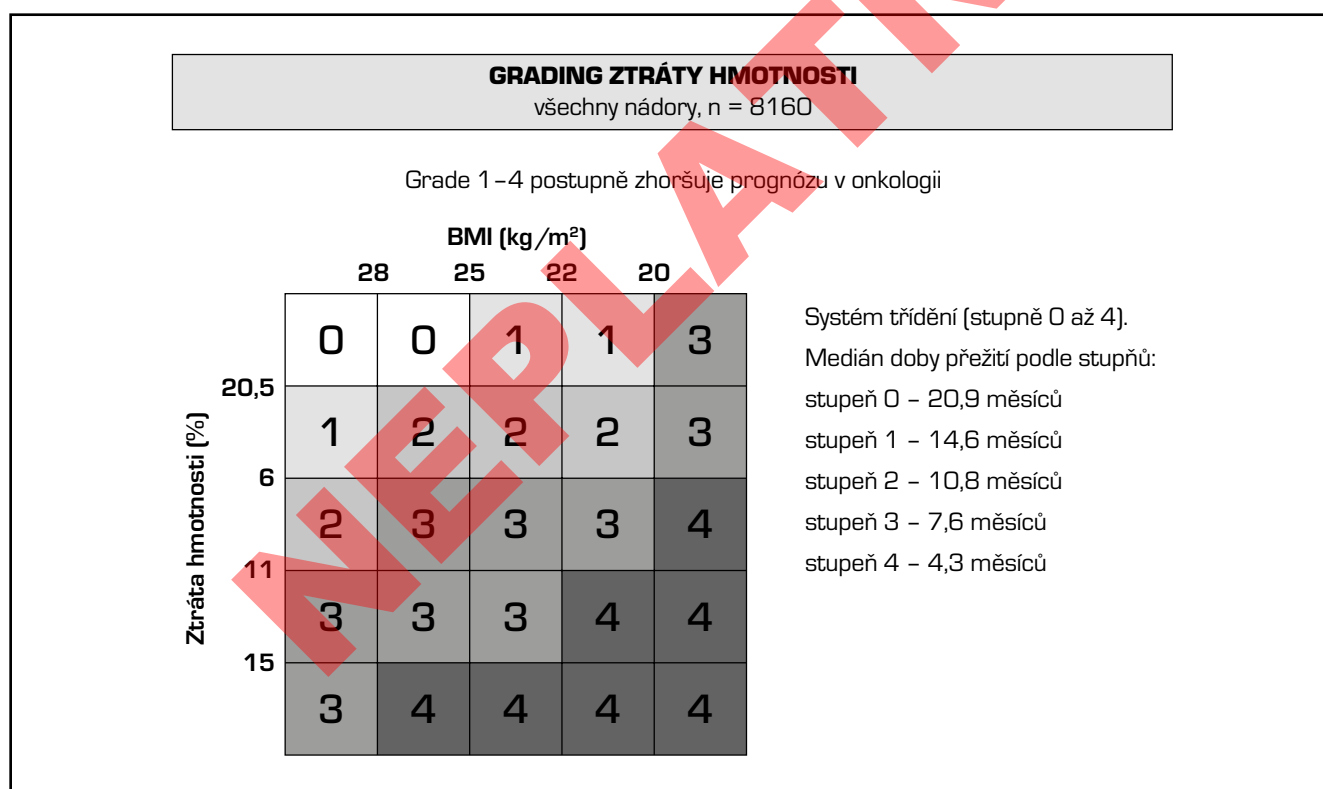
Za nutričně rizikovou léčbu se považuje chemoterapie nebo radioterapie, která může vyvolat závažnou mukozitidu zažívacího traktu, multimodální protinádorová léčba, velká bezprostředně plánovaná operace nádoru, transplantace krvetvorných buněk i jiné typy protinádorové léčby, které mají vysoké riziko omezení příjmu stravy.

Dotazník PSNPO, dostupný na stránkách PSNPO, je dokumentem, doporučeným ze strany ČOS a požadovaným zdravotními pojišťovnami jako doklad, opravňující lékaře-onkologa k předpisu přípravků pro sipping s úhradou zdravotní pojišťovnou (za stanovených podmínek).

31.2.2 Ztráta tělesné hmotnosti, adjustovaná na BMI

Lze použít také parametr **Ztráty tělesné hmotnosti, adjustované na aktuální hodnotu BMI** podle Obr. 1. Jedná se o ztrátu hmotnosti za posledních 6–12 měsíců. Výhodou je prognostická informace, nezávislá na typu nádorového onemocnění. Adjustovaná ztráta hmotnosti je zvláště významná, pokud jde o aktuálně pokračující ztrátu, která je provázána sníženým příjmem stravy a snížením fyzické výkonnosti pacienta (slabost, únavnost, zhoršení PS), přičemž nemusí být přítomny všechny tři tyto atributy.

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



31.2.3 Nutriční rizikový screening kompletní

Optimálním postupem je **provedení kompletního NRS** (2. stupeň) u nemocných, u nichž bylo v 1. stupni orientačním testem zjištěno zvýšené riziko. Výhodou NRS je odstupňování nutričního rizika ve škále 0–7 bodů. Tato hodnota je zřetelně uvedena v dokumentaci pacienta a onkolog k ní může přihlížet při plánování protinádorové léčby (Tab. 31.3).

Tab. 31.3 Nutriční rizikový screening pro onkologické pacienty (2. stupeň)

Nutriční stav				Riziko choroby a její léčby	
Ztráta hm. za 3–6 měs. %	Aktuální BMI kg/m ²	Příjem stravy posl. 1–2 týdny % obvyklého př.	Body	Charakteristika	Body
< 5 %	> 20,5 senioři > 22	> 80 %	0	nádor v remisi nádor není aktivní dobře tolerovaná udržovací léčba	0
5–10 %	> 20,5 senioři > 22	3/4 60–80 %	1	aktivní lokalizovaný nádor samotná radioterapie chemoterapie obvykle dobře tolerovaná elektivní operace nevelkého rozsahu malé komplikace	1
10–15 %	18,5–20,5 senioři 20–22	1/2 30–60 %	2	pokročilé nádorové onemocnění celkové symptomy, horečka > 72 h., pocení velká operace prodělaná/plánovaná chemoterapie s rizikem vedlejších účinků konkomitantní chemoradioterapie velké komplikace (pneumonie)	2
> 15 %	< 18,5 senioři < 20	1/4 a méně 0–30 %	3	agresivní, rychle progredující nádor multimodální onkologická terapie alogenní transplantace krvetvorby komplikace s nutností intenzivní péče	3
Skóre nutričního stavu ve škále 0–3 body				Skóre rizika choroby ve škále 0–3 body	
Pro věk >70 roků přidat k celkovému součtu 1 bod					
Výsledné skóre NRS ve škále 0–7 bodů (nutriční riziko ≥ 3 body)					

Bodové skóre za obě domény se následně **sčítá** a u nemocných **nad 70 roků se automaticky přičítá 1 bod**, který zohledňuje menší nutriční rezervy a významně vyšší riziko podvýživy u seniorů. Výsledkem je **celkové skóre NRS** ve škále 0–7 bodů, přičemž 3 body a více **znamenají přítomnost významného nutričního rizika**.

Doména na levé straně tabulky **hodnotí** nutriční stav pacienta, doména na pravé straně pak riziko vyplývající z typu nádoru, jeho léčby a přítomných komplikací.

Doména nutričního stavu zahrnuje **tři základní pilíře hodnocení stavu výživy**, jednak již vzniklou **ztrátu hmotnosti**, dále aktuální **BMI** a **konečně odhad** poklesu příjmu stravy, proti obvyklému plnému příjmu pacienta z doby před onemocněním. Skóre této domény (0–3 body) není dáno součtem, ale je určeno podle nejvíce narušeného parametru, přičemž hodnocení je možno **posunout** o jednu kategorii výše nebo níže podle toho, o jaké hodnoty a jejich kombinaci se jedná (s využitím zkušenosti vyšetřující osoby). Tímto způsobem je v uvedené doméně obsaženo jednoduché **hodnocení stupně malnutrice** (lehká = 1 b., střední = 2 b., těžká = 3 body).

Výsledek kompletního testu NRS, založený v dokumentaci pacienta, poskytuje doklad o vstupních nutričních údajích, umožňuje jejich pozdější kontrolu a současně je vodítkem pro rozhodování o nutričním plánu.

Tab. 31.4: Stupňovitý systém nutriční podpory

Skóre NRS	Doporučení pro nutriční péči
0–2 body	Kontrola NRS za 2-4 týdny (zejména při onkologické léčbě) Základní edukace o výživě podle individuálního zvažení
3 body	Vyšetření nutričního stavu (diagnóza malnutrice podle domény nutričního stavu NRS) Stanovení nutričního plánu Poskytnutí odborné dietní rady, sledování příjmu stravy, hmotnosti a nutričního stavu
4 body	Většina nemocných potřebuje dočasně přípravky umělé výživy (sipping, EV, PV) V případě velké operace je doporučena nutriční příprava Optimální je poslat pacienta do nutriční ambulance
5–7 bodů	Kritická potřeba systematické nutriční péče (nutriční ambulance) Téměř všichni nemocní mohou těžit z přípravků umělé výživy Nutriční příprava před velkou operací je nezbytná (i s odkladem operace, je-li to možné)

31.3 Diagnóza nádorové kachexie

Nádorová kachexie je charakterizována **progresivní pokračující ztrátou hmotnosti** a svalové hmoty při aktivním nádorovém onemocnění, která je provázena **poruchou metabolismu**. Při této poruše mohou, ale nemusí vždy být přítomny známky **aberrantního systémového zánětu** s nádorovou elevací CRP, případně i s poklesem hladiny albuminu v séru. Aberrantní zánět je způsobený zvýšenou tvorbou **prozánětlivých cytokinů**, která současně vede k nechutenství, které je v plně vyjádřené formě označováno jako **nádorová anorexie**. Porucha metabolismu zahrnuje často také insulinovou rezistenci a způsobuje nedostatečné využití přijímaných živin, takže pacient může ztrácet na hmotnosti i při zachovaném příjmu stravy.

Nádorová kachexie může být diagnostikována už v časně fázi, kdy ztráta činí pouze kolem 5 % původní hmotnosti (diagnóza tedy není založena na přítomnosti extrémní hubenosti).

Z terapeutického hlediska nedostačuje samotné podávání živin v běžném složení k úpravě tohoto stavu, pokud se nepodaří zmírnit poruchu metabolismu. Nejlepším způsobem úpravy metabolismu je účinná protinádorová léčba s potlačením růstu nádoru. K tomu může významně přispívat i nutriční a metabolická intervence, zahrnující omega-3 polynenasycené mastné kyseliny z rybího oleje (n-3 PUFA).

31.3.1 Glasgowské Prognostické Skóre (GPS, Glasgow Prognostic Score)

Je založeno na dvou běžných laboratorních hodnotách, hladinách albuminu a CRP v séru.

Výsledek nabývá hodnot ve škále 0–2 body (CRP > 10 mg/l, albumin < 35 g/l).

Modifikované skóre mGPS je pozitivní pouze při zřetelné nádorové elevaci CRP, při nepřítomnosti infekce (bod za albumin < 35 g/l je přidělen jen při současném CRP > 10 mg/l).

Hodnota mGPS ukazuje na systémový zánět, odráží **přítomnost poruchy metabolismu** a tím také přítomnost **nádorové kachexie** (není však podmínkou této diagnózy).

Pozitivní GPS (1–2 body) je nezávislým prognostickým faktorem nádorového onemocnění.

31.4 Cíl nutriční podpory onkologických pacientů

Nutriční podpora by měla být poskytována po delší dobu systematicky a měla by mít stanovené cíle, kterých může být a také je třeba dosáhnout.

31.4.1 Reálné cíle včasné a systematicky prováděné nutriční podpory

- Udržení nebo zlepšení nutričního stavu, zabránit dalšímu hubnutí pacienta
- Podpora svalové hmoty a její funkce (udržení výkonostního stavu PS)
- Zvýšení protinádorového efektu onkologické léčby – především nepřímo, dodržáním celé dávky protinádorové léčby bez odkladů

- Snížení nežádoucích účinků onkologické léčby
- Zlepšení kvality života nemocných.

31.5 Způsoby nutriční podpory onkologického pacienta

Nutriční podpora onkologických pacientů využívá stejných postupů, jako v jiných oborech medicíny, tedy úpravy diety, sippingu, enterální a parenterální výživy (Tab. 31.5).

Tab. 31.5: Stupňovitý systém nutriční podpory onkologického pacienta

Stupeň	Intervence	Zajištění
1	Léčba symptomů omezujících příjem stravy léčba bolesti, nechutenství, zvracení, průjmu, zácpy	lékař-onkolog
2	Dietní rada úprava konzistence stravy, úprava složení stravy (podle symptomů) výživná strava (edukace pacienta, vzorový jídelníček)	nutriční terapeut lékař (tištěné materiály)
3	Sipping perorální nutriční suplementy, doplněk stravy	lékař-nutriční specialista (licence F016) onkolog na dobu do 4 týdnů nutriční terapeut (úhrada pacientem)
4	Umělá klinická výživa sondová enterální výživa, pitná enterální výživa doplňková parenterální výživa, úplná parenterální výživa	lékař, zajišťující nutriční přístup lékař-nutriční specialista (licence F016) nutriční terapeut (úhrada pacientem)

31.5.1 Léčba symptomů, omezujících příjem stravy

Příjem stravy je v mnoha případech omezený různými symptomy nádorového onemocnění a jeho léčby (nutrition impact symptoms). Mezi prvními opatřeními je léčba těchto symptomů, farmakologická i nefarmakologická.

Tab. 31.6 ukazuje některé možnosti zmírnění gastrointestinálních symptomů (GI symptomy).

Tab. 31.6 Možnosti léčby GI symptomů nádorového onemocnění

Intervence	Komentář
megestrol acetát suspenze 160–480 mg po snídani kortikosteroidy (dexametazon tbl. 4–20 mg ráno) omega-3 PUFA (3g EPA+DHA/den) Zinek tbl. 50–100 mg/den po dobu 2–4 týdnů olanzapin 5 mg denně mirtazapin 15–30 mg/den	při prognóze nejméně 3 měsíce přechodný efekt, trvající max. 4 týdny dlouhodobá metabolická intervence terapeutický test s možností zlepšení apetitu může zvýšit příjem stravy, vedlejším účinkem je sedace reálný efekt pouze u 20 % léčených
prokinetika (itoprid, metoclopramid, domperidon)	metoclopramid nepodávat dlouhodobě
úprava konzistence stravy instantní zahušťovadlo k zahuštění tekutin	měkká – kašovitá – řídce kašovitá (pyré) – tekutá Nutilis, Resource ThickenUp
protiprůjmové léky (loperamid, absorbující léky) krycí směs s codeinem probiotika	symptomatická medikace u průjmu po totální gastrektomii dlouhodobě opakované podávání při trvání průjmu
režimová opatření (tekutiny, vláknina, pohyb) laxativa	edukace (profylakticky při opioidní léčbě) spolu s režimovými opatřeními

31.5.2 Sipping

Perorální nutriční suplementy (ONS), užívané formou popíjení (sipping), jsou nejjednodušší formou nutriční podpory. Obvykle jsou indikovány jako doplněk stravy, ke zvýšení příjmu energie, bílkovin a dalších živin, mohou však být indikovány i při plném příjmu stravy, pokud nedostačuje k udržení tělesné hmotnosti. Přednost mají ONS ze skupiny vysokoproteinových, imunomodulačních s obsahem n-3 PUFA, případně diabetických přípravků s obsahem vlákniny.

Výhodou ONS je vysoký obsah všech mikronutrientů v poměru k obsahu energie.

Užívání ONS by se mělo řídit **zásadami efektivního sippingu**. Často je vhodnější rychlejší popíjení tak, aby byla snáze dodržena stanovená léčebná dávka.

V jednotlivých případech může popíjení většího množství (> 50 % celkové potřeby energie, je-li tolerováno) ve formě **pitné enterální výživy** nahradit výživu sondovou.

31.5.3 Nazogastrická sondová výživa

Tekutá enterální výživa (EV), podávaná **tenkou sondou** (zevní průměr 3 mm), je jednoduchým a efektivním způsobem nutriční podpory, kterým lze krátkodobě (2–4 týdny) překlenout nedostatečný příjem stravy při komplikacích léčby nádorového onemocnění (po selhání perorální nutriční intervence). Může být intervencí, která nastartuje zvýšení příjmu stravy při atrofii střevní sliznice u těžké malnutrice (podporou trávení a vstřebávání živin ve střevě).

31.5.4 Perkutánní endoskopická gastrostomie (PEG)

Profylaktické zavedení PEG před radioterapií (RT) nádoru hlavy a krku by **nemělo být indikováno** paušálně před každou RT, ale pouze při vysokém riziku těžké dysfágie (plánovaná plná dávka RT na obě strany krku, předcházející dysfágie a malnutrice).

Nevýhodou PEG je delší přetrvávání dysfagických potíží a **pozdější obnovení přirozeného příjmu stravy**. Kdykoliv je to možné, měl by být pacient s PEG podporován k udržení schopnosti polykat alespoň malé množství stravy, optimálně s péčí logopeda.

Vedle samotného zavedení PEG je **nutný předpis adekvátního množství enterální výživy**, spolu s řádným poučením pacienta.

Cílem je udržet tělesnou hmotnost po celou dobu léčby. Praxe však ukazuje, že se tento cíl u mnoha léčených nenaplní, z čehož vyplývá potřeba **kvalitní edukace a spolupráce pacienta**.

31.5.5 Doplnková parenterální výživa (PV)

Doplnková PV může být účinným způsobem nutriční podpory u pacienta s přetrvávajícím nedostatečným příjmem stravy a hubnutím, u něhož je přítomna malabsorpce živin (chronický průjem). Indikována může být tam, kde není proveditelná sondová EV s oligomerním přípravkem, nebo po jejím selhání.

Doplnkovou PV je možno **podávat snadno** a bezpečně cestou žilního katetru typu PICC, a to i v domácím prostředí. Vzhledem k celkově nižšímu obsahu energie má nižší výskyt komplikací. Déletrvající podávání doplnkové PV může být flexibilní s cílem udržet tělesnou hmotnost, není nutné, aby byla podávána každý den, pokud je hmotnost stabilizovaná.

31.5.6 Úplná parenterální výživa

Při komplikacích, které znemožňují enterální nutriční podporu, je většinou podávána za hospitalizace. U pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním může být indikována spíše výjimečně jako domácí ÚPV (DPV) při současném splnění většiny definovaných podmínek:

- afagický pacient s kontraindikací EV (nulový příjem stravy),
- doba očekávaného přežívání alespoň 3 měsíce,
- nádor není rychle progredující (smrt by nastala dříve na podvýživu než na progresi nádoru),
- výkonnostní stav podle Karnofsky indexu je lepší, než 50 (vyjde alespoň jedno poschodí),
- hodnota GPS ≥ 1 signalizuje horší prognózu (svědčí spíše proti DPV).

Příznivý efekt DPV se projeví, pokud je PV podávána nejméně 2 měsíce. V takovém případě může být spojena i s prodloužením přežívání (což však není primárním cílem).

31.6 Zásady pro poskytování nutriční podpory onkologických pacientů

- Podávání většinou paralelně s protinádorovou léčbou.
- Včasné zahájení, dříve, než dojde k nenávratné ztrátě svalové hmoty a tělesných bílkovin.
- Systematické podávání po delší dobu, podle tolerance nutriční podpory.
- Kontrola tolerance a efektu nutriční podpory v pravidelných intervalech.
- Mezi prvními opatřeními je zmírnění symptomů, omezujících příjem stravy (Tab. 31.6)
 - zahrnuje i řešení deficitu chrupu nebo podporu polykání při dysfágii (logopedická péče).
- Celková potřeba energie 25–30 kcal/kg/den není vyšší než u neonkologických pacientů.
- Potřeba bílkovin nejméně 1–1,5 g/kg/den.
- Vitamíny a minerální látky by měly být podávány v dávkách přibližně odpovídajících denním doporučeným dávkám pro neonkologické pacienty, pokud není přítomný deficit.
- Alternativní diety bez prokázaného účinku při nádorovém onemocnění nejsou doporučeny
 - zatím neexistuje žádná dieta, která by konzistentně vedla k léčbě nádorového onemocnění.
 - naopak, alternativní diety zvyšují riziko hubnutí a rozvoje malnutrice.

31.7 Možnosti nutriční a metabolické intervence při nádorovém onemocnění

Nutriční podpora speciálního složení se může stát metabolickou intervencí, jejímž cílem je zmírnit poruchu metabolismu (protizánětlivý efekt, anabolický efekt). Taková podpora začíná již speciálním složením stravy (cancer specific diet) a zahrnuje doplňky stravy a případně i speciální složení EV a PV.

31.7.1 Zvýšený příjem tuků na úkor sacharidů

Porucha metabolismu při nádorové kachexii většinou zahrnuje také insulinovou rezistenci, při níž je doporučeno **zvýšit příjem energie ve formě tuku** a snížit příjem sacharidů. Tuk jako **koncentrovaný zdroj energie** tak přispívá k celkovému zvýšení energetického příjmu. Optimální je přitom proporcionální zastoupení tuku živočišného a rostlinného. Vzhledem ke zvýšené potřebě bílkovin může být pro energetické zastoupení tří hlavních živin vhodný **poměr bílkoviny/sacharidy/tuky 20:40:40**.

Ketogenní dieta s minimálním množstvím sacharidů ve stravě není v současné době doporučena, hlavně kvůli špatným chuťovým vlastnostem a riziku poklesu příjmu živin.

31.7.2 Omega-3 polynenasycené mastné kyseliny (n-3 PUFA)

Při přetrvávání aberantního **systémového zánětu** (CRP > 10 mg/l při nepřítomnosti infekce), často spolu s nechutenstvím nebo časnou sytostí, je pro metabolickou intervenci doporučeno podávat zvýšenou dávku n-3 PUFA, především dlouhořetězcových z rybího oleje.

- Metabolicky účinná dávka, vyjádřená součtem obsahu EPA a DHA, je 3 g/den (EPA 2 g/d).
- Lze očekávat mírný protizánětlivý účinek a zlepšení apetitu u nemocných s nechutenstvím.
- Déletrvajícím cílem je stabilizace tělesné hmotnosti a podpora svalové hmoty.
- Optimální je kombinace s protinádorovou terapií.
- Potřebná je delší doba podávání (týdny až měsíce).
- Dodržení denní dávky (vzhledem k omezené toleranci sippingu) vyžaduje přijímat n-3 PUFA nejméně ze dvou zdrojů současně nebo střídavě (ONS s n-3 PUFA klasický typ, džusový typ s n-3 PUFA, kapsle s rybím olejem, tekutý rybí olej, nebo i EV či PV s n-3 PUFA).

Podle ESPEN guideline jde vzhledem k omezeným vědeckým dokladům o **slabé doporučení**. Efekt může být větší při včasné a déletrvajícím podávání, při kombinaci s chemoterapií a při současném zvýšení příjmu bílkovin a cvičení k podpoře svalové hmoty ve formě **multimodální intervence**.

Nutriční příprava s n-3 PUFA před velkou operací k resekci nádoru horní části GIT však má podle ESPEN **silné doporučení**, což se týká i pacientů v dobrém nutričním stavu a také nutriční podpory po operaci.

31.7.3 Zajištění příjmu mikronutrientů

Nutriční podpora při nádorovém onemocnění by měla od počátku obsahovat **běžné denní doporučené dávky vitamínů a stopových prvků**. Pokud nejde o léčbu prokázaného deficitu mikronutrientů, nejsou dnes indikovány zvýšené dávky mikronutrientů.

Výjimkou je těžká malnutrice s předcházejícím déletrvajícím nedostatečným příjmem stravy, kdy lze předpokládat také nedostatečný příjem mikronutrientů. V takovém případě je vhodné krátkodobě podávat multivitaminové přípravky s obsahem běžné nebo i dvojnásobné denní dávky vitamínů, a to i vedle zavedené nutriční podpory.

31.7.4 Úprava prokázaného deficitu jednotlivých mikronutrientů

Suplementace vyšší dávky může být indikována při laboratorním průkazu deficitu jednotlivých vitamínů (zejména **vitamínu D**) nebo stopových prvků (**zinek, selén**). Nebylo však prokázáno, že taková léčba ovlivní průběh nádorového onemocnění

31.7.5 Kombinace nutriční podpory s fyzickou aktivitou

Fyzická aktivita střední intenzity je podle ESPEN při léčbě nádorového onemocnění **silně doporučena**. Cílem je podpora svalové hmoty, fyzické výkonnosti a příznivé ovlivnění poruchy metabolismu. **Střední intenzita** odpovídá úrovni **50–75 % maximální srdeční frekvence** nebo aerobní kapacity. Doporučena je **kombinace aerobního a rezistenčního cvičení** po dobu alespoň **10–60 minut 3krát týdně**.

Je prokázáno, že fyzická aktivita je proveditelná i při pokročilém nádorovém onemocnění, je přitom dobře tolerována a bezpečná. Pravidelná fyzická aktivita může vést k signifikantnímu **zlepšení aerobní kapacity, svalové síly, kvality života, k redukci únavy a úzkosti**.

31.8 Nutriční podpora v paliativně symptomatické a terminální fázi

Ukončení protinádorové léčby není důvodem k ukončení nutriční podpory. Pokračování nutriční péče je založeno na individuálním přístupu, zohledňujícím postoj pacienta.

31.8.1 Nutriční péče v paliativně symptomatické fázi

Hlavním cílem se stává udržení nebo i **zlepšení kvality života**, a to i za cenu, že pacient svým příjmem nenaplní celou potřebu živin. Při nutriční podpoře je třeba vždy posuzovat také zátěž z této samotné intervence. Na druhé straně však deplece bílkovin a svalové hmoty **přispívá ke zhoršení kvality života**. Přístup je proto individuální, se zohledněním přání pacienta.

31.8.2 Nutriční péče v terminální fázi nádorového onemocnění

V terminální fázi onemocnění (stav pacienta se obvykle zhoršuje z týdne na týden) se nutriční péče řídí **komfortem pacienta**. Potřeba energie a živin se výrazně snižuje, ve většině případů pacient nepocituje hlad či žízeň, a to ani při minimálním příjmu stravy a tekutin. Plnou dávku živin již pacient není schopen využít, naopak, nucený příjem stravy může být zatěžující. Někteří nemocní pak preferují velmi malé množství sippingu (1–2 lahvičky denně) před příjmem přirozené stravy. Mírná dehydratace může být výhodou, s výjimkou náhlého stavu zmatenosti, který může být způsobený dehydratací a může pak příznivě odpovédět na šetrné zvýšení příjmu tekutin.

31.9 Komplikace nutriční podpory

Podávání nutriční podpory může vést samo o sobě ke vzniku komplikací. Může jít o mechanické komplikace při zavádění nutričního přístupu (PV i EV), infekční komplikace, gastrointestinální intoleranci EV a také o metabolické komplikace (PV i EV).

Mezi **nejčastější metabolické komplikace** patří:

- hyperglykémie, která je často spojena se zvýšeným výskytem infekčních komplikací,
- iontové dysbalance, spojené s nedostatečným nebo nadměrným přívodem minerálních látek,
- refeeding syndrom, RFS (náhlé obnovení výživy po předchozím hladovění),
- overfeeding syndrom (relativní nadbytek živin při stresovém metabolismu v intenzivní péči)

- může vzniknout i při správném výpočtu celkové potřeby energie, pokud není zohledněna mobilizace vlastních živin (ze zásob a metabolické tvorby).

31.9.1 Prevence refeeding syndromu

Riziko vzniku RFS je vysoké u nemocných s předcházejícím nedostatečným příjmem stravy (nejméně 5-10 dnů předem), zejména při zvracení nebo dysfagii a při současné malnutrici s nízkou hodnotou BMI, pokud je náhle obnovena výživa formou nutriční podpory (typickou situací je zavedení PEG).

V diagnostice se uplatňují především laboratorní hodnoty (**hypofosfatémie**, hypokalémie, hypomagnezémie). Předpokládat je třeba také **nedostatek vitamínů skupiny B**.

Prevence zahrnuje zahájení výživy nízkou dávkou energie s postupným zvyšováním dávky.

Je třeba monitorovat hladiny elektrolytů, zejména fosforu, spolu s jeho včasnou suplementací. Indikováno je podání vysoké dávky **thiaminu kolem 200 mg i.v.** denně a zvýšené dávky **komplexu vitamínu B** (B-komplex forte 2-2-2) v prvních dnech nutriční podpory.

31.10 Organizační zajištění nutriční péče v nemocnici a na ambulanci

Aktivně prováděná a dobře zajištěná rutinní nutriční péče se promítá do viditelných výstupů:

- Je zavedený nutriční screening (i když nemusí být prováděn u všech nemocných).
- **Všichni pacienti jsou spolehlivě váženi** (nestačí anamnestické zjištění hmotnosti).
- Většina pacientů má vstupně **změřenou tělesnou výšku** a stanovenou hodnotu **BMI**.
- Laboratorní monitorování (albumin, prealbumin, CRP, ionty včetně P, Zn, vitamín D).
- U nemocných s nutričním rizikem je **orientačně sledován příjem stravy** (čtvrtiny, %).
- Edukace nemocných o výživné stravě, **tištěné materiály**.
- Systematická nutriční podpora formou sippingu pacientů s **neúplným příjmem stravy**
 - rozlišování a volba přípravků podle jejich složení; **dávkování sippingu**,
 - **hodnocení efektu sippingu**.
- Dostupnost enterální a parenterální výživy, **včetně domácí**.
- Spolupráce s nutričním terapeutem.
- Spolupráce s nutriční ambulancí.

31.10.1 Nutriční ambulance

Pro pacienty s vysokým nutričním rizikem (NRS ≥ 4 body) by měla být dostupná nutriční ambulance, přinejmenším ve všech velkých centrech a **téměř ve všech nemocnicích**, pokud léčí pacienty s nutričním rizikem. Nutriční ambulance má v mnoha ohledech nezastupitelný způsob specializované péče (Tab. 31.7).

Tab.31.7 Možnosti a přínos nutriční ambulance pro nutriční péči

Činnost nutriční ambulance	Komentář
Nutriční anamnéza	ztráta hmotnosti (%), příjem stravy (desítky %)
Spolehlivé vážení a měření výšky	certifikované měřicí přístroje, stanovení BMI
Měření antropometrie na paži	obvod střední části paže, kožní řasa
Měření maximální síly stisku ruky	vyjádření v % normy
Laboratorní nutriční hodnoty	alb, prealb, Ca, P, Mg, vit.D, folát, Zn, Se
Bioelektrická impedanční analýza	svalová a tuková hmota, fázový úhel
Stanovení diagnózy malnutrice	stupeň (lehká–střední–těžká) malnutrice
Stanovení potřeby energie a bílkovin	používání Harris-Benediktovy rovnice
Dietní rada	přítomnost nutričního terapeuta, tištěný materiál
Perorální nutriční suplementy	sipping – výběr přípravku, edukace, kontrola efektu
Enterální výživa	enterální pumpy, sety, předpis přípravků

V nemocnici zajišťuje nutriční ambulance pokračování nutriční podpory po propuštění pacienta do ambulantní péče a současně je místem pro **specializovanou léčbu malnutrice** s oprávněním k předpisu přípravků umělé klinické výživy.

31.10.2 Dokumentace nutriční péče

Údaje o provedení nutričního screeningu, o nutričním stavu a nutriční podpoře by měly být viditelnou součástí onkologické dokumentace. V optimálním případě tak onkolog přistupuje k léčbě svého pacienta se znalostí jeho nutričního rizika (NRS 0–7 bodů).

Ve vybraných případech může být přínosem vedení samostatného nutričního dekurzu, což nejlépe zajistí spolupracující nutriční terapeut nebo lékař nutriční ambulance.

31.10.3 Podmínky pro předpis ONS lékařem s úhradou ZP

Oprávnění k předpisu přípravků tekuté enterální výživy k poplacení (ONS) na recept s úhradou zdravotní pojišťovny (ZP) mají pouze lékaři

- s funkční licencí F016, bez omezení,
- s odborností onkologickou (klinický, radiační či dětský onkolog), s omezením,
- s odborností chirurgickou, s omezením.

Omezení zahrnuje předpis na maximální dobu **4 týdnů**, v množství odpovídajícím **600 kcal na den**. Podmínkou je časová nebo místní nedostupnost nutriční ambulance a dokumentace nutričního rizika, založená v dokumentaci pacienta (Dotazník hodnocení nutričního rizika dle PSNPO, hodnota 2–4 body). **Podmínky úhrady** jsou uvedeny na stránkách www.sukl.cz.

Pacientovi je vhodné předat současně s receptem i edukační materiály (Výživná strava, Předpis sippingu), dostupné na webu ČOS v sekci PSNPO.

Literatura:

1. The International Declaration on the Human Right to Nutritional Care, Vienna 5.9.2022, dostupné na www.espen.org/files/Vienna-Declaratio-2022.pdf
2. Muscaritoli M., Arends J, Bachmann P et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in Cancer. Clin Nutr. 2021, Volume 40, Issue 5, May 2021, Pages 2898-2913.
3. Deutz NEP, Safar A, Schutzler S et al.: Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. Clinical Nutrition (2011) 30: 759-768.
4. Mariani L, Lo Vullo S, Bozzetti F: on behalf of the SCRINIO Working Group: Weight loss in cancer patients: a plea for a better awareness of the issue, Support Care Cancer (2012) 20:301–309.
5. 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.
6. Bozzetti F, Cotonig P, Lo Vullo S, et al. Development and validation of a nomogram to predict survival in incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition. Ann Oncol. 2015 Nov;26(11):2335-40. doi: 10.1093/annonc/mdv365. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26347103.
7. Faber J, Berkhout M, Fiedler U, Avlar M, Witterman 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.
8. Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA. Cancer cachexia: impact, mechanism and emerging treatments, J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2013 June;4(2): 95-109.
9. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. Oncology/hematology 2013;87: 172-200.
10. Dotazník nutričního rizika PSNPO. Dostupný z [files/](http://files.Dotaznik_nutricniho_rizika.pdf)Dotaznik_nutricniho_rizika.pdf.
11. FORD, K L., ARENDS J, ATHERTON P.J., et al. The importance of protein sources to support muscle anabolism in cancer: An expert group opinion. Clinical Nutrition [online]. 2022, 41(1), 192-201 [cit. 2022-12-09]. ISSN 02615614. Dostupné z: doi:10.1016/j.clnu.2021.11.032

32. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU HEMATOLOGICKÝCH TOXICIT

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

Úvod

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

Dle CTCAE v5.0 se rozlišují čtyři stupně anémie:

• Mírná, G1	Hb	≥ 100 g/l
• Střední, G2	Hb	80–99 g/l
• Těžká, G3	Hb	< 80 g/l
• Život ohrožující, G4	Hb	život ohrožující

32.1.1 Zahájení léčby anémie

Před zahájením léčby anémie je nezbytné vyhodnocení klinické symptomatologie a současně se vyskytujícími komorbiditami s cílem určit, zda stav pacienta a/nebo závažnost anémie vyžadují její rychlou korekci krevní transfúzí. Pro léčbu symptomatické mírné až střední anémie pacientů s maligním onemocněním nemyeloidního typu, kteří podstupují chemoterapii, jsou v současnosti jako alternativa krevních převodů k dispozici ESP. V posledních letech došlo na základě systematického zhodnocení přínosu a rizik spojených s podáním ESP k výraznému zúžení indikace k jejich podání.

Přestože poslední metaanalýza studií s ESP neprokázala statisticky významný vliv na progresi nádoru a zvýšení mortality nemocných (7), zůstávají kritéria bezpečného podávání ESP na základě výsledků jednotlivých studií posuzujících mortalitu a progresi nemoci při léčbě ESP, ve shodě s doporučeními ASCO/ASH, EORTC, NCCN a EMA, opatrná:

1. ESP by měly být zvažovány pouze u pacientů s nemyeloidními malignitami v paliativní léčbě.
2. Hladina EPO v séru < 500 IU/l (maximální efekt lze očekávat u pac. s EPO pod 200 IU/l).
3. ESP by měly být podávány nemocným s cílem snížit počet krevních převodů a zlepšit kvalitu života.
4. Cílová hladina Hb by neměla přesáhnout 120 g/l.
5. Léčba by měla probíhat za p.o. nebo i.v. suplementace železa s kontrolou saturace transferinu (ferritin může být ovlivněn základní chorobou) a solubilních transferinových receptorů (STR).
6. V průběhu léčby by měl lékař pamatovat na zvýšené riziko TEN – tromboembolické nemoci (7,5 % vs. 4,9 %).
7. 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.
8. 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.

Data srovnávající jednotlivé preparáty s obsahem ESP neprokázala v souhrnu jednoznačnou přednost kteréhokoliv z přípravků v otázce účinnosti a bezpečnosti.

32.1.2 Suplementace železa

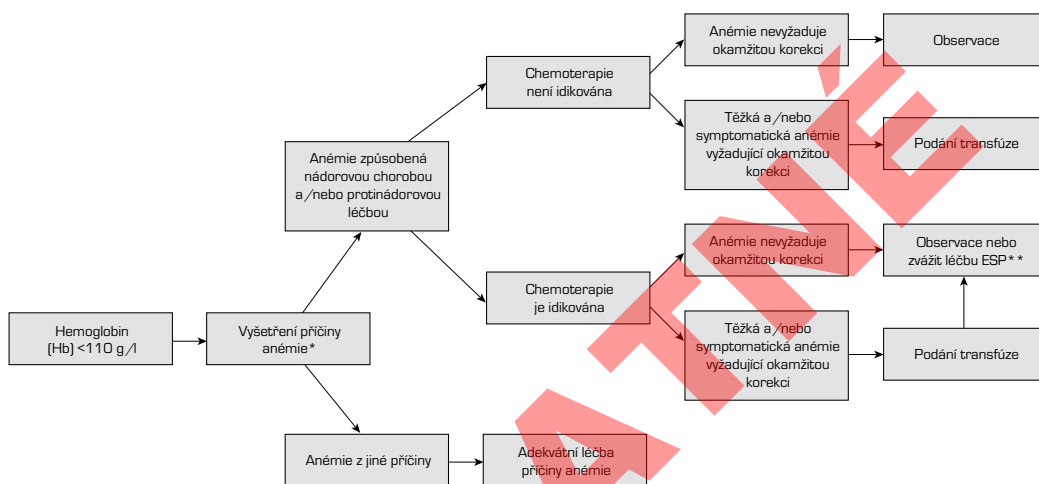
Při zvýšené hodnotě solubilních transferinových receptorů (STR) a hodnotě ferritinu < 100 mg/l, a/nebo saturaci transferinu < 20 % je nutné zahájení suplementace preparáty železa. Perorální podávání preparátů železa nedosahuje takové

účinnosti, jako intravenózní aplikace železa. Intravenózní aplikace železa je však spjata s rizikem nežádoucích účinků, včetně alergické reakce, a proto je preferována až po selhání perorálních přípravků nebo v případě nutnosti rychlého doplnění zásoby železa v organismu (absorpce Fe ze střeva činí maximálně 15 % podaného množství). Absorpce železa je dokonalejší, je-li preparát podáván na lačný žaludek a je potencována nápoji s obsahem kyseliny askorbové (vitamín C, 70–100 mg), citrónové a jablečné. V případě parenterální aplikace železa je nezbytné vypočítat celkovou chybějící dávku Fe, aby nedošlo k předávkování organismu. Potřebná dávka Fe (mg) = (150 – pacientův Hb g/l) × tělesná hmotnost (kg) × 3.

DOPORUČENÍ PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU ANÉMIE U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

STANOVENÍ DIAGNÓZY ANÉMIE

ZÁKLADNÍ SMĚRY LÉČBY ANÉMIE

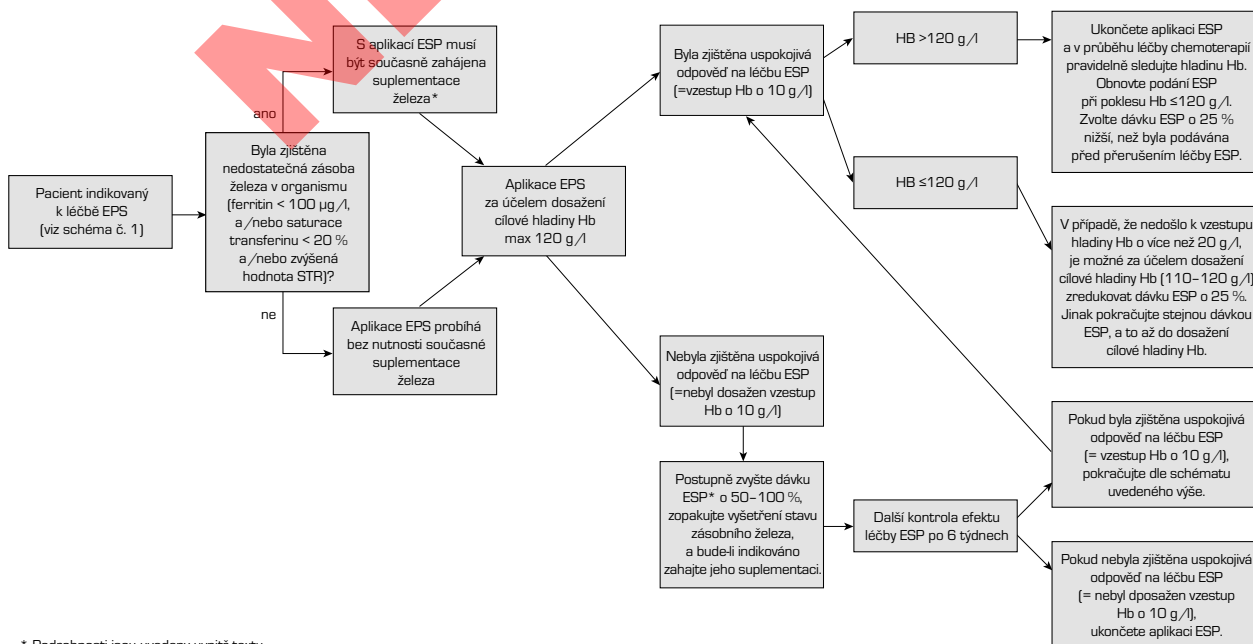


* Doporučená klinická a laboratorní vyšetření jsou uvedena uvnitř textu.
 ** Léčba ESP je indikována u symptomatických pacientů, jejichž stav nevyžaduje okamžitou korekci anémie podáním krevní transfúze. Léčbu ESP je možné zahájit rovněž u asymptomatických pacientů s mírnou (Hb 95–109 g/l) až střední (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 CHEMOTERAPIÍ ERYTROPOEZU STIMULUJÍCÍMI PROTEINY (ESP)

ZAHÁJENÍ LÉČBY ERYTROPOEZU STIMULUJÍCÍMI PROTEINY

KONTROLA EFEKTU LÉČBY EPS ZA 4 AŽ 6 TÝDNŮ



* Podrobnosti jsou uvedeny uvnitř textu.

Literatura:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Cancer and Chemotherapy Induced Anemia, V.2.2021. 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 patients 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.

32.2 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 neutrofilů v rozmezí $1,5-1,9 \times 10^9/l$
- G2 neutrofilů v rozmezí $1,0-1,5 \times 10^9/l$
- G3 neutrofilů v rozmezí $0,5-1,0 \times 10^9/l$
- G4 neutrofilů v rozmezí $< 0,5 \times 10^9/l$

I) Febrilní neutropenie je definována jako stav, kdy dochází ke vzniku teploty a/nebo jiných známek infekce v době poklesu počtu neutrofilů v periferní krvi pod $0,5 \times 10^9/l$ (nebo $1,0 \times 10^9/l$ s předpokladem dalšího poklesu). Teplotou se rozumí vzestup tělesné teploty na nejméně $38,3^\circ\text{C}$ (orální teplota); nebo teplota 38°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. $\text{Intenzita dávky} = \text{mg}/\text{m}^2/\text{týden}$, relativní intenzita (%) je poměr mezi dosaženou (skutečnou) intenzitou dávky a plánovanou intenzitou dávky.

32.2.1 Použití G-CSF v profylaxi a léčbě febrilní neutropenie

Profylaktické použití G-CSF je racionální pouze v případě protinádorové léčby s kurativním záměrem nebo paliativní léčby prokazatelně prodlužující celkové přežití pacientů nebo dobu do progresu onemocnění. I v případě použití G-CSF k profylaxi FN by nemělo být opomenuto realizovat režimová opatření vedoucí ke snížení rizika výskytu infekce v době neutropenie, včetně sanace infekčních fokusů.

32.2.2 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.

Vznik konkurenčního prostředí na trhu s G-CSF, který nastal v souvislosti s příchodem G-CSF v podobě tzv. biosimilars (podobných biologických přípravků), vede k významné redukci finančních nákladů na tuto podpůrnou léčbu.

Rizikové faktory vzniku febrilní neutropenie:

Febrilní neutropenie vzniká nejčastěji (až 74 % epizod) v průběhu prvních dvou sérií chemoterapie. Rozhodnutí o zahájení primární profylaxe FN G-CSF je možné stanovit na základě algoritmu, který obsahuje schéma č. 1. Jako první krok zhodnotíme rizikové faktory spjaté s plánovanou léčbou (myelotoxický potenciál a incidence febrilní neutropenie spojená s uvedeným režimem), následně rizikové faktory související se stavem pacienta.

Obecně platí, že primární profylaxe FN pomocí G-CSF je doporučena pro pacienty mající zvýšené riziko vzniku FN, případně i riziko komplikací jejího průběhu, u kterých je plánována léčba s vysokou incidencí FN a/nebo neutropenie G4. Jedná se například o dávkově denzní režimy, nebo i „standardní“ režimy s incidencí FN $\geq 20\%$ (nebo neutropenie G4 $\geq 70\%$ – režimy, kde není známo riziko FN). Naopak primární profylaxe FN pomocí G-CSF se nedoporučuje u nerizikových pacientů nebo při aplikaci chemoterapie s nízkým výskytem FN. Odkaz na podrobný seznam chemoterapeutických režimů s údaji o incidenci FN a neutropenie G3 a G4 naleznete na konci této kapitoly v seznamu literatury. Při rozhodování o zahájení primární profylaxe FN je nezbytné hodnotit všechny rizikové faktory. S ohledem na cíl a možnosti onkologické léčby je racionálním řešením využít v primární profylaxi neutropenie u paliativní léčby, zejména klade-li si za cíl pouze zmírnit symptomy nemoci, i jiné prostředky, např. redukci dávky chemoterapie nebo její odklad, použití jiného chemoterapeutického režimu s ekvivalentní protinádorovou účinností, ale s nižším rizikem vzniku FN.

Rizikové faktory vzniku febrilní neutropenie:

a) související s protinádorovou léčbou:

- myelotoxické chemoterapeutické režimy vedoucí k nadiru neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$ a k délce trvání neutropenie G4 > 5 dní (pravděpodobnost vzniku teploty stoupá o přibližně 10 % s každým dnem, kdy je hodnota neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$),
- předpokládaný pokles neutrofilů $< 0,1 \times 10^9/l$,
- samostatným rizikovým faktorem je nadir neutrofilů $< 0,25 \times 10^9/l$ a lymfocytů $< 0,7 \times 10^9/l$,
- konkomitantní radioterapie,
- závažné poškození slizničních a kožních bariér (G3 a G4 toxicita).

b) související se stavem pacienta:

- přítomnost dvou a více závažných komorbidit (CHOPN, diabetes mellitus, srdeční selhávání nebo hemodynamicky nestabilní pacient (hypotenze, arytmie), špatný nutriční stav, přítomnost anemického syndromu, nízký PS – performance status, nedostatečné renální funkce (GFR < 30 ml/s), infiltrace kostní dřeně nebo předchozí radioterapie na rozsáhlou část osového skeletu, primární imunodefekt),
- věk ≥ 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.

32.2.3 Sekundární profylaxe febrilní neutropenie

Proběhlá epizoda FN je samostatným rizikovým faktorem k výskytu dalších epizod FN v průběhu dané chemoterapie. S novou epizodou FN se zvyšuje i pravděpodobnost vzniku komplikací jejího průběhu, včetně dalšího prodloužení intervalů mezi jednotlivými aplikacemi chemoterapie a/nebo redukce intenzity dávky chemoterapie. Obecně platí doporučení použít G-CSF k sekundární profylaxi FN v případě kurativní léčby nebo paliativní léčby prokazatelně prodlužující celkové přežití pacientů nebo dobu do progresu onemocnění. U paliativní léčby by mělo použití G-CSF předcházet komplexním zvážení situace, kdy bereme v úvahu dobu do restituce myelopoézy, komorbiditu pacienta, možnosti další protinádorové léčby, včetně zodpovězení si otázky, zda lze od redukce dávky hematotoxického cytostatika reálně očekávat zkrácení délky trvání a závažnosti neutropenie. S ohledem na cíl a možnosti onkologické léčby je racionálním alternativním řešením

využít v sekundární profylaxi FN u paliativní léčby redukcí dávky chemoterapie nebo její změnu za režim s nižší myelotoxicitou. Toto řešení je primárně voleno u paliativní chemoterapie, která si klade za cíl pouze zmírnit symptomy nemoci.

32.2.4 Léčba febrilní neutropenie

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

Jedná se o nemocné s:

1) FN komplikovanou:

- multiorgánovým selháváním při septickém syndromu,
- kardiopulmonálním selháváním,
- generalizovanou mykotickou infekcí,
- zánětlivým plicním infiltrátem.

2) rizikovými faktory morbidit a mortality FN (v době vzniku/v průběhu FN):

a) související s protinádorovou léčbou:

- protražovaná (≥ 10 dnů) neutropenie $< 0,5 \times 10^9/l$,
- pokles neutrofilů $< 0,1 \times 10^9/l$,
- pokles CD4+ lymfocytů $\leq 0,2 \times 10^9/l$.

b) související se stavem pacienta:

- přítomnost dvou a více závažných komorbidit (CHOPN, diabetes mellitus, špatný nutriční stav, přítomnost anemického syndromu, nízký PS – performance status, primární imunodefekt, zmatenost),
- věk ≥ 65 let,
- vznik FN v průběhu hospitalizace,
- přítomnost otevřené rány, dočasných katetrů a/nebo akutní infekce,
- závažné poškození slizničních bariér (toxicity G3 a G4),
- nedostatečná compliance,
- renální selhání,
- hemodynamická nestabilita (hypotenze, arytmie),
- krvácení, DIC.

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.

32.2.5 Použití G-CSF v primární a sekundární profylaxi snížení relativní intenzity dávky aplikované chemoterapie (RDI)

Použití G-CSF v primární i sekundární profylaxi redukce RDI je racionální v případě protinádorové léčby s kurativním záměrem, a to pouze u těch diagnóz a/nebo chemoterapeutických režimů, kde již byla prokázána závislost mezi výsledkem léčby (délkou OS – celkové přežití, DFS – čas do progresu choroby) a dodržením plánované RDI (včetně dávkově-denzních režimů). Za účelem hodnocení intenzity dávky chemoterapie byl vytvořen projekt DIOS, který je dostupný na internetové adrese: <http://dios.registry.cz>. Projekt DIOS nabízí mimo jiné i možnost správně spočítat RDI.

32.2.6 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®, Biograftim®, Grastofil®, Nivestim®, Ratiograftim®, Tevagraftim®, Zarzio®) prokázána stejná biologická účinn-

nost a zaměnitelnost s originálním přípravkem. Filgrastim (originální přípravek Neupogen®) a biosimilars G-CSF: 0,5 MIU (5 µg)/kg/den. Z důvodů růstové stimulace myeloidních buněk by první dávka filgrastimu neměla být podána v rozmezí 24 hodin před a 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. Filgrastim může být podáván denně, upřednostňována je aplikace podkožní injekcí. Denní podávání filgrastimu by mělo pokračovat až do doby, než byla překonána nejnižší očekávaná hranice množství (nadir) neutrofilů a než se jejich počet vrátil zpět do normálního rozmezí. Pegfilgrastim (Neulasta®), lipegfilgrastim (Lonquex®): 6 mg/cyklus chemoterapie. U osob s hmotností 45 kg a vyšší je doporučena jednorázová podkožní aplikace pegylovaných filgrastimů 6 mg na jeden cyklus chemoterapie. Pegylovaný filgrastim by neměl být podán dříve než za 24 hodin po cytotoxické chemoterapii a zároveň ne později než 14 před zahájením dalšího cyklu léčby. Jeho použití je tak vhodnější u chemoterapie s 3týdenními cykly.

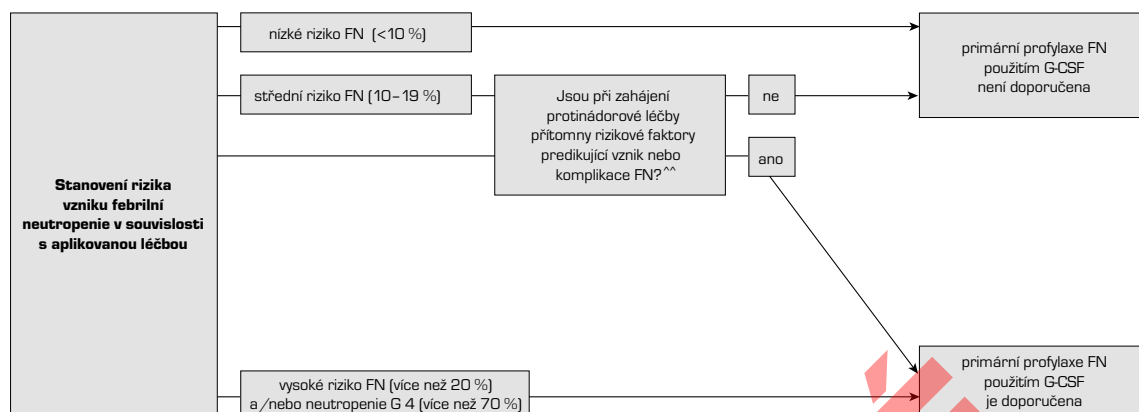
31.2.7 Nežádoucí účinky a kontraindikace použití G-CSF

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. Tomáška M, Burgetová D, Ráčil Z, Adam Z. Léčba infekcí u pacientů s maligními chorobami. In: Adam Z, et al. *Obecná onkologie a podpůrná léčba*, Grada 2003, pp 437-497.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Myeloid Growth Factors, V. 2. 2022.
6. Doporučený postup léčby febrilní neutropenie v Masarykově onkologickém ústavu v Brně. <http://www.mou.cz/file.html?id=103>.
7. 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.
8. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and Subsequent Cycle Use of Pegfilgrastim Prevents Febrile Neutropenia in Patients With Breast Cancer: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. *J Clin Oncol* 2005;23:1178-1184.
9. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2011 Sep 23;11:404.

DOPORUČENÍ PRO PRIMÁRNÍ PROFYLAXI FEBRILNÍ NEUTROPENIE RŮSTOVÝMI FAKTORY MYELOPOÉZY (G-CSF)



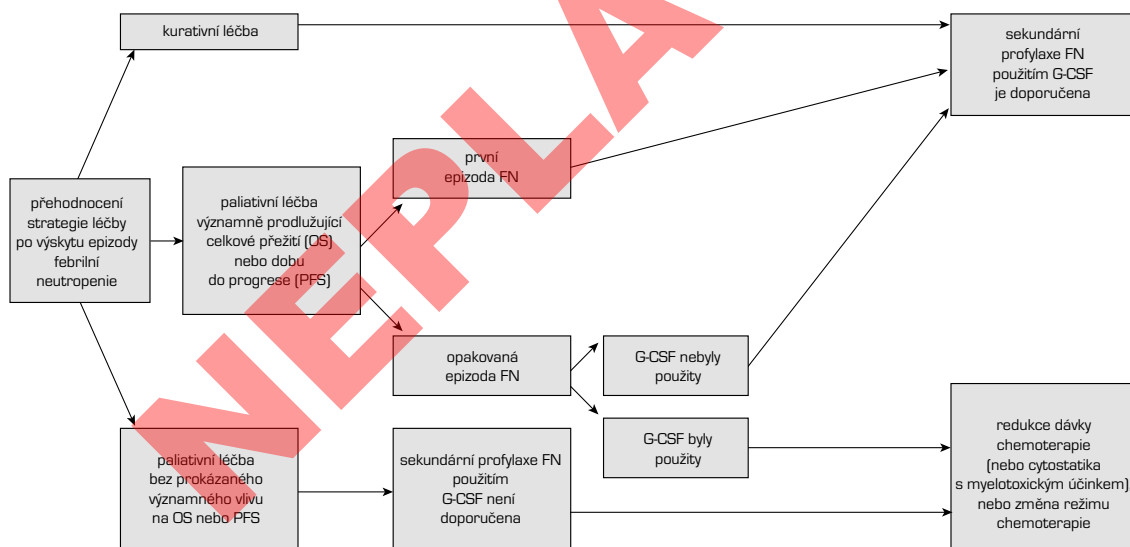
POZNÁMKY:

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

DOPORUČENÍ PRO SEKUNDÁRNÍ PROFYLAXI FEBRILNÍ NEUTROPENIE RŮSTOVÝMI FAKTORY MYELOPOÉZY (G-CSF)

CÍL PROTINÁDOROVÉ LÉČBY

DOPORUČENÍ PRO SEKUNDÁRNÍ PROFYLAXI FN



Vybrané klinické studie

autor	design	schéma	pacientská populace	n	režim	riziko FN	primární cíl	Incidence FN G-CSF vs. placebo všechny cykly	1. cyklus	p-value/RR všechny cykly	1. cyklus
Crawford	multicentrická, randomi- zovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie f.III	filgrastim d.4-17 vs. placebo; podání 24 h po CT	SCLC limited nebo extensi- ve disease, PS 0-2	211	CDE: cyklofosfamid 1000 mg/m ² - d. 1, doxorubicin 50 mg/m ² -d. 1, etoposid 120 mg/m ² d. 1-3	≥ 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; filgrastim 230 µg/m ²	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 6mg d. 2	karcinom prsu: st. IV 62 % pac., PS 0-2	928	docetaxel 100 mg/m ² Q3W	10-20 %	incidence FN	1 vs. 17 %		p<0,001	
Timmer-Bonte	multicentrická, randomizovaná studie f.III	G-CSF+ATB vs. ATB-G-CSF 300 µg/d (<75kg) nebo 480 µg/d (>75kg) d. 4-13	SCLC: limitované n. extenzivní onemocnění, PS 0-3	175	CDE	29-53 %	incidence FN v cyklu 1	18 vs. 32 %	10 vs. 24 %	RR=0,57	RR=0,47; p=0,01
Gatzemeier	multicentrická randomizovaná studie f.III	lenograstim vs. placebo; lenograstim 150 µg/d; d. 4-13	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 5 µg/kg/d; d. 6-13	NHL: intermediární nebo pokročilé stádium, PS 2-4	162	ACVB: doxorubicin 75 mg/m ² d.1, cyklofosfamid 1200 mg/m ² d. 2, vindesin 2 mg/m ² d. 1 a 5, bleomycin 10mg d. 1 a 5	82,50 %	incidence neutropenie a infekcí				
Fossá	prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná studie f.III	filgrastim vs. bez G-CSF; filgrastim 5 µg/kg/d; d. 3-9 nebo 6-19	nádory ze zárodečných buněk, stádium 4	259	BEP/EP-BOP/VIP-B	10-46 %	dávková intenzita, toxická	20 vs. 30 %			
Martin	multicentrická, orevřená, kontrolovaná studie, metaanalýza	G-CSF vs. bez G-CSF (ATB); lenograstim 263 µg/d nebo filgrastim 300 µg/d d.4-10	karcinom prsu T1-3, PS 0-1	1059	adjuvantní TAC: TAC: doceaxel 75 mg/m ² doxorubicin 50 mg/m ² cyklofosfamid 500 mg/m ²	>20 %	toxická 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/VP-B	0-63 %	incidence FN, infekcí/mortalita z důvodu infekce, bolest kostí	32 vs. 51 %; OR=0,38; RR=0,63		p=0,001	
Hackshaw	6RKS a 1KS (nerandomizovaná), metaanalýza	G-CSF vs. bez G-CSF; G-CSF 5 µg/kg/d nebo 230 µg/m ² nebo GM-CSF2 5,6 µg/kg/d	NHL pokročilé stádium	779	VAPEC-B, COP-BLAM, ESAP, m-BEOD, 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	

Vybrané klinické studie – pokračování

autor	design	schéma	pacientská populace	n	režim	riziko FN	primární cíl	incidence FN G-CSF vs. placebo	všechny cykly	1. cyklus	všechny cykly	p-value/RR
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+paikltaxel n. etoposid n. docetaxel; a cyklofosfamid+doxorubicin; docetaxel; 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/m ² + cyclofosfamid 600 mg/m ² d. 1 ± filgrastim; a 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

Vysvětlivky: pegF – pegfilgrastim, CT – chemoterapie, NHL – non Hodgkinův lymfom, ST – solidní nádory, PPP – primární profylaxe pegfilgrastimem, CDE – cyklofosfamid, doxorubicin, etoposid, RKS – randomizovaná kontrolovaná studie

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 neutropenia induced 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, Gatzemeier U, Lebeau B, Depierre A, Johnson P, Decoster G, Tomita D et al (1993) Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 29A:319–324.

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;20:2727–31.

5. Gatzemeier U, Kleisbauer JF, 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, Haloun C, Lepage E, et al. Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Leuk Lymphoma* 1997;25:289–300.

7. Fossà S, Kaye SB, Mead GM, et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. *J Clin Oncol* 1998;16:716–24.

8. Martin M, Lluch A, Seguí 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, Acusa 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 granulocyte colony 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, Djubogovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Ann Med* 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;90:302–5.

12. Sung L, Nathan PC, Allibhai 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* 2003;23:6908–18.

33. FARMAKOTERAPIE NÁDOROVÉ BOLESTI

Úvod

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

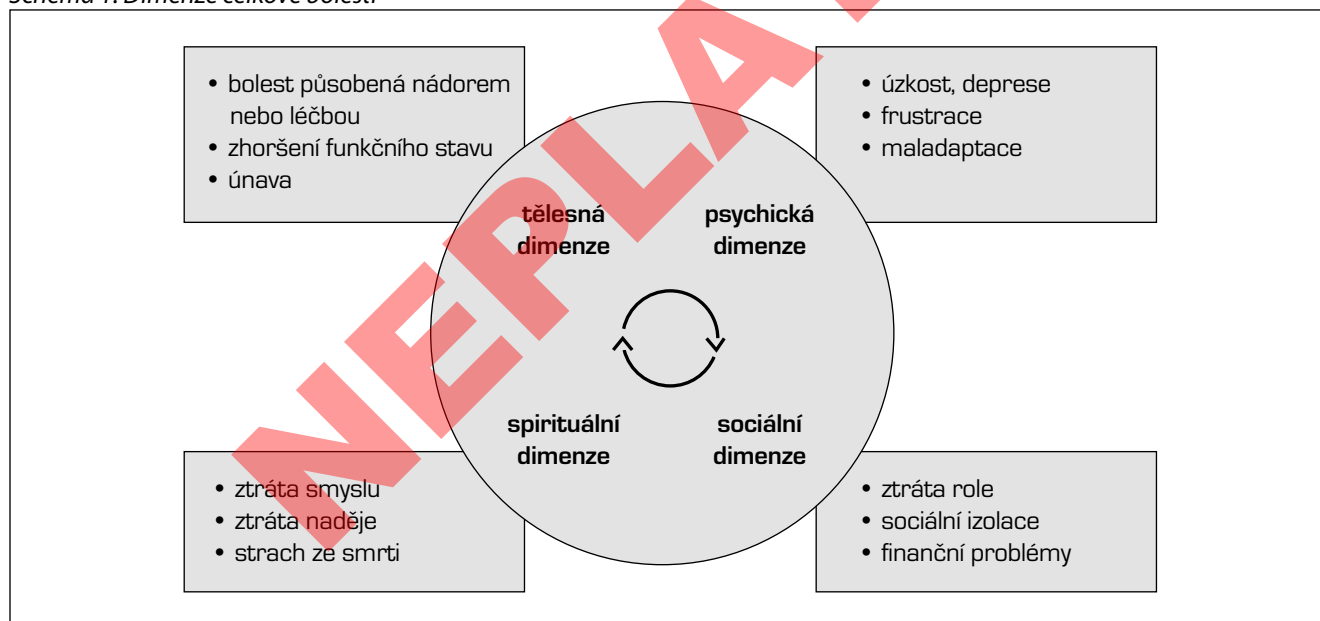
Hodnocení bolesti

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

- příčina bolesti (je bolest vyvolána nádorem, protinádorovou léčbou, nemá souvislost s nádorem?),
- typ bolesti: somatická, viscerální, neuropatická, smíšená,
- časový průběh bolesti: trvalá stabilní, trvalá s kolísavou intenzitou, intermitentní,
- intenzita bolesti,
- vliv úzkosti, deprese nebo deliria na vnímání a způsob vyjádření bolesti.

Bolest onkologických pacientů má většinou charakter tzv. celkové bolesti (total pain), při které se vzájemně významně ovlivňují somatické aspekty bolesti (nocicepce) s aspekty psychologickými, spirituálními a sociálními. Komplexní léčba bolesti znamená intervenci ve všech uvedených dimenzích a velmi často vyžaduje spolupráci multiprofesního paliativního týmu.

Schéma 1: Dimenze celkové bolesti

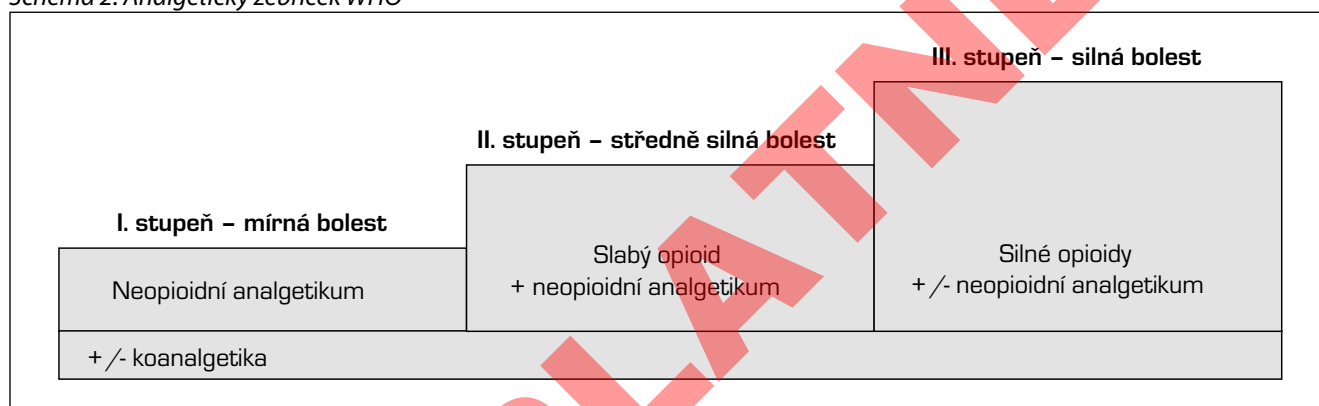


Základním pilířem léčby nádorové bolesti je farmakoterapie

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.2).
3. V léčbě neuropatické a smíšené bolesti zahajujeme léčbu podáváním koanalgetik pro léčbu neuropatické bolesti (anti-konvulziva, 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 2: Analgetický žebříček WHO



Analgetika I. stupně žebříčku WHO

- jsou indikována v monoterapii k léčbě mírné a středně silné nociceptní 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 nebo antipyretik 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	5× 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	U všech NSA je ve vyšším věku významné riziko nefrotoxicity a negativního vlivu na kardiální kompenzaci
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.

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

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

Tab. 2: Přehled slabých opioidů

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)
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 nedaří v přijatelně krátké době zmírnit slabšími analgetiky (tj. slabými opioidy a neopioidními analgetiky), a to bez ohledu na prognózu základního onemocnění,
- dávku postupně zvyšujeme („titrujeme“) podle analgetického účinku a míry nežádoucích účinků, rychlost zvyšování dávky závisí na intenzitě bolesti a farmakologických vlastnostech léku. Obvyklé počáteční dávky u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni silnými opioidy, uvádí tabulka č. 3. Pokud při dané dávce není bolest dostatečně tlumena, zvýšíme dávku o 30–50%,
- k počátečnímu nalezení účinné dávky jsou výhodnější lékové formy s rychlým uvolňováním, při použití lékových forem s pomalým uvolňováním je třeba k posouzení účinnosti dané dávky a rozhodnutí o případném zvýšení vyčkat dosažení vyrovnané plazmatické hladiny (u retardovaného morfinu, hydromorfonu a oxycodonu 3 dny, u transdermálního fenta-nylu 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 případech 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 vhodné zkusit jiný opioid (tzv. „rotace opioidů“),
- při stanovení dávky nového opioidu vycházíme z tzv. ekvianalgetické dávky (dávky se stejným analgetickým účinkem) – viz tabulka č. 4. Přepočet má orientační hodnotu a je nutno brát v úvahu individuální charakteristiky pacienta (např. věk, přidružená onemocnění, orgánové dysfunkce atd.). Podle toho je vhodné vypočtenou dávku ještě přizpůsobit. Vypočítanou dávku obvykle na začátku redukuje o 30–50%.

Tab. 3: Přehled silných opioidů

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Trvání účinku	Obvyklá 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.	3–5 h	12 h	30 mg à 12 h	Není stanovena	
Fentanyl TTS	náplast	8–12 h	72 h	25 µg/h	Není stanovena	
Fentanyl citrát k transukózní aplikaci	Tablety k bukalní a sublingvální aplikaci, bukalní film	5–15 min	3–4 h	Individuální: 50–800 µg (viz poznámka)	viz poznámka	Nejvyšší jednotlivá dávka pro léčbu epizody průlomové bolesti: tablety k bukalní a sublingvální aplikaci a bukalní 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
Oxycodon s rychlým uvolňováním	p.o.	30–45 min	3–6 h	5–20 mg	Není stanovena	Lék je určen k řešení epizodické/průlomové bolesti a k titraci dávky
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	
Metadon	p.o.	30–60 min	8–12 h	1–2,5 mg à 8 h	Není stanovena	Metadon je nejčastěji užíván v rámci tzv. rotace opioidů (jako opioid 2. volby při intoleranci původního opioidu) nebo současně s jiným silným opioidem („duální“ opioidní)
Tapentadol s řízeným uvolňováním	p.o.	3–6 h	12 h	50 mg à 12 h	400 mg/d	

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

Pethidin
Piritramid
Sufentanil
Remifentanil

Tab. 4: Ekvianalgetické dávky opioidů

Tabulka porovnává ekvianalgetické denní dávky opioidů. Celkovou denní dávku je třeba přepočítat na jednotlivou dávku s ohledem na lékovou formu a její poločas účinku. (např. 60 mg morfinu/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
Metadon ²	5	10	10	15	20	20	20	25	40
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.

²⁾ U metadonu neplatí při kalkulaci ekvianalgetické dávky lineární závislost. S narůstající dávkou jiného opioidu roste relativní analgetická potence (převodní poměr) metadonu vůči danému opioidu.

Léčba průlomové bolesti

Jako průlomovou bolest (PB) označujeme krátkodobé epizody silné bolesti u pacientů, kteří se léčí pro chronickou bolest a ta je většinu dne dobře zmírněna zavedenou analgetickou medikací. PB 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. Je indikované zejména v případě epizod PB, které trvají méně než 10 minut a také tam, kde má pacient více než 3 epizody PB denně.
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. nebo kapky) 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: tablety k sublingvální aplikaci nebo bukalní aplikaci nebo bukalní film. Volba preparátu záleží na rozhodnutí lékaře, celkovém klinickém kontextu a individuálních preferencích pacienta. Účinná dávka TMF se musí stanovit individuálně, neboť není v korelaci s celkovou denní dávkou opioidů.

Pomocná analgetika (koanalgetika)

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

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

Kostní nádorová bolest

Jedná se obvykle o převážně nocicepční somatickou bolest. Někdy je přítomná neuropatická složka. Při léčbě užíváme kombinaci opioidních a neopiodních analgetik. Při vyjádřené neuropatické složce přidáváme antikonvulziva nebo antidepresiva (viz tab. č. 5). Analgetický efekt bisfosfonátů a denosumabu (viz tabulka č. 5) byl prokázán u kostního postižení při nádoru prsu, prostaty, plic, ledvin a mnohočetného myelomu. U pacientů s bolestmi při rozsáhlém metastatickém postižení skeletu bývají analgeticky účinné kortikoidy (např. prednison 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 pánni) 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, interkostobrachální neuralgie po mastektomii) zahajujeme léčbu antikonvulzivou a/nebo antidepresivou 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 duální antidepresivum duloxetin, méně pro pregabalin, gabapentin a tricyklická antidepresiva.

Bolest při nitrolební hypertenzi

Farmakologická léčba spočívá v antiedémové 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
Kostní nádorová bolest	Zoledronát	4 mg/1× za 3 měsíce i.v.
	Denosumab	120mg/4 týdny sc.
Viscerální bolesti	Butylscopolamin	60–120

Konopí pro léčebné účely (KLP)

Přes poměrně velkou popularitu konopí ve veřejném prostoru a očekáváním, která s ním pacienti spojují, je formální evidence o jeho léčebné účinnosti poměrně nízká. Příčinou jsou významné metodologické nedostatky většiny dosud provedených studií

- U onkologických pacientů lze užití konopí zvážit v léčbě neuropatické bolesti a dále u obtížně léčebně ovlivnitelných kombinací symptomů („clustrů“) jako např. bolest–úzkost–nespavost. Přidání konopí ke standardní farmakoterapii (opioidní i neopioidní analgetika) někdy umožní snížení dávek analgetik nebo benzodiazepinů a vede k celkově lepší úlevě od symptomů, snížení nežádoucích účinků a zlepšení celkové kvality života.
- V současné době neexistují „standardní“ indikace ani dávkování konopí nebo konopných přípravků. Není také známo, jaký poměr THC a CBD je optimální pro jednotlivé klinické situace a stavy. Studie naznačují, že hlavním účinnou složkou v léčbě bolesti je THC. Tam, kde se snažíme modulovat úzkost a depresi, je vhodné pracovat s konopím s vyšším obsahem CBD. Vyšší obsah CBD také může zmírnit některé nepříjemné psychotropní účinky THC (excitace, nespavost, tachykardie) při zachování jeho žádoucích účinků. Někteří autoři proto doporučují především u starších a křehkých pacientů zahajovat léčbu konopím s vyrovnaným poměrem THC:CBD (1:1)
- V ČR jsou v roce 2024 dostupné druhy konopí s obsahem THC v rozmezí 1–25 % a CBD v rozmezí <1 % –21 % a to ve formě sušené rostliny nebo suchých a olejových extraktů. Extrakty lze využít k přípravě dalších lékových forem (kapky, tobolky, masti, čípky)
- Maximální množství konopí, které lze předepsat na 1 měsíc, činí 180 g; na úhradu zdravotní pojišťovnou dávka 30 g, dávka 31–180 g musí být schválena revizním lékařem. Při použití extraktu je přepočítávací koeficient 7:1, tedy ze 7 g sušené rostliny lze připravit 1 g extraktu. Maximální hrazená dávka extraktu na 1 měsíc je stanovena na 4,28 g.

Dávkování

Užití léčebného konopí má vždy charakter individuálního léčebného pokusu. Vhodná dávka je individuální. Je charakterizována úlevou od bolesti nebo dalších obtíží a to bez nepříjemných vedlejších účinků (obluzenost, sedace, tachykardie...). Obecně při titraci dávky konopí platí zásada „start low and go slow“ (začni nízkými dávkami a dávku zvyšuj velmi pomalu).

Inhalační podání (vaporizace)

- Pacient si připraví do spaceru vaporizéru dávku z 0,25–0,5 g sušeného konopí. Poté provede 1 nádech (3 sekundy nádech – 5 vteřin zadržet – pomalý výdech) a vyčká. Pokud se žádoucí účinek nedostaví, lze po 15 minutách nádech zopakovat (a to několikrát až do nástupu požadovaného efektu). Tuto titraci dávky je třeba provést vždy na začátku léčby tak, abychom našli individuální účinnou léčebnou dávku (např. 2–3 vdechy ze spaceru).

- V případě potřeby lze také zvýšit dávku konopí, kterou vaporizujeme. Ve fázi titrace by měl být pacient v pravidelném kontaktu s ošetřujícím lékařem, který by ho procesem hledání účinné a bezpečné dávky vedl.
- Většina pacientů má při inhalačním podání konopí spotřebu v rozmezí 0,5–3 g sušené rostliny denně.

Perorální podání

- Při použití kapslí s tepelně dekarboxylovaným konopím obvykle začínáme dávkou 62,5 mg (při obsahu THC 18 % to odpovídá přibližně 10 mg delta-9-THC) v jedné denní dávce na noc hodinu před spaním. Někteří autoři doporučují začínat dávkou poloviční (tedy 5 mg delta-9-THC). Dávku pomalu zvyšujeme v závislosti na nástupu účinku a toleranci nežádoucích účinků o 1 tobolek týdně (0-0-1 → 0-0-2 → 1-0-2 → 1-1-2 atd.).
- U většiny pacientů dosáhneme dobré léčebné odpovědi denními dávkami v rozmezí 62,5–250 mg IVLP ze sušené rostliny. Při přípravě IVLP z konopných extraktů, jsou dávky v průměru 7× nižší.

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, některých antidepresiv a antipsychotik. Neexistuje specifická farmakologická intervence. Existují data z klinických studií fáze II. a III. o účinnosti psychostimulancia methylfenidát v dávce 20–30 mg/den v léčbě opioidy 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 možné přidat perorálního periferního antagonistu opioidních receptorů naloxegol nebo provést rotaci na kombinovaný preparát oxycodon+naloxon.

Neuroablativní výkony v léčbě maligní viscerální bolesti

V léčbě refrakterní viscerální bolesti v oblasti břicha a pánve lze využít neurolyzu některých nervových struktur hrudního a bederního sympatiu. Provádí se instilací koncentrovaného ethanolu do příslušných oblastí pod CT nebo skioskopickou kontrolou. V praxi se nejčastěji využívá chemická neurolyza následujících nervových plexů:

Plexus coeliacus

Indikace: bolest vycházející z orgánů epigastria a horního retroperitonea (pankreas, žlučník, játra, žaludek).

Nervové struktury mohou být přerušeny na úrovni vlastních ganglií (obvykle chemická neurolyza koncentrovaným alkoholem pod CT kontrolou) nebo na úrovni splanchnických nervů (obvykle peroperačně). Jedná se o nejčastěji využívaný typ neurolytické blokády v onkologii. Významného zmírnění bolesti je při správném technickém provedení dosaženo u 60–80 % pacientů. Účinek trvá několik týdnů až měsíců.

Horní hypogastrický plexus

Indikace: bolest v oblasti hypogastria a pánve při nádorovém postižení sigmoidea, rekta, uterusu a fundu vaginy, močového měchýře, prostaty a ovaria.

Neurolyza horního hypogastrického plexu by měla být zvážena také u pacientů s pánevní bolestí v důsledku poradiačních změn a dále při prorůstání kolorektálních a gynekologických nádorů do pánevních plexů.

Ganglion impar (ganglion Waltheri)

Indikace: bolest v oblasti pánevního dna, v oblasti anorektální a perineální

Účinnost může být menší při prorůstání nádoru do presakrálních plexů, které je někdy třeba blokovat současně, popř. zvolit typ blokády, která by postihla obě nervové struktury (epidurální nebo intratekální). U bolestí v této lokalizaci bývá někdy s úspěchem prováděna intratekální (sedlová) neurolytická blokáda.

Předpoklady úspěšné léčby onkologické bolesti

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

Literatura:

1. Metodické pokyny pro farmakoterapii chronické bolesti, Bolest, Tgis. Supplementum 1/2022.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Practice guidelines in oncology. Adult cancer pain, version 2.2023. www.nccn.org.
3. Gulati A., Puttanniah V. et al (eds). Essentials in interventional cancer pain management. Springer, 2019, 530 s. ISBN 978-3-319-99682-0

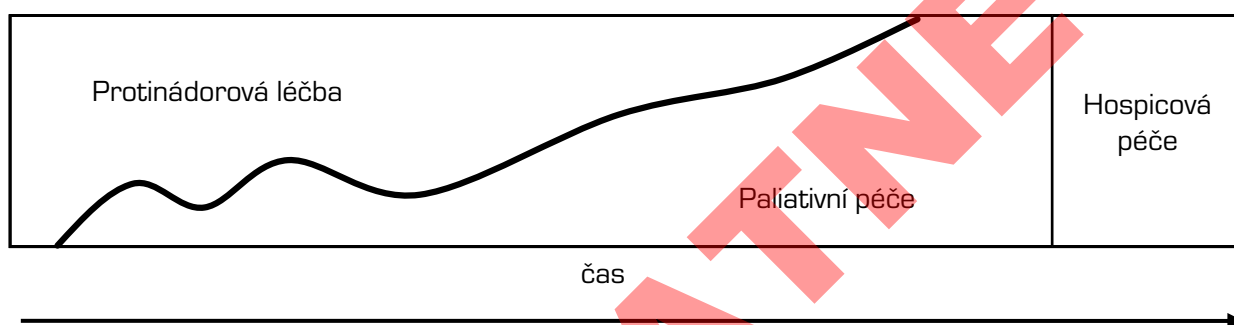
34. PALIATIVNÍ PÉČE

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 protinádorové 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 nekurativní protinádorové léčby a paliativní péče v managementu pacientů s pokročilým onemocněním znázorňuje schéma č. 1.

Schéma č. 1: Vzájemný vztah protinádorové léčby a paliativní a hospicové péče



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 (paliatrem) a multiprofesním týmem (sestra, sociální pracovník, psychoterapeut, kaplan). Specializovaná paliativní péče může mít 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 jednorázovou konzultaci 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 ji pacient odmítl. Komplexní onkologická centra (KOC) by měla pacientům zajistit dostupnost specializované paliativní péče v rámci KOC a rozvíjet spolupráci s ostatními poskytovateli obecné a specializované paliativní 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. předpokládaná prognóza přežití ≤ 1 rok,
7. specifické skupiny pacientů – mladí do 50 let a senioři nad 80 let.

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 $\leq 50\%$,
- mozkové a meningeální metastázy,
- recidivující hyperkalcémie,
- recidivující delirantní stavy,
- syndrom maligní střevní obstrukce,
- syndrom míšní komprese,
- progredující kachexie, pokles albuminu (25 g/l) a celkové bílkoviny,
- recidivující maligní výpotky (ascites, fluidothorax).

Cíle onkologické péče u pacientů s limitovanou prognózou

- **Stav pacienta s předpokládanou prognózou kratší než 12 měsíců je třeba považovat za specifický klinický kontext, který je obecně označován jako závěr života (end of life).** 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. Významným cílem se stává udržení dobré kvality života.
- 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. Z hlediska prognózy přežití je užitečné pracovat se třemi kategoriemi: předpokládaná prognóza v řádu let, měsíců, týdnů, dnů. .
- 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 vhodné 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 např.:
 - úzkosti, deprese, poruch spánku a deliria a aktivně je léčit 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 duchovní dimenze pracovat.

Plán paliativní péče

U pacientů s ukončenou protinádorovou léčbou (v režimu symptomatické paliativní péče) je třeba společně s pacientem a jeho blízkými nově pojmenovat cíle péče a tomu odpovídající plán péče. Plán musí vycházet z hodnot a preferencí pacienta a současně zohledňovat reálné dosažitelné možnosti a cíle. Plán péče by měl řešit následující oblasti:

- Řešení aktuálních symptomů a klinických potíží .
- Učení, kdo bude pacienta nadále pravidelně sledovat (např. zda ošetřující onkolog, praktický lékař nebo ambulance paliativní medicíny).
- Jednoznačné určení, na koho se může pacient obracet v případě akutních obtíží a zhoršení stavu.
- Aktuální organizační zajištění péče (možnosti a limity pacientovy rodiny, využití externích služeb: pečovatelská služba,

domácí péče, odlehčovací služby) a zajištění v případě budoucího zhoršení stavu.

- Plán zapojení domácí nebo lůžkové hospicové péče v závěru života
- Možnosti sociální podpory -např. příspěvek na péči, dlouhodobé ošetrovné, možnost zapůjčení pomůcek
- Plán využití život prodlužujících léčebných postupů v závěru života, které pro pacienty obvykle nejsou prospěšné (např. KPR, intubace, umělá plicní ventilace, příklad do intenzivní péče, hemodialýza atd.) Preference ohledně nezačínání nebo odstoupení od těchto léčebných modalit je s pacienty vhodné dokumentovat formou tzv. dříve vysloveného přání. Formulování cílů paliativní péče a plánu péče provádí obvykle multiprofesní tým paliativní péče. V případě jeho nedostupnosti jej tvoří ošetřující onkolog s ostatními podpůrnými profesemi (např. sociální zdravotník, psycholog)

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 a obtížného dýchání. Intenzita dušnosti nemusí korelovat s objektivními parametry ventilace ani pO₂ a pCO₂. Vyskytuje se u 40–70 % pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním.

Nejčastější příčiny

- Akutní: plicní embolie, infekce, levostranná kardiální dekompenzace, pneumothorax, úzkost.
- Chronické: obstrukce dýchacích cest nádorem, pleurální výpotek, redukce funkčního parenchymu plic (např. atelektáza, mnohočetné metastázy, karcinomatózní lymfangoitida), anémie, slabost a únava dýchacích svalů při pokročilé kachexii.

Terapie – obecné principy

- Hledat příčinu a kauzálně řešit (chemoterapie nebo/a radioterapie u senzitivních nádorů, zavedení bronchiálního stentu, ošetření laserem, léčba infekce, úprava medikace, punkce/drenáž výpotku, terapie LMWH).
- V případě námahové dušnosti je důležitou součástí edukace pacienta, jak využít životní potenciál i s výrazným tělesným omezením (prioritizace aktivit, přiměřená zátěž, zajištění vhodných pomůcek: např. koncentrátor kyslíku, invalidní vozík atd.).

Nefarmakologická léčba

- V případě hyposaturace O₂ lze aplikovat O₂ nosními brýlemi nebo maskou.

Farmakologická léčba

1. Opioidy

- Čistí agonisté 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:

- U pacientů, kteří dosud opioidy neužívají Morfin 2,5–5 mg s. c. nebo 5–10 mg p. o. 3–4 denně.
- U pacientů na chronické terapii opioidy pro bolest: navýšit denní dávku o 20–30 % nebo k zavedené dávce přidat morfin 10 mg p.o. 3–4x denně.

2. Benzodiazepiny

- Podáme k zmírnění úzkosti spojená s dušností (preparáty a dávkování viz Úzkost).
- U pacientů v terminální fázi s refrakterní dušností a úzkostí někdy přistupujeme k tzv. paliativní farmakologické sedaci: kontinuální infuzi midazolamu 20–100 mg/24 h s.c. nebo i.v. Dávku titrujeme do dosažení dechového komfortu. Problematika paliativní sedace a podmínky pro její bezpečné a legální provedení je uvedena v samostatném odstavci.

3. Kortikosteroidy

Podáváme tam, kde předpokládáme bronchokonstrikci, edém kolem nádoru nebo karcinomatosis lymfangoitidu. Obvyklé počáteční dávky jsou:

- Dexamethason 8–16 mg s.c./ i.v. nebo p.o.
- Methylprednisolon 40 mg i.v., 16–32 mg p.o.
- Prednison 20–40 mg p.o.

Podání kortikoidů by mělo mít vždy charakter časově ohraničeného terapeutického pokusu. 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

U pacientů s prokázanou CHOPN je třeba optimálně nastavit bronchodilatační léčbu. Standardem je užití LABA (long acting beta 2 agonists, např. formoterol, salmeterol) nebo LAMA (long acting muscarinic antagonists, např. aclidinium, glycopyrronium) nebo kombinovaná léčba LABA/LAMA. U pacientů s častými exacerbacemi a s fenotypovým překryvem s astma bronchiale (AB) jsou podávány inhalační kortikoidy.

U pacientů s anamnézou nikotinismu, s klinickým nálezem bronchospasmu (bez formálního průkazu CHOPN nebo AB) lze provést terapeutický pokus s krátkodobě působícími bronchodilancií

Beta 2 – sympatomimetika

- Salbutamol 100–200 µg inhalačně – možné opakovat
- Fenoterol 50–100 µg inhalačně 2–4× denně

Anticholinergika

- Ipratropiumbromid 20–40 µg inhalačně 2–4× denně

5. Methylxantiny

- Aminophyllin 240 mg i.v. 1–3× denně;
- Theophyllin 100–400 mg p.o. 2× denně

6. Mukolytika

Přítomné obtížné vykašlávání a/nebo poslechový nález svědčící pro přítomnost hlenu v dýchacích cestách

- Acetylcysteinum 200–400 mg p.o. 3× denně
- Erdostein 300 mg p.o. 2–3× denně
- Ambroxol 30 mg p.o. 3× denně, 15–22 mg inhalačně 2× denně

7. Diuretika

Je přítomná retence tekutin nebo kardiální selhávání

- Furosemid 20–120 mg i.v., nebo 20–125 mg 1–2× denně p.o. (nejlépe ráno)
- Furosemid inhalačně (20–40 mg/ během 10–15 minut nebulačním setem) prokázal významné snížení dušnosti a zlepšení objektivních ventilačních parametrů u pacientů s těžkou exacerbací CHOPN, astma bronchiale ale také u dušnosti pacientů v terminálních stádiích onkologických chorob

8. Anticholinergika

Chrčivé dýchání v terminální fázi

- Butylskopolamin (Buscopan) 20–40 mg s.c., i.v. 3–4× denně snižuje tvorbu bronchiální sekrece

3. Anorexia kachexie

Syndrom nádorové anorexie a kachexie (CACS) je komplexní syndrom charakterizovaný nechutenstvím a progresivní, nedobrovolnou ztrátou hmotnosti a zhoršením funkčního stavu. CACS zpravidla není odstranitelný pouze konvenční nutriční podporou. Nádorová anorexie a kachexie komplikuje protinádorovou léčbu, snižuje kvalitu života a celkové přežití. Přibližně 25–30 % onkologických pacientů umírá v souvislosti s kachexií, nikoliv na progresi nebo komplikace nádorového onemocnění. Incidence je nejvyšší u nádorů horní části gastrointestinálního traktu (jícen, žaludek, pankreas), nádorů v oblasti hlavy a krku a u karcinomu plic. Obecně je CACS přítomen u 70–90 % pacientů s pokročilými nádory.

Terapie

Nutriční podporu je třeba zasadit do kontextu celkového léčebného plánu. S pacientem a jeho blízkými je třeba na základě klinického stavu, předpokládané prognózy přežití a pacientových přání a preferencí pojmenovat cíle další léčby a péče. Indikaci dietních opatření, enterální a parenterální výživy je třeba posoudit právě s ohledem na cíle péče. Indikace jednotlivých forem nutriční podpory jsou zpracovány v kapitole 28. Snažíme se ovlivnit možné vyvolávající příčiny:

- Časný pocit sytosti – metoclopramid 10 mg 3× denně p.o.
- Xerostomie – dostatek tekutin, umělé sliny, magistraliter přípravky s pilokarpinem.
- Dysgeusie – anestetika do dutiny ústní (např. Procain gel, Lidocain sprej).
- Mucositida – antiseptické roztoky (např. Caphosol, Gelclair).
- Soor – antimykotika (flukonazol, itraconazol, magistraliter přípravky s nystatinem, clotrimazol).
- Deprese – , antidepressiva, 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 k ovlivnění chuti k jídlu

Kortikosteroidy: rychlý nástup účinku během 2–3 dní, efekt přetrvává 4–6 týdnů, poté obvykle klesá. Léčba anorexie má vždy charakter terapeutického pokusu. Pokud po nasazení níže uvedených dávek nedojde během 3–5 dnů ke klinicky významnému zlepšení, kortikoidy vysazujeme. Při dlouhodobém užití je doporučována deeskalace na nejnižší ještě účinnou dávku. Obvyklé počáteční dávky:

- Dexamethason 4–8 mg denně p.o.
- Prednison 20–40 mg denně.

Megestrolacetát: 500–800 mg (3–5 tbl. nebo 15–20 ml orální soluče) denně v ranních a dopoledních hodinách, vede ke zlepšení apetitu u 70 % nemocných, neprodlužuje ale přežití a zvyšuje riziko tromboembolických komplikací. Účinek na apetit je dlouhodobý. U pacientů s delší prognózou přežití (v řádu měsíců až let) by měl mít přednost před kortikoidy. Mirtazapin 7,5–30 mg večer p.o. (výhodný zejm. u pac. s poruchami spánku, nevolností, úzkostí).

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 sondaží enterální ani parenterální výživa nemají významný vliv na délku ani kvalitu života. Umírající pacient není schopen dodané živiny využít.
- Vhodné je podávání tekutin po lžičkách, pokud má pacient pocit žízně.
- Někdy lze zvážit bazální parenterální hydrataci (500–1000 ml fyziologického roztoku) podávaného i.v. nebo s.c. (hypodermoklýza).
- Péče o dutinu ústní čištění a svlažování má významný vliv na pocit celkového komfortu.

Nevolnost a zvracení

Nejčastější příčiny

- Gastrointestinální – střevní obstrukce, zpomalená evakuace žaludku, tenzní ascites.
- Metabolické – hyperkalcémie, renální selhání.
- Nitrolební hypertenze – metastatické poškození mozku.

- Toxicita léků – opioidy, antibiotika, antimykotika, NSAID, dioxin.
- Komplikace léčby – radioterapie, chemoterapie.
- Algický syndrom.
- Psychosomatické faktory – úzkost, strach.

Management – obecné principy

Hledat příčinu a kauzálně řešit.

Nefarmakologická terapie

- Vyhnout se intenzivním vůním a pachům.
- Jíst často a menší porce, poloha vsedě, volný oděv netěsnící na krku a břiše.
- Omezit tučná, smažená a kořeněná jídla.

Farmakologická terapie

viz tabulka č. 1.

Tabulka č. 1: Farmakologické léčba nevolnosti a zvracení

Příčina zvracení	Medikace	Obvyklá denní dávka
Nespecifické	metoclopramid haloperidol thiethylperazin olanazapin ondansetron	30-80 mg p.o./s.c./i.v. 0,5-1 mg p.o./ s.c. 6.5 mg p.o./s.c. 5-10 mg p.o. 8-16 mg p.o./s.l./i.v.
Hyperkalcémie	zoledronát	4 mg i.v. à 28 dní
Nitrolební hypertenze	dexamethason manitol 20%	8-24 mg i.v./p.o./s.c. 250 ml i.v.
Chemoterapie Radioterapie	Viz kapitola 28 Zásady prevence a léčby nevolnosti a zvracení po protinádorové léčbě	
Zpomalená evakuace žaludku	metoclopramid itoprid	40-120 mg p.o., 30-120 mg s.c. 150 mg p.o.
Iritace žaludku	omeprazol pantoprazol	20-40 mg p.o./ i.v. 40-80 mg p.o.
Psychosomatické faktory	alprazolam diazepam mirtazapin	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 butylscopolamin drotaverin metamizol ondansetron haloperidol nebo olanzapin (viz výše) dexametazon (viz výše)	40-120 mg p.o./s.c.. 20 mg 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 viz výše 8 mg s.l./i.v./ á 12 hodin

ZÁCPA

Zácpa je definována jako nepravidelné, obtížné a bolestivé vyprazdňování tuhé stolice. Často je spojena s pocitem plnosti, nadýmáním, nechutenstvím, diskomfortem v dutině břišní, v pánvi a konečníku. Je přítomna až u 50 % hospitalizovaných pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním.

Terapie

- Nejlepší léčbou je prevence.
- Režimová opatření (dostatek vlákniny ve stravě, dostatek tekutin, přiměřený pohyb).
- Revize pravidelné medikace. Zácpu mohou působit např. opioidy, setrony, beta blokátory, spasmolytika.

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.

- **Laktuloza** 10–20 ml 2–3× denně, CAVE flatulence nevolnost, křeče v břiše u 20 % pacientů.
- **MgSO₄** 1 polévková lžice (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 až 3 × denně.

Stimulační projímadla: Stimulují myenterickou pletěň ve střevě, aktivují peristaltiku.

- **List senny** Čaj s listu senny 1 šálek na noc
- **Bisakodyl** 5–10 mg p.o. , p.r. 1× denně večer.
- **Pikosulfát sodný** 5 mg p.o. 1× denně večer.

Změkčovačla stolice k rektální aplikaci

- **Glycerinový čípek**
- **HVLP Klysma salinické**

Specifické postupy v léčbě zácpy navozené opioidy

- Naloxegol – periferní antagonist opioidních receptorů, který neprostupuje přes hematoencefalickou bariéru. Doporučené dávkování: 1 tbl. à 25 mg denně.
- Rotace z původního opioidu na ekvivalenční dávku kombinovaného preparátu oxycodon a naloxon.

Léčba rezistentní zácpy

- Aplikace olivového oleje 10–15 cm do konečníku cestou katetru, ponechat několik hodin. Kombinace osmotických a stimulačních laxativ a rektálních projímadel. Pokud není efekt, je třeba zvážit podání rektálního nálevu.

Manuální vybavení stolice

- V případě obturace konečníku tuhou stolicí je někdy třeba provést manuální vybavení stolice.
- Procedura bývá pro pacienty velmi nepříjemná. Je proto vhodné provedení v analgosedaci (morfin 10 mg, midazolam 2–5 mg).

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 více faktorů.

Terapie

Řešení vyvolávajících faktorů musí odpovídat aktuálnímu stavu a prognóze pacienta.

- Zaměřujeme se na adekvátní léčbu bolesti, emočního distresu, deprese, výživy, anémie.
- Druhým krokem jsou specifické nefarmakologické a farmakologické intervence, podpora pacienta, aby šetřil s energií cestou prioritizace aktivit, střídáním aktivity a odpočinku, rozptýlení pomocí zálib a strukturovaných denních aktivit. Příznivý efekt prokázala pravidelná tělesná aktivita (procházky, rozcvičky, cvičení na rotopedu atd.) a to rovněž u pacientů s velmi pokročilým onemocněním.

Farmakoterapie zahrnuje antidepresiva a nízké dávky kortikoidů. Efekt kortikoidů (dexametazon 4–8 mg/den) je komplexní a je spojen se zlepšením příjmu potravy a zmírnění kachexie. Při delším užívání kortikoidů (≥ 1 měsíc) nabývají na významu jejich nežádoucí účinky (především slabost dolních končetin při steroidní myopatii). Několik studií prokázalo přínos psychostimulancií, především methylfenidátu (Ritalin) v dávce 10–30 mg denně na celkový pocit energie a výkonnosti.

Poruchy spánku

U pacientů s pokročilým onemocněním je etiologie poruch spánku většinou multifaktoriální. Nejdříve třeba individuálně stanovit, zda délka a kvalita spánku představují pro pacienta a jeho blízké problém, který je třeba řešit. 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 nepříznivě ovlivňován medikací (např. kortikoidy, hormonální léčba, kofein, teofylin) nebo syndromy z odnětí (např. hypnotika, benzodiazepiny, opioidy, alkohol, nikotin).

Nefarmakologická léčba

- Nefarmakologická léčba zahrnuje 3 základní přístupy – spánkovou hygienu, kontrolu stimulů a spánkovou restrikcí. Nezbytná je léčba všech rušivých nočních stimulů (např. bolest, dušnost, svědění). Spánková restrikce znamená snahu o minimalizaci pobytu na lůžku a spánku v denní době. Velmi významný efekt na nespavost prokázala pravidelná denní fyzická aktivita. Je však vždy nutné zohlednit aktuální možnosti pacienta.

Farmakoterapie

- U pacientů s prognózou týdnů až měsíců jsou nejčastěji používána nebenzodiazepinová hypnotika nebo benzodiazepiny. Užití sedativních antidepresiv (mirtazapin, amitriptylin) a antipsychotik (olanzapin, quetiapin, melperon) je vyhrazeno rezistentním stavům, dále v případě že je pacient potřebují ještě z jiného důvodu (deprese, bolest, delirium)

Psychické poruchy u pacientů s pokročilým onemocněním

Smutek, zklamání, strach a obavy jsou častými reakcemi pacientů s nevléčitelným nádorovým onemocněním. U části pacientů dochází k rozvoji poruchy adaptace, úzkosti a deprese. Základem úspěšné prevence a terapie psychických poruch je získání důvěry pacienta a otevřená a podpůrná komunikace.

Úzkost

Nefarmakologická léčba

- Je třeba pacientovi pomoci zmírnit 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 připravenosti jeho potíže řešit.
- Pro pacienta může být velmi přínosný kontakt s psychologem a pracovníkem spirituální péče (kaplan, pastorační asistent).
- V případě, že tyto strategie nevedou ke zlepšení, je vhodné intervenovat farmakologicky.

Farmakoterapie

- U pacientů s předpokládanou prognózou přežití v řádu měsíců jako první volbu antidepresiva ze skupiny SSRI. 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.).

Farmakoterapie

- Přehled možností farmakoterapie deprese je uveden v tabulce 4. Farmakoterapii deprese obvykle zahajuje onkolog. Odeslání k psychiatrovi je indikované 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 3.2 Přehled nejčastěji užívaných antidepresiv, anxiolytik a antipsychotik

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		
sertralin	25–50	100 mg 1× denně		
SNRI				
venlafaxin	75	150–225 mg 1× denně	Ovlivnění návalů	Tachykardie, suchost v ústech, retence moče
jiné				
mirtazapin	7,5	30–45 mg 1× denně večer	Zlepšení spánku, chůti k jídlu, nevolnosti, úzkosti	
trazodon	25	50–300 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				
Benzodiazepiny				
diazepam	5–10 mg	5–10 mg 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.	Zmírňuje neuropatickou bolest	
Nebenzodiazepinová anxiolytika				
buspiron	5–10 mg	10–20 mg 2–3× denně p.o.		
hydroxyzin	12,5–25 mg	12,5–25 mg 2–4× denně p.o.	Působí také proti svědění	
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, akatázie)

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, abus, 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, agitovaností, halucinacemi, bludy a zvýšenou bdělostí. Klinický obraz zahrnuje 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. 3) a farmakologickými postupy (viz tabulka č. 4). 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 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 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).
- Vyhnut se imobilizaci, podpora časně a časté mobilizace a její udržení/zlepšení (minimalizace zbytných katetrizací a vstupů, vyloučit zábrany a omezující prostředky).
- Kontrola a podpora správné funkce gastrointestinálního a močového traktu.
- Reorientace pacienta.
- Podpora pomůcek k orientaci pacienta (hodiny, televize) a příjemné prostředí.
- Podpora kognitivně stimulujících aktivit a pomůcek.
- Podpora rodiny a blízkých, vysvětlení důvodů, příznaků a povahy deliria.

Tabulka č. 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			

Péče o pacienta v terminálním stavu

Jako terminální stav (umírání) označujeme situaci, kdy dochází k nevratnému selhávání jedné nebo více funkčních soustav, které očekávatelně vyústí v úmrtí pacienta v časovém horizontu hodin až dnů. Skutečnost, že se pacient nachází v terminálním stavu 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 již pacient není schopen vyjádřit svou aktuální vůli ohledně rozsahu léčebné péče a má platné dříve vyslovené 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	<u>Metamizol</u> 1–2,5 g, i.v., 2–3× denně <u>Diclofenac</u> 50–75 mg, i.v./ i.m./ p.r. 2–3× denně <u>Morfin</u> 5–10 mg, à 4–6 h, i.v./ s.c., nebo formou kontinuální infuze 30 mg/24 h s.c. nebo i.v.	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	<u>Morfin</u> 2,5–5 mg, à 4–8 h, s.c./ i.v. nebo 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	<u>midazolam</u> 2,5 mg, i.v./ s.c., à 2 h nebo 20 mg/24 h kontinuálně s. c. nebo i. v. <u>diazepam</u> 5–10 mg, à 12 h, i.m./ i.v./ p.r. <u>alprazolam</u> 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	<u>midazolam</u> 2,5 mg, i.v., s.c./ à 2 h nebo 20 mg/24 h kontinuálně s. c. nebo i. v. <u>haloperidol</u> 0,5–1 mg p.o./ i.v./ s.c., lze opakovat po 30 min až je dosaženo efektu	Antipsychotika jsou indikována především u agitovaného deliria. Využíváme také jejich antiemetického účinku. Podrobněji viz kapitola Delirium.

Paliativní sedace u pacientů v terminálním stavu

Jako paliativní sedaci (PS) označujeme farmakologické utlumení pacienta s cílem zmírnit refrakterní diskomfort 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 nutnosti výrazného ovlivnění stavu vědomí.
- K zajištění PS používáme nejčastěji kontinuální podání midazolamu (10–200 mg/24h i.v./s.c.), někdy současně s morfinem (10–100 mg/24g i.v./s.c.), pokud je přítomna bolest nebo dušnost. V nemocničním prostředí pak lze užít také propofol. Při selhání midazolamu v domácím prostředí je možné použít phenobarbital (úvodní dávka 200 mg i.v., následována kontinuální infuzí 900–1600 mg/24 hodin s.c.). Tlumení pacienta samotnou eskalací dávky morfinu je klinicky a eticky nesprávné.
- S pacientem a jeho blízkými by měla být možnost paliativní farmakologické sedace otevřeně diskutována. Před jejím zahájením je potřeba kvalifikovaně zhodnotit, zda není diskomfort pacienta řešitelný jiným způsobem. Rozhovor o zahájení paliativní sedace je jednou z typických indikací pro konzilium specializované paliativní péče.

- PS by měla být využívána jako skutečně krajní možnost u pacientů, u kterých významný diskomfort přetrvává i přes komplexní paliativní péči. Je nezbytné, aby rozhodování o aplikaci PS na daném pracovišti probíhala vždy 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, Palliative Care, version 1.2022. www.nccn.org.
3. 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.
4. Sláma O., Kabelka L. (eds.) Paliativní medicína pro praxi. 3.přepřacované a rozšířené vyd. Praha: Galén, 2022. 320 s.

NEPLATNÉ

35. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU KOŽNÍCH ZMĚN V DŮSLEDKU TERAPIE INHIBITORY EGFR

Úvod

- Kožní změny v důsledku protinádorové léčby na podkladě blokady EGFR patří k nejčastějším nežádoucím účinkům. Objevují se většinou již během prvních týdnů léčby. Projevy tzv. kožní toxicity u inhibitorů EGFR zahrnují především akneiformní exantém papulopustulózního typu. Dále pak suchost kůže (xeróza), tvorbu fisur a ragád, paronychia, poruchy růstu vlasů, pruritus, pozánětlivé hyperpigmentace, teleangiektazie a slizniční změny. 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 **p**aronychia, **R**egulatory abnormalities of hair growth, **I**tching, **D**ryness caused by **E**pidermal growth factor inhibitors).
- U většiny pacientů s těmito kožními nežádoucími účinky není nutné do anti-EGFR léčby zasahovat a ke zvládnutí kožních změn stačí vhodná lokální, popřípadě celková léčba.
- U závažnějších nálezu 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 krémy pro obnovu a ochranu přirozené kožní bariéry (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 výskytu prvních kožních projevů (viz stadium 2).

Stupeň 2 (papuly a/nebo pustuly) – rozsah postižení mezi 10–30 % BSA – aplikace zevních léčiv 1–2× denně na postižené lokality vždy ve spolupráci s dermatologem:

- lékem volby je lokální metronidazol 2× denně (např. Rozex[®], Rosalox[®]), přípravek je vázán na odbornost dermatovenerologa,
- lokální antibiotika jsou indikována v případě impetiginizace (sekundární infekce) kůže (clindamycin roztok či gel, Aknemycin 2000 ung, kombinace erytromycinu a zinku – Zineryt lot.),
- topické kortikosteroidy lze zvážit krátkodobě na úvod léčby (Locoid crm., Elocorm 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)

- přerušování 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 (methylprednisolon v krátkém pulzu), dávku a dobu trvání přizpůsobit aktuálnímu klinickému obrazu.

B. Ekzém, suchá kůže

- mastné krémy, masti, koupelové oleje (široký sortiment je volně prodejný v lékárně, přednost mají přípravky bez parfemace a konzervačních látek) opakovaně několikrát denně např. Excipial U lipolotio, Linola Fett Olbat, relipidační mycí oleje a další
- mírně až středně účinné kortikosteroidy (např. Locoid mast, Elocorm) po dobu 1 týdne 1× denně na noc.

C. Fisury, ragády

- do ragád lokální antibiotika (např. Framykoin[®], Fucidin crm., 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 iodatum, Cytéal), antiseptické masti (např. Betadine ung.),
- kortikosteroidní krémy, masti pod okluzivní obvaz, vhodné přípravky s obsahem antibiotika (Fucidin H crm., Fucicort krém, Belogent ung.),
- 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.

36. PREVENCE, DIAGNOSTIKA A LÉČBA TROMBÓZY (VTE – VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENT) SPOJENÉ SE ZHOUBNÝM NÁDOREM (CAT – CANCER ASSOCIATED THROMBOEMBOLISM)

Autorský kolektiv: Česká kooperativní skupina pro prevenci, léčbu a diagnostiku CAT*

CAT zahrnuje dvě klinické jednotky – hlubokou žilní trombózu (deep vein thrombosis, DVT), nejčastěji se vyskytující v oblasti dolních končetin, a plicní embolii (PE).

Incidence CAT u onkologických pacientů stoupá vzhledem ke zlepšení možností protinádorové léčby a prodloužení života pacientů. Zhoubný nádor je spojen s hyperkoagulačním stavem. U všech zhoubných nádorů je incidence CAT 3%, u léčených systémovou terapií přes 5 %.

CAT u pacientů s malignitou způsobuje vyšší morbiditu, (3× zvyšuje nutnost hospitalizace, 3× ji prodlužuje), mortalitu (9,2 % úmrtí z důvodu CAT) a zhoršení kvality života. CAT vyžaduje léčbu antikoagulancii, oddaluje protinádorovou léčbu, zvyšuje náklady, ohrožuje nemocného recidivou, rizikem krvácení, návratem zhoubného nádoru.

Rizikovými pacienty jsou lidé vyššího věku, s interními komorbiditami, trombofilií nebo DVT a PE v anamnéze. S vyšším rizikem CAT jsou spojeny některé typy nádorů (mozkové nádory, karcinom žaludku, pankreatu, plic s translokacemi ALK/ROS1, hematologické malignity aj.), pokročilé nádory s vyšším grade, nejčastěji krátce po diagnóze. Další významné riziko CAT souvisí s onkologickou léčbou (chemoterapie, hormonoterapie, anti-VEGF léčba, erytropoézu stimulující proteiny, imidy, centrální žilní katetr, krevní převody atd).

U každého individuálního nemocného je třeba odhadnout jeho riziko, uvážit vhodnou prevenci, v případě diagnózy zvolit správnou léčbu (typ přípravku a délku podávání). Vzhledem k přetrvávajícím rizikům u nemocných s aktivní onkologickou terapií je nutné uvážit i tzv. sekundární prevenci CAT pomocí udržovací antikoagulační terapie.

Tabulka 1: Rizikové skóre vzniku CAT (dle Khorany)

Chrakteristika pacienta	Rizikové skóre
Lokalizace malignity	
- velmi vysoké riziko (žaludek, slinivka)	2
- vysoké riziko (plíce, lymfomy, gynekologické nádory, močový měchýř, varlata)	1
Hodnota trombocytů (před chemoterapií) $\geq 350 \times 10^9/l$	1
Hemoglobin $< 100g/l$ nebo užívání růstových faktorů erytrocytů (erythropoetin)	1
počet leukocytů (před chemoterapií) $\geq 11 \times 10^9/l$	1
Bomy mass index $\geq 35 kg/m^2$	1

Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:626-30.

Tabulka 2: Hodnocení skóre rizika CAT dle Khorany

Celkové skóre rizika	Riziková kategorie	Riziko symptomatické CAT
0	nízká	0,3–1,5 %
1–2	střední	2,0–4,8 %
≥ 3	vysoká	6,7–12,9 %

Khorana AA, DeSancho MT, Liebman H, Rosovsky R, Connors JM, Zwicker J. Prediction and Prevention of Cancer-Associated Thromboembolism. Oncologist. 2021 Jan;26(1):e2-e7

Prevence CAT

Hospitalizovaní pacienti

U hospitalizovaných pacientů s aktivní malignitou a akutním interním onemocněním nebo omezenou hybností je doporučena farmakologická tromboprophylaxe, pokud nekrvácí nebo nemají jiné kontraindikace. Dávkování viz tab. č. 3.

Ambulantní pacienti podstupující protinádorovou léčbu.

Rutinní farmakologická profylaxe by neměla být podávána všem ambulantním nemocným s malignitou. Ambulantní pacienti s malignitou ve vysokém riziku (již při Khorana skóre ≥ 2) před zahájením nové systémové onkologické léčby by měli dostávat farmakologickou tromboprofylaxi s použitím nízkomolekulárního heparinu – LMWH nebo přímá (nová) orální antikoagulancia – DOAC (apixaban nebo rivaroxaban), pokud nejsou signifikantní rizika krvácení a významné lékové interakce. Úvaha o konkrétním způsobu léčby by měla být doprovázena diskuzí s pacientem o relativních výhodách a rizicích, ceně léku a délce profylaxe. Dávkování viz tab. č. 4.

Pacienti s malignitou podstupující chirurgický výkon

Všichni nemocní s maligním onemocněním podstupující chirurgickou intervenci by měli dostávat farmakologickou tromboprofylaxi s použitím LMWH (nebo UFH – nefrakcionovaný heparin), pokud není aktivní krvácení, vysoké riziko krvácení nebo další kontraindikace. Profylaxe by se měla zahájit před operací. Mechanické metody mohou být kombinovány s farmakologickou tromboprofylaxí, ale neměly by být použity jako monoterapie v prevenci CAT pokud není kontraindikace jejich podání pro aktivní krvácení nebo vysoké riziko krvácení. Kombinace farmakologické a mechanické profylaxe může zvýšit její účinnost zejména u vysoce rizikových nemocných. Farmakologická tromboprofylaxe u pacientů podstupující vážnou operaci pro malignitu by měla být podávána nejméně 7–10 dní, po rozsáhlé operaci pro zhoubný nádor je indikována prodloužená profylaxe po dobu 4 týdnů. Prolongovaná prevence (4 týdny) s využitím LMWH je indikována u pacientů s malignitou k prevenci CAT po laparoskopické chirurgii stejným způsobem, jako po laparotomii.

Podání LMWH jednou denně (pokud je clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) nebo nízké dávky UFH 3x denně se doporučuje pacientům s malignitou po operaci. Farmakologická profylaxe by měla být zahájena 2–12 h před operací. LMWH 1x denně je pohodlnější volbou oproti UFH (LMWH snižuje riziko hematomu v operační ráně oproti UFH) Nejsou žádná data o superioritě jednoho typu LMWH oproti druhému.

Je doporučeno užití vyšších profylaktických dávek LMWH v prevenci CAT po operaci u pacientů s malignitou, kteří mají BMI ≥ 40 . Dávkování viz tab. č. 5.

Další doporučení pro profylaxi CAT

Zavedení filtru do dolní duté žíly není doporučováno v rámci rutinní profylaxe.

Není doporučena rutinní antikoagulační profylaxe katétrech asociované trombózy.

Tabulka 3: Možnosti profylaxe CAT pro onkologicky nemocné

Antikoagulans	Standardní dávka	Dávkování při renální nedostatečnosti	Dávkování při obezitě (BMI ≥ 40)
Enoxaparin	40 mg SC 1x denně	20 mg 1x denně SC při C krea 15–30 ml/min	40 mg SC 2x denně à 12 h nebo 0,5 mg/kg SC denně
Fondaparinux	2,5 mg SC 1x denně	Vyvarovat se při C krea < 30 ml/min	Zvážit podávat 5 mg SC 1x denně

U – jednotka, SC – podkožně, C krea – clearance kreatinu, mg – miligram, h – hodina, BMI – body mass index, VTE – venózní tromboembolizmus

Tabulka 4: Možnosti profylaxe CAT pro onkologicky nemocné, u kterých je zahájena systémová protinádorová léčba

Antikoagulans	Standardní dávka	Dávkování při renální nedostatečnosti	Další modifikace dávek
Enoxaparin	40 mg SC 1x denně 1 mg/kg SC denně 3 měsíce a pak 40 mg SC 1x denně*	20 mg 1x denně SC při C krea 15–30 ml/min	Redukce dávky na 0,5 mg/kg SC denně při počtu destiček 50 000–75 000
Apixaban	2,5 mg PO 2x denně	Kontraindikace při C krea ≤ 15 ml/min	Vyvarovat podávání při počtu destiček ≤ 50 000 a váha < 40 kg
Rivaroxaban	10 mg PO 1x denně	Kontraindikace při C krea ≤ 15 ml/min	Vyvarovat podávání při počtu destiček ≤ 50 000

Profylaxe je pro vysoce rizikové nemocné s maligním onemocněním, kteří podstupují ambulantní chemoterapii (> 18 let, Khorane skóre ≥ 2, zahájení nové chemoterapie).

Délka trvání profylaxe je 1/2 roku nebo déle, pokud nadále rizika VTE trvají.

* Platí pro nemocné s pokročilým neoperabilním a metastazujícím karcinomem pankreatu.

U – jednotka, SC – podkožně, C krea – clearance kreatinu, kg – kilogram, PO – orálně, VTE – venózní tromboembolizmus

Tabulka 5: Možnosti prolongované profylaxe CAT u pacientů s maligním onemocněním a nutností chirurgického výkonu.

Antikoagulans	Standardní dávka	Dávkování při renální nedostatečnosti	Další modifikace dávek
Enoxaparin	40 mg SC 1× denně 28 dní	Snížení dávky při C krea <30 ml/min, optimálně monitorace aXa	U obézních nad 100 kg zvýšení dávky (cca 0,5 mg/kg 1× denně)
Nadroparin	2800 IU (0,3 ml) s.c. 1× denně		U obézních nad 100 kg zvýšení dávky (cca 50 IU/kg 1× denně)
Bemiparin	3500 IU s.c. 1× denně	Snížení dávky při CrCl <30 ml/min, optimálně monitorace aXa	U obézních nad 100 kg zvýšení dávky (5000 IU 1× denně)
Apixaban**	2× denně 2,5 mg	Vyvarovat se při CrCl <15 ml/min	

* aplikováno pouze v gynekologii u nemocných s malignitou.

pro nemocné s vysokým rizikem VTE v břišní a pánevní chirurgii (anamnéza VTE, imobilizace ≥ 4 dny, operační čas > 2 h, pokročilé stádium onemocnění, věk > 60 let)

U – jednotka, SC – podkožně, C krea – clearance kreatinu, SC – podkožně, PO – orálně, VTE – venózní tromboembolizmus
V České republice není schváleno použití DOAC (apixaban a rivaroxaban) v prevenci VTE asociované s malignitou dle SPC.

Diagnostika CAT

Symptomy DVT jsou nespecifické (otok, bolestivost, barevné změny, zvýšená teplota kůže). **Symptomy PE** (dušnost, bolest na hrudi, hypotenze, tachykardie, synkopa, méně často kašel a hemoptýza) **mohou být mylně považovány za příznaky nádorového onemocnění.**

U onkologických pacientů (na rozdíl od neonkologických) *nezahajujeme diagnostický algoritmus stanovením klinické pravděpodobnosti diagnózy* (např. pomocí Wellsova skóre), neboť sama přítomnost nádoru znamená střední či vysokou pravděpodobnost. Rovněž *není přínosné stanovení D-dimerů* (negativní prediktivní hodnota se uplatní v diagnostice především u neonkologických pacientů).

U onkologických pacientů tedy *provedeme rovnou příslušné zobrazovací vyšetření:*

Při podezření na DVT žil dolních (event horních) končetin – *duplexní sonografii (DUSG) žil* (indikuje praktický lékař, onkolog, internista či jiný ošetřující lékař; provádí angiolog či specialista oboru zobrazovacích metod).

Při podezření na PE *spirální plicní CT angiografii – CTAG* (indikuje internista, kardiolog, onkolog či jiný ošetřující lékař; provádí specialista oboru zobrazovacích metod). U hemodynamicky nestabilních pacientů, pokud není CT dostupné nebo pacient nemůže být transportován, je metodou volby echokardiografické vyšetření u lůžka (provádí kardiolog) Ventilace-perfúzní (V/Q) plicní scintigrafie je metodou volby u pacientů s kontraindikací spirální plicní CTAG (provádí specialista oboru zobrazovacích metod).

Vzácněji, při nediagnostickém výsledku DUSG žil horních či dolních končetin či při podezření na trombózu splanchnických žil (nebo jiných žil trupu) použijeme CT venografii, případně MR venografii, eventuálně kontrastní venografii (indikuje internista, angiolog onkolog či jiný ošetřující lékař; provádí specialista oboru zobrazovacích metod)

Léčba CAT

Základem terapie je antikoagulační léčba:

1) Iniciální léčba („akutní“)

- zahájena bezprostředně po stanovení diagnózy CAT (případně již při vzniku silného podezření na akutní CAT – do provedení příslušného zobrazovacího vyšetření, které podezření potvrdí či vyvrátí), obvykle tento pojem zahrnuje prvních 1–7 dní (případně 1–21 dní).
- pro iniciální léčbu akutní CAT (u nemocných bez renální insuficience, tj. clearance kreatininu > 30 ml/minutu) je vhodný nízkomolekulární heparin (LMWH) či přímá (nová) orální antikoagulancia (DOAC), ale pro iniciační léčbu lze užít pouze apixaban či rivaroxaban. Při těžké renální insuficienci je možné volit nefrakcionovaný heparin, event. LMWH v redukované dávce s kontrolou hladiny antiXa a případnou adjustací dávky.
- i u onkologických pacientů přichází v úvahu ambulantní léčba, a to zejména v případě nekomplikované DVT, za podmínky dobré spolupráce a absence zřejmého krvácivého rizika. Nemocní se symptomatickou PE bývají obvykle v iniciální fázi hospitalizováni.
- léčbu může provádět internista, angiolog, kardiolog, hematolog nebo onkolog. Žádoucí je spolupráce mezi těmito obory k posouzení rozsahu a závažnosti CAT ze strany internisty, angiologa (či kardiologa) a také k odhadu rizika krvácení či rizika interakcí s protinádorovou léčbou ze strany onkologa.
- v případě DVT by měla být doporučena též kompresní punčocha či bandáž končetiny.
- v nejzávažnějších případech CAT přichází iniciálně v úvahu léčba trombolytická (systémová trombolýza u vysoce rizikové PE či katetrem řízená trombolýza u rozsáhlé ileofemorální DVT), případně endovaskulární trombektomie. Měl by být pečlivě zvážen poměr riziko/benefit, zejména s přihlédnutím k celkovému stavu a prognóze pacienta. Trombolytická léčba je kontraindikována při postižení centrálního nervového systému a při významných rizikových faktorech krvácení.
- incidentální CAT, tj. PE či DVT oligosymptomatické či asymptomatické, náhodně diagnostikované (obvykle pomocí CT v rámci stagingu onkologického onem.) mají být rovněž léčeny antikoagulačně; u dobře spolupracujícího pacienta s nízkým rizikem komplikací lze zvolit ambulantní léčbu.

2) Následná antikoagulační terapie („základní“)

- lze podávat LMWH, apixaban, rivaroxaban či edoxaban (edoxaban je možné podávat až po úvodní minimálně pětidenní léčbě LMWH). Léčba by měla trvat minimálně 3, spíše však alespoň 6 měsíců.
- léčbu může provádět internista, angiolog, kardiolog, hematolog nebo onkolog – optimálně za vzájemné spolupráce, s posouzením účinnosti a tolerance léčby a s případným provedením kontrolních zobrazovacích vyšetření (např. kontrolní duplexní žilní sonografie u DVT či kontrolní echokardiografie po rozsáhlé PE).

3) Léčba extendovaná (po dobu časově neohraničenou)

- extenze antikoagulační terapie nad 6 měsíců je vhodná, trvá-li aktivita maligního onemocnění, či pokračuje-li protinádorová léčba (pokud nejsou kontraindikace antikoagulační léčby).
- lze zvolit LMWH (enoxaparin, nadroparin, bemiparin) či DOAC (apixaban, rivaroxaban či edoxaban), některá doporučení připouštějí i warfarin za předpokladu dobré spolupráce nemocného, častých kontrol a pečlivé časté monitorace INR. (Dabigatran v současnosti nemá studii průkazu účinku a bezpečnosti u onkologických nemocných.)
- léčbu může provádět internista, angiolog, kardiolog, hematolog nebo onkolog (případně praktický lékař).
- zvolíme-li extendovanou terapii, je nutno v pravidelných intervalech přehodnocovat poměr riziko/benefit, nejlépe opět konzultací mezi výše uvedenými odborníky.

Volba typu antikoagulační léčby

Pro užití LMWH platí zásady:

- Preference u lumenálních nádorů (či lézí) GIT, případně u nádorů (či lézí) urogenitálního traktu a při vysokém riziku krvácení.
- Preference při progresi malignity.

- Preference při závažnější trombocytopenii ($< 50 \times 10^9/l$).
- Vhodný při emetogenní terapii, nausee, zvracení, poruchách absorpce z GIT.
- Vhodný při riziku lékových interakcí protinádorové léčby s DOAC či warfarinem.
- Není vhodný při pokročilé renální insuficienci či kolísavé funkci ledvin. U renálního selhávání se upravují dávky LMWH podle hladiny anti-Xa. V případě renální insuficience spojené s trombózou dávku LMWH u pacientů s CrCl > 30 není třeba upravovat ; s CrCl = 15–30 se doporučuje upravit dávku a pozastavit léčbu, pokud je CrCl < 15 .

Pro DOAC platí:

- Preference u malignit mimo GIT a urogenitální trakt, pro ambulantní léčbu je vhodný apixaban či rivaroxaban (lze je užít již při zahájení léčby – nevyžadují „předléčení“ LMWH)
- Nevhodná v případě anamnézy krvácení z GIT, nepoužívat v případě vysokého rizika krvácení či závažné trombocytopenie.
- Nepoužívat při riziku lékových interakcí (na úrovni P-gp a CYP3A4).
- Nepoužívat při pokročilé renální insuficienci či při kolísavé funkci ledvin. (CrCl < 15 ml/min)
- Nepoužívat u závažnější hepatopatie s koagulopatií.
- Důležitá je compliance k pravidelnému užívání, zejména při dávkování 2x denně (večerní dávka častěji zapomínána – apixaban), nicméně apixaban má současně data o nejvyšší bezpečnosti.

Pro případné užití warfarinu platí:

- Lze zvážit, je-li onkologické onemocnění stabilní či v remisi.
- Volba v případě pokročilé renální insuficience a při extrémních odchylkách hmotnosti.
- Nepoužívat v případě projevů gastrointestinální toxicity protinádorové léčby, kachexie, jaterního selhávání.
- Zásadní význam má compliance pacienta a pravidelná monitorace účinnosti léčby.

Indikace filtru dolní duté žíly:

- Účelem zavedení kaválního filtru je zachytit uvolněné emboly, a chránit tak pacienta před život ohrožující PE.
- Absolutní indikací kaválního filtru je vysoké krvácivé riziko znemožňující podání antikoagulační léčby při akutní PE a/ nebo akutní proximální DVT (tj. postihující popliteální, femorální či zejména pánevní žíly) nebo selhání antikoagulační léčby (tj. recidivující PE i přes adekvátní antikoagulační léčbu).
- Preferovány jsou filtry „dočasné“/odstranitelné (tj. s možností následné volby odstranění filtru do určitého časového limitu, eventuálně jej lze i ponechat).

Selhání antikoagulační léčby – recidiva CAT

- V situaci léčby LMWH intermediální dávkou zvyšujeme na terapeutickou.
- Při léčbě terapeutickou dávkou LMWH kontrolujeme intenzitu další léčby pomocí vyšetření hodnoty antiXa, ev. lze dávku LMWH zvýšit na 120–130 % terapeutické dávky (případně zkusit převod na DOAC).
- Při léčbě DOAC (ev. warfarinem) převádíme na LMWH.
- Inzerce kaválního filtru při život ohrožující „high risk“ PE a trombóze ileofemorální nebo dokonce v přítomnosti trombu v dolní duté žíle.
- Složité situace recidivy CAT při antikoagulační léčbě je vhodné řešit v rámci multidisciplinárního týmu.

Speciální situace

- Větší pozornost by měla být věnována vybraným populacím, z nichž některé jsou ohroženy nedostatečnou bezpečností nebo účinností antikoagulace.
- U pacientů se zhoubným nádorem a trombózou viscerální/splanchnické žíly je doporučena léčba krátkodobou antikoagulací nebo sledování.
- U pacientů s CAT související s centrálním venózním katetrem (CVC), kteří dostávají antikoagulační léčbu, se upřednostňuje ponechat CVC před jeho odstraněním.
- U pacientů s CAT a trombocytopenií je doporučena plná antikoagulační léčba nad $50 \times 10^9/l$, pod $50 \times 10^9/l$ je nutná redukce dávky.

- U renálního selhávání se upravují dávky LMWH podle hladiny anti-Xa. V případě renální insuficience spojené s trombózou dávku LMWH u pacientů s C krea > 30 není třeba upravovat ; s CrCl = 15–30 se doporučuje upravit dávku a pozastavit léčbu, pokud je CrCl < 15.
- U obezity se preferuje LMWH před DOACs, a to i ve vyšších dávkách.
- V těhotenství se doporučuje terapie LMWH.

Farmakologické vlastnosti a dávkování nízkomolekulárních heparinů, fondaparinuxu a přímých orálních antikoagulancií v tabulkách 6, 7 a 8.

Tabulka 6: Základní údaje o nízkomolekulárních heparinech a fondaparinuxu.

	Mechanismus působení	Monitorace efektu	Poločas eliminace	Lékové interakce	Antidotum:
Enoxaparin (Clexane)	Aktivace antitrombinu, inhibice f. Xa a částečně trombinu	Indikace: CrCl 30 ml/min hmotnost > 100 kg věk < 15 let gravida krvácení	5–7 hod.	Farmakokinetické reakce: nejsou. Farmakodynamické interakce: potenciace s jinými antitrombotiky	Protamin jen částečná inhibice.
Nadroparin (Fraxiparine)			3–4 hod.		
Bemiparin (Zibor)			5–6 hod.		
Fondaparinux (Arixtra)	Aktivace antitrombinu, inhibice f. Xa	Metoda: aXa Odběr: 3–4 hod. po aplikaci	17–21 hod.		

Tabulka 7: Dávkování nízkomolekulárních heparinů a fondaparinuxu v léčbě CAT

	Dávka pro 1. měsíc	Následná léčba
Clexane 100 mg (10000IU)/ml	2× denně 1000 IU(0,1ml)/10 kg hmotnosti pacienta*	Možno snížit na ¾ původní dávky
Clexane Forte 150 mg (15000IU)/ml	1× denně 1500 IU(0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta	1× denně 1500 IU(0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta
Fraxiparine 9500 IU/ml	2× denně 950 IU(0,1ml)/10 kg hmotnosti pacienta*	Možno snížit na ¾ původní dávky
Fraxiparine Forte 19000 IU/ml	1× denně 1900 IU(0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta	Možno snížit na ¾ původní dávky
Zibor	5000IU při hmotnosti < 50 kg 75000IU při hmotnosti 50-70 kg 10000IU při hmotnosti >70 kg	Možno snížit na ¾ původní dávky
Arixtra**	5 mg při hmotnosti < 50 kg 7,5 mg při hmotnosti 50–100 kg 10 mg při hmotnosti >100 kg	Nejsou údaje

- * Iniciálně vhodnější dávkování 2× denně
- ** T.č. nedostupná v ČR, resp. dostupná jen 2,5 mg.

Tabulka 8. Přehled přímých orálních antikoagulancií k léčbě CAT a jejich dávkování

	Mechanismus působení	Poločas plazmatické eliminace (t _{1/2})	Monitorování efektu	Lékové a potravinové interakce	Ukončení efektu
Apixaban (Eliquis)	xabany – přímé inhibitory fakt. Xa	11–14 hod	anti Xa assay	silné a středně silné inhibitory P-gp a CYP3A4 zvyšují expozici a silné induktory P-gp a CYP3A4 expozici snižují (zpravidla kontraindikovány)	andexanet alfa (v ČR doposud nedostupný), možno zkusit koncentrát koagul. faktorů (Prothromplex Total NF, Ocplex, Beriplex)
Edoxaban (Lixiana)		10–14 hod			
Rivaroxaban (Xarelto)		5–9 hod (ve stř. věku) 11–13 hod (u seniorů)			

	Dávkování v profylaxi TEN (jen po náhradách velkých kloubů)	Dávkování v léčbě TEN	Prodloužená léčba v profylaxi recidivy při aktivním nádorovém onemocnění (> 6 měsíců od akutní příhody)
Apixaban (Eliquis)	2,5 mg dvakrát denně (registr. jen v ortopedii)	10 mg jedenkrát denně po dobu prvních 7 dní, poté 5 mg dvakrát denně	2,5 mg dvakrát denně
Edoxaban (Lixiana)	není schválen v indikaci profylaxe VTE	60 mg jednou denně (následující den po ukončení léčby parentálním antikoagulanciem, podávaným po dobu nejméně 5 dnů) nebo 30 mg jednou denně: při středně závažném snížení funkce ledvin, tj. CrCl 15–50 ml/min, při hmotnosti ≤ 60 kg, při komedikaci se silnými inhibitory P-gp (cyklosporin, erythromycin, ketokonazol)	60 mg jednou denně snížení dávky na 30 mg jednou denně: při středně závažném snížení funkce ledvin, tj. CrCl 15–50 ml/min, při hmotnosti ≤ 60 kg, při komedikaci se silnými inhibitory P-gp (cyklosporin, erythromycin, ketokonazol)
Rivaroxaban (Xarelto)	10 mg jedenkrát denně (registr. jen v ortopedii)	15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů a dále 20 mg jednou denně	10–20 mg jednou denně

Farmakologické interakce mezi antikoagulační a onkologickou terapií a rozhodovací schéma léčby CAT viz:

- Musgrave KM, Power K, Laffan M, O'Donnell JS, Thachil J, Maraveyas A. Practical treatment guidance for cancer-associated thrombosis - Managing the challenging patient: A consensus statement. Crit Rev Oncol Hematol. 2022 Mar;171:103599
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35065219/>

*Autorský kolektiv: Česká kooperativní skupina pro prevenci, léčbu a diagnostiku CAT

P. Tesařová, D. Karetová, J. Hirmerová, R. Malý, S. Vokurka, T. Kvasnička, P. Kessler, P. Dulíček, J. Gumulec, V. Maňásek, J. Cvek, J. Prausová, B. Melichar, J. Kopecký, J. Kleinová, P. Aulický, P. Aujezdský, J. Blatný, M. Penka

Literatura:

1. Xu, X., Chlebowski, R. T., Shi, J., Barac, A., & Haque, R. (2019). Aromatase inhibitor and tamoxifen use and the risk of venous thromboembolism in breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment*, 174(3), 785-794.
2. Guo, Z., Huang, Y., Gong, L., Gan, S., Chan, F. L., Gu, C., ... & Wang, S. (2018). Association of androgen deprivation therapy with thromboembolic events in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 21(4), 451-460.
3. Li, L. J., Chen, D. F., Wu, G. F., Guan, W. J., Zhu, Z., Liu, Y. Q., ... & Zhong, N. S. (2018). Incidence and risk of thromboembolism associated with bevacizumab in patients with non-small cell lung carcinoma. *Journal of Thoracic Disease*, 10(8), 5010.
4. Khorana, A. A., Dalal, M., Lin, J., & Connolly, G. C. (2013). Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*, 119(3), 648-655.
5. Zhu, V. W., Zhao, J. J., Gao, Y., Syn, N. L., Zhang, S. S., Ou, S. H. I., ... & Nagasaka, M. (2021). Thromboembolism in ALK+ and ROS1+ NSCLC patients: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*, 157, 147-155.
6. Ratib, S., Walker, A. J., Card, T. R., & Grainge, M. J. (2016). Risk of venous thromboembolism in hospitalised cancer patients in England—a cohort study. *Journal of hematology & oncology*, 9(1), 1-9.
7. Masoud, V., & Pagès, G. (2017). Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. *World journal of clinical oncology*, 8(2), 120.
8. Guo, Z., Huang, Y., Gong, L., Gan, S., Chan, F. L., Gu, C., ... & Wang, S. (2018). Association of androgen deprivation therapy with thromboembolic events in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 21(4), 451-460.
9. Semrad, T. J., O'Donnell, R., Wun, T., Chew, H., Harvey, D., Zhou, H., & White, R. H. (2007). Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. *Journal of neurosurgery*, 106(4), 601-608.
10. Porfidia, A., Giordano, M., Sturiale, C. L., D'Arrigo, S., Donadini, M. P., Olivi, A., ... & Pola, R. (2020). Risk of intracranial bleeding in patients with primary brain cancer receiving therapeutic anticoagulation for venous thromboembolism: A meta-analysis. *Brain and Behavior*, 10(6), e01638.
11. Peterson EA, Lee AYY. Update from the clinic: what's new in the diagnosis of cancer-associated thrombosis? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019 Dec 6;2019(1):167-174.
12. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 10;38(5):496-520.
13. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5(4):927-974. (2021).
14. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(6):e545-e608.
15. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022;23(7):e334-e347.

37. 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 (tzv. „ER-low nádory“). Negativita PR indikuje horší odpověď na hormonální léčbu.
- Stanovení proliferativního indexu Ki67. Nádory s nízkým proliferativním indexem (hranice stanovena vyšetřující laboratoří v rozmezí 10–20 %) mají nižší senzitivitu k chemoterapii a lepší dlouhodobou prognózu.

Doporučená vyšetření:

- IHC vyšetření ER a PR v nádorové tkáni duktálních karcinomů in situ – na vyžádání onkologa.

Cílená léčba anti-Her2 u karcinomu prsu; k indikaci anti-HER2 léčby 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

Všechny případy se k vyšetření zasílají do referenční laboratoře pro prediktivní diagnostiku (RL).

Vyšetřují pouze 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+ jsou považovány za nejednoznačné, a proto se automaticky vždy došetří ISH
- c) případy negativní (0 a 1+) se zvýšenou pravděpodobností diskordantního fenotypu dle histologického nálezu (jiné než tubulární, lobulární, mucinózní nebo papilární) 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. 3+ nebo ISH+), vyšetření se neopakuje.

Pokud je výsledek z core cut znám a je negativní/nejednoznačný, vyšetření se opakuje z resekátu. 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 positivity.

Cílená léčba anti-EGFR u nemalobuněčného plicního karcinomu – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Nepodkročitelné minimum:

- Provádí se vyšetření mutací v exonech 18-21 genu EGFR v době stanovení diagnózy (tedy z malých vzorků i z resekátů) automaticky v RL u definovaných morfologických subtypů (adenokarcinom, NSCLC spíše adenokarcinom, NSCLC NOS) v momentě stanovení dg.
- EGFR v ostatních histologických typech je testováno na vyžádání onkologem.
- Liquid biopsy (tekutá 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 biotického materiálu u NSCLC při prvotním stanovení diagnózy,
 - 2) u nemocných s recidivou/progresí nádoru při podezření na změnu mutačního stavu nádoru, která by mohla mít léčebné dopady. Zde závisí na rozhodnutí ošetřujícího onkologa, zda jako metodu první volby provede novou biopsii nádoru nebo odběr pro liquid biopsy (v případě, že odběr představuje vysoké riziko komplikací pro pacienta, a je proto druhou volbou).
- V obou případech (1) i (2) se tekuté biopsie testují ve stejné síti RL jako mutace ve tkáni.

Poznámky:

- a) prokázaná mutace v plazmě má stejnou prediktivní váhu pro indikaci léčby TKI, jako průkaz mutace ve tkáni.
- b) negativní výsledek v plazmě nevylučuje přítomnost mutace v nádoru. V případě, že lze provést intervenci a odebrat tkáň, by tedy vždy mělo být preferováno vyšetření ze tkáně, případně by toto vyšetření mělo u negativního výsledku liquid biopsie následovat.

Cílená léčba inhibitory ALK resp. ROS1 kinázy 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.) automaticky v momentě stanovení dg: 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 či molekulárně metodou PCR, pokud je vyžádáno onkologem. V jiných histologických typech je testování možné na vyžádání onkologem.

• ROS1

Standardní IHC v RL u definovaných morfologických subtypů (adenokarcinom a spol.) automaticky v momentě stanovení dg. Případy s jakoukoli pozitivitou 1+, 2+, 3+ se dále ověřují FISH či molekulárně metodou PCR. Jen FISH či molekulárně potvrzené pozitivní případy jsou považovány za definitivně pozitivní. V jiných histologických typech je testování možné na vyžádání onkologem.

Pozn.: pokud je přestavba genu ALK nebo ROS1 diagnostikována v rámci komplexního molekulárního vyšetření metodou NGS, je tento výsledek pro účely léčby relevantní. Metoda NGS ale nemůže být indikována pouze pro potvrzení IHC vyšetření, tam je nutné použít FISH nebo PCR, v případě prediktivního NGS je nutné řídit se indikačními kritérii tohoto vyšetření.

Cílená léčba 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 prokázaná 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.

- aktivační mutace genu BRAF u nádorů s RAS wt – pacienti mají obecně horší prognózu a vyšetření má i prediktivní význam jak s ohledem na volbu chemoterapie, tak k indikaci BRAF inhibitorů. Vyšetření se provádí na žádost onkologa u všech případů, u kterých je indikováno vyšetření genů KRAS a NRAS.
 - vyšetření mikrosatelitní instability (MSI) analýzou DNA nebo poruchy systému „mismatch repair (MMR)“ proteinů pro účely imunoterapie. Vyšetření se provádí na žádost onkologa u všech případů, kde je indikováno vyšetření genů KRAS, NRAS a BRAF, nebo samostatně. Vyšetření provádí pouze RL.
- Nezbytnou podmínkou je u nádorů s prokázanou mikrosatelitovou instabilitou dořešení navazujících vyšetření k vyloučení nebo potvrzení Lynchova syndromu. Potvrzení diagnózy Lynchova syndromu provádí pracoviště genetiky.
- Doporučuje se, vzhledem ke komplexnosti plánování strategie léčby, indikovat všechna uvedená vyšetření ze vzorku kolorektálního karcinomu vždy současně.

Lze použít tzv. liquid biopsy (tekutá biopsie, detekce mutací KRAS, NRAS a BRAF v ctDNA) za obdobných podmínek, jako v případě EGFR u plic – tj. při nemožnosti testování ze tkáně při prvotním stanovení diagnózy nebo u progresu nádoru s podezřením na změnu mutačního stavu s možným terapeutickým dopadem. Závisí na rozhodnutí onkologa, zda jako metodu první volby 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 se tekuté biopsie testují ve stejné síti RL jako mutace ve tkáni.

Poznámky:

- a) prokázaná mutace v plazmě má stejnou prediktivní váhu pro indikaci léčby, jako průkaz mutace ve tkáni.*
- b) negativní výsledek v plazmě nevylučuje přítomnost mutace v nádoru. V případě, že lze provést intervenci a odebrat tkáň, by tedy vždy mělo být preferováno vyšetření ze tkáně, případně by toto vyšetření mělo u negativního výsledku liquid biopsie následovat.*

Biologická léčba maligního melanomu BRAF inhibitory – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří

Nepodkročitelné minimum:

- vyšetření mutace BRAF V600 se provádí na vyžádání onkologem v referenční laboratoři.

Lze použít tzv. liquid biopsy (tekutá biopsie, detekce mutací BRAF v ctDNA) za obdobných podmínek, jako v případě EGFR u plic – tj. při nemožnosti testování ze tkáně při prvotním stanovení diagnózy nebo u progresu nádoru s podezřením na změnu mutačního stavu s možným terapeutickým dopadem. Závisí na rozhodnutí onkologa, zda jako metodu první volby 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 se tekuté biopsie testují ve stejné síti RL jako mutace ve tkáni.

Poznámky:

- a) prokázaná mutace v plazmě má stejnou prediktivní váhu pro indikaci léčby, jako průkaz mutace ve tkáni.*
- b) negativní výsledek v plazmě nevylučuje přítomnost mutace v nádoru. V případě, že lze provést intervenci a odebrat tkáň, by tedy vždy mělo být preferováno vyšetření ze tkáně, případně by toto vyšetření mělo u negativního výsledku liquid biopsie následovat.*

Biologická léčba gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST)

Doporučená vyšetření:

- vyšetření mutací genů C-KIT a PDGFRA

Cílená léčba anti-HER-2 u karcinomu žaludku – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Nepodkročitelné minimum:

- vyšetření HER-2/neu se provádí na vyžádání onkologem pouze v referenční laboratoři certifikovaným kitem. IHC výsledek 3+ a 2+ musí být vždy automaticky konfirmovány in situ hybridizační metodou (ISH).

Cílená léčba anti-HER-2 u jiných solidních nádorů než je karcinom prsu nebo žaludku – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

- vyšetření HER-2/neu se provádí na vyžádání onkologem pouze v referenční laboratoři certifikovaným kitem. IHC výsledek 3+ je považován za pozitivní; IHC výsledek 2+ musí být vždy automaticky konfirmován in situ hybridizační metodou (ISH).

Cílená léčba anti- PD-1 nebo PD-L1 napříč diagnózami – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Testování PD-L1 NSCLC

Automaticky v RL u všech typů NSCLC imunohistochemický průkaz exprese PD-L1 v době diagnózy (tedy z malých vzorků i z resekátů). V rebiopsii: na vyžádání onkologem, v RL.

Testování PD-L1 u ostatních diagnóz

Indikace onkologem za předpokladu existence dostupné léčby, v případě existence více než jednoho typu léčby s odlišnými požadavky na metodiku testování je onkolog povinen uvést v žádance zvažovaný léčivý přípravek či požadovaný typ testu.

- Testování bude provedeno v RL protilátkou /diagnostickým kitem/, schválenou a klinicky validovanou pro danou indikaci (typ a lokalizace nádoru + linie léčby + léčivý přípravek). Pro léčivý přípravek atezolizumab je nutno použít IVD test s protilátkou SP142 (aktuálně není testování hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění).
- Výsledek musí být reportován podle aktuálně platných pravidel (viz. webové stránky SČP ČLS JEP <http://patologie.info/> standardy s použitím skórovacích systémů (TPS, CPS nebo IC) a aktuálně platných hodnot positivity hodnot positivity příslušných pro danou diagnózu.

Testování poruchy systému MMR proteinů u dalších solidních nádorů pro účely imunoterapie

- Pouze na vyžádání onkologem, provádí pouze v RL. U nádorů s prokázanou mikrosatelitovou instabilitou je u nádorů, kde je to relevantní (např. kolorektální karcinom, karcinom endometria atd.), nutné dorešení navazujících vyšetření k vyloučení nebo potvrzení Lynchova syndromu. Potvrzení diagnózy Lynchova syndromu provádí pracoviště genetiky.

Testování somatických mutací BRCA ve tkáních karcinomu ovaria – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Nepodkročitelné minimum:

Vyšetření somatické BRCA1 a BRCA2 mutace pomocí NGS – prediktor pro PARP inhibitory – provádí se v RL na vyžádání onkologem. V případě pozitivního i negativního výsledku somatického testování je nutné vyšetření klinickým genetikem a testování zárodečných variant genu BRCA1 a BRCA2.

Cílená léčba solidních nádorů, u kterých je prokázána přestavba v genech NTRK – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Fúzi genů NTRK v buňkách nádorové tkáně je možné detekovat řadou metod. Velmi senzitivní a specifická je metoda NGS, vzhledem k velmi nízké frekvenci mutací je však vhodné provádět jako první metodu imunohistochemii.

- samostatné vyšetření NTRK fúzí aktuálně není hrazeno z prostředků zdravotního pojištění. Vyšetření se provádí pouze jako součást komplexního molekulárního testování (NGS panel) výhradně na základě indikace multidisciplinárním tý-

mem KOC pouze v referenční laboratoři.

Cílená léčba nádorů prsu, u kterých je prokázána mutace v genu PI3K – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

- samostatné vyšetření PI3K mutací aktuálně není hrazeno z prostředků zdravotního pojištění.
- vyšetření se provádí pouze jako součást komplexního molekulárního testování (NGS panel) výhradně na základě indikace multidisciplinárním týmem KOC pouze v referenční laboratoři.

Komplexní prediktivní testování nádorů metodou NGS

Vyšetření je prováděno výhradně na základě indikce multidisciplinárního indikačního semináře KOC. Vyšetření nenahrazuje stávající algoritmy prediktivního testování a nejedná se o vyšetření určené pro plošné vyšetřování všech nádorů. Frekvenční omezení je 1/rok, v indikovaných případech lze žádat výjimku u revizního lékaře pojišťovny.

Vyšetření je určeno pro:

- Dg C50 zhoubný novotvar prsu a Dg C34 zhoubný novotvar průdušky, průdušnice a plic, a to buď v rámci primordiální diagnózy, v průběhu onemocnění, nebo u metastazujícího onemocnění v případech, kdy mohou mít výsledky vyšetření potenciální klinický benefit.
- Dg. C18 zhoubný novotvar tlustého střeva, C19 zhoubný novotvar rektosigmoideálního spojení a C20 zhoubný novotvar konečníku, u nádorů neznámého primárního zdroje a dále u solidních nádorů (mimo karcinomy prsu, plic a kolorekta), a to u pacientů s vyčerpanými standardními možnostmi léčby a u pacientů, u kterých dle klinické úvahy výsledky testování mohou být relevantní i v průběhu léčby.
- Testuje se současně na úrovni DNA i RNA. Minimální (nepodkročitelný) panel testovaných genů pro příslušné diagnózy je dostupný: <https://www.vzp.cz/poskytovatele/informace-pro-praxi/seznamy-center-a-szz/referencni-laboratore-pro-provedeni-vykonu-prediktivni-diagnostiky>

Další informace jsou dostupné na:

[informace-pro-poskytovatele-hrazenych-sluzeb-o-vykonech-vzp-87801-87808.pdf](#)

Obecné poznámky:

Prediktivní vyšetření nádorů jsou v současné době realizována na základě dohody mezi ČOS, SČP a VZP. Jedná se o oblast velmi dynamickou a algoritmy testování i spektrum vyšetřovaných markerů se průběžně mění dle dostupnosti léčby. Vyšetření jsou prováděna v některé z RL majících oprávnění příslušné vyšetření provádět, a to validovanou a externím hodnocením kvality periodicky ověřenou metodou. Pro stanovení prediktivních markerů se využívají imunohistochemické metody a metody molekulární biologie – masivně paralelní sekvenování (NGS), metody reverzní hybridizace na stripech, PCR v různých modifikacích, in situ hybridizace (FISH, CISH a SISH), Sangerovo sekvenování a další. Volba metody je na každé laboratoři a může se mezi laboratořemi lišit.

*Seznam referenčních laboratoří je dostupný na stránkách plátců zdravotní péče.

38. RADIOLOGICKÉ ONKO-INTERVENČNÍ METODY

Intervenční radiologie (IR) je rychle se rozvíjející obor medicíny. Zahrnuje široké spektrum minimálně invazivních zákroků přesně naváděných zobrazovací metodou, jako je skiaskopie, ultrazvuk, počítačová tomografie (CT), magnetická rezonance (MR), případně pokročilejší technologie (hybridní metody, fúze, stereotaxe, robotické zákroky,...). Jedná se o samostatný nástavbový obor vycházející z oboru diagnostická radiologie. Díky perkutánnímu přístupu, minimálním rozměrům instrumentária, rychlosti, efektivitě a malé bolestivosti mají IR zákroky méně komplikací, kratší rekonvalescenci a pro pacienty představují výrazný pokrok a benefit. Mnohé z procedur lze provádět ambulantně a znamenají tak i nemalý ekonomický přínos.

Intervenční radiologické metody se dělí na vaskulární a nevaskulární, soubor intervencí zaměřených na onkologické pacienty označujeme jako intervenční onkologie. Vaskulární intervence jsou léčebné miniinvazivní postupy, které se provádějí cestou cévního systému. Nevaskulární výkony se provádějí mimo cévní systém. Onkologické intervence jsou nejrychleji rozvíjející se oblastí intervenční radiologie a zahrnují metody kurativní i paliativní.

Intervenční pracoviště musí mít adekvátně zajištěno i řešení případných komplikací prováděných zákroků.

Protože problematika intervenční onkologie je komplexní, s přesahem do diagnostické radiologie, onkologické chirurgie, radioterapie a klinické onkologie, u náročnějších případů by měl postup vždy podléhat rozhodnutí mezioborové indikační komise v dané instituci.¹

Vaskulární intervence u onkologických pacientů

Embolizace

Intervenční radiolog zavede katetr do cílové tepny a tu vyplní pěnou, embolizačními spirálkami nebo embolizačními částicemi a tím danou tepnu uzavře a vyřadí z oběhu. Prostá embolizace se provádí jako prevence profuzního krvácení před operací, ošetření krvácení, zkratů či tepenných aneurysmat, embolizace portální žíly před rozsáhlými resekcemi jater, embolizace při hyperplazii prostaty, děložních myomů apod. Je třeba mít na paměti, že ischemizace nádoru sníží jeho radiosenzitivitu a je-li tedy embolizace součástí kombinovaného postupu, pak by měla předcházet operaci nebo ablaci (viz níže), ale následovat po radioterapii. V indikovaných případech radiolog zavádí katetr co nejčíleněji do tepny živící nádor jako úvodní krok k lokoregionální chemoterapii.²

Chemoembolizace

Na embolizační částice se naváže chemoterapeutikum. Po zavedení katetru přesně do tepny, která zásobuje nádorové ložisko, vyplní embolizační částice celý tumor, který tak absorbuje vysoce koncentrovanou léčivou látku, přičemž jsou omezeny celkové příznaky z toxicity léčiva spojené s obvyklým nitrožilním podáváním. Dnes je tato metoda první volbou například u hepatocelulárního karcinomu jater, je metodou volby u cholangiokarcinomu a metastáz.³

Radioembolizace

Technika je stejná, ale při terapii nádorů, které jsou více radiosenzitivní, se na částice naváže příslušný radionuklid.⁴

Zavádění stentů a stengraftů

Stenty i stengrafty se používají na ošetření cévních stenoz, překrytí aneurysmat, cévních zkratů, místa krvácení, fistul atd.⁵

Trombolýza

Cílené intravaskulární rozpouštění trombotických uzávěrů cév. Do trombu se zavede katetr a trombus se za kontroly rozpouští pomalou infuzí trombolytika (zpravidla rekombinantní tkáňový plazminogen aktivátor, rTPA). Používá se u periferních tepen, při terapii mozkových a srdečních infarktů nebo plicní embolie.⁵

Zavádění dlouhodobých žilních vstupů

Při opakovaných punkcích žil pro diagnostické nebo terapeutické účely dochází časně k jejich degradaci a uzávěrům. S výhodou se proto používají dlouhodobé žilní vstupy. Obvykle ve spolupráci s kolegy z chirurgie a anesteziologie spolupracuje intervenční radiolog při zavádění PICCů (percutaneously inserted central catheters), portů, PICC portů, případně ultrazvukově navigovaných zavedení centrálních katetrů přes v. jugularis a v. subclavia.

Žilní stenty a filtry

U rozsáhlých tromboz žil dolních končetin a pánve, po rozsáhlých pánevních operacích, traumatech, tumorech, komplikovaných porodech apod. hrozí embolizace nebo nárůst trombů do systémového řečiště přes v. cava inferior. Jako prevence se zavádějí kovové filtry do v. cava inf., které by měly tromby zachytit. V intervalu po asi 1–3 měsících se vyměňují až do vyřešení základního problému. V indikovaných případech lze zvážit i déleodobější zavedení filtru. U syndromu horní duté žíly je možno zavést žilní stenty.^{6,7}

TIPS

U pacientů s hypertenzí v portálním řečišti se otvírají sekundární zkraty, které pacienta ohrožují krvácením, nejčastěji z jícnových varixů. Přetlak ve v. portae se řeší zavedením spojky do jater ve formě stengraftu mezi portální a jaterní žilou, čímž se tlakové gradienty vyrovnají. Celý zákrok se provádí z přístupu cestou v. jugularis.⁸

Extrakce cizích těles z cévního řečiště

Nejčastěji se jedná o fragmenty katetrů a vodičů. Vstup a vhodné instrumentárium záleží na rozhodnutí intervencionisty.

Neaskulární intervence u onkologických pacientů

Diagnostické

Tenkojehlová aspirace

Pod ultrazvukovou nebo CT navigací se provede punkce ložiska, aspirace obsahu, fixace vzorku. Analýzu vzorku provádí lékař – cytolog. Výhodou je minimální invazivita, nevýhodou malý objem tkáně a náročnost hodnocení cytologem.

Biopsie

Nejčastější intervence na radiologickém pracovišti s onkologickým provozem. Pod navigací jakoukoliv vhodnou zobrazovací metodou cílený odběr vzorků z ložiska bioptickou jehlou, kterých je mnoho druhů. Vzorek musí být dostatečně kvalitní a reprezentativní, aby patologovi umožnil spolehlivé hodnocení. Lze si pomoci bioptickými děly, vakuum-asistovanou biopsií, u kostních lézí trepanobioptickým instrumentářiím apod. Intervenční pracoviště by mělo být schopno řešit i komplikace spojené se zákroky – krvácení, pneumothorax, infekce atd.⁹

Zavádění klipů a značek

Některá nádorová ložiska mohou být malá a makroskopicky špatně dohledatelná, případně se očekává jejich zmenšení po adjuvantní a neoadjuvantní terapii. Proto se před chirurgickým zákrokem nebo radioterapií zavádějí různé značky, klipy, zrna, drátky apod., které označují lokalitu původního nádoru pro další terapeutické kroky a sledování pacient.

Terapeutické

Perkutánní drenáž kolekcí tekutiny

Kolekce tekutiny – fluidothorax, fluidoperikard, ascites, abscesy, lymfocysty, dilatace žlučových a močových cest apod. tvoří u onkologických pacientů velmi časté komplikace. U rozsáhlých nálezů lze provést paracentézu i bez navigace na slepo s minimálními riziky a běžně se tak děje na onkologických ambulancích. U komplikovanějších, septovaných kolekcí, podezření na absces apod. může intervenční radiolog pod navigací (obvykle ultrazvuku nebo CT) provést aspiraci, paracentézu nebo zavést dren bezpečně tak, aby nepoškodil kritické okolní orgány. Použít lze trokarovou nebo Seldingerovu techniku zavedení drenu dle zvážení intervencionisty.¹⁰

Řešení benigních striktur GIT

Benigní stenozy, zpravidla po radioterapii nebo jako komplikace v anastomózách lze řešit opakovanými balonkovými dilatacemi stenoz, případně zavedením biodegradabilních stentů. To jsou speciální druhy stentů, které se za cca 3 měsíce desintegrují a vstřebají.

CAVE! Do benigních stenoz se nesmí implantovat kovové stenty!¹¹

Řešení maligních stenóz GIT

Maligní stenozy jícnu, duodena a rekta u jinak inoperabilních pacientů je možné řešit zavedením kovových stentů, resp. stentgraftů, které pacientům zajistí volnou pasáž a eliminují nutnost paliativní gastrostomie nebo kolostomie.¹¹

Řešení obstrukcí žlučových cest

U distálních obstrukcí (nádory pankreatu, duodena, zaklíněné konkrementy,...) se drenáž zpravidla provádí endoskopickou cestou zavedením krátkých plastových stentů (standardně na gastroenterologických nebo chirurgických odděleních). Vyšší nebo hilové obstrukce jsou pro ERCP přístup už obtížně řešitelné a potom intervenční radiolog zavádí transhepatálně biliární dreny pod skiaskopickou kontrolou. Jakmile je cesta zajištěna, lze provést transbiliární klíškovou biopsii, zavést stenty, kryty pro zářiče na brachyterapii, dilatovat stenozy, extrahovat konkrementy, řešit komplikace atd. U maligních stenoz žlučových cest je vhodné v indikovaných případech doplnit transluminální brachyterapii, která významně prodlužuje průchodnost postižených žlučových cest.¹²

Při obstrukci d. cysticus s hydropsem žlučníku, není-li pacient kandidátem na operační řešení, lze jako alternativu provést perkutánní drenáž žlučníku pod sonografickou nebo skiaskopickou kontrolou (cholecystostomie).

Perkutánní nefrostomie

Provádí se při hydronefroze jako prevence selhání ledviny a urogení sepsis zavedením nefrostomického drenu pod ultrazvukou a/ nebo skiaskopickou navigací. U jinak neřešitelných stavů může být nefrostomie permanentní s periodickými výměnami drenů po 3 měsících. Stejně jako u žlučových cest, jakmile je zajištěna cesta, lze navázat biopsií uroteliálních tumorů, dilatací stenozy ureteru, stentáží atd.¹³

Perkutánní ablace tumorů

Ablaci rozumíme perkutánní nebo peroperační likvidaci nádorových ložisek přímo v těle pacienta, aniž by byl vlastní nádor z těla odstraněn. O použití nejvhodnějšího postupu v konkrétním případě by měla vždy rozhodnout mezioborová indikační komise, jejíž nedílnou součástí by měl intervenční radiolog být, s cílem maximální efektivity při co možná nejmenším zatížení pacienta s ohledem na jeho kvalitu života.^{14, 15, 16}

Nekrózu nádorové tkáně je možno dosáhnout několika způsoby:

Chemická ablace

Koncentrovaný etanol nebo fenol způsobí denaturaci bílkovin a tím pádem nekrózu cílové tkáně. Dnes se používá již relativně méně u přímé nádorové ablaci, protože cesta, kudy se lytikum bude šířit, záleží na homogenitě tkáně a nedá se předem spolehlivě odhadnout. Chemická lýza se dosud uplatňuje u koagulací nervových ganglií, nervů (neurolyza, viz níže), cyst a některých cystických tumorů nebo při ošetření hernií meziobratlových disků.

Kryoablace

Využívá toho, že led má větší objem, než voda, a jakmile se kolem hrotu aplikační jehly vytvoří ledová koule po prudkém rozepnutí hélia, led roztrhává biomembrány v cílové tkáni. Kromě toho způsobí ischemizaci nádoru. Protože zmrazí i nervová zakončení, kryoablace bývá pacienty velmi dobře snášena, výhodou je i slušná viditelnost ledové koule na MR i CT. Nevýhodou je trvání výkonu, manipulace se vzácnými plyny a často nutnost zavedení vícero jehel, které zákrok prodlužují. Obvykle kryoablaci používáme u menších lézích v blízkosti citlivých struktur, např. v páteři, v blízkosti hrudní a břišní stěny, u nervů, centrálních tumorů ledvin apod.

Radiofrekvenční ablace, RFA

Působením střídavého proudu v elektromagnetickém poli kolem hrotu aplikační jehly dojde k prohřátí cílové tkáně a k její termické nekróze. Výhodou je rychlost, relativně dostupná cena v porovnání s ostatními ablačními metodami,

nevýhodou je horší odhadnutelnost hranic spolehlivé ablační zóny, která je ovlivněná mírou prokrvení, přítomností cév nebo elektrickou konduktivitou tkáně.

Mikrovlnná ablace, MWA

Používá kratší vlnové délky, než RFA, v důsledku také působí termickou nekrózu. Je méně ovlivněná perfúzí a konduktivitou tkáně a nekrózu způsobí rychleji ve větším rozsahu. Nevýhodou je plynulý přechod mezi nekrotickou, poškozenou a přeživší tkání s hůře odhadnutelným výsledkem ablace, nicméně MWA je dnes asi nejdynamičtější se rozvíjející ablační metodou na rychlém vzestupu.

Laserová ablace, LITT (laser-induced thermal therapy)

Protože termická nekróza je v poměrně malém okrsku, dnes se používá na malé, přesně cílené léze, jako je ablace osteoidního osteomu, neurolyzy nebo hernie meziobratlových disků.

Ireverzibilní elektroporace, IRE

Působením vysokofrekvenční energie dochází k mnohočetné perforaci biomembrán, které ztrácejí svoji funkci a tím dojde k apoptóze buněk v cílové zóně. Do značné míry je indikační překryv s RFA a MWA při vyšších nákladech na instrumentarium, v ČR se proto IRE používá méně, zejména na léze v blízkosti cév nebo nádory pankreatu a plic.

V některých centrech je perkutánní řešení malých nádorů pod 3 cm metodou první volby. Ablační zóny lze rozšířit zavedením vícerych jehel, případně dalšími technikami, Riziko poškození okolních orgánů je možné omezit aplikací elektricky nevodivých roztoků, plynu apod.

High-intensity focused ultrasound, HIFU

Cílené ultrazvukové pulzy o vysoké energii, které vedou k destrukci cílové tkáně, se aplikují speciální sondou, zpravidla pod ultrazvukovou nebo MR navigací. Požívají se k cílené ablací metastáz, nádorů pankreatu, uteru, prostaty či v plastické medicíně.

Intervence na skeletu

Metastázy do skeletu jsou u onkologických pacientů běžné. Tam, kde jsou doprovázeny bolestí, je obvykle první metodou volby radioterapie nebo stereotaktické ozáření. Pokud však hrozí další rozšíření osteolýzy a následné mechanické nebo neurologické komplikace, případně už k nim došlo (tzv. skeletal-related events, SRE), tam je nutné skelet stabilizovat. Na IR se tak může dít perkutánním zavedením jehly do postiženého místa a injektáží polymetylmetakrylátu (tzv. cement), který prostoupí okolí osteolýzy, ztvrdne a segment stabilizuje. Vytvrzený cement je tvrdý, ale křehký, proto je vhodný do osového skeletu, jako jsou obratle nebo pánev, nevhodný je na ošetření lézí dlouhých kostí. Obecně se zákrok jmenuje cementoplastika (při ošetření obratlů vertebroplastika, křížové kosti sakroplastika, v pánvi cementoplastika pánve). Nově se zavádí instrumentarium pro perkutánní osteosyntézy, které je možné kombinovat s cementoplastikou. Cementoplastiku je možné kombinovat s analgetickými blokádami, perkutánní ablací, embolizací či radioterapeutickými postupy.^{17, 18}

Terapie bolesti

Většinou ve spolupráci s algeziologem a paliatrem lze využít potenciálu IR k přesně cíleným aplikacím léčiv a analgetik, neurolyzám nocicepčních vegetativních ganglií (ggl. stellatum, coeliacum, hypogastricum sup. et inf., impar), implantaci katetrů pro kontinuální aplikaci analgetik atd.¹⁹

Závěr

Intervenční radiologie je dnes již nepostradatelnou součástí péče o onkologické pacienty, spektrum možností se s vyvíjející se technikou a možnostmi neustále rozšiřuje a umožňuje řešit situace před několika málo dekádami nepředstavitelné.

S neustále se zlepšujícími výsledky onkologické léčby statisticky narůstá počet pacientů se stabilizovaným onemocněním nebo v pomalé progresi, prodlužuje se přežívání a tím pádem roste celkový počet pacientů ve sledování, kteří se dožijí metastatického postižení nebo jiných komplikací. Je potřeba počítat i s benigními komplikacemi onkologické léčby, jako

jsou stenozy tubulárních struktur nebo insuficientní fraktury po radioterapii. Mnohé z těchto stavů lze řešit prostředky IR. Protože problematika intervenční onkologie je komplexní, s přesahem do diagnostické radiologie, onkologické chirurgie, radioterapie a klinické onkologie, u náročnějších případů by měl postup vždy podléhat rozhodnutí mezioborové indikační komise v dané instituci.

NEPLATNÉ

39. CYTOREDUKČNÍ CHIRURGIE A HIPEC V TERAPII PERITONEÁLNÍ KARCINOMATÓZY

Cytoredukční chirurgie (CRS) se v kombinaci s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (HIPEC) uplatňuje v léčbě peritoneální karcinomatózy rozličné nádorové etiologie. Úroveň důkazů o terapeutické účinnosti těchto metod se u jednotlivých malignit peritoneálního povrchu liší, problematikou se zabývá řada probíhajících klinických studií, aktuálně doporučené léčebné postupy celosvětově koordinuje skupina PSOGI (The Peritoneal Surface Oncology Group). Správně indikované procedury CRS a HIPEC mohou u vybraných pacientů vést k výraznému prodloužení celkového přežití a u některých diagnóz i k úplnému vyléčení. Možnosti cytoredukční léčby jsou limitovány rozsahem peritoneální infiltrace a proveditelností kompletního makroskopického odstranění peritoneálních depozit. CRS/HIPEC jsou vhodné pouze pro pacienty bez závažných komorbidit, kteří jsou schopni podstoupit vícehodinovou operaci v celkové anestezii a intraperitoneální aplikaci chemoterapeutika.

U pseudomyxomu peritonea je CRS/HIPEC jedinou potenciálně kurativní metodou, smysl mají i opakované výkony u recidiv. Systémová léčba v neoadjuvanci indikována není, v adjuvanci pouze u high grade pseudomyxomů. U neresekabilního pseudomyxomu peritonea má paliativní systémová léčba odezvu jen minimální.

Obdobně prokázanou terapeutickou efektivitu má CRS/HIPEC v léčbě maligního difuzního mezoteliomu peritonea. Adjuvantní systémová léčba se indikuje při rozsáhlejších stupních peritoneální infiltrace mezoteliomem, při technické neproveditelnosti kompletní cytoredukce a při vyšší proliferativní aktivitě nádoru.

U peritoneálních metastáz kolorektálního karcinomu je úroveň důkazů o efektivitě CRS/HIPEC vysoká, PSOGI však tyto procedury považuje za terapeutický standard pouze u malé a střední oligometastatické infiltrace peritonea, vždy v kombinaci se systémovou léčbou.

U peritoneálních metastáz karcinomu žaludku není přínos CRS/HIPEC jednoznačný. Nejsou dosud k dispozici relevantní důkazy o účinnosti cytoredukce u metachronních peritoneálních metastáz, v individuálních případech je možno přistoupit k CRS/HIPEC u synchronních metastáz peritonea malého rozsahu při současné resekabilitě žaludečního karcinomu a jeho dobré terapeutické odpovědi na 1. linii systémové léčby.

U peritoneálních metastáz karcinomu ovaria stadia FIGO III je cytoredukce obvykle standardním terapeutickým výkonem, HIPEC však dosud jednotnou součástí doporučených postupů není. Efektivita HIPEC je nejlépe zdokumentována u high grade serózního ovariálního karcinomu v rámci konceptu IDS (Interval Debulking Surgery) po neoadjuvantní systémové léčbě při současné proveditelnosti kompletní makroskopické cytoredukce. Účinnost HIPEC po „upfront“ cytoredukci a při relapsu ovariálního karcinomu je předmětem probíhajících multicentrických studií.

Zatímco se CRS/HIPEC provádějí s terapeutickým záměrem, u pacientů s rozsáhlou peritoneální karcinomatózou překračující možnosti operability je možné uskutečnit paliativní laparoskopickou přetlakovou intraperitoneální chemoterapii PIPAC (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy) s cílem redukovat symptomy maligního ascitu.

Metody CRS/HIPEC a PIPAC se provádějí pouze na specializovaných pracovištích, indikace k operaci probíhá cestou multidisciplinárního týmu.

Pracoviště v ČR, kde je zavedena metoda CRS/HIPEC

FN Bulovka, Praha

Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

FN Olomouc

Masarykův onkologický ústav, Brno

Pracoviště v ČR, kde je zavedena metoda PIPAC

Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Masarykův onkologický ústav, Brno

Tabulka Chemoterapeutika pro HIPEC – aktuální doporučení PSOGI

Diagnóza	HIPEC – chemoterapeutikum a dávka
Pseudomyxom peritonea	Mitomycin C 35 mg/m ² (trojfázově)
Maligní mezoteliom peritonea	CDDP 50 mg/m ² + doxorubicin 15 mg/m ²
Peritoneální metastázy kolorektálního karcinomu	Mitomycin C 35 mg/m ² (trojfázově)
Peritoneální metastázy karcinomu žaludku	CDDP 75 mg/m ² + MMC 12.5 mg/m ²
Peritoneální metastázy karcinomu ovaria	CDDP 100 mg/m ²

Literatura:

1. Klos D et al.: *Nádory peritoneálního povrchu*. Grada, Praha 2023, ISBN 978-80-271-3131-0
2. Bartoška P, Antoš F, Němec L et al.: *Maligní nádory peritonea – úvod do problematiky*. *Klin Onkol* 2019; 32(5): 324-328. doi: 10.14735/amko2019324
3. Bartoška P, Antoš F, Vítek P et al.: *Pseudomyxom peritonea*. *Klin Onkol* 2019; 32(5): 329-332. doi: 10.14735/amko2019329
4. Levý M, Boublíková L, Büchler T et al.: *Maligní peritoneální mezoteliom a jeho léčba*. *Klin Onkol* 2019; 32(5): 333-337. doi: 10.14735/amko2019333
5. Němec L, Tomášek J, Šefr R: *Léčba a profylaxe peritoneálních metastáz kolorektálního karcinomu*. *Klin Onkol* 2019; 32(5): 338-344. doi: 10.14735/amko2019338
6. Hoskovec D, Krška Z, Dytrych P et al.: *Možnosti léčby peritoneální karcinomatózy u karcinomu žaludku*. *Klin Onkol* 2019; 32(5): 345-348. doi: 10.14735/amko2019345
7. Klos D, Riško J, Hanuliak J et al.: *Peritoneální karcinomatóza ovariálních nádorů – současný pohled na efekt cytoredukční chirurgie a intraperitoneální hypertermické chemoterapie*. *Klin Onkol* 2019; 32(5): 349-352. doi: 10.14735/amko2019349
8. Kusamura S, Bhatt A, Hubner M et al.: *The 2022 PSOGI International Consensus on HIPEC Regimens for Peritoneal Malignancies: Methodology*. *Ann Surg Oncol*. 2023 Apr;30(4):2508-2519. doi: 10.1245/s10434-022-12990-3
9. Ma R, Lu D, Xue S et al.: *Preoperative systemic chemotherapy does not benefit for appendiceal pseudomyxoma peritonei*. *ANZ J Surg*. 2023 Jan;93(1-2):219-226. doi: 10.1111/ans.18041
10. Sommariva A, Tonello M, Rigotto G et al.: *Novel Perspectives in Pseudomyxoma Peritonei Treatment*. *Cancers (Basel)*. 2021 Dec; 13(23): 5965. doi: 10.3390/cancers13235965
11. Kepenekian V, Sgarbura O, Marchal F et al.: *2022 PSOGI Consensus on HIPEC Regimens for Peritoneal Malignancies: Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma*. *Ann Surg Oncol*. 2023 Nov;30(12):7803-7813. doi: 10.1245/s10434-023-13973-8
12. Quénet F, Elias D, Roca L et al.: *Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*. 2021 Feb;22(2):256-266. doi: 10.1016/S1473-2045(20)30599-4
13. van Driel W, Koole SN, Sikorska K et al.: *Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer*. *N Engl J Med* 2018; 378:230-240. doi: 10.1056/NEJMoa1708618
14. van Stein RM, Sikorska K, van der Aa MA et al.: *Evaluation of external validity of the OVHIPEC-1 trial in a real-world population*. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 May;161(2):640-648. doi: 10.1002/ijgo.14618
15. Hoskovec D, Krška Z, Vočka M, Dytrych P: *PIPAC – přehled metody a první použití v České republice*. *RozhlChir* 2020;99:529–533. doi:10.33699/PIS.2020.99.12.529–533
16. Němec L: *Ohlédnutí za 13. kongresem PSOGI – je něco nového v léčbě peritoneálních malignit?* *Klin Onkol* 2023; 36(6): 484-486

40. VAKCINACE U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ SE SOLIDNÍMI NÁDORY A PROFYLAXE INFEKČÍ U NEMOCNÝCH PO SPLENEKTOMII

Vakcinace proti chřipce

I když není známo, zda je u nemocných s nádory vyšší riziko infekce chřipkou, mají pacienti s přítomným nádorovým onemocněním nebo pacienti s nádorem v anamnéze vyšší riziko závažných komplikací chřipky. To často vede k přerušení léčby, co zhoršuje pacientovu prognózu. 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. Proto se u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním nebo s nádorem v osobní anamnéze (s výjimkou nemelanomových nádorů kůže) doporučuje podání inaktivované tetravalentní vakcíny proti chřipce jednou ročně. Nežádoucí účinky ani zhoršení klinického stavu pacientů s nádory nebylo v souvislosti s vakcinací pozorováno. Jediným neobvyklým následkem vakcinace proti chřipce může být falešná pozitivita nálezu při vyšetření pozitronovou tomografií.

Registrované očkovací látky

V České republice jsou aktuálně pro sezónu 2023/2024 registrovány následující inaktivované tetravalentní očkovací látky proti chřipce: Influvac Tetra® a Vaxigrip Tetra® a od roku 2022 je registrovaná i živá atenuovaná nasálně podávaná vakcína – Fluenz Tetra®. Její podání se v současné době onkologickým pacientům nedoporučuje, protože o její bezpečnosti je málo údajů a existují bezpečné alternativy neživými vakcínami. Od podzimu 2022 je pro osoby starších 60 let dostupná tetravalentní vakcína se 4x vyšším množstvím antigenů – Efluelda. 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. V případě potřeby, zejména během chřipkové epidemie, lze vakcínu bezpečně a s relativně dobrou účinností podat i mezi cykly chemoterapie.

Vakcinace proti onemocnění COVID-19

Dle aktuálního doporučení České vakcínologické společnosti je očkování proti COVID-19 doporučeno všem imunokompromitovaným osobám, včetně osob s onkologickými onemocněními a osob s imunosupresivní terapií. Tyto osoby mají zvýšené riziko komplikovaného průběhu nemoci covid-19 včetně zvýšeného rizika úmrtí a i když u nich může být účinnost vakcinace snižena, její předpokládaný prospěch převyšuje její možná rizika. Očkování by mělo být podáno nejlépe před podzimní a zimní sezónou 2023/24. Toto doporučení platí bez ohledu na počet dávek, které osoba dříve obdržela. Ve skupině dosud neočkovaných osob se doporučuje 1 dávka adaptované monovalentní vakcíny zaměřené na variantu Omikron XBB.1.5. Osobám, které byly v minulosti očkovány jinými očkovacími látkami, než je očkovací látka zaměřená na Omikron XBB.1.5, se doporučuje očkování 1 dávkou této adaptované vakcíny zaměřené na variantu Omikron XBB.1.5, a to nejméně 4 měsíce od poslední dávky očkování proti covid-19.

Očkovací látky

K lednu 2024 jsou v ČR dostupné tyto vakcíny:

- Comirnaty Omicron XBB.1.5®
- Nuvaxovid XBB.1.5®
- Comirnaty Original/Omicron BA.4-5®
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5®

Časování vakcinace u pacientů v aktivní onkologické léčbě

Z dosavadních studií nemáme žádné důkazy, že by vakcíny COVID-19 klinicky významně ovlivnily účinnost chemoterapie, imunoterapie nebo cílené léčby. Vakcinace by měla být ideálně provedena 2 týdny před zahájením protinádorové léčby. U pacientů, kde již probíhá onkologická léčba zatím neexistuje konkrétně doporučení načasování vakcinace s ohledem na probíhající léčbu. Rozhodnutí o vakcinaci by mělo být individuálně zváženo podle rizika nákazy a jejího nepříznivého

průběhu u daného pacienta. Např. u probíhající cytotoxické terapie je vhodné načasovat vakcinaci mezi cykly až po res-tituci krevního obrazu. Ani pro pacienty léčené imunoterapií není jednotný konsensus načasování vakcinace. V klinických studiích je doporučován časový odstup mezi očkováním a podáním imunoterapie minimálně 2 dny a nejlépe 7 dnů.

Vakcinace proti pneumokokovým infekcím

Pneumokokové infekce jsou spojeny s vysokou morbiditou a mortalitou v rizikové populaci. Očkování je doporučeno k ochraně před invazivními pneumokokovými infekcemi, zahrnující sepse, meningitidy, pneumonie s bakteriemií a bak-teriemie. Cílovými skupinami jsou především osoby ve věku 60 let a starší, zvláště imunitně oslabené nebo s doprováze-jícími chronickými onemocněními a kuřáci. Účinnost vakcinace byla prokázána zejména v prevenci invazivních onemoc-nění. V případě pneumonií bez bakteriémie a otitis media, což jsou neinvazivní pneumokokové infekce, studie prokázaly nižší účinnost než u invazivních pneumokokových infekcí.

Registrované očkovací látky

V současnosti jsou v ČR registrované 4 vakcíny: polysacharidová pneumokoková vakcína Pneumovax23® a konjugované pneumokokové vakcíny: Prevenar 13®, Vaxneuvance® a Apexxnar®. Výhodou konjugovaných pneumokokových vakcín je vyšší imunogenita a nepřítomnost hyporesponsivity u vyšších věkových skupin (nad 65 let věku) a osob s chronickými onemocněními a sníženou funkcí imunitního systému. Nevýhodou je nižší sérotypové pokrytí v porovnání s polysacha-ridovou vakcínou Pneumovax23 (13–20 sérotypů). Ideální očkovací schéma u hyposple- nických/asplenických pacientů zahrnuje tedy jednu dávku konjugované vakcíny a následně v odstupu minimálně 8 týdnů jednorázovou aplikaci poly-sacharidové vakcíny (Pneumovax23®) k rozšíření spektra pokrytých sérotypů.

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 radio-terapie. Pokud to není možné, vakcinaci je doporučeno podat až 3 měsíce od ukončení imunosupresivní terapie (chemo-terapie, kortikoterapie, radioterapie s možností myelosuprese, některé typy cílené léčby). Vakcinace během imunosupre-sivní léčby není doporučována. Vakcínu Prevenar 13 je možno kombinovat s vakcínou proti chřipce.

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. Pacienti po splenektomii mají být dispen-zarizováni u infektologa nebo u onkologa (pokud jde o onkologickou indikaci splenektomie).

Antibiotická profylaxe se podává jen v případech, kdy přínos jasně převažuje nad riziky. Takovou situací může být sou-časná imunosupresivní terapie. Antibiotika se pak podávají preemptivně na krytí období těžkého imunodeficitu. Profy-laxe je cílena především proti invazivním pneumokokovým infekcím. Výběr přípravku se řídí individuálními vlastnostmi pacienta (alergie), ale také citlivostí pneumokoků v daném regionu. Obvyklými léky jsou V-penicilin (500 mg à 12 h), cefuroxim axetil (500 mg à 24 h), kotrimoxazol (960 mg à 24 h) nebo klaritromycin (500 mg à 24 h).

Pohotovostní zásoba antibiotik je indikovaná pro pacienty, u nichž není zajištěna dostupnost léčebné péče v průběhu 2 hodin. Antibiotika začne pacient užívat v případě náhlého rozvoje horečnatého stavu, než se dostane do nemocnice. Doporučuje se amoxicilin klavulanát (dávka 1 g à 6–8 h) nebo cefuroxim axetil (500 mg à 6–8 h).

V případě elektivní splenektomie se má **vakcinace** provádět nejpozději 14 dnů před operací (postoperační vakcinace je již méně účinná). Pokud to nelze provést před výkonem tak aplikujeme vakcíny před propuštěním pacienta po výkonu. Je indikována vakcinace proti pneumokoku, vakcinace proti meningokoku, vakcinace proti hemofilu typu B a každoročně vakcinace proti chřipce (blíže viz tabulka č.1).

Tabulka č.1.: Optimální schéma vakcinace u jedinců s porušenou či zaniklou funkcí sleziny dle doporučeného postupu Společnosti infekčního lékařství a České vakcinologické společnosti

Typ vakcíny	Doporučené přípravky	Dávkovací schéma	Poznámky
Vakcína proti pneumokokovému onemocnění	Prevenar 13® Vaxneuvance® a Apexxnar® (konjugované vakcíny) Pneumovax 23® (Polysacharidová vakcína)	1 dávka	je vhodné obě vakcíny kombinovat (viz text)
Vakcína proti meningokokovému onemocnění	proti séro skupině A, C,W,Y: Menveo® nebo Nimenrix®	- 2 dávky v odstupu minimálně 2 měsíců - po 5 letech přeočkování 1 dávkou proti séro skupině A,C,W,Y	Nutné očkování proti všem séro skupinám Aplikace obou vakcín je doporučena v odstupu minimálně 14 dnů, v případě potřeby lze aplikovat současně, avšak do odlišných míst.
	proti séro skupině B: Bexsero® nebo Trumenba®	Bexsero® • věk ≥11 let: 2 dávky v odstupu minimálně 1 měsíc Trumenba® • 3 dávky s odstupem minimálně 1 měsíc mezi první a druhou dávkou, třetí dávka s minimálním odstupem 4 měsíce po druhé dávce	
Vakcína proti onemocnění vyvolanému <i>Haemophilus influenzae b</i>	Hiberix®	1 dávka	Jednorázová aplikace
Vakcína proti chřipce	Vaxigrip Tetra®, Influvac Tetra®	1 dávka	Každoročně na začátku chřipkové sezóny aplikace jedné dávky (dle dostupnosti na trhu)

Literatura:

1. Polák P, Kosina P, Blechová Z, Koten J, Rozsypal H, Chlábek R, Beneš J. Doporučený postup péče o pacienty s porušenou či zaniklou funkcí sleziny (hyposplenism/asplenii). *Vakcinologie* 2013;7(3):102-107.
2. Doporučení vydané Českou vakcinologickou společností ČLS JEP: <http://www.vakcinace.eu/doporuceni-a-stanoviska>
3. ESMO STATEMENTS ON VACCINATION AGAINST COVID-19 IN PEOPLE WITH CANCER. <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>.

41. SCREENINGOVÝ PROGRAM V ČR

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

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

- screening je prováděn z důvodů radiační ochrany a zabezpečení optimální kvality pouze ve screeningových centrech,
- screening je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění včetně případných doplňujících vyšetření 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 dispensární programy. Pro ně je interval mezi jednotlivými vyšetřeními stanoven individuálně na základě míry rizika a dle věkové skupiny.

Ženy s vysokým rizikem vzniku zhoubného nádoru prsu:

- ženy se zárodečnou mutací genů spojených s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu (s mutací v genu BRCA1, BRCA 2, p53, dědičné syndromy způsobené mutací jiného genu: Peutz-Jeghersův sy, Cowdenův sy, Lynchův syndrom),
- ženy bez prokázané zárodečné mutace, u nichž je vzhledem k rodinné a osobní anamnéze empirické riziko vzniku karcinomu prsu vyšší 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.

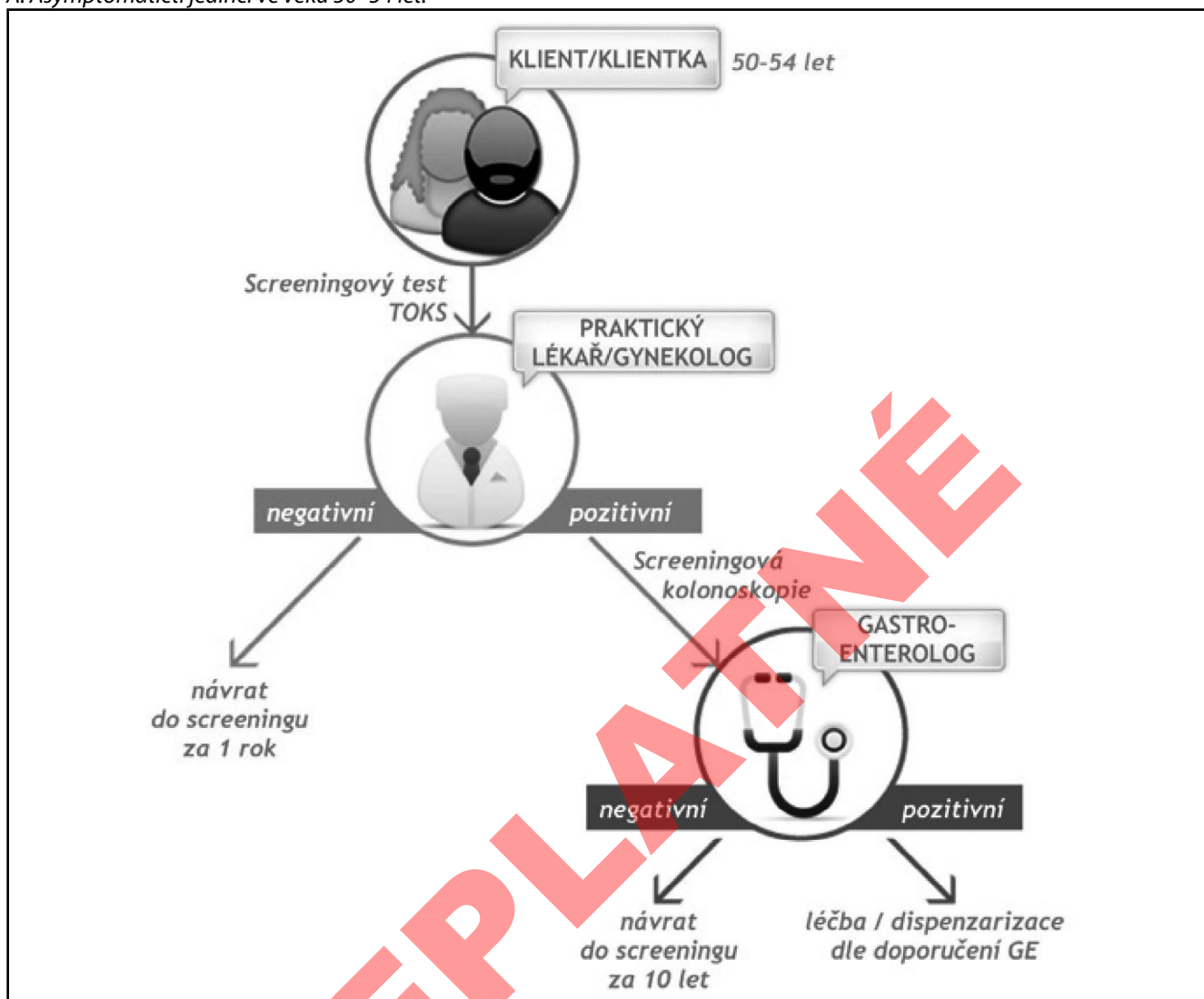
Screening kolorektálního karcinomu

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.

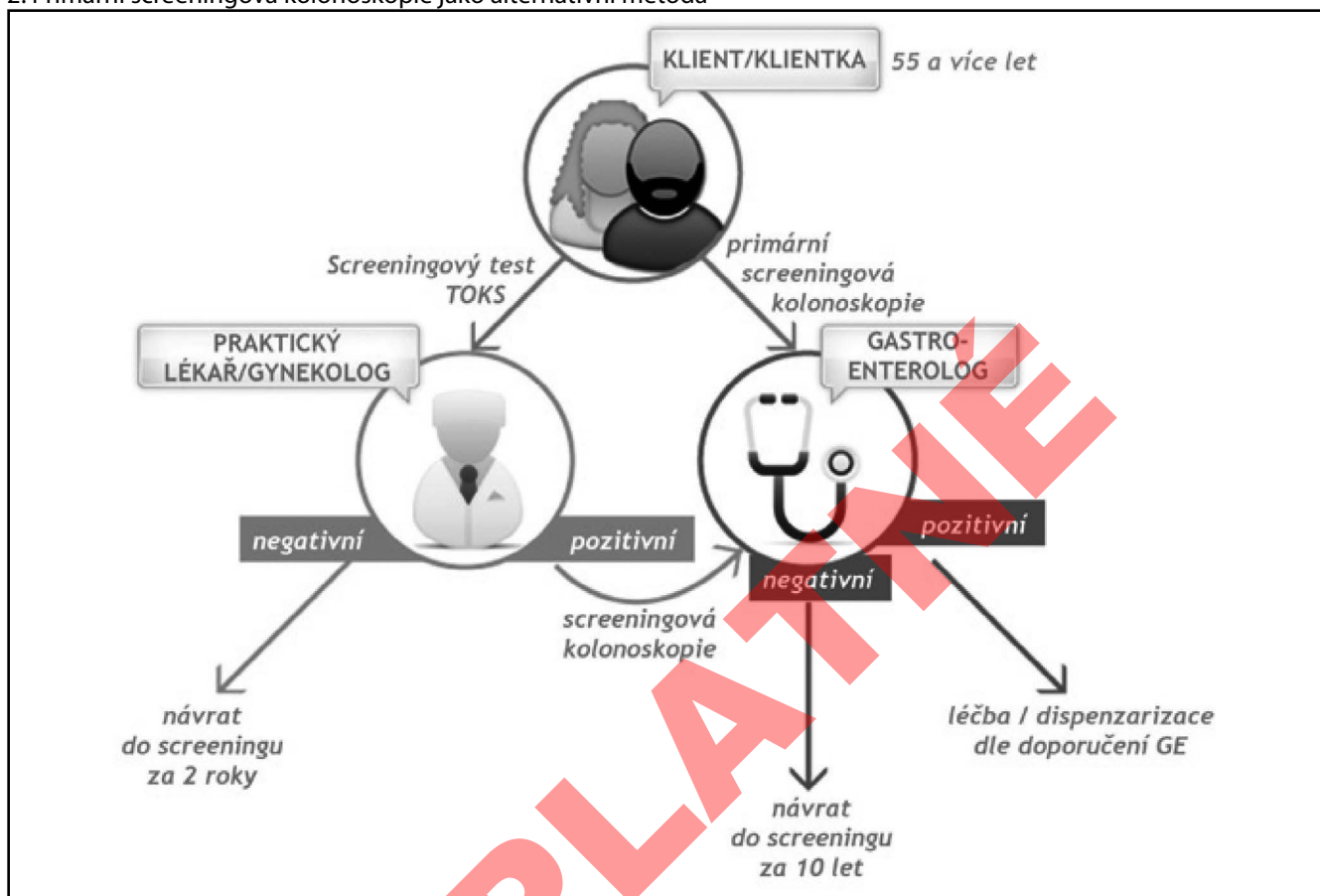
A. Asymptomatic individuals aged 50–54 years:



B. Asymptomatické jedinci ve věku 55 let a starší:

V tomto případě jsou 2 možnosti postupu screeningu:

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



Screening karcinomu hrdla děložního

Screeningem je míněno organizované, kontinuální a vyhodnocované úsilí o časný záchyt zhoubného nádoru děložního hrdla a jeho předstupňů prováděním preventivních cytologických vyšetření v celé populaci dospělých žen, které nepociťují žádné přímé známky přítomnosti nádorového onemocnění, se zvláštním zřetelem k těm, jež nenavštěvují pravidelně nebo vůbec ambulanční 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 1× za rok.

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

Úhrada screeningu je prováděna 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

Screening karcinomu prostaty

Nově od 1.1.2024 začíná v ČR organizovaný screeningový program karcinomu prostaty. Je určen pro asymptomatické muže ve věku 50 až 70 let, kterým bude u praktického lékaře nebo urologa odebrán vzorek krve na vyšetření PSA. Při vyšší hodnotě PSA bude následovat komplexní vyšetření urologem a eventuálně další došetření včetně MR prostaty.

Screening karcinomu plic

Od 1. ledna 2022 je spuštěn pilotní projekt screeningu rakoviny plic. Zaměřuje se na časný záchyt rakoviny plic u rizikové populace silných kuřáků. Cílem programu je záchyt časných stadií karcinomu plic a zlepšení prognózy nemocných. Program se týká klientů mezi 55 až 74 lety, kteří kouří dvacet „balíčkoroků“, tj. dvacet a více let dvacet cigaret denně nebo ekvivalent této dávky. Součástí screeningu je pneumologické vyšetření, včetně vyšetření plicních funkcí, dále nízkodávkované (low-dose) CT a nabídka intervence odvykání kouření.

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

Pro screening karcinomu prostaty: stránky ministerstva zdravotnictví a www.prostascreeing.cz

Program časného zachytu karcinomu plic: <https://prevenceproplce.cz/>

NEPLATNÉ

42. STUPNĚ DOPORUČENÍ LÉČEBNÝCH POSTUPŮ

Stupně doporučení léčebných postupů

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

ČOS: Stupně evidence a doporučení

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

Poznámka:

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

43. NEJBĚŽNĚJŠÍ FARMAKOKINETICKÉ INTERAKCE CÍLENÉ LÉČBY

Inhibicí kinázy, která je součástí signální dráhy v buňce, se ovlivní transkripce nebo translace genů a tím se může zastavit buněčný růst, proliferace nebo metabolismus buňky. Účinnost kinázových inhibitorů je ovlivněna několika faktory. Signální dráhy v buňkách jsou velmi komplexní a vyřazení jednoho proteinu může vést k využívání alternativní signální dráhy. Některé molekuly ovšem inhibicí hned několika proteinů působí na více místech a omezují využívání alternativních drah. Cílový protein také může být mutován takovým způsobem, že na něj molekula léčiva nepůsobí. K takovému vzniku rezistence může dojít i v průběhu léčby anebo při relapsu.

Molekulárně genetické vyšetření nádorové tkáně může poskytnout informaci o tom, jaké signální dráhy nádorová buňka využívá, jsou-li v kinázách přítomny konkrétní mutace a jaká léčba by tak mohla být účinná. V celé řadě případů je toto vyšetření podmínkou úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění (toto je uvedeno v předchozích kapitolách u jednotlivých diagnóz). V případě vzácných nádorů nebo nádorů neznámého origa může molekulárně genetické vyšetření pomoci indikovat účinnou léčbu.

Kapitola se věnuje problematice farmakokinetických interakcí cílených léčiv, tzv. malých molekul, z nichž mnohé jsou metabolizovány dominantně jednou formou cytochromu P450 (CYP), popř. jsou inhibitory forem CYP. Z toho plyne nezanedbatelné riziko farmakokinetických interakcí, ať už směrem k metabolismu těchto léčiv, z nichž mnohá mají nepříliš široké terapeutické rozmezí anebo opačným směrem, kdy cílená léčba může zásadně změnit koncentrace souběžné medikace. Vedle cytochromu P450 často dochází k farmakokinetickým interakcím i na transportních proteinech jako jsou P-glykoprotein, BCRP nebo konjugčních enzymech, především uridin glukuronyl transferáza (UGT). Interakce farmakodynamické, ke kterým také často dochází (např. sumace nebo potenciace orgánové toxicity, ovlivnění QT intervalu apod.), jsou příliš heterogenní na to, aby je bylo možno přehledně prezentovat; je tedy třeba je posuzovat a řešit individuálně, popř. ve spolupráci s klinickým farmaceutem.

Přehled v Česku registrovaných léčiv skupiny tzv. cílené terapie malými molekulami a jejich cílových struktur uvádí následující tabulka.

Farmakokinetické interakce

K farmakokinetickým interakcím dochází obecně na úrovni absorpce, distribuce, biotransformace nebo vylučování léčiv. Tyto interakce mohou být velmi závažné, protože v některých případech může dojít až k několikanásobnému zvýšení plazmatické koncentrace (nebo snížení, dle typu konkrétní interakce) a tím i k nežádoucím účinkům nebo selhání léčby – a to jak kinázovými inhibitory, tak i ostatní souběžně podávané medikace.

Nejčtenější jsou interakce na úrovni cytochromu P450 (CYP). Všechna léčiva mohou být substráty, induktory a inhibitory izoform CYP. Jedno léčivo může být v určitých poměrech metabolizováno současně několika izoformami a pro každou z nich může být tato molekula nezávisle na sobě jako substrát, inhibitor nebo induktor (např. omeprazol je substrátem CYP2C19 a CYP3A4 a současně inhibitorem CYP2C19, diltiazem je substrátem CYP2C9 a zároveň inhibitorem CYP3A4 apod.). V tabulce 2 jsou uvedeny enzymy a transportéry, které metabolizují jednotlivé látky.

NEPLATNÉ

V případě indukce vlivem opakovaného podání jednoho léčiva (např. karbamazepin, rifampicin, typické induktory viz níže v tab. 3) dojde k přechodnému zvýšení exprese enzymu. Tím jsou substráty metabolizovány rychleji a plazmatické koncentrace jsou pak nižší (např. sunitinib + dexametazon/rifampicin/třezalka tečkovaná). To pak může projevit nižší intenzitou efektu a/nebo selháním terapie.

Tabulka 3: Typické induktory enzymů cytochromu P450³⁻⁵

CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP2E1	CYP3A4,5,7
karbamazepin	artemisinin	karbamazepin	efavirenz	ethanol	karbamazepin
polyaromatické uhlovodíky (PAH)	karbamazepin	nevirapin	rifampicin	izoniazid	efavirenz
rifampicin	efavirenz	fenobarbital	ritonavir		nevirapin
cigaretový kouř (PAH)	nevirapin	rifampicin	třezalka tečkovaná		fenobarbital
	fenobarbital	třezalka tečkovaná			fenytoin
	fenytoin				pioglitazon
	rifampicin				rifabutin
					rifampicin
					třezalka tečkovaná

Zatímco k indukci dojde obvykle až při opakovaném podání, v řádu přinejmenším několika dnů, v případě inhibice může dojít k interakci okamžitě, i vlivem jednorázového předchozího či současného podání inhibitoru. Důsledky jsou opačné než v případě indukce – vlivem inhibitoru (např. fluoxetin, ketokonazol, tab. 4 níže) dochází ke zpomalení biotransformace, zvýšení plazmatické koncentrace a plochy pod koncentrační křivkou (AUC), což může mít důsledek jednak ve zvýšeném účinku, ale také zvýšení frekvence a/nebo intenzity nežádoucích účinků jak cílené protinádorové léčby, tak i ostatní souběžně podávané medikace (klaritromycin, ritonavir a sunitinib).

Výše uvedené platí v případě, že podáváme aktivní formu léčiva, tedy nikoli proléčivo (pro-drug). U proléčiv naopak dochází k opačným efektům: inhibitory biotransformace sníží koncentrace aktivní formy a tím mohou snížit i velikost efektu, naopak induktory mohou zrychlit aktivaci léčiva a tím zvýšit plazmatické koncentrace a potažmo velikost efektu a toxicitu. V případě, že podáváme aktivní molekulu a ta má navíc i podobně aktivní metabolit (např. sunitinib), je situace složitější a zasluhuje si komplexní posouzení případného ovlivnění všech hlavních biotransformačních drah.

Tabulka 4: Typické inhibitory enzymů cytochromu P450³⁻⁵

CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4,5,7
amiodaron	klopidogrel	gemfibrozil	amiodaron	cimetidin	bupropion	cimetidin	indinavir
efavirenz	thiotepa	montelukast	efavirenz	esomeprazol	dacomitinib	esomeprazol	nelfinavir
fluorochinolony	tiklopidin		flukonazol	felbamát	fluoxetin	felbamát	ritonavir
fluvoxamin	vorikonazol		isoniazid	fluoxetin	chinidin	fluoxetin	klaritromycin
tiklopidin			metronidazol	fluvoxamin	paroxetin	fluvoxamin	itrakonazol
			paroxetin	isoniazid	tipranavir	isoniazid	ketokonazol
			sulfametoxazol	ketokonazol		ketokonazol	nefazodon
			vorikonazol	lansoprazol		lansoprazol	erytromycin
			konopí	omeprazol		omeprazol	grapefruitová šťáva
				p.o. kontraceptiva (estrogeny)		p.o. kontraceptiva (estrogeny)	verapamil
				pantoprazol		pantoprazol	diltiazem
				tiklopidin		tiklopidin	amiodaron
				vorikonazol		vorikonazol	azitromycin
				konopí		konopí	fluvoxamin
						terbinafin	vorikonazol
							konopí

Vliv cílené léčby (malých molekul) na jiná léčiva

Nezanedbatelný je také potenciální vliv malých molekul na metabolismus jiných léčiv, protože mnohé kinázové inhibitory jsou klinicky významnými inhibitory biotransformačních enzymů a transportních proteinů. Tato inhibice pak může vyústit v toxicitu nebo četné nežádoucí účinky především u léčiv s úzkým terapeutickým oknem. Přehled léčiv (cílené léčby, malé molekuly) jako inhibitorů enzymů CYP a transportních proteinů BCRP a PgP uvádí Tabulka 5.

Tabulka 5: Cílená léčiva a jejich potenciál ovlivnit aktivitu enzymů cytochromu P450 a transportních proteinů PgP a BCRP; ^{1, 3-7}
 Tmavá barva – středně silný / silný inhibitor, světlá barva slabý inhibitor

CYP/léčivo	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	PgP	BCRP
abemaciclib									
afatinib									
alectinib									
alpelisib		potenciální induktor*		potenciální induktor*			potenciální induktor*		
avapritinib							potenciální induktor**		
axitinib									
binimetinib	potenciální induktor*								
brigatinib				potenciální induktor*			induktor	potenciální induktor*	
cabozantinib									
ceritinib									
cobimetinib									
crizotinib									
dabrafenib									
dasatinib									
encorafenib									
erlotinib									
everolimus									
gefitinib									
idelalisib									
imatinib									
ivosidenib			induktor	induktor	induktor		induktor		
lapatinib									
larotrectinib									
lenvatinib									
lorlatinib		slabý induktor		slabý induktor			induktor	induktor	
neratinib									
nintedanib									
niraparib									
olaparib								*	
osimertinib									
palbociclib									
pazopanib									
pemigatinib									
pralsetinib			*	*			*	*	*
regorafenib									
ribociclib									
selperkatinib									
selumetinib									
sonidegib									
sorafenib									
sotorasib		*	*				induktor	*	
sunitinib									
temsirolimus									
tepotinib									
trametinib									
tucatinib									
vandetanib									
vemurafenib									
vismodegib									

* kontroverzní dostupná data, nejasná klinická interpretace o možném účinku na substráty, předběžná opatrnost u léčiv s úzkým ter. rozmezím a dominantní cestou metabolizace uvedeným enzymem

** in vitro prokázána přímá inhibice (projeví se okamžitě) a současně schopnost indukce, která se může projevit při dlouhodobé léčbě; kontroverzní závěry in vitro studií

Vztah expozice a účinku, terapeutické referenční rozmezí

U většiny zmíněných léčiv je dobře znám vztah mezi účinkem, potažmo toxicitou a plazmatickou koncentrací. Jako měřítka efektu se používá nejčastěji TTF, OS a PFS.

Měřítkem expozice je pak plocha pod koncentrační křivkou (AUC), která je často extrapolovaná z údolní koncentrace léčiva (tj. minimální koncentrace před podáním opakované dávky léčiva). Častěji se proto přistupuje právě k monitoringu této hladiny (tzv. trough level, Ctrough). V případě dobře známé farmakokinetiky konkrétního léčiva lze v některých případech také extrapolovat Ctrough z hladiny odebrané v jiný čas, nejlépe však alespoň 3 hodiny po podání.

Přínejmenším u některých kinázových inhibitorů (např. imatinib, sunitinib, pazopanib) je dostatečná evidence pro vhodnost terapeutického monitorování plazmatických hladin. Byly publikovány studie sledující proveditelnost a benefit intervenčního TDM, na jehož základě docházelo k úpravě dávky u pacientů se solidními nádory.⁷

Literatura:

1. UpToDate: UpToDate, Waltham, MA.; 2024.
2. InfoPharm. AISLP; 2024.
3. Anzenbacher P, Anzenbacherová E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol Life Sci.* May 2001;58(5-6):737-47.
4. Flockhart D. CYTOCHROME P450 DRUG-INTERACTION TABLE; 2008.
5. Nelson DR. Human P450 table; 2003.
6. EMA-European Medicines Agency; SmPC přípravků
7. Lankheet NA, Kloth JS, Gadellaa-van Hooijdonk CG et al. Pharmacokinetically guided sunitinib dosing: a feasibility study in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer.* 2014; 110; 2441-2449.

44. PÉČE O ZDRAVÉ NOSITELE MUTACÍ SPOJENÝCH SE ZVÝŠENÝM RIZIKEM NÁDORŮ

Většina malignit není dědičného původu a jejich příčina je multifaktoriální. Nicméně je odhadováno, že část malignit je geneticky podmíněná; jedná se především o nádory prsu a ovarií, nádory tlustého střeva, v menší míře i o jiné malignity. Předpokládá se, že 5–10 % nádorů prsu je asociováno s dědičnou nádorovou predispozicí. U nádorů ovarií je to asi 20 %. Je popsáno několik desítek hereditárních nádorových syndromů. Některé z nich jsou velmi vzácné, proto tato publikace obsahuje doporučení ke klinické péči o osoby s nejčastějšími dědičnými nádorovými syndromy. Výskyt nádorů geneticky podmíněných narůstá a není možné veškeré syndromy a doporučení péče o tyto probandy zahrnout do doporučení. Proto jsme vybrali nejčastěji se vyskytující syndromy a onemocnění a část těch, u kterých je jasně dané, jak tyto probandy sledovat. U těch méně častých si dovolíme odkázat na knihu publikovanou v roce 2022 – Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi (Foretová, Macháčková, Gaillyová a kol.), popř. na doporučení NCCN (www.nccn.org) a ESMO (www.esmo.org).

Hereditární syndrom nádorů prsu a ovarií je definován na základě výskytu vícečetných malignit – nádorů prsu a ovarií v rodině a molekulárně je definován identifikací germinální patogenní mutace v určitých genech – viz tabulka č. 1.

Gen	Karcinom prsu	Tubo-ovariální karcinom	Karcinom pankreatu	Karcinom kolorektální	Jiné nádory
ATM	Ano, 25–30 %	Ano, ≤ 5 %	Ano, < 5 %	ne	Ca prostaty, 30 %
BARD1	Ano, 20 %	Ne	Ne	Ne	Ne
BRCA1	Ano, > 60 %	Ano, 40–60 %	Ano, < 5 %	Ne	
BRCA2	Ano, > 60 %	Ano, 15–30 %	Ano, < 5 %	Ne	Ca prostaty, 33 %
BRIP1	Ne	Ano, 5–10 %	Ne	Ne	Ne
CDH1	Ano (ILC) 40 %	Ne	Ne	Ne	Difúzní ca žaludku 35–45 %
CHEK2	Ano, 25–30 %	ne	Ne	Ano, 15	Nádory štítnice
PALB2	Ano, 40–60 %	Ano, 3–5 %	Ano, 2–3 %	Ne	Ne
PTEN	Ano, 40 %	Ne	Ne	Ano, 10 %	Štítnice 20 %, ca endometria 20 %
RAD51C	Ano, 20 %	Ano, 10 %	Ne	Ne	Ne
RAD51D	Ano, 10 %	Ano, 10 %	Ne	Ne	Ne
STK11	Ano, 40 %	Ne	Ano, 10–30 %	Ano, 30 %	Ca žaludku 30 %, Sertoli-Leydig 10–20 %
TP53	Ano, 40 %	Ne	nejspíše	nejspíše	Sarkomy, nádory CNS, leukémie, adrenokortikální nádory

Péče o nositele patogenních mutací spojených s vysokým rizikem vzniku nádoru je založena na redukci tohoto rizika pomocí preventivních operačních výkonů. Další možností je pravidelný intenzifikovaný screening této rizikové populace, jehož cílem je diagnostikovat malignitu co nejdříve, tzn. v časném klinickém stádiu, kdy je šance na vyléčení nejvyšší.

Následná doporučení se týkají nejčastěji se vyskytujících patogenních mutací a s nimi spojených malignit.

Syndrom dědičné formy nádorů prsu a ovarií (HBOC) – screening a riziko redukující operace

Indikace pro testování:

SPORADICKÉ FORMY:

- Karcinom ovaria/tuby/primární peritoneální karcinom v jakémkoliv věku.
- Triple negativní/medulární karcinom prsu v jakémkoliv věku.

- Unilaterální karcinom prsu do 45 let (do 50 let, pokud není známa rodinná anamnéza)
- Dva samostatné primární karcinomy prsu, první do 50 let nebo oba do 60 let (bilaterální nebo ipsilaterální synchronní nebo metachronní).
- Duplicita karcinomu prsu a pankreatu v jakémkoliv věku.
- Karcinom prsu u muže v jakémkoliv věku.

FAMILIÁRNÍ FORMY: (karcinom ovaria, tuby nebo primární peritoneální karcinom v RA je vždy indikací k testování)

- 3 příbuzní – alespoň 3 příbuzní s karcinomem prsu v jakémkoliv věku.
- 2 příbuzní – 2 příbuzné s karcinomem prsu, alespoň jedna dg. ve věku pod 50 let nebo obě do 60 let.
- Probandka s karcinomem prsu v jakémkoliv věku a přímý příbuzný s:
 - Karcinomem ovaria
 - TNBC/medulárním karcinom prsu
- Karcinom prsu u muže
- Karcinom pankreatu
- High-grade (Gleason skóre ≥ 7) nebo primárně metastatický karcinom prostaty
- Probandka s lobulárním karcinomem prsu a s osobní anamnézou nebo rodinnou anamnézou difuzního karcinomu žaludku

INDIKACE K TESTOVÁNÍ PRO NÁDORY PROSTATY:

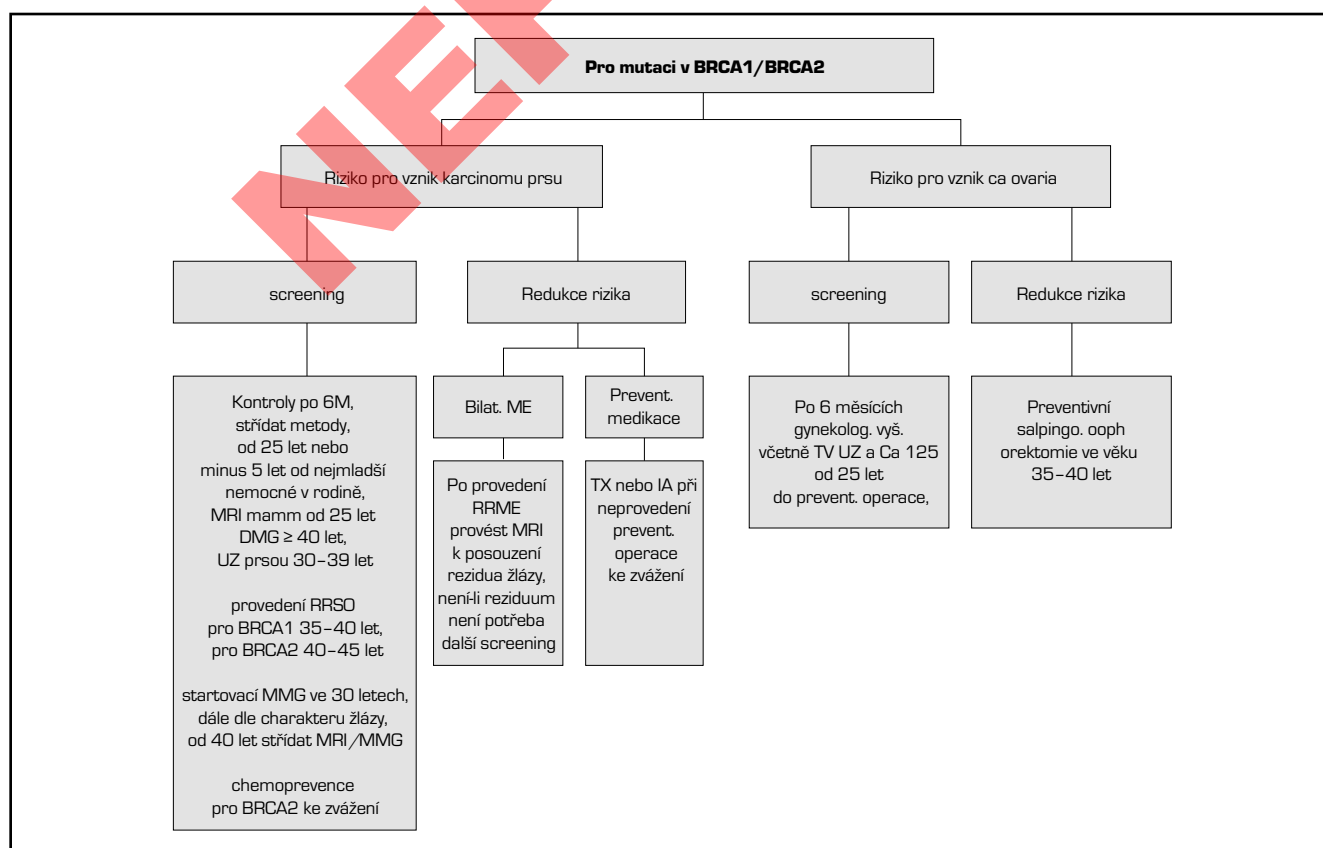
- ≥ 2 případy karcinomu prsu u blízkých příbuzných, alespoň u jednoho ve věku ≤ 55 let
- ≥ 3 případy karcinomu prsu u blízkých příbuzných v jakémkoliv věku
- Karcinom prostaty (Gleason skóre ≥ 7 nebo primárně metastatický karcinom) a ≥ 1 případ karcinomu prostaty, prsu, ovaria nebo pankreatu u blízkých příbuzných

INDIKACE K TESTOVÁNÍ KARCINOMU PANKREATU:

Exokrinní karcinom pankreatu v jakémkoliv věku, pro účely personalizované léčby i pro včasnou diagnostiku dědičného syndromu v rodině.

Pokud pacient nežije, testování u příbuzného prvního stupně.

Screening a riziko redukující operace HBOC – schéma: vychází z doporučení v ČR a ESMO guidelines



Pro ostatní mutace: vychází z doručení v ČR a ESMO + NCNN

mutace	Riziko karcinomu prsu	Riziko karcinomu ovaria	Riziko karcinomu pankreatu a jiných
ATM	DMG 1× ročně od 40 let, event MRI Nejsou data pro RRM (dle RA)	Nejsou stanovená doporučení, nejsou data pro RRSO – dle RA	Karcinom pankreatu – sledování dle výskytu nádorů v RA*
BARD1	DMG 1x ročně od 40 let, popř. MRI, nejsou data pro RRM	Není zvýšené riziko	Nejsou data
BRIP1	UZ prsou ročně, od 40, od 45 l. MG/UZ ročně	RRSO ve věku 45–50 let	Nejsou data
CDH1	DMG a MRI od 30 let 1× ročně, lze diskutovat RRM	Není zvýšené riziko	Hereditární difuzní karcinom žaludku – 1× ročně GFS <20 let nebo profylaktická gastrektomie ve 20–30 letech
CHEK2	DMG od 40 let, MRI od 30–35 let, 1× ročně vyšetření	Není zvýšené riziko	CRC – sledování od 45 let – kolonoskopie po 3–5 letech
PALB2	MRI střídá s DMG od 30 let 1× za 6 M Lze diskutovat RRM	Pravidelné gynekolog. vyšetření včetně TV UZ, lze zvažovat RRSO ve věku >45 let	Karcinom pankreatu – sledování dle výskytu nádorů v RA - *
PTEN	Střídá DMG a MRI od 30 let 1× ročně	Není vyšší riziko	Nádory CRC, endometria, renální
RAD51C	DMG střídá s MRI 1× ročně od 40 let	Pravidelné gynekolog. vyšetření včetně TV UZ, lze zvažovat RRSO ve věku 45–50 let	Nejsou data
RAD51D	DMG střídá s MRI 1× ročně od 40 let	Pravidelné gynekolog. vyšetření včetně TV UZ, lze zvažovat RRSO ve věku 45–50 let	Nejsou data
STK11	DMG střídá s MRI 1× ročně od 30 let, lze diskutovat RRM	Není zvýšené riziko	Ca pankreatu – screening*, non-epiteliální ovariální ca – viz sledování Peutz-Jeghers sy

* sledování u probandů s výskytem nádorů pankreatu v rodině – zahájení sledování od 50 let nebo minus 10 let od nejmladšího nemocného s tumorem pankreatu v rodině, každoroční vyšetření – EUS pankreatu a/nebo MRI – lze střídá EUS a MRI. Sledování u těch probandů, kdy lze provést operační výkon v případě nálezu patologie.

Peutz-Jehgersův syndrom – mutace v genu STK11

Je spojen s výskytem gastrointestinálních polypů, mukokutánních pigmentací a predispozicí k nádorovým onemocněním GIT i extraintestinálním malignitám.

Sledování se u mužů doporučuje od 18 let s frekvencí 1× za 2–3 roky nebo podle přítomnosti symptomů. U mladších nemocných od 8 let nebo jakmile se objeví symptomy. Od 30 let se doporučuje MR nebo MR-cholangiopankreatografie nebo EUS pankreatu s frekvencí 1× za 1–2 roky.

U žen od 8 let každoroční vyšetření k detekci event. předčasné puberty, od 18–20 let každoročně gynekologické vyšetření včetně TVUZ, cervikální cytologie a Ca 125, ostatní viz tabulka.

Lee-Fraumeniho syndrom – mutace v genu TP 53

Vzácná autozomálně dominantně dědičná predispozice spojená s výskytem mnohočetných malignit již od dětského věku. K nejčastěji se vyskytujícím nádorům patří sarkomy z měkkých tkání, mozkové nádory, karcinomy nadledvin, osteosarkomy, leukémie, plicní bronchoalveolární nádory, karcinom prsu.

Doporučený screening u dospělých pacientů:

- fyzikální vyšetření po 6 měsících,
- 1× ročně MRI mozku,
- 1× ročně celotělová MRI,
- 1× ročně UZ pánve a břicha,
- od 25 let 1× za 2–5 let GFS a kolonoskopie,
- od 18 let 1× ročně kožní vyšetření,
- od 18 let samovyšetření prsů,
- od 20 let fyzikální vyšetření prsů,
- od 20 let 1× ročně MRI prsů,
- k diskuzi bilaterální preventivní mastektomie.

Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC) – Lynchův syndrom

Jedná se o autozomálně dominantně dědičné onemocnění, které je charakterizováno vyšším rizikem vzniku kolorektálního karcinomu (30–73 %), nádorů endometria (30–51 %), ovaria (4–15 %), žaludku (do 18 %), tenkého střeva (3–5 %), urinárního traktu – ledviny, ureteru a pánvičky, prostaty (2–20 %), pankreatu (4 %) a další. Prokázána je mutace jednoho z mismatch repair (MMR) genů – MLH1, MSH2, MSH6 nebo PMS2, popř. EPCAM. Více jak 70 % mutací je v genech MLH1, MSH2 nebo EPCAM v nádorech s mikrosatelitní instabilitou (MSI-high).

Indikace ke genetickému vyšetření: Původně byla využita Amsterodamská kritéria II, II a poté revidovaná kritéria z Bethesda – lze předpokládat rozdílné použití jednotlivých pracovišť.

U pacienta se zhoubným nádorem – s podezřením na možný Lynchův syndrom – nejčastěji s CRC je nejprve vyšetřena nádorová tkáň IHC a/nebo molekulárně geneticky. Je-li prokázána ztráta MMR, je vhodné doplnit genetickou konzultaci, po ní je doplněno molekulárně-genetické vyšetření zárodečných patogenních variant v genech MMR (dle RA). Podrobněji viz schéma včetně zařazení vyšetření BRAF mutace do algoritmu – u pacientů, kdy je k dispozici nádorová tkáň.

Amsterdamská kritéria II:

1. V rodině jsou minimálně 3 příbuzní s karcinomem sdruženým s HNPCC (kolorektální karcinom, karcinom endometria, tenkého střeva, ureteru a ledvinné pánvičky), jeden z nich je příbuzný prvního stupně ostatních dvou.
2. Jsou postiženy alespoň 2 generace.
3. Alespoň jeden nemocný je mladší 50 let v době diagnózy.
4. Nádor byl verifikován patologem.
5. Je vyloučena familiární adenomatózní polypóza.

Revidovaná kritéria z Bethesda:

1. Kolorektální karcinom (CRC) verifikovaný u pacienta mladšího 50 let.
2. Přítomnost synchronních nebo metachronních karcinomů střeva nebo jiných malignit sdružených s HNPCC (karcinom endometria, žaludku, tenkého střeva, ovaria, pankreatu, ureteru a pánvičky, biliárního traktu, mozku-glioblastom, kůže – nádory se sebaceózní diferenciací a keratoakantomy) bez ohledu na věk.
3. CRC s histologií odpovídající MSI-high diagnostikovaný u pacienta mladšího 60 let.
4. CRC diagnostikovaný u jednoho nebo více příbuzných prvního stupně s nádorem charakteristickým pro HNPCC, jeden z nádorů je diagnostikován před 50. rokem života.
5. CRC diagnostikovaný u dvou nebo více příbuzných prvního nebo druhého stupně s nádory sdruženými s HNPCC bez ohledu na věk.

Pacient s Lynchovým syndromem by měl být pravidelně sledován na preventivní onkologické ambulanci nebo na onkologické ambulanci s již existujícím onkologickým onemocněním. Přístup lze zvolit dvojí:

- Preventivní operace v rozsahu subtotální kolektomie, u žen ještě preventivní gynekologická operace v rozsahu hysterektomie +- bilaterální adnexektomie.
- Intenzivní sledování dle doporučení v tabulce níže.

Sledování pacientů s prokázaným Lynchovým syndromem:

Typ nádoru	vyšetření	frekvence
Kolorektální karcinom	kolonoskopie	Každé 2 roky od 25 do 75 let u nosičů mutace MLH1 a MSH2, od 35 let u nosičů mutace MSH6 a PMS2
Karcinom endometria	Transvaginální UZ, zvážit endometriální biopsii	1× ročně od 30–35 let
Karcinom ovaria	TV UZ n+ Ca 125	1× ročně od 30–35 let
Karcinom žaludku a duodena	Horní endoskopie u probandů s výskytem ca žaludku v RA vyšetřit H. Pylori	Každých 3–5 let od 30–35 let věku
Nádory ledvinové pánvičky, ureteru a moč. měchýře	Moč na cytologii pro zjištění mikroskopické hematurie v rodinách s výskytem urotel. ca	1× ročně od 30–35 let
Karcinom pankreatu	Zvážit screening u osob s výskytem ca pankreatu v rodině – EUS nebo MRI	1× ročně (lze střídát MRI a EUS), věk – není stanoven
Jiné karcinomy	Žádné specifické doporučení není	
Karcinom prsu	Mírně zvýšené riziko	Střídat UZ/DMG od 40 let 1× ročně

(upraveno dle knihy Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi, Foretová, 2022).

Familiární adenomatózní polypóza (FAP)

Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění spojené s germinální mutací v APC genu. Pro onemocnění je charakteristický výskyt mnohočetných kolorektálních adenomů. U klasické formy je téměř 100% riziko rozvoje CRC, pokud není provedena profylaktická totální kolektomie.

Doporučení pro sledování u klasické FAP: podle ESMO, Cyrany Jiří (Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi)

Výskyt nádoru	Metoda vyšetření	věk	frekvence
Kolorektální karcinom	Kolonoskopie	10–15 let	1× ročně od dg. Polypózy, u pahýlu rekta a ileo-pouch-anální anastomózy, každé 2 roky u ileostomie
Duodenum, žaludek	GFS s boční optikou	Od 25 let nebo od dg. polypózy	1–5 let podle Spigelman klasifikace
Štítná žláza	Palpace nebo UZ štítnice	25–30 let	1× ročně
Intraabdomin. desmoid	Palpace, popř. zvážit MRI	Od dg. polypózy	1× ročně

Literatura

1. Sessa C, Balmana J, Bober SL, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO clinical Practice Guideline. *Annals of Oncol.* 2022.
2. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncol* 30:1558-1571, 2019.
3. Genetic/Familial high-risk assessment. Breast, ovarian and pancreatic. NCCN guidelines, version 1.2023.
4. Foretová L, Macháčková E, Gaillyová R a kol. Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi.

45. MOLEKULÁRNÍ TUMOR BOARD

Spektrum nových cílených léků účinných pro různé podskupiny pacientů se specifickými genovými změnami se rychle rozšiřuje a v některých případech může mít dramatický dopad na průběh onemocnění pacienta. Rozvoj precizní onkologie a nové možnosti testování desítek až stovek genů, proteinů nebo jiných charakteristik nádorů, vyžaduje hodnotit tyto výsledky komplexně pomocí multidisciplinárního týmu. Takovýmto týmem v rámci precizní onkologie je molekulární tumor board (MTB) neboli indikační komise pro precizní molekulární onkologii. Součástí MTB by měl být klinický onkolog, patolog, molekulární biolog, případně další odbornost dle potřeby konkrétního případ (bioinformatik, farmakolog apod.).

Aplikace principů precizní onkologie do běžné praxe s sebou nese několik výzev: integrace molekulárního profilování do běžné klinické praxe, definice targetovatelných variant a harmonizace reportování výsledků, dostupnost cílené terapie a implementace léčebných doporučení, financování molekulárního/genomického testování a následně doporučené terapie (často se jedná o off-label indikace) a v neposlední řadě kolekce a vyhodnocování klinických dat.

Na základě dohody Společnosti českých patológů ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP s plátcí péče je hrazeno komplexní prediktivní testování somatických aberací u solidních nádorů metodou sekvenace nové generace (NGS). Podmínkou je, že vyšetření bude prováděno výhradně na základě indikace multidisciplinárního indikačního semináře KOC. Vyšetření nenahrazuje stávající algoritmy prediktivního testování a nejedná se o vyšetření určené pro plošné vyšetřování všech nádorů. Provádí se v případě metastazujícího onemocnění, kdy dle uvážení onkologa mohou mít výsledky komplexního molekulárního testování potenciální klinický benefit. Jedná se o komplexní vyšetření somatických aberací na úrovni DNA a RNA v definovaných indikacích uvedených níže:

- Karcinom plic (lze i v rámci primodiagnózy)
- Karcinom prsu
- Kolorektální karcinom
- Nádory neznámého primárního zdroje a další solidní nádory ve vzácných indikacích

Rozsah této kapitoly neumožňuje kompletní výčet všech tumorů, u kterých by NGS mohlo být zváženo s ohledem na pravděpodobnost zachytu targetovatelné léze, ale mezi ty nejvíce klinicky relevantní kromě výše uvedených patří: cholangiocelulární karcinomy, karcinomy prostaty, ovariální karcinomy, karcinomy slinných žláz, sarkomy, neuroendokrinní nádory a karcinomy štítné žlázy.

Zcela klíčové je zvážení vhodnosti a načasování indikaci molekulárního profilování u konkrétního pacienta. Obecně by mělo být genomické profilování indikováno u pacientů, u kterých je předpoklad, že by mohla být u nich indikována off-label terapie (to znamená, že jsou v dobrém celkovém stavu, mají předpoklad přežití alespoň 3 měsíce a nejsou kontraindikace ke specifické léčbě). Dále je nutné počítat s určitým časovým prodloužením od indikace vyšetření, zhodnocení výsledků, doporučení terapie a event. posouzení úhrady pojišťovnou.

Vyšetření by mělo provedeno na pracovišti, které je zařazeno v síti referenčních laboratoří prediktivní diagnostiky.

MTB by měl zhodnotit, které genové alterace jsou významné a podstatné pro rozvoj a progresi onkologického onemocnění (tzv. řídící mutace) a které varianty nesou menší klinický význam. Výsledek genomického vyšetření by měl ideálně obsahovat popis jednotlivých genových variant, včetně fúzních genů, nádorové mutační nálože a mikrosatelitní ne/stability. Doporučuje se reportování podle některého ze zavedených systémů např. dle Association for Molecular Pathology (doporučení vypracované ve spolupráci s ACMG, ASCO a CAP), kdy jsou varianty rozděleny do 4 úrovní (Tiers, Tier I jsou varianty s výrazným klinickým významem, Tier II – varianty s potenciálním významem, Tier III – varianty s nezměřitelným klinickým významem, Tier IV – varianty benigní nebo pravděpodobně benigní)¹.

Zásadním krokem je pak samotná indikace terapie na základě interpretace genomických dat. ESMO vydalo doporučení, které hodnotí vztah mezi zjištěnou genetickou variantou a efektem cílené terapie.² Vypracovalo škálu ESCAT, která řadí interakce mezi lékem a genetickou variantou do 4 kategorií (levelů). Pro kategorii I je zcela prokázán efekt konkrétní terapie

u konkrétní varianty, efekt byl potvrzen klinickými studiemi a léčba by měl být doporučovaným standardem péče v běžné klinické praxi, v kategorii II se jedná o potenciálně účinnou terapii, která ale vyžaduje další zhodnocení efektu (efekt na přežití byl prokázán v retrospektivní studii nebo bylo dosaženo vyšší odpovědi na léčbu v prospektivní studii). Studie u karcinomu prsu prokázaly, že nejlepších výsledků genomicky cílené terapie je v případě indikace u léků řazených právě do kategorie 1 a 2.³ V procesu rozhodování dále můžou napomoci na internetu dostupné rozsáhlé databáze genetických variant a některé obsahují hodnocení jejich prognostického a prediktivního významu, případně i doporučenou terapii. Mezi nejvýznamnější databáze patří OncoKB, My Cancer Genome, Project GENIE, ClinVar, COSMIC, cBioPortal, CiviC a další. Definitivní doporučení MTB je vždy závislé na individuálním zvážení terapeutických možností u konkrétního pacienta, jak již bylo zmíněno, jedná se ve valné většině případů o off-label indikace.

V České republice byla iniciována akademická studie GENESIS, která má za cíl soustředit data z komplexního prediktivního testování somatických aberací ze všech molekulárních tumor boardů do jedné národní databáze.

Rozsah tohoto textu neumožňuje podrobný popis variant a doporučené terapie, navíc se jedná o oblast velice dynamicky se rozvíjející se stále se rozrůstajícími možnostmi léčby.

Reference

1. Li M, Datto M, Duncavage E et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2017 Jan; 19(1): 4–23. doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002
2. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol.* 2018 Sep; 29(9): 1895–1902
3. Andre F, Filleron T, Kamal M, et al. Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer. *Nature.* 2022 Oct; 610(7931): 343–348.

46. IMUNITNĚ PODMÍNĚNÉ VEDLEJŠÍ ÚČINKY PO MODERNÍ IMUNOTERAPII S CHECKPOINT INHIBITORY

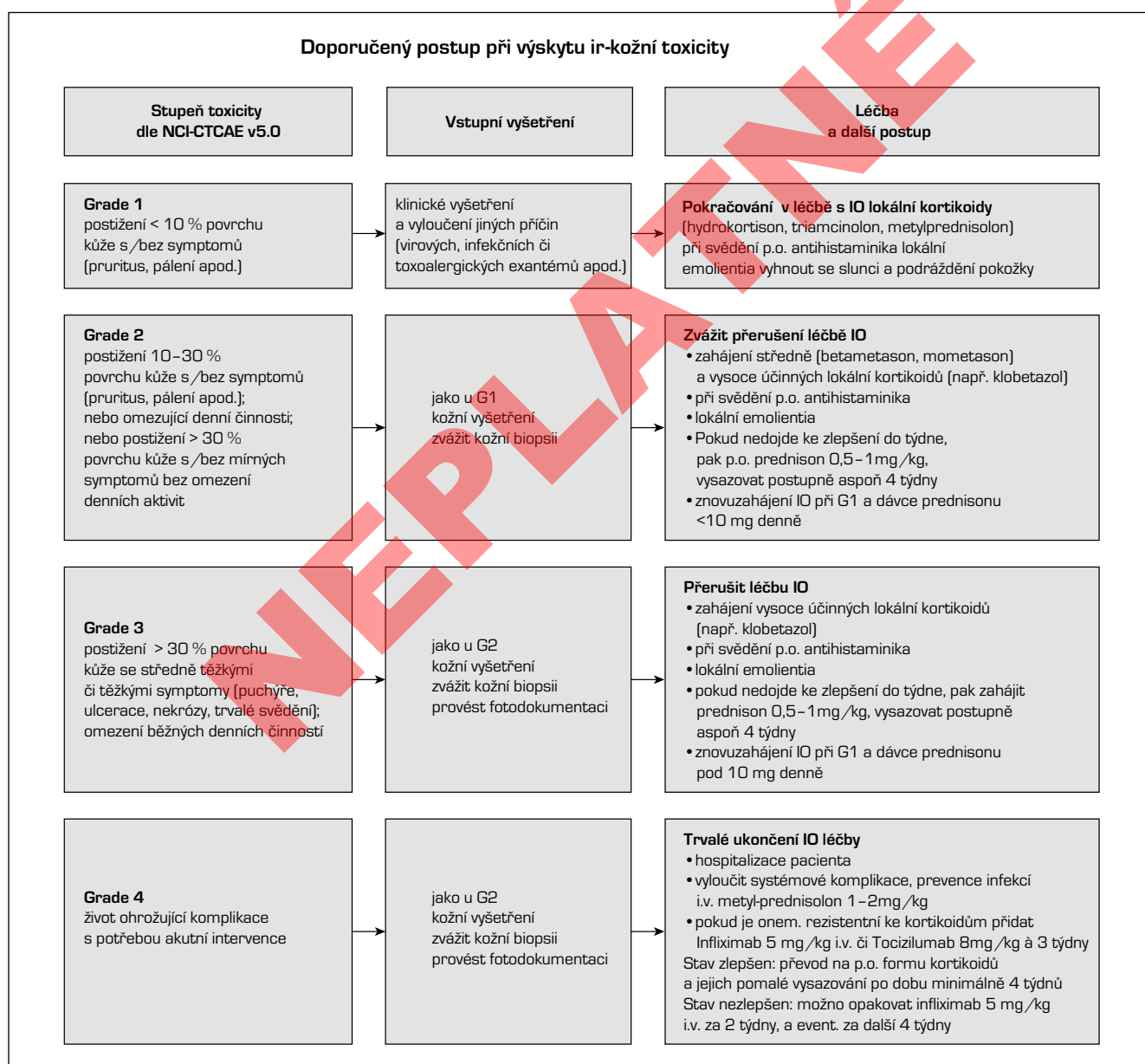
46.1 Kožní toxicita

Incidence irAE

- nejčastější IO toxicitu, incidence nad 50 %
- nejčastěji jako makulopapulozní exantém s postižením do 30 % povrchu G1 (10 % mono nivo, 40 % kombi ipi+nivo) nebo svědění kůže (15 % mono, 35 % kombi)

Nástup irAE

- nejrychleji se projevují toxicita, již od 3. týdne, max incidence v 6. týdnu



Literatura:

1. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncol 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001>.
2. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Accessed November 2, 2022. http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
3. National Comprehensive Cancer Network, dostupné z https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf

46.2 Střevní toxicita

Incidence: průjem – kombinace anti-CTLA-4 a anti-PD-(L)1 protilátek cca 44 % (10 % stupně ≥ 3), anti-CTLA-4 protilátka v monoterapii cca 36 % (8 % stupně ≥ 3), anti-PD-(L)1 protilátka v monoterapii cca 11 % (1 % stupeň ≥ 3), **kolitida** – kombinace anti-CTLA-4 a anti-PD-(L)1 protilátek cca 16 % (11 % stupeň ≥ 3), anti-CTLA-4 protilátka v monoterapii 8 % (5 % stupeň ≥ 3), anti-PD-(L)1 protilátka v monoterapii 1 % (1 % stupně ≥ 3). Mezi vážné komplikace kolitidy patří – krvácení, ischemie, nekróza, toxické megakolon, perforace střeva. Intenzitu střevního zánětu můžeme kromě kolonoskopie hodnotit i podle hladiny střevního kalprotektinu.

Medián nástupu: 5–10 týdnů od zahájení léčby (často variabilní), po anti-CTLA-4 za 1 měsíc, po anti-PD-1 za 2–4 měsíce od zahájení léčby.

Před nasazení biologické léčby u idiopatických střevních zánětů je gastroenterology doporučováno:

- zvážit screening tuberkulózy – RTG plic ve 2 projekcích + Quantiferon
- hepatitidy – anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HBs
- HIV, dále sérologie na HSV, VZV, EBV, CMV
- vyloučení klostridiové kolitidy (antigen + toxin)
- je-li podezření na možnou CMV kolitidu, provádí se vyšetření z biopsie při kolonoskopii

NEPLATNÉ

Doporučený postup při výskytu ir-průjmu a kolitidy

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Vstupní vyšetření a léčba	Další postup a follow-up
Grade 1 < 4 stolice denně nad běžný stav (baseline) Asymptomatická kolitida	- Dietní opatření (omezit vlákninu, projímavá, tučná jídla), hydratace - Vyloučení jiné příčiny (infekce, dietní chyba) - Loperamid 2 mg p.o. dlp. (a 4–6 hodin), spasmolytika • Pokračování v léčbě s IO	- Častější monitorace: počet stolic, krev a hlen ve stolici, bolesti břicha, stav hydratace, substituce iontů (např. za 7 dní kontrola, telef. konzultace) Stav zhoršen: viz grade 2
Grade 2 4–6 stolic denně nad baseline Symptomatická kolitida – křeče a bolesti břicha, hlen nebo krev ve stolici	- Dietní opatření viz grade 1 - Vyloučení jiné příčiny (infekce, vyš. včetně antigenů a toxinů Clostridia difficile) - Laboratorní vyšetření (KO+diff., CRP, biochemie) - Loperamid 2 mg p.o. dlp. (a 4–6 hodin), spasmolytika • Přerušeni léčby s IO	Stav zlepšen do 3–5 dní (grade 0–1) - Pokračování v léčbě s IO Stav nezlepšen do 3–5 dní nebo se zhoršuje - Konzultace gastroenterologa, provést kolonoskopii s biopsií sliznice (krev ve stolici) - Nasadit p.o. kortikoidy (prednison 1 mg./kg./den) Stav zlepšen do 3–5 dní: postupně vysazovat kortikoidy po dobu 4–6 týdnů, pokračování v léčbě s IO možné po zlepšení do grade 0–1 (ideálně až po vysazení kortikoidů, max. povolená dávka prednison < 10 mg./den) Stav nezlepšen: viz grade 3 a 4
Grade 3 a 4 <u>Grade 3:</u> 7 a více stolic denně nad baseline, inkontinence stolice Symptomatická kolitida – vážná nebo trvalá bolest břicha, teplota, ileus, známky peritoneálního dráždění <u>Grade 4:</u> život ohrožující komplikace s potřebou akutní intervence	- Nutná hospitalizace, dle stavu na JIP, podpůrná terapie, infúze, korekce vnitřního prostředí, parenterální výživa - Vyloučit jinou etiologii (infekce, vyš. včetně antigenů a toxinů Clostridia difficile), laboratorní vyš. (KO+diff., CRP, biochemie, hepatitidy...) - Dle kliniky vyloučit střevní perforaci, absces, ileus, sepsi (CT břicha a páneve) - Konzultace gastroenterologa, provést sigmoidoskopii s biopsií sliznice - Zahájit léčbu kortikoidy – p.o. prednison nebo lépe i.v. metylprednisolon 1–2 mg./kg./den, u vážných stavů preferovat i.v. kortikoid CAVE – oportunní infekce při imunosupresivní léčbě a NUL dlouhodobé kortikoterapie (osteoporóza, diabetes...) U grade 3 a 4 trvalé ukončení léčby s ipilimumabem U grade 3 možný návrat léčby s anti-PD-(L)1 protilátkou (předem vhodná kontrolní kolonoskopie), u grade 4 trvalé ukončení léčby s anti-PD-(L)1 protilátkou	Zlepšení stavu minimálně o 1 grade do 3 dní při zavedené léčbě - Převod na p.o. kortikoidy a od grade 1 zahájit postupně vysazování po dobu minimálně 4–6 týdnů - Kontroly u gastroenterologa - Zvýšená monitorace (riziko návratu potíží) Stav nezlepšen do 3 dní při zavedené léčbě nebo návrat potíží při vysazování kortikoidů a neefektivní eskalaci jejich dávků - Infliximab 5 mg./kg i.v.* a pokračování v i.v. kortikoterapii Stav zlepšen: převod na p.o. formu kortikoidů a od grade 1 jejich pomalé vysazování po dobu 4–6 týdnů Stav nezlepšen: možno opakovat infliximab 5 mg./kg i.v. za 2 týdny, a event. za další 4 týdny - Pokud se nedostaví léčebná odpověď – opět konzultace gastroenterologa se zkušebními s léčbou střevních zánětů, kontrolní kolonoskopie, opakovat mikrobiol. screening (vyloučit CMV kolitidu...) a volit jiné imunosupresivum – vedolizumab 300 mg i.v. týden 0, 2 a 6. Pokud není efekt, tak další léky: ustekinumab, tofacitinib, mykofenolát mofetil (při současné ir-hepatitidě)

*Infliximab nepodávat u pacientů s hepatopatií a srdečním selháváním

Literatura:

- Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021 Dec 20;39(36):4073–4126.
- Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Dec;33(12):1217–1238.
- Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Apr;20(4):387–405.
- Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer.* 2021 Jun;9(6):e002435.
- Bortlík M, Ďuricová D, Douda T, et al. Doporučení pro podávání biologické léčby pacientům s idiopatickými střevními záněty: čtvrté, aktualizované vydání. *Gastroent Hepatol* 2019; 73(1): 11–24.

46.3 Jaterní toxicita

Incidence irAE

Incidence autoimunitní hepatitis jako irAE se pohybuje mezi 5 % – 10 % u monoterapie checkpoint inhibitory (stupně 3 a více u 1 % – 2 %), u samotného ipilimumabu se tato toxicita vyskytuje u cca 3 % – 9 % pacientů a u anti-PD-1/PD-L1 protilátek je to mezi 0,7 % – 1,8 %. Při použití kombinace ipilimumabu a nivolumabu to je pak mezi 25 % – 30 % (stupně 3 a více u 15 %).

Nástup irAE od zahájení léčby

Medián nástupu je typicky za 5–6 týdnů po zahájení léčby, může však přijít mnohem dříve (především u kombinace imunoterapie), ale i velmi pozdě po mnoha měsících.

Všichni pacienti by měli mít vyšetřeny jaterní testy před zahájením léčby imunoterapií a pak pravidelně v jejím průběhu. Obecně není požadováno nutné testování na infekční žloutenky, HIV před nasazením imunoterapie. IrAE hepatitis je často asymptomatická, mezi základní příznaky patří pocit břišního dyskomfortu, žloutenka, malátnost, teplota a anorexie. V laboratoři pak kromě různě zvýšených jaterních testů můžeme nacházet koagulopatii, která je nepříznivým prognostickým faktorem, podobně jakou současná elevace bilirubinu a jaterních testů. Vždy je nutno myslet i na jiné příčiny hepatopatií: infekční žloutenky, metabolické poruchy, lékové poškození či poškození noxami jako např. alkohol, houby atd., progresi onkologického onemocnění a srdeční etiologii. Při pozitivní histologii v rámci jaterní biopsie nacházíme nejčastěji lobulární hepatitidu s nekrózami, při anti-PD-1/PD-L1 terapii pak je patrné různorodé jaterní poškození lobulárně a periportálně, zatímco u anti-CTLA-4 je typičtější sinusoidální hepatitis a endotelitida centrálních žil.

Před nasazení biologické léčby je gastroenterology doporučováno:

- screening tuberkulózy - RTG plic ve 2 projekcích + Quantiferon
- hepatitidy - anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HBs
- HIV, dále sérologie na HSV, VZV, EBV, CMV
- vyloučení klostridiové kolitidy (antigen + toxin)
- je-li podezření na možnou CMV kolitidu, provádí se vyšetření z biopsie při koloskopii

Doporučený postup při výskytu ir-hepatotoxicity

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Další postup	Follow-up
Grade 1 AST či ALT > ULN – 3× ULN a/nebo celkový Bil > ULN – 1,5× ULN	• Pokračování v léčbě imunoterapií	• Častější monitorace JT (každé 1–2 týdny) • Při zhoršení JT: viz grade 2–4
Grade 2 AST nebo ALT > 3× ULN – ≤ 5× ULN a/nebo celkový Bil > 1,5× ULN – ≤ 3× ULN	• Došetření etiologie (virové hepatitidy, včetně CMV, EBV, HSV; léková etiologie; noxy-alkohol, houby, atd; anti-ANA, SMA, LKM, SLA/LP, LCI, metabolismus železa) • Častější monitorace JT (každé 3 dny), zvážit koagulace a UZ či CT vyšetření jater a okolí • Přerušení léčby imunoterapií	• Pokud se hodnoty JT nelepší do 3 dnů nebo se zhoršují: nasazení prednisonu 0,5–1 mg/kg/den či jeho ekvivalentu (per os) • Pokud se hodnoty JT do 3 dnů při kortikoterapii nelepší, léčba jako grade 3 • Při návratu do normy, či grade 1 nebo baseline: opatrné vysazování kortikoidů (nejméně 1 měsíc) a pokračování léčby imunoterapií pokud je dávka kortikoidů (prednisonu) max. 10 mg/denně (zvýšená pozornost, nevracet imunoterapii při současné elevaci JT grade 2 s hyperbilirubinémií) • Při rebound elevaci JT re-eskalace kortikoidů
Grade 3 AST či ALT → 5× ULN – ≤ 20× ULN a/nebo celkový Bil → 3× ULN – ≤ 10× ULN nebo symptomatická porucha jater, fibróza při biopsii, kompenzovaná cirhóza, nebo reaktivace chronické hepatitidy	• Došetření etiologie • Častější monitorace JT (každý den) + koagulace, albumin • UZ, CT či MRI přešetření • metylprednison v dávce 1–2 mg/kg/denně i.v. • Zvážit jaterní biopsii • Konzultace hepatologa • Přerušení léčby imunoterapií	• Při návratu JT do grade 2: opatrné vysazování kortikoidů (1 měsíc) • Při návratu do normy, či regrese do grade 1 a/nebo baseline: pokračování léčby imunoterapií, pokud hepatopatie byla asymptomatická (při kombinaci anti-CTLA-4 a anti-PD-1 /L1 se doporučuje vrátit jen anti-PD-1 /L1 léčba), pokud byla symptomatická – definitivní ukončení imunoterapie • Pokud se hodnoty JT nelepší do 2 dnů nebo se zhoršují: nasazení mykofenolátu v dávce 0,5–1 g 2× denně p.o. • Pokud není zlepšení na mykofenolátu – zvážit tocilizumab, takrolimus, azathioprine, cyclosporin či anti-tymocytární globulin, NEPODÁVAT INFLIXIMAB (hepatotoxicita)
Grade 4 AST nebo ALT > 20× ULN a/nebo celkový Bil > 10× ULN nebo dekompenzovaná porucha jater (ascites, koagulopatie, jaterní encefalopatie, kóma)	• Došetření etiologie viz grade 2+3 • Monitorace JT každý den • metylprednison 2 mg/kg (1–2× denně) i.v. nebo ekvivalentní jiný kortikoid, ale vždy i.v. • Konzultace hepatologa • CAVE-oportunní infekce • Trvalé ukončení léčby imunoterapií	• Při návratu JT do grade 2: opatrné vysazování kortikoidů (1 měsíc) • Pokud se nezlepší JT za 2 dny či se zhorší: - Podání myelosupresiv: mykofenolát mofetil (dávka 0,5–1 g 2× denně p.o.) - Pokud se nedostaví léčebná odpověď – zvážit tocilizumab, takrolimus, azathioprine, cyclosporin či anti-tymocytární globulin • Rebound fenomén: re-eskalace kortikoidů či podání mykofenolátu

Literatura:

1. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Accessed November 2, 2022. http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
2. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073–4126.
3. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Dec;33(12):1217–1238.
4. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Apr;20(4):387–405.
5. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021 Jun;9(6):e002435.

46.4 Endokrinní toxicita

Incidence: Endokrinní poruchy jako nežádoucí účinky (adverse events – AE) moderní imunoterapie (immune-related – ir) se vyskytují poměrně často. Jejich léčba se liší od jiných druhů toxicity třemi klíčovými faktory: definitivní ukončení imunoterapie nebývá ve většině případů nutné, méně často je potřeba použít vysoké dávky kortikoidů a endokrinologický deficit obvykle přetrvává.

Poruchy štítné žlázy:

Ir –primární hypothyreóza je nejčastější endokrinopatií a vyskytuje se u 6–9 % pacientů léčených anti-PD1 a/nebo anti-PDL-1 terapií, u 4 % v případě anti-CTLA4 léčby a u ≤ 16 % v případě kombinované terapie anti-PD(L)-1 – anti-CTLA4 terapie. Většina případů se objeví do 3 měsíců od zahájení léčby.

Ir-primární hyperthyreóza je méně častá; je popisována u ≤ 2 –5 % pacientů léčených anti-PD1 a/nebo anti-PDL-1 terapií a u 10 % v případě kombinované terapie anti-PD(L)-1 – anti-CTLA4 terapie. Nejčastější příčinou je přechodná tyreoiditida; ve 40 % se projeví jako symptomatická tyreotoxikóza a v 60 % jako subklinická forma následovaná hypothyreózou.

Poruchy hypofýzy:

Incidence Ir-hypofyzitidy je nejvyšší v případě použití kombinované terapie anti-PD(L)-1 – anti-CTLA4 terapie (2–6 %) a anti-PD-1 terapie (1 %). Pacienti léčení režimy zahrnujícími anti-CTLA-4 protilátku vyvinou Ir-hypofyzitidu během prvních 3–4 měsíců léčby, zatímco výskyt této komplikace v případě monoterapie anti-PD-1 odpovídá mediánu 6 měsíců.

Poruchy nadledvin:

Ir-primární adrenální insuficience je stále častěji diagnostikovaná Ir-toxicita, která se může projevit akutně. Byly zaznamenány fatální případy addisonské krize s hypovolemickým šokem. Incidence se pohybuje mezi 1 % – 2 % v případě anti-PD(L)-1 terapie a mezi 5 % – 8 % v případě kombinované anti-PD(L)-1 a anti-CTLA-4 léčby. Nástup příznaků je možný v řádu dní, ale také za více než 12 měsíců (medián 4 měsíce).

Jiné Ir-endokrinopatie:

Incidence Ir-hypogonadismu je pravděpodobně podhodnocená. Jedná se o poruchu se zvyšujícím se významem, zejména s ohledem na adjuvantní léčbu a dlouhodobé přežití pacientů. Ve většině případů se projeví v rámci hypofyzitidy. Byla popsána také Ir-hypoparathyreoiditida, Cushingův syndrom a diabetes insipidus.

Imunitně podmíněná endokrinní toxicita
Doporučený postup při výskytu ir-endokrinní toxicity – hypofyzitida

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Vstupní opatření a léčba	Další postup a follow-up
Grade 1 asymptomatická (subklinická) hypofyzitida intervence není indikována sledování (klinika /laboratoř)	• zvážit konzultaci s endokrinologem • biochemické vyšetření (ranní odběr krve): TSH, f-T4, ranní kortisol a ACTH, iontogram, glykémie, FH, estrogen, testosteron • zvážit MRI hypofýzy - negativní nález nevylučuje hypofyzitidu - při pozitivním nálezu bez klinických projevů sledovat hodnoty kortizolu každý týden po dobu jednoho měsíce	• Zlepšení: Pokračování v IO s odpovídající hormonální substitucí, případně po stabilizaci laboratorních hodnot • Zhoršení: viz grade 2
Grade 2 mírné symptomy (např. bolesti hlavy, změny nálady, únava, anorexie, bez poruchy vizu) je indikována intervence	• přerušit IO do stabilizace hodnot • kooperace s endokrinologem • zvážit MRI hypofýzy (příp. k vyloučení metastáz v mozku v dílčg. bolesti hlavy) • vyšetření zorného pole • v případě expanze hypofýzy nebo dle klinických symptomů (útlak chiasma opticum) p.o. prednisolon v dávce 0,5–1 mg/kg, při nezlepšení do 48 hodin přejít na iv. formu • po zlepšení hodnot postupné snížení dávek kortikoidů na denní dávku 5 mg během 1–2 týdnů	• Léčba: Pokračování v IO s odpovídající hormonální substitucí dle doporučení endokrinologa po stabilizaci Hormonální léčba dle laboratorních hodnot a po konzultaci s endokrinologem (např. substituce hydrokortizon, levothyroxin) Substituční léčba estrogeny či testosteronem při jejich snížené hladině ke zvážení Léčba diabetes insipidus • Zhoršení: Viz grade 3–4
Grade 3 závažné symptomy, bez přímého ohrožení života (intenzivní bolesti hlavy, poruchy vizu, letargie, hypotenze, závažná elektrolytová dysbalance) • indikována hospitalizace)	• trvalé přerušit léčby IO • nutná hospitalizace • kooperace s endokrinologem • MRI hypofýzy (příp. k vyloučení metastáz v mozku) • vyšetření zorného pole • léčbu kortikoidy zahájit až po odběru hormonálních hladin • iv. methylprednisolon 1–2 mg/kg, postupný přechod na po. kortikoidy, snižování dávky na 5 mg za den během 2–4 týdnů • analgesie při bolestech hlavy	Stav zlepšen (toxicita ≤ grade 2) • pokračování v po. kortikoterapii, úplné vysazení až po restituci osy, pod dohledem endokrinologa
Grade 4 závažný, život ohrožující stav • indikována urgentní intervence		Stav stejný/zhoršen (toxicita ≥ grade 3) • v případě přetrvávajících či progredujících neurologických symptomů bolusy kortikoidů: methylprednisolon 250–500 mg i.v.

Doporučený postup při výskytu ir-endokrinní toxicity – adrenální insuficience

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Vstupní opatření a léčba	Další postup a follow-up
Grade 1 asymptomatická (subklinická) adrenální insuficience intervence není indikována sledování kliniky, laboratorního nálezu	• zvážit konzultaci s endokrinologem • biochemické vyšetření (ranní odběr krve): ranní kortisol, iontogram, glykémie • doplnění ACTH v případě snížené hladiny kortisolu – v případě adrenální etiologie je ACTH vysoká • cave! poučit pacienta pro případ stresových situací	• Zlepšení: Pokračování v IO s odpovídající hormonální substitucí, případně po stabilizaci laboratorních hodnot • Zhoršení: Změny mineralogramu, hypoglykémie viz grade 2 Možný rozvoj adrenální krize v přítomnosti spouštěcích faktorů (stres, trauma, operační výkon, infekce, závažné průjmy)
Grade 2 mírné symptomy je indikována intervence	• přerušit IO • zvážit konzultaci s endokrinologem • biochemické vyšetření: TSH, fT4, ranní kortisol a ACTH, iontogram, glykémie • zvážit CT nebo MRI nadledvin pro vyloučení jiné etiologie (např. metastáza) • kortisol 100–300 nmol/l – zahájit substituci při změnách mineralogramu, hypoglykémii, v zátěžových situacích • kortisol < 100 nmol/l – substituce vždy • léčba: hydrocortison 15–30 mg, rozdělit do • 2–3 dávek (2/3–1/3–0) • fludrocortison 0,05–0,1 mg/den	• Zlepšení: Pokračování v IO s odpovídající hormonální substitucí, případně po stabilizaci laboratorních hodnot • Zhoršení: viz grade 3
Grade 3 závažné symptomy, bez přímého ohrožení života (hypotenze, anorexie, nauzea, zvracení, apatie, deprese, paranoia, hyponatrémie, hyperkalémie, hyperglykémie, metabolická alkalóza) indikována hospitalizace Grade 4 závažný, život ohrožující stav indikována urgentní intervence	• přerušit léčbu IO do hormonální stabilizace/trvalé ukončení IO • nutná hospitalizace (bilance tekutin, monitorace vitálních a laboratorních parametrů) • kooperace s endokrinologem • léčba: hydrocortison 100 mg iv. 2–4× denně, postupná redukce dávek a přechod na po. medikaci hydrocortison 15–30 mg (viz výše) • fludrocortison 0,05–0,1 mg/den v případě průkazu periferní formy (↑ ACTH) • při addisonské krizi: hydrocortison iv., případně jiné glukokortikoidy, např. prednison 1–2 mg/kg/den; přechod po dobu 5 dnů na udržovací dávku dle kliniky	V případě ukončení IO možná úprava hypokortikalismu. Pokračující léčba hydrocortison 15–30 mg/den fludrocortison 0,05–0,1 mg/den dávkování dle laboratorních hodnot, nežádoucích účinků pravidelná monitorace hladiny kortisolu, iontogramu, glykémie; interval dle fáze léčby 1× týdně – 1× za 3 měsíce

Doporučený postup při výskytu ir-endokrinní toxicity – primární hypothyreóza

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Vstupní opatření a léčba	Další postup a follow-up
Grade 1 asymptomatická (subklinická) hypothyreóza intervence není indikována sledování kliniky, laboratorního nálezu	• pokračování v IO • zvážit konzultaci s endokrinologem • pravidelné sledování hladin TSH, fT4 à 4 týdny (obvyklý nález ↑TSH, fT4 v normě) • zvážit vyšetření protilátek (antiTPO, antiTG), ultrazvuk štítnice • při normální /snížené hodnotě TSH a nízké hladině fT4 nutno vyloučit centrální hypothyreózu	• Setrvalý stav: Monitoring TSH, fT4 à 4 týdny prvních 6 měsíců, pak à 3 měsíce po dobu 6 měsíců, pak à 6 měsíců. Při hladině TSH > 10 zvážit levothyroxin • Zhoršení: viz grade 2
Grade 2 primární hypothyreóza klinické symptomy s mírnou limitací denní činnosti indikována hormonální substituce	• zvážit konzultaci s endokrinologem • hormonální substituce u rozvinuté primární hypothyreózy, resp. při přetrvávající hladině > 10 mIU/L • dávkování levothyroxinu: bez rizikových faktorů 1 – 1,6 ug./kg./den kardiaci, senioři titrace od nízké dávky 25 ug./den	• Setrvalý stav: pokračování v IO s odpovídající hormonální substitucí, sledování hormonálních hladin • Zhoršení: viz grade 3/4
Grade 3 závažné symptomy, bez přímého ohrožení života (bradykardie, převodní poruchy, snížená voltáž na ekg, neuromuskulární symptomy, psychiatrické symptomy) indikována hospitalizace Grade 4 závažný, život ohrožující stav indikována urgentní intervence	• nutná hospitalizace (balance tekutin, monitorace vitálních a laboratorních parametrů) • kooperace s endokrinologem • substituce levothyroxinem 1,6 ug./kg./den • cave! hrozí akutní hypothyreozní kóma • vyloučit konkomitantní adrenální insuficienci	• přerušení léčby IO při závažných symptomech do stabilizace stavu, pak možno pokračovat za monitorace hladin hormonů štítnice a adekvátní substituce • úprava laboratorních parametrů v řádu týdnů

Doporučený postup při výskytu ir-endokrinní toxicity – primární hyperthyreóza

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Vstupní opatření a léčba	Další postup a follow-up
Grade 1 asymptomatická (subklinická) hyperthyreóza intervence není indikována sledování kliniky, laboratorního nálezu	• pokračování v IO • zvážit konzultaci s endokrinologem • pravidelné sledování hladin TSH, fT4 a 2–3 týdny (obvyklý nález ↓TSH, fT4 v normě) • zvážit vyšetření protilátek (antiTPO, antiTG, antiTSH), ultrazvuk štítnice • možná iniciální (toxická) fáze autoimunitní tyreoiditis s přechodem do hypothyreózy (v 50–90 % případů) • cave! zákaz podání jódu v jakékoliv formě	• Setrvalý stav: Monitoring TSH, fT4 • Zhoršení: Zhoršení laboratorního nálezu, symptomy viz grade 2
Grade 2 primární hyperthyreóza mírné klinické symptomy indikována hormonální substituce	• zvážit přerušení IO do odeznění symptomů • zvážit konzultaci s endokrinologem • β-blokátor (efektivní k časnému odeznění symptomů – tachyarytmie) – atenolol, propranolol • tyreostatika: thiamazol 20–40 mg/den • pokračující léčba včetně možných derivačních příznaků (orbitopatie) v režimu endokrinologa	• Setrvalý stav: Monitoring TSH, fT4, úprava laboratorních parametrů • Zhoršení: Zhoršení laboratorního nálezu, symptomy např. po podání jódu (kontrastní látka, amiodaron), při intoleranci tyreostatik, zhoršení orbitopatie viz grade 3/4
Grade 3 závažné symptomy, bez přímého ohrožení života (závažná tachyarytmie, neklid, třes, pocení, hypertermie, kachektizace) indikována hospitalizace Grade 4 závažný, život ohrožující stav indikována urgentní intervence	• hospitalizace • kooperace s endokrinologem • obvyklý nález TSH 0, ↑↑ fT4 • léčba viz G2 + prednison 1 mg/kg/den • cave! tyreotoxická krize, hrozí multiorgánové selhání	• přerušení léčby IO při závažných symptomech do stabilizace stavu/trvalé ukončení • léčba s postupnou úpravou stavu během několika týdnů • snaha o snížení dávky, případně vysazení tyreostatik • zvážení definitivní léčby tyreotoxikózy – strumektomie

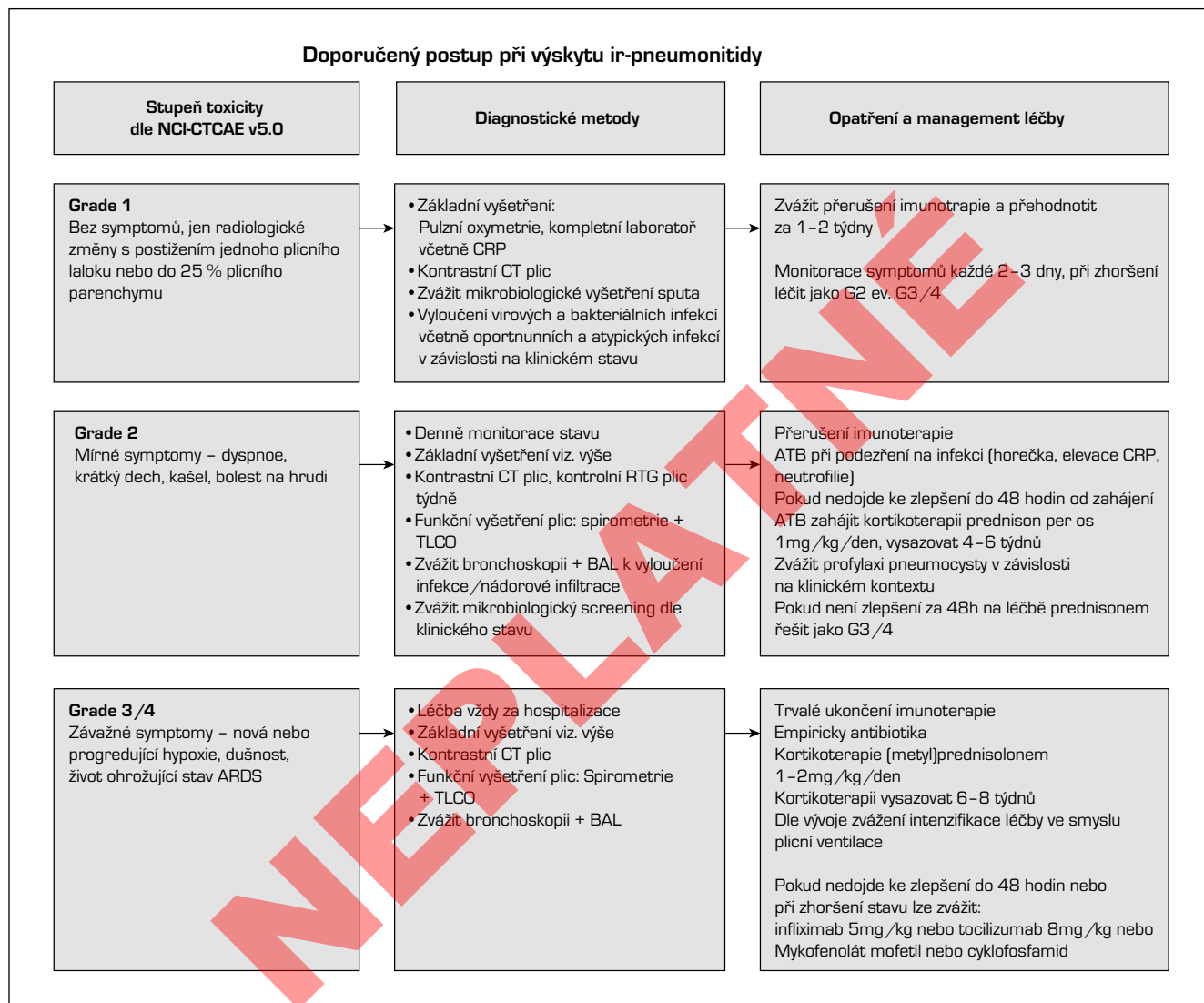
Literatura:

1. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126.
2. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Apr;20(4):387-405.
3. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001>.
4. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Accessed November 2, 2022. http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.

46.5 Plicní toxicita

Incidence

Pneumonitida v souvislosti s imunoterapií je relativně vzácná, může však znamenat závažnou a potenciálně život ohrožující komplikaci léčby. V klinických studiích je udávána incidence cca 4 % po anti-PD-1, cca 2 % po anti-PD-L1 a <1 % po anti-CTLA-4 check-point inhibitory; pneumonitida stupně G3/4 se vyskytuje cca v 1 %. Častější výskyt je u kombinované terapie anti-PD(L)1/anti-CTLA-4 oproti monoterapii: 10 % vs. 1–5 %.



Diferenciální diagnostika:

- Pneumonie (včetně atypických, pneumocysta, TBC)
- Lymfangoitis
- Idiopatická plicní fibróza
- Plicní edém
- Plicní embolizace
- Kardiální etiologie
- Karcinomatóza pleury

Antibakteriální léky doporučené u empirické ambulantní léčby komunitní pneumonie:

- Amoxicilin/kyselina klavulanová
- Makrolidy (klaritromycin, azitromycin)
- Cefalosporin II. generace (cefuroxim)
- Doxycyklin
- Fluorchinolony – při alergii na výše zmíněná atb. či jejich nedostatečném efektu
- Kombinace: Beta-laktam (amoxicilin/kyselina klavulanová nebo cefalosporin) + makrolid

Literatura:

1. Haanen J, Obeid M, Spain L et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* Volume 33 Issue 12 Pages 1217-1238 (December 2022) DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.001
2. NCCN Guidelines version 1.2023 - Non-Small Cell Lung Cancer: www.nccn.org
3. Diagnostika a léčba komunitní pneumonie dospělých. *Guidelines ČPFS a Společnosti infekčního lékařství* 2019

46.6 Kardiovaskulární toxicita

Kardiovaskulární toxicita spojená s léčbou checkpoint inhibitory může mít podobu myokarditidy, perikarditidy, vaskulitidy, akutního koronárního syndromu, srdečního selhání, Takotsubo syndromu nebo může být manifestována arytmiemi a poruchami vedení.

V případě podezření nebo při potvrzení kardiovaskulární toxicity by měli být pacienti monitorováni a léčeni na JIP nebo ARO, další postup vždy konzultovat s kardiologem/internistou.

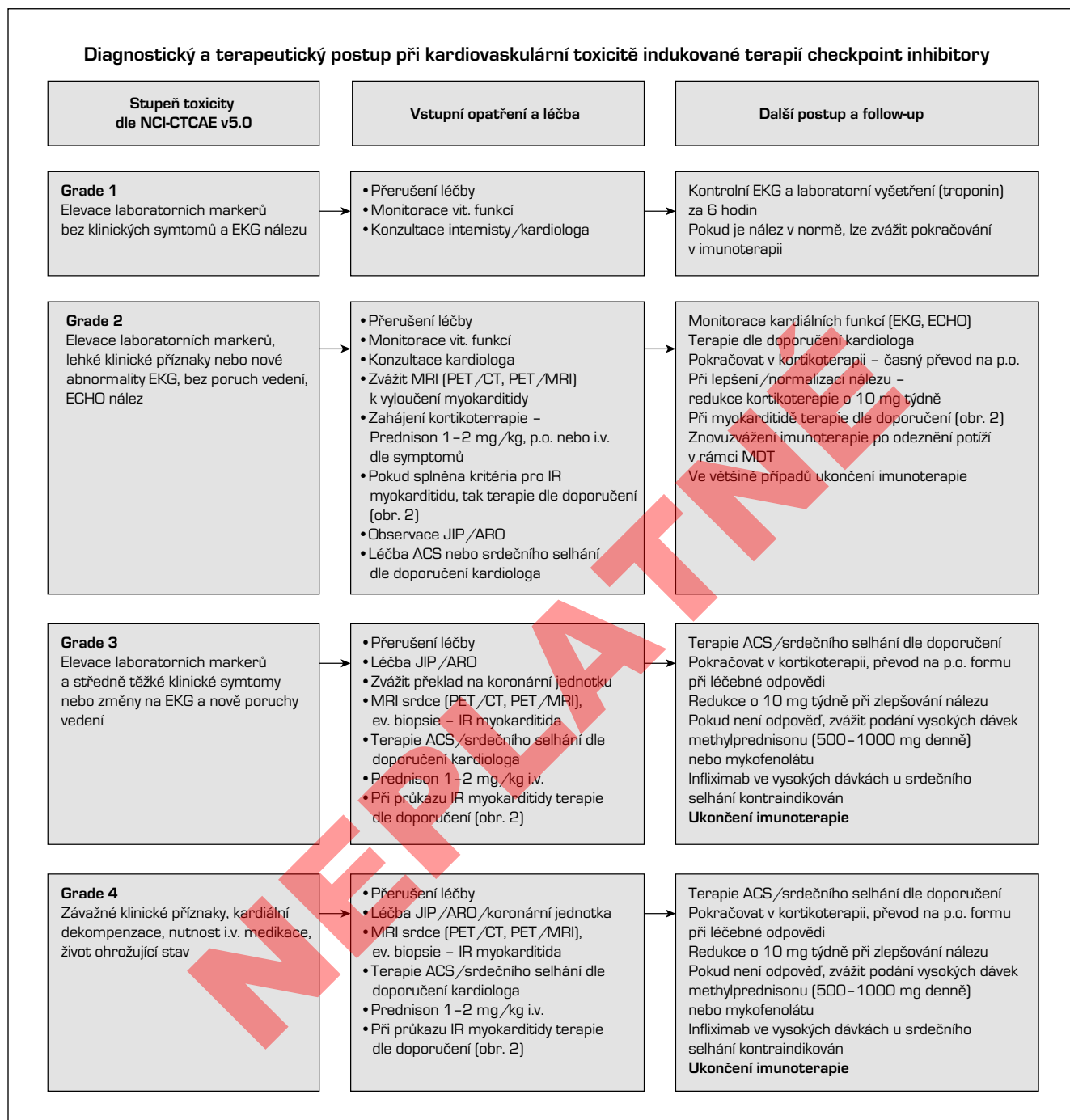
V případě rozvoje kardiovaskulární toxicity je doporučeno přerušení terapie do odeznění obtíží u všech stupňů závažnosti, v případě závažných projevů (např. myokarditida) trvalé ukončení terapie. Infliximab je spojen s rizikem srdečního selhání, podání vysokých dávek (5mg/kg) je kontraindikováno u pacientů se středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním.

Incidence: ≤5 % pacientů léčených checkpoint inhibitory

Medián nástupu: nejčastěji první čtyři cykly léčby, srdeční selhání se vyskytuje nejčastěji ≥3 měsících léčby. Aritmie se mohou vyskytovat i v důsledku jiných imunitně podmíněných AE (thyreotoxikóza, syndrom akutní systémové zánětlivé odpovědi, poruchy vnitřního prostředí).

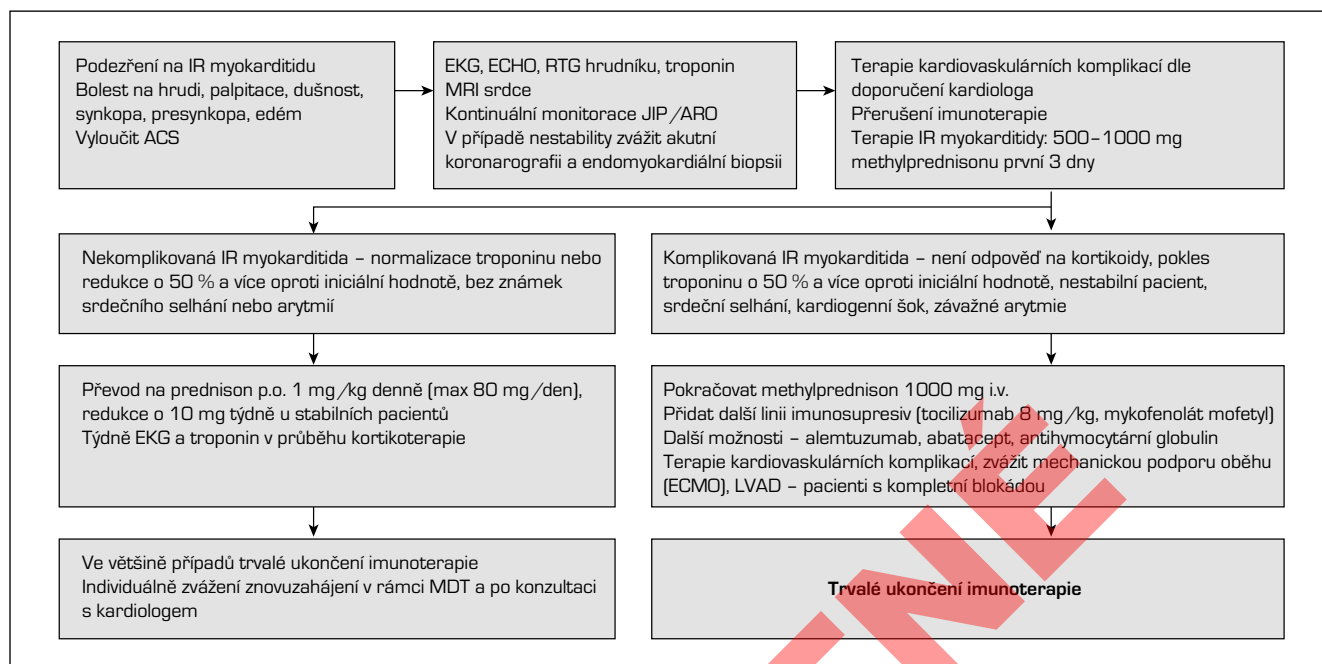
Diagnostika: klinický náález, EKG, laboratorní markery (troponin, nt-proBNP), zobrazovací metody (ECHO srdce, RTG hrudníku, MRI srdce, PET/CT nebo PET/MRI srdce), biopsie. Elevace troponinu – podezření na IR myositis, myasthenia, myokarditis!

Obr. 1: Diagnostický a terapeutický postup při kardiovaskulární toxicitě indukované terapií checkpoint inhibitory



IR myokarditida: diagnostika pomocí výše zmíněných vyšetření, vysoce senzitivní diagnostickou metodou je MRI srdce, více jak polovina IR myokarditid nemá nález na ECHO srdce a není přítomna elevace troponinu. Pokud nelze MRI provést, indikováno PET/CT nebo PET/MRI. V případě nejasností může být zvážena biopsie. Diagnóza IR myokarditidy by měla být splněna na základě jednoho velkého (MRI nález) nebo dvou malých kritérií (klinický nález, arytmie, poruchy vedení, pokles EFLK, jiné imunitně podmíněné AE, MRI suspektní nález – pouze některé modifikovaná Lake Louise kritéria). Diagnostika a léčba myokarditidy indukované checkpoint inhibitory je zobrazena na Obr. 2.

Obr. 2: Diagnostika a léčba myokarditidy indukované terapií checkpoint inhibitory.



Zkratky: IR – immune related, ACS – akutní koronární syndrom, MDT – multidisciplinární tým, ECMO – extracorporeal membrane oxygenation, LVAD – left ventricular assist device. Upraveno dle HAANEN J. et al., Annals of Oncology, 2022

Literatura:

1. HAANEN, J., et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up . Annals of Oncology, 2022, 33.12: 1217-1238.
2. HERRMANN, Joerg, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. European heart journal, 2022, 43.4: 280-299.
3. SCHNEIDER, Bryan J., et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. Journal of Clinical Oncology, 2021, 39.36: 4073-4126.

46.7 Renální toxicita

Incidence: výskyt renální toxicity, jako nežádoucího účinku (adverse events – AE) moderní imunoterapie (immune-related – ir) je vzácný, postihuje pouze 2–7 % pacientů. Vyšší pravděpodobnost výskytu ir-renální toxicity je popisovaná u kombinované anti-PD(L)1 + anti-CTLA-4 terapie a pohybuje se kolem 5 %, v případě monoterapie anti-PD(L)1 je incidence kolem 2 %.

Medián nástupu: 6 až 12 týdnů. Nejčastěji bývá ir-renální toxicita vyjádřená v podobě akutní intersticiální nefritidy (AIN). U většiny pacientů jsou souběžně popisované také extrarenální irAE. Základ terapie ir-renální toxicity, viz níže, je založen kortikoidy, jejichž efekt byl prokázán u AIN nezávisle na imunoterapii.

Použité zkratky: ULN – upper limit of normal; GN – glomerulonefritida

Doporučený postup při výskytu ir-renální toxicity

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Vstupní opatření a léčba	Další postup a follow-up
Grade 1 kreatinin > ULN – 1,5× ULN	• Symptomatická léčba, navýšení hydratace • Vyloučení nefrotoxické medikace, obstrukce vývodných močových cest, jiné příčiny (moč vyšetření – uroinfekce, proteinurie, hematurie) • Pokračování v léčbě s IO	• Častější monitorace: kontrola hladiny kreatininu 1× týdně • Vyloučení nefrotoxické medikace • Stav zhoršen: viz grade 2
Grade 2 kreatinin > 1,5–3× ULN nebo 1,5–3× baseline	• Postup jako u grade 1 – viz výše • V případě proteinurie doplnění sběru moči za 24 hod., u hematurie konzultace s nefrologem stran doplnění fázově kontrastního mikroskopického vyšetření k vyloučení GN • Navýšení hydratace, monitorace bilance tekutin, kontrola kreatininu a hladiny K⁺ à 48–72 hod. • Přerušeni léčby IO	Při zlepšení do grade 0–1 • Pokračování v léčbě IO Při přetrvávání nebo zhoršení toxicity • Nasadit kortikoidy per os (prednison 0,5–1 mg/kg/den) • kontroly kreatininu a K⁺ à 48–72 hod. • stav zlepšen: postupně vysazovat kortikoidy po dobu 8–12 týdnů • pokračování v léčbě s IO je možné po zlepšení do grade 0–1 (ideálně až po vysazení kortikoidů, maximální povolená dávka k znovu nasazení IO je prednison < 10 mg/den) • stav zhoršen: viz grade 3 a 4
Grade 3 a 4 <u>Grade 3</u> kreatinin > 3–6× ULN nebo > 3× baseline <u>Grade 4</u> kreatinin > 6× ULN	• Postup jako u grade 2 – viz výše • Hospitalizace, dle stavu na JIP, navýšení hydratace, monitorace bilance tekutin, kontrola kreatininu a hladiny K⁺ à 24 hod. • Konzultace nefrologa, u grade 4 zvažení hemodialýzy • Nasazení kortikoidů i.v. (methylprednisolon = Solu-Medrol 1–2 mg/kg/den) • Trvalé přerušeni léčby IO	Stav zlepšen po 5–7 dnech terapie (toxická ≤ grade 2) • Převod na p.o. kortikoidy a od grade 1 zahájit postupné vysazování po dobu 8–12 týdnů • Kontroly u nefrologa • Zvýšená monitorace (riziko návratu toxicity) Stav stejný/zhoršen po 5–7 dnech terapie (toxická ≥ grade 3) • V případě chybění efektu kortikoidů lze zkusit do terapie přidat mykofenolát mofetil, cyklofosfamid, rituximab • Efekt terapie lze předpokládat také při přidání infliximabu nebo tocilizumabu. U těchto léků ale chybí důkaz o efektivitě u AIN nezávislé na imunoterapii.

Literatura:

1. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073–4126.
2. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Apr;20(4):387–405.
3. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021 Jun;9(6):e002435.
4. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001>.
5. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Accessed November 2, 2022. http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
6. Meraz-Muñoz A, Amir E, Ng P, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000467. doi:10.1136/jitc-2019-000467.
7. Gupta S, Cortazar FB, Riella LV, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Nephrotoxicity: Update 2020. *Kidney360*. 2020;1(2):130–140. Published 2020 Jan 14. doi:10.34067/KID.0000852019.

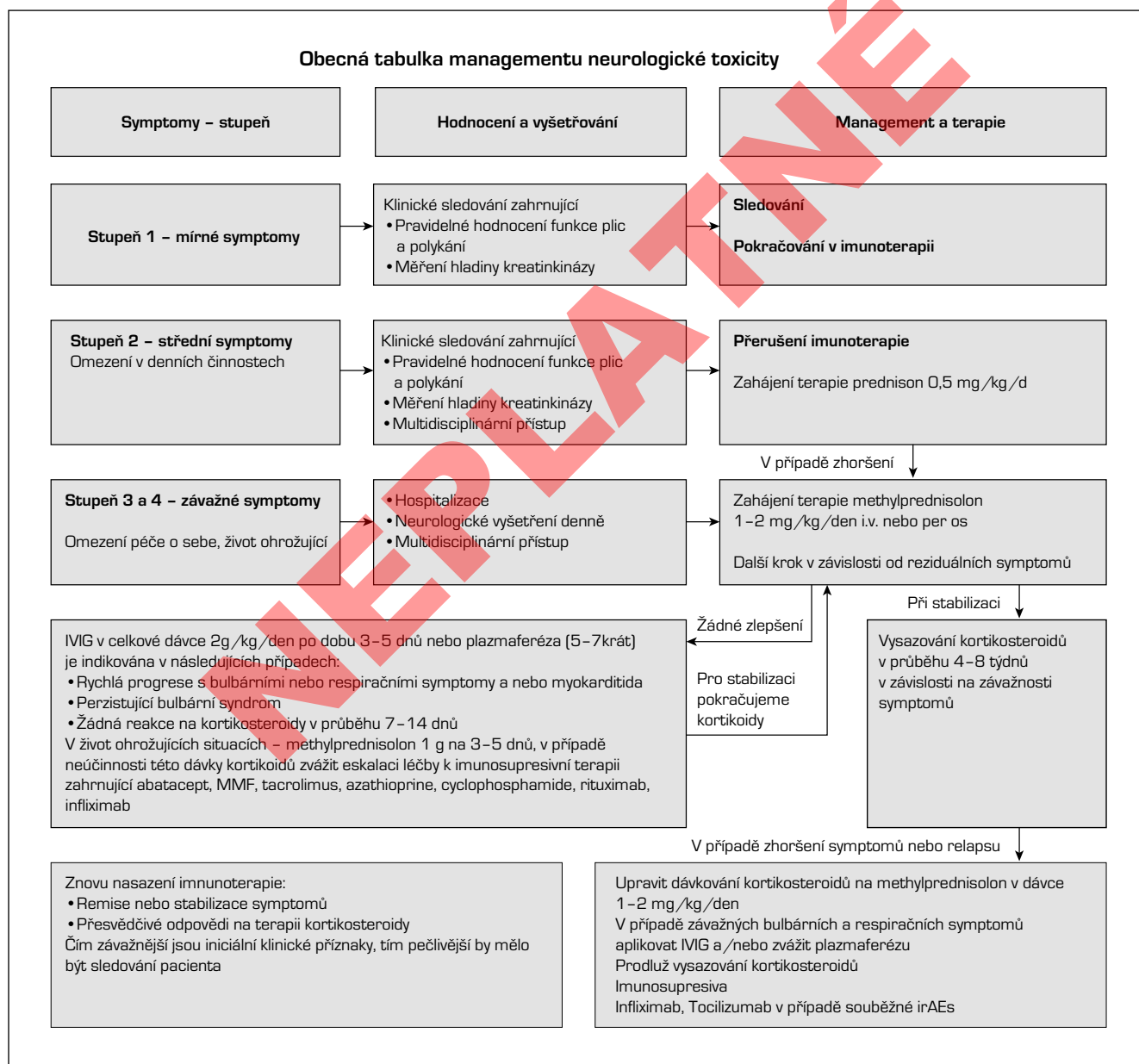
46.8 Neurologická toxicita

Odhadovaná incidence neurologických irAE je ~1 %-5 %.

Doba do nástupu se pohybuje nejčastěji od 6 do 13 týdnů.

Byla popsána řada neurologických irAE, včetně irAE zahrnujících centrální nervový systém (encefalitida a aseptická meningitida) a těch, které zahrnují periferní nervový systém (akutní zánětlivá demyelinizační polyneuropatie, chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie, kraniální neuropatie, myastenické syndromy a myositida). Neuromuskulární poruchy tvoří ~50 % neurologických irAE, mezi které patří především myositida, myasthenia gravis (MG), demyelinizační polyneuropatie a overlap syndromy. Je důležité rozpoznat IR-myozitidu a sledovat postižení myokardu, stejně jako bulbární postižení, které může rychle vést k srdečnímu nebo respiračnímu selhání, přetrvávající invaliditě nebo dokonce smrti.

Obecná tabulka managementu neurologické toxicity



IR - myastenia gravis - like syndrom (IR-MG)

IR-MG je stále více uznávanou a obávanou komplikací související s imunoterapií. Typické příznaky zahrnují kolísající proximální svalovou slabost, která je závislá fyzické aktivitě, dále bulbární příznaky (dysfagie, dysartrie) a oční příznaky (asymetrická ptóza či diplopie).

Diagnostický a léčebný algoritmus MG

- Vyšetření neurologem
- Protilátky proti acetylcholinovým receptorům
- (Ab anti ACHR)
- Protilátky proti svalově specifické tyrozin kináze (Ab anti MuSK)
- Funkční vyšetření plic
- FW, CRP, kreatinfosfokináza
- Při respirační insuficienci nebo elevaci CPK nutné vyšetření srdce – (EKG, troponin, TTE) – pro možnou souběžnou myokarditidu
- Repetitivní stimulace a SF EMG
- Zvážit MRI mozku nebo míchy v závislosti od symptomů

Grade 2

- Permanentní ukončení imunoterapie
- Hospitalizace
- Pyridostigmin 30 mg 3× denně a postupně zvyšovat na maximum 120 mg 4× denně dle tolerance
- Zvážit nízké dávky per os Prednisonu 20 mg/d a zvyšovat o 5 mg každých 3–5 dnů na dávku až na dávku 1 mg/kg/D – max. 100 mg/D

Grade 3 a 4

- Permanentní ukončení terapie
- Hospitalizace s možností převozu na JIP
- Methylprednisolon 1–2 mg/kg/D + zahájit plazmaferézu nebo aplikaci IVIG
- Zvážit přidání Rituximabu 375 mg/m²/týdně 4× nebo 500 mg/m² à 2 týdny 2× v případě neúčinnosti plazmaferézy či IVIG
- Neurologické vyšetření denně
- Opakované vyšetření funkce plic
- Vyloučit medikaci která zhoršuje MG (beta blokátory, fluorochinolony, i.v. magnesium)

IR-periferní neuropatie

IR-neuropatie jsou většinou demyelinizační a mohou se projevovat jako akutní polyradikuloneuritida [IR-Guillain-Barrého syndrom (GBS)] s incidencí ~0,2 %–0,4 %. Klinické nálezy připomínají klasické ascendentní symptomy GBS, včetně progredující symetrické svalové slabosti, poruchy cití, případně může být přítomna ataxie, autonomní dysfunkce či postižení hlavových nervů. Antigangliosidové protilátky jsou negativní. Je potřeba pravidelné sledování a včasné rozpoznání případné respirační insuficience (v důsledku slabosti respiračních svalů) a případné autonomní dysfunkce. U imunitně zprostředkovaného GBS může být v mozkomíšním moku přítomna proteinocytologická disociace, nicméně celková bílkovina nemusí být zvýšena a naopak může být přítomna mírná pleiocytóza. Na rozdíl od klasického GBS u IR-GBS jsou kortikosteroidy spojeny s dobrým efektem a u IR-GBS jsou doporučovány jako léčba první volby. Pomalé snižování steroidů je doporučeno, jakmile příznaky odezní. Znovunasazení imunoterapie není doporučeno.

Diagnostický a léčebný algoritmus GBS

- Hospitalizace s možností převozu na JIP
- Vyšetření neurologem
- MRI páteře
- Lumbální punkce
- Protilátky proti gangliosidům
- Funkční vyšetření plic
- EMG/NCS

Grade 2,3,4

- Ukončení imunoterapie
- Aplikace IVIG nebo plazmaferéza k pulzní terapii metylprednisolonem 1 gram denně na 5 dnů s postupným vysazováním 4–8 týdnů
- Časté neurologické vyšetření a funkční vyšetření plic
- Sledování případné autonomní dysfunkce
- Gabapentin, pregabalin nebo duloxetin v případě neuropatické bolesti

Algoritmus diagnostiky a léčby periferní polyneuropatie

Grade 1

Vyloučit jiné příčiny – medikace, infekce, metabolické / endokrinní příčiny, cévní nebo autoimunitní nemoci, úrazy, atd.
Došetření z indikace neurologa

Lze pokračovat v imunoterapii

Monitorace symptomů týdně

Grade 2

Vyloučit jiné příčiny – medikace, infekce, metabolické / endokrinní příčiny, cévní nebo autoimunitní nemoci, úrazy, atd.
Došetření z indikace neurologa
Zvážit EMG / NCS

Zvážit pokračování v imunoterapii

Iniciální observace nebo zahájení per os Prednisonu v dávce 0,5–1 mg/kg per os v případě progresse nálezu z grade 1
V případě progresse zahájit terapii methylprednisolonem 2–4 mg/kg/den
Gabapentin, pregabalin nebo duloxetin v případě neuropatické bolesti

Grade 3 a 4

Vyšetření jako u GB syndromu

IR-centrální neurologická toxicita

U IR centrální neurologické toxicity je v prvním kroku nutné vyloučení infekční etiologie potíží

Diagnostický a léčebný algoritmus u encefalitidy

Neurologické vyšetření
MRI mozku
Lumbální punkce
EEG
FW, CRP, KO+diff, ANCA(při susp. vaskulitidě),
odběry na ŠŽ včetně TPO a thyreoglobulinu
Odběry na autoimunitní encefalitidy a paraneoplastické
protilátky

U grade 1 pokračování v imunoterapii
U grade 2 a grade 3 a 4 vysadit imunoterapii
Hospitalizace u grade 3 a 4
Lze zvážit aplikaci i.v. acikloviru do výsledku PCR na herpetické viry
Aplikace methylprednisolonu 1–2 mg/kg/D
Při závažných a progredujících symptomech nebo při přítomnosti oligoklonálních pásů, či progresi stavu v průběhu 24 hod. se doporučuje pulz methylprednisolonu 1 g i.v. po dobu 3–5 dnů + IVIG nebo plazmaferéza
V případě pozitivitu autoprotilátek nebo při nelepšení se stavu za 7–14 dnů zvážit Rituximab

Diagnostický a léčebný algoritmus u aseptické meningitidy

Vyšetření neurologem
MRI mozku
Lumbální punkce

Pokračování v terapii u grade 1 a 2
Ukončení terapie u grade 3 a 4
Hospitalizace u grade 3 a 4
Lze zvážit aplikaci acikloviru do výsledku PCR
Po vyloučení bakteriální a virové etiologie lze nasadit
Prednison 0,5–1 mg/kg/D anebo
methylprednisolon 1–2 mg/kg/D

46.9 Revmatoidní toxicita

Přítomná je zhruba u 10 % pacientů léčených imunoterapií (problémem je ale nedostatečné reportování v klinických studiích a nejednotná definice revmatoidních irAE). Jde o široké spektrum muskuloskeletálních a/nebo systémových příznaků, které ne vždy splňují standardní indikační kritéria revmatoidních nemocí. Nejčastějšími symptomy jsou artralgie a myalgie, které jsou přítomny zejm. u anti-PD-1 protilátek nebo u kombinace anti-PD-1/anti-CTLA-4. Často se jedná pouze o nespecifický symptom, který není projevem revmatoidních irAE a v léčbě jsou postačující analgetika/NSAID. Nejčastěji se v rámci revmatoidní toxicity objevují: inflamatorní artritida, revmatická polymyalgie (+/- obrovskobuněčná arteriitida), mezi nejzávažnější patří myositida (+/- myasthenia gravis, myokarditida). Popsány jsou ale také sicca syndrom, vaskulitida, lupus-like syndrom, antifosfolipidový syndrom, skleroderma-like syndrom atd. V neposlední řadě je nutná diferenciální diagnostika.

Léčba revmatoidních irAE je často zdlouhavá, případně i doživotní. Základem jsou obvykle kortikoidy a léky ze skupiny DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs). Nasazení zejm. csDMARDs (conventional synthetic DMARDs) může pomoci snížit expozici kortikoidům. BDMARDs (biological DMARDs) se uplatňují obecně u závažnějších stavů. Významnější formy toxicity ($\geq$ G2) konzultovat s revmatologem, do jehož rukou patří přesnější diagnostika a adekvátní léčba. Doporučené postupy ASCO, ESMO, EULAR, SITC a NCCN nejsou zcela konzistentní. Zde uvedená doporučení se opírají o recentně aktualizované doporučení NCCN z roku 2024.

Inflamatorní artritida

Ztuhnutí kloubů a jejich otok, mono-, oligo- polyartritida ev. s tenosynovitidou. Až v 50 % v souvislosti s jiným orgánovým irAE. RF a CCP většinou negativní.

Revmatická polymyalgie

Bolesti šíje, většinou bilaterální bolest ramenních a/nebo kyčelních kloubů s ranní ztuhlostí ev. s otokem rukou a kolen. Bývá zvýšená sedimentace, CRP. ANA, RF, CPP, CK a myoglobin jsou negativní. Může být provázena obrovskobuněčnou arteriitidou.

Myositida

Potenciálně život ohrožující irAE, medián nástupu po 4 týdnech léčby. Projevuje se myalgii s axiální, končetinovou, bulbární a okulomotorickou slabostí, CK a/nebo myoglobin jsou pozitivní. Častá asociace s myokarditidou nebo myasthenií gravis!

**Doporučený postup při výskytu
INFLAMATORNÍ ARTRITIDY (IA) / MYOSITIDY (M) / REVMATICKÉ POLYMYALGIE (RPM)**

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Vstupní opatření a léčba	Další postup a follow-up
Grade 1 (mírná) IA: postižení 1–2 kloubů M: CK <1000 mcg/L, mírná slabost a minimální postižení běžných denních aktivit; bez současného výskytu myasthenie gravis a/nebo myokarditidy RPM: NCCN nerozlišuje grading	IA: počet postižených kloubů a zhodnocení jejich funkce, markery revmatoidní faktoru, anti-CCP, CRP, sedimentace, zobrazovací vyšetření, diferenciální diagnostika nereumatoidního kloubního postižení M: zhodnocení příznaků myasthenie gravis a/nebo myokarditidy (medián nástupu cca 4 týdny), komplexní laboratorní vyšetření, CK, troponin I/T, EKG, EMG, posouzení svalové síly, zobrazovací metody ev svalová biopsie	IA: pokud jsou uvedena opatření účinná, lze v ICI pokračovat Základem jsou NSAID, při nedostatečném efektu prednison 10–20 mg denně 2–4 týdny. Pokud nedojde ke zlepšení nebo nebude možné snížit dávku pod 10 mg/den, lze zvážit csDMARD (např. methotrexát). M: pozastavení ICI, zvážit i přerušení Zahájit prednison 0,5–1 mg/kg/den, pokud nedojde ke zlepšení, přehodnotit koincidenci myasthenia gravis/myokarditidy a eskalovat protizánětlivou léčbu jako u G3-4 RPM: pokračování v ICI (pokud není podezření na velkobuněčnou arteriitidu) Zahájit prednison 10–20 mg/den, pokud není efekt, zvážit pozastavení ICI a navýšení prednisonu na 30–40 mg/den. Pokud není zlepšení nebo se nedaří snižovat kortikoidy, pak zvážit csDMARD (methotrexát) případně biologickou léčbu. Konzultace revmatologa
Grade 2 (střední) IA: alespoň jeden kloub postižený těžkým zánětem M: Střední bolest spojená s objektivní slabostí a/nebo zvýšením svalových enzymů (CK nebo aldoláza). Omezeny běžné denní aktivity péče o sebe.	RPM: kromě zhodnocení symptomů, základní laboratoře včetně CRP a sedimentace, doporučeno pátrat po příznacích velkobuněčné arteriitidy	IA: Zvážit pozastavení ICI Základem je Prednison 10–20 mg denně, pokud není zlepšení do dvou týdnů, tak navýšit na 30 mg denně, pokud +/- DMARDS, pokud není zlepšení na dávce 30 mg denně po dvou týdnech, zvážit csDMARD nebo biologickou léčbu. Konzultace revmatologa. M: stejně jako G1
Grade 3 (těžká) IA: několik postižených kloubů, limitovány aktivity běžného života		IA: pozastavení ICI Prednison 20 mg denně, pokud nedojde do dvou týdnů ke zlepšení, pak 1 mg/kg/den, zvážit csDMARD, pokud nelze prednison snížit následující týden nebo pokud není léčebná odpověď, zvážit biologickou léčbu. Konzultace revmatologa. M: vhodné ukončit ICI Hospitalizace, vhodné zvážit methylprednisolon v dávkách 0,5–1 g/den, celkem 3 dny, pak pokračovat prednisonem 1 mg/kg denně. Velmi pozvolné vysazování (po 4 týdnech vysazovat 10 mg/měsíc). Pokud nebude zlepšení po 2–4 týdnech, zvážit csDMARD, zvláště při život ohrožujících projevech pak IVIG, mykofenolát mofetyl, abatacept. Pravidelná monitorace stavu, konzultace revmatologa, kardiologa, neurologa.
Grade 4 (život ohrožující) (není definováno pro IA)		M: stejně jako G3

Literatura:

- Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073–4126.
- Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Dec;33(12):1217–1238.
- National Comprehensive Cancer Network. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2024, . Accessed January 18, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf.
- Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021 Jun;9(6):e002435.
- Kostine M, Finckh A, Bingham CO, Visser K, Leipe J, Schulze-Koops H, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):36–48

46.10 Hematologická toxicita

Závažná imunitně podmíněná (IR, immune related) hematologická toxicita je relativně vzácná (<5 %), ale může být spojena s významnou mortalitou. Medián doby do nástupu IR-hematologické toxicity u kombinované imunoterapie je kratší než u monoterapie (12 oproti 25 týdnů). Doposud nejsou známy jasné predisponující rizikové faktory. U pacientů se základními hematologickými poruchami, jako je např. chronická lymfocytární leukémie léčených checkpoint inhibitory (ICI), byl pozorován vyšší výskyt hemolytické anémie. Diagnostický algoritmus a terapie klíčových IR – hematologických toxicit jsou shrnuty v tabulce č.1. U závažných stupních toxicity (stupně ≥ 3) je nutná úzká spolupráce s hematologem.

Tabulka č.1

Diagnóza	Diagnostický algoritmus	Terapie
Autoimunitní hemolytická anémie (AIHA)	• Krevní obraz + diferenciál (KO+diff) (normocytární/makrocytární anemie; retikulocytoza; hemolýza v krevním nátěru, nízký haptoglobin) • Biochemie: elevace LDH, zvýšený nepřímý bilirubin • Pozitivní přímý Coombsův test • Metabolismus železa, vit. B12 a foláty • Vyšetření kostní dřeně jenom při refrakterní AIHA - Vyloučení ostatních příčin AIHA: • Lékové příčiny (ribavirin, rifampin, metyldopa, interferon, cefalosporiny, peniciliny, NSAID, chinin/chinidin, fludarabin, ciprofloxacin, lorazepam, diklofenak) • Infekční příčiny: mykoplazmata, mononukleóza, hepatitida B a C, HIV, parvovirus 19 • Autoimunitní systémové onemocnění: revmatoidní artritida, lupus, tyreoiditida • Lymfoproliferativní onemocnění krve – chronická lymfocytární leukémie	G1: • možné pokračovat v terapii ICI s pečlivou monitorací KO+diff G2: • přerušení ICI • kortikosteroidy (prednison 0,5 – 1 mg/kg/den) G3-G4: • ukončení terapie ICI • kortikosteroidy (prednison nebo methylprednisolon 1–2 mg/kg/den po dobu 15 dní) • Pečlivé zvážení krevní transfuze ke zlepšení symptomů anémie (snaha o minimální podávání transfuzí) a jenom po zahájení léčby i.v steroidy • V případě neúplné odpovědi na steroidy 15. den zvážení terapie rituximabem
Pancytopenie/aplastická anémie	• Anamnéza a fyzikální vyšetření (pozor na léky: sulfonamidy, chloramfenikol, tyreostatika, antidiabetika, antirevmatika), expozice záření, nedávné virové infekce) • KO+diff, krevní nátěr, počet retikulocytů • Základní biochemické vyšetření včetně CRP a FW • Serologie: CMV, HHV6, EBV, parvovirus 19 • Nutriční hodnocení včetně B12, folátu, železa, vitamínu D • LDH v séru, funkce ledvin • Biopsie + aspirace kostní dřeně	G1 • přerušení ICI • podpůrná terapie: G-CSF a krevní transfuze • pečlivá monitorace KO+diff G2 -4 • kortikosteroidy (prednison nebo methylprednisolon 1–2 mg/kg/den) • Pokud nenastane zlepšení po dvou týdnech, doporučuje se co nejdříve přidat cyklosporin 3–5 mg/kg/den nebo v případě potřeby ATG (antithymocytární globulin) • podpůrná terapie: G-CSF a krevní transfuze
Imunitní trombocytopenie (ITP)	• Anamnéza a fyzikální vyšetření (zvláštní pozornost na léky jako fludarabin, ATG, kortikosteroidy, cytotoxická léčba) • KO+diff, krevní nátěr, počet retikulocytů • Základní biochemické vyšetření včetně CRP a FW • Biopsie kostní dřeně jenom v případě, že jsou přítomné další cytopenie • Vyloučení infekcí: HIV, hepatitida B a C, CMV, a Helicobacter pylori • Přímý Coombsův test k vyloučení souběžného Evansova syndromu • Testování na přítomnost protidestičkových protilátek se obecně nedoporučuje z důvodu nízké citlivosti	G1 • možné pokračovat v terapii ICI s pečlivou monitorací KO+diff G2 • přechodné vysazení ICI • aplikace kortikosteroidů (prednison 1 mg/kg/den) • postupné snižování kortikosteroidů po dobu 2–4 týdnů G3-4 • ukončení terapie ICI • kortikosteroidy (prednison nebo methylprednisolon 1–2 mg/kg/den) • Pokud je potřeba rychlého zvýšení trombocytů lze ke kortikosteroidům přidat intravenózní imunoglobuliny (IVIg) – (1 g/kg jako jednorázová dávka; lze v případě potřeby opakovat) • Pokud léčba první linie selže, lze zvážit rituximab, splenektomii, agonisty trombopoetinového receptoru nebo imunosupresiva druhé linie jako cyklosporin, azathioprin

Neutropenie	• KO+diff, krevní nátěr, počet retikulocytů • Základní biochemické vyšetření včetně CRP a FW • Vyloučení/potvrzení lymfadenopatie, hepatosplenomegalie • Nutriční hodnocení včetně B12, folátu, železa, vitamínu D • Možná pozitivita protilátek proti neutrofilům • Vyšetření sternální punkce a trepanobiopsie kostní dřeně k vyloučení aplastické anémie, MDS, akutní leukemie, leukemie z vlasatých lymfocytů Vyloučení sekundární příčiny: • Poléková: (chloramfenikol, trimetoprim-sulfametoxazol, vankomycin, sulfasalazin, tiklopidin, prokainamid, klozapin • Předchozí cytotoxická terapie, radioterapie • Infekce: Serologie: HIV, hep. B a C, EBV, CMV, parvovirus 19	G1-2 není doporučení dle NCCN a ESMO G3-4 • G-CSF • Orální nebo IV steroidy (prednison nebo methylprednisolon 1–2 mg/kg/den) • Další látky: IVIG, mykofenolát mofetil, cyklosporin, ATG

Literatura

1. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-1768. doi:10.1200/JCO.2017.77.6385
2. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(12):1217-1238. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.001
3. Kroll MH, Rojas-Hernandez C, Yee C. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Blood*. 2022;139(25):3594-3604. doi:10.1182/blood.2020009016
4. Rogers BB, Zawislak C, Wong V. Management of Hematologic Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Adv Pract Oncol*. 2021;12(4):392-404. doi:10.6004/jadpro.2021.12.4.4
5. Zhuang J, Du J, Guo X, et al. Clinical diagnosis and treatment recommendations for immune checkpoint inhibitor-related hematological adverse events. *Thorac Cancer*. 2020;11(3):799-804. doi:10.1111/1759-7714.13281

46. 11 Infuzní reakce

- dělí se na alergické reakce (imunitně podmíněné, např. anafylaktická reakce) a na neimunitně podmíněné reakce (pseudoalergické/anafylaktoidní reakce, např. CRS= cytokine-release syndrome, který se typicky objevuje při CAR T-cell terapii, je způsoben uvolněním cytokinů z buněk, klinicky se manifestuje nauzeou, cefaleou, tachykardií, hypotenzí, exantémem a dušností)
- incidence výskytu infuzních reakcí při podávání checkpoint inhibitorů je velmi nízká (méně než 1 % nežádoucích účinků v klinických studiích fáze III), většina z nich jsou mírné a střední intenzity (G1 a G2), nejčastěji se klinicky vyskytují subfebrilie až fbrilie, zimnice, cefalea a nauzea
- G3 a G4 infuzní reakce se vyskytují u méně než 1% pacientů
- nejčastěji byly pozorovány infuzní reakce po podání avelumabu (PD-L1 inhibitoru), a to až u 25 % pacientů, kterým byl podáván (G3-G4 toxicita u 0,7 % pacientů), většinou se objevují během prvních čtyř cyklů podávání léčiva, proto je zde indikována premedikace antihistaminikem (bisulepin 1 mg i.v.) a antipyretikem (paracetamol 500 mg p.o.) během prvních 4 cyklů, poté lze premedikaci vysadit
- incidence infuzních reakcí u vybraných checkpoint inhibitorů: atezolizumab (1–2 %), ipilimumab (2–5 %), nivolumab (5 %), pembrolizumab (3 %), u těchto léčiv není premedikace standardně doporučována

Typ reakce a stupeň toxicity (CTCAE v5) Léčba	G1	G2
Infuzní reakce^a	mírné přechodné reakce nevyžadující přerušení infuze léčiva, bez nutnosti intervence	reakce vyžadující přerušení infuze léčiva nebo zahájení terapie, což vede k rychlé odezvě
Léčba a další doporučení	bez léčby či symptomatická léčba (antipyretika, antiemetika, antihistaminika, analgetika, anxiolytika, ev. i.v. hydratace) před aplikací dalšího cyklu premedikace antihistaminikem (bisulepin 1 mg i.v.) + H2-blokátorem (ranitidin 50 mg i.v.)	antihistaminika (bisulepin 1 mg i.v.) + H2-blokátory (ranitidin 50 mg i.v.), analgetika, antiemetika, anxiolytika, i.v. hydratace, oxygenoterapie je-li třeba po odeznění všech symptomů pokračování v infuzi léčiva se snížením rychlosti na ½ + před dalším cyklem léčby premedikace (antihistaminika+ H2-blokátory), ev. lze zvážit kortikosteroidy
Alergické reakce^b	mírné přechodné reakce nevyžadující přerušení infuze léčiva, bez nutnosti intervence	reakce vyžadující přerušení infuze léčiva nebo zahájení terapie, což vede k rychlé odezvě
Léčba a další doporučení	bez léčby či symptomatická léčba (antipyretika, antihistaminika, anxiolytika) před aplikací dalšího cyklu premedikace antihistaminikem (bisulepin 1 mg i.v.) + H2-blokátorem (ranitidin 50 mg i.v.)	antihistaminika (bisulepin 1 mg i.v.) + H2-blokátory (ranitidin 50 mg i.v.), antipyretika (paracetamol 1 g i.v.), i.v. hydratace, anxiolytika, oxygenoterapie je-li třeba po odeznění všech symptomů pokračování v infuzi léčiva se snížením rychlosti na ½ + před dalším cyklem léčby premedikace (antihistaminika+H2-blokátory+paracetamol), ev. lze zvážit kortikosteroidy
Anafylaxe^c	–	–

Typ reakce a stupeň toxicity (CTCAE v5) Léčba	G3	G4
Infuzní reakce^a	protrahovaná reakce i po přerušení infuze léčiva nebo podání záchranné medikace či recidivující symptomy po úvodním zlepšení, indikována hospitalizace	život ohrožující reakce, indikována urgentní intervence s hospitalizací na JIP
Léčba a další doporučení	léčba symptomatická (antihistaminika, H2-blokátory, kortikoidy- metyl/prednisolon 1–2 mg/kg à 6 hod. i.v., anxiolytika, antipyretika, i.v. hydratace, oxygenoterapie trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem	oběhová a dechová podpora, korekce vnitřního prostředí, parenterální výživa trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem
Alergické reakce^b	protrahovaná reakce i po přerušení infuze léčiva nebo podání záchranné medikace či recidivující symptomy po úvodním zlepšení, indikována hospitalizace	život ohrožující reakce, indikována urgentní intervence s hospitalizací na JIP (oběhová a dechová podpora)
Léčba a další doporučení	léčba stejná jako u infuzní reakce G3, viz výše trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem	oběhová a dechová podpora, korekce vnitřního prostředí, parenterální výživa trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem
Anafylaxe^c	bronchospasmus, +/-urtika, angioedém, hypotenze, vyžaduje okamžitou parenterální léčbu	život ohrožující reakce, indikována urgentní intervence s hospitalizací na JIP (oběhová a dechová podpora)
Léčba a další doporučení	adrenalin 0,2–0,5 mg i.m. à 5–15 min., kortikoidy, i.v. hydratace, oxygenoterapie trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem	trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem

- ^a **Definice infuzní reakce:** nežádoucí reakce na infuzi či farmakologickou nebo biologickou složku, klinicky se manifestují nejčastěji febriliemi, zimnicemi, třesavkami, urtikou, pruritem, angioedémem, exantémem, cefaleou, hypertenzí nebo hypotenzí, dušností, kašlem, nauzeou, pocením, vertigem, bolestmi břicha, artralgiemi, myalgiemi
- ^b **Definice alergické reakce:** nežádoucí reakce lokální nebo celkové odpovědi na expozici alergenů, klinicky se manifestuje návaly horkosti, exantémem a subfebriliemi
- ^c **Definice anafylaxe:** akutní zánětlivá reakce způsobená uvolněním histaminu a histaminu podobných látek z mastocytů způsobující hypersenzitivní imunitní reakci, klinicky se manifestuje dušností, vertigem, hypotenzí, cyanózou, poruchou vědomí a může vést rychle k úmrtí

Literatura:

1. Roselló, S., Blasco, I., García Fabregat, L., Cervantes, A., Jordan, K., & ESMO Guidelines Committee (2017). Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(suppl_4), iv100–iv118. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx216>
2. Thompson, J. A., Schneider, B. J., Brahmer, J., Achufusi, A., Armand, P., Berkenstock, M. K., Bhatia, S., Budde, L. E., Chokshi, S., Davies, M., Elshoury, A., Gesthalter, Y., Hegde, A., Jain, M., Kaffenberger, B. H., Lechner, M. G., Li, T., Marr, A., McGettigan, S., McPherson, J., ... Hang, L. (2022). Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 20(4), 387–405. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0020>