2022

MODRÁ KNIHA

ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

28. aktualizace

Česká onkologická společnost ČLS JEP

Platnost od 1. 3. 2022

Modrá kniha České onkologické společnosti
Vydal: Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, www.mou.cz
Sazba a tisk: KAPCZ, s.r.o., Cupákova 6, 621 00 Brno, www.kapcz.cz
© Masarykův onkologický ústav, 2021

ISBN 978-80-86793-53-5 pro formát pdf
ISBN 978-80-86793-54-2 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 Krákorová, PhD.

MUDr. Tomáš Andrašina, Ph.D.

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA

prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.

doc. MUDr. David Belada, Ph.D.

MUDr. Beatric Bencsiková, Ph.D.

MUDr. Ondřej Bílek

MUDr. Simona Bořilová

MUDr. Helena Čoupková

prof. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.

MUDr. Peter Grell, Ph.D.

doc. MUDr. Marián Hajdúch, CSc.

MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

MUDr. Miloš Holánek, Ph.D.

MUDr. Andrea Jurečková

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

MUDr. Jana Kleinová

doc. MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.

MUDr. Marta Krásenská

MUDr. Jan Křístek, Ph.D.

doc. MUDr. Radek Lakomý, 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. Radka Obermannová, Ph.D.

MUDr. Markéta Palácová

MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.

MUDr. Tomáš Pokrivčák

doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.

MUDr. Eva Sedláčková, MBA

prof. MUDr. Jana Skřičková, CSc.

MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

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.

MUDr. Kateřina Kubáčková, 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

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

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.

MUDr. Iveta Kolářová, Ph.D.

MUDr. Radka Obermannová, Ph.D.

prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.

MUDr. Petr Pospíšil, Ph.D.

doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA

prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc.

doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA

prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc. prof.

MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

Pracovní skupina pro nádory kůže

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA

doc. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.

MUDr. Ivana Březinová

MUDr. Milan Kohoutek

MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.

MUDr. Ivana Krajsová, MBA

MUDr. Eugen Kubala

doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

MUDr. Jarmila Prošvicová

Pracovní skupina pro nádory CNS

MUDr. Michal Hendrych

doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.

doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

MUDr. Běla Malinová

doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

MUDr. Petr Pospíšil, Ph.D.

MUDr. Markéta Pospíšková

prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.

MUDr. Ferdinand Třebický

Pracovní skupina pro GIT kromě CRC

MUDr. Beatric Bencsiková, Ph.D.

doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

MUDr. Petr Hříbek

MUDr. Petr Karásek, Ph.D.

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

MUDr. Radim Němeček, Ph.D.

MUDr. Radka Obermannová, 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

Pracovní skupina pro nádory ORL

MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D.

prof. MUDr. Jan Klozar, Ph.D.

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.

MUDr. Radka Obermannová, Ph.D.

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 Šiffnerová

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

MUDr. Pavel Vítek, Ph.D., MBA

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 Tomíška, CSc.

MUDr. Štěpán Tuček, Ph.D.

Pracovní skupina pro onkogynekologii

MUDr. Markéta Bednaříková

prof. MUDr. David Cibula, CSc.

prof. MUDr. Daniela Fischerová, Ph.D.

MUDr. Filip Fruhauf, Ph.D.

prof. MUDr. Michal Halaška, Ph.D.

MUDr. Josef Chovanec, Ph.D.

MUDr. Roman Kocián, Ph.D.

MUDr. Lenka Kristková

MUDr. Luboš Minář, 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

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

doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D.

prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc. M

MUDr. Martina Zimovjanová, Ph.D.

Pracovní skupina pro metodu CRS a HIPEC

MUDr. Petr Bartoška

MUDr. Ludmila Boublíková, Ph.D.

PharmDr. Jana Gregorová

MUDr. Petra Holečková, Ph.D., MBA

doc. MUDr. David Hoskovec, Ph.D.

MUDr. JUDr. Dušan Klos, Ph.D.

MUDr. Miroslav Levý, Ph.D., MBA

prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

doc. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová, Ph.D.

doc. MUDr. Roman Šefr, Ph.D.

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

prim. MUDr. Pavel Vítek

MUDr. Michal Vočka

Pracovní skupina pro farmakologii v onkologii

doc. PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.

PharmDr. Roman Goněc

Brno 1. 3. 2022

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

„Modrá kniha“ České onkologické společnosti vychází v roce 2022 již jako 28. aktualizace doporučení pro léčbu onkologických onemocnění. Tato doporučení vznikají konsensuálně na základě aktualizace jednotlivých odborností, které na léčbě jednotlivých nádorových onemocnění participují. Vyjadřuje léčebné algoritmy, sekvenci léčebných metod stejně jako aktuální možnosti farmakoterapie včetně aktuálního stavu úhrad ze strany plátců.

Opět došlo k významnému nárůstů indikací pro imunoterapii a pokračoval trend v personalizaci onkologické léčby na základě molekulární charakteristiky nádorů. Odborným společnostem se podařilo definovat a schválit panely pro testování genů u nádorů plic, kolorekta, prsu a dalších méně častých diagnóz včetně nádorů neznámého origa. Klinická interpretace výsledků a doporučení pro léčbu daného pacienta probíhá na formátu molekulárních tumor boardů (MTB) a představuje další kvalitativní posun při zajišťování multidisciplinární péče.

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, tak prosím napište mně nebo garantům jednotlivých kapitol.

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

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

Obsah

1. Zhoubné novotvary hlavy a krku (C00-14, C30-32) 12
2. Zhoubný novotvar jícnu a gastroezofageální junkce (C15, C16.0) 22
3. Zhoubný novotvar žaludku (C16) 27
4. Zhoubný novotvar kolorekta (C18-20) 37
5. Zhoubný novotvar řiti a řitního kanálu (C21) 51
6. Primární nádory jater, žlučníku a žlučových cest (C22-24) 52
7. Zhoubný novotvar slinivky břišní (C25) 58
8. Zhoubný novotvar bronchu, plíce, pleury a thymu (C34, C33, C37) 63
9. Zhoubný novotvar měkkých tkání (C38, 47-49) 85
10. Zhoubný novotvar kosti (C40-41) 92
11. Zhoubné novotvary kůže (C43-44) 95
12. Zhoubný novotvar prsu (C50) 102
13. Zhoubný novotvar vulvy (C51) 128
14. Zhoubný novotvar pochvy (C52) 130
15. Zhoubný novotvar hrdla děložního (C53) 131
16. Zhoubný novotvar těla děložního (C54) 135
17. Zhoubný novotvar ovarií a tuby (C56-57) 143
18. Gestační trofoblastická nemoc (C58) 156
19. Zhoubný novotvar prostaty (C61) 161
20. Zhoubný novotvar varlete (C62) 168
21. Zhoubný novotvar ledviny (C64) 175
22. Zhoubný novotvar močového měchýře (C67) 182
23. Zhoubný novotvar mozku (C71) 189
24. Zhoubný novotvar štítné žlázy (C73) 197
25. Zhoubný novotvar bez určení lokalizace (C80) 202
26. Zhoubné novotvary lymfatických tkání (C81-86) 208
27. Neuroendokrinní nádory 240
28. Zásady prevence a léčby nevolnosti a zvracenípo protinádorové léčbě 247
29. Farmakoterapie kostní nádorové nemoci 256
30. Indikace nutriční podpory onkologicky nemocných 261
31. Doporučení pro léčbu hematologických toxicit 267
32. Farmakoterapie nádorové bolesti 276
33. Paliativní péče 285
34. Doporučení pro léčbu kožních změn v důsledku terapie inhibitory EGFR 298
35. Prevence a léčba hluboké žilní trombózy pacientů s maligním onemocněním 300
36. Prediktivní vyšetření solidních nádorů 303
37. Radiologické onko-intervenční metody 308
38. Cytoredukční chirurgie a HIPEC v terapii peritoneální karcinomatózy 313
39. Vakcinace u dospělých pacientů se solidními nádory a profylaxe infekcí u nemocných po splenektomii 314
40. Screeningový program v ČR 317
41. Stupně doporučení léčebných postupů 320
42. Kinázové inhibitory a jejich nejběžnější farmakokinetické interakce 321
43. Molekulární tumor board 330

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 1.3.2022 stanovenu 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) atd.
Doporučení zahrnuje strategii léčby jednotlivých nádorů hlavy a krku a onkologickou léčbu s důrazem na léčbu systémovou. Podrobná doporučení pro jednotlivé indikace a provádění chirurgického výkonu a radioterapie jsou v kompetenci České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku a Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky.
Nádory hlavy a krku zahrnují především karcinomy vycházející z epitelu horních dýchacích a polykacích cest – spinocelulární karcinomy s různým stupněm diferenciace. Nově se významně oddělují od skupiny spinocelulárních karcinomů hlavy a krku karcinomy orofaryngu HPV pozitivní, jejichž incidence výrazně narůstá. HPV pozitivita je v této lokalitě spojena s lepší prognózou. Nicméně zatím není prediktivním faktorem pro léčbu.

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

1.1.1 Lokalizované karcinomy (časné stadium)

V časných stadiích, T1-2N0, je hlavním léčebným přístupem jedna léčebná modalita, tj. chirurgická resekce nebo radioterapie. Volba modality závisí na řadě faktorů, jako je anatomická lokalizace, předpokládaný funkční a kosmetický výsledek, komorbidity a v neposlední řadě přání pacienta.
Radikální radioterapie u časných stadií znamená v mnoha případech rovnocennou alternativu radikálního chirurgického výkonu; přednost má v případech, kde lze od chirurgického výkonu očekávat větší mutilaci. Naopak chirurgický výkon je preferován u pacientů, kde je riziko mutilace minimální (kvalitu života může naopak zhoršit radioterapie) a určitě v případech, kde přináší lepší lokální kontrolu.
Podle rizika subklinického postižení spádových lymfatických uzlin je nutné při primární operační i radiační léčbě zvážit elektivní uzlinovou disekci či radioterapii.
Je-li po primárním operačním výkonu evidentní vyšší riziko recidivy (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 přihlédnout 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, extrakapsulární uzlinové šíření, případně vícečetné uzlinové postižení, angioinvaze, lymfangioinvaze, perineurální šíření,
- primární konkomitantní chemoradioterapie: chirurgický výkon je ponechán v případě rezidua nebo recidivy jako záchranná léčba (týká se zejména larynx záchovné postupů),

– u karcinomu hypofaryngu je možný larynx záchovný 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 záchovných operacích, celkové délce přežití do provedení laryngektomie a mOS,
– pro HPV+ karcinomy orofaryngu randomizované studie (RTOG 1011 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 zvažovat individuálně – např. při primárně rozsáhlém uzlinovém postižení N3 s nutností okamžité léčby,
– u pacientů v horším biologickém stavu je volen postup individuálně.

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

Konkomitantní chemoradioterapie	cisplatina 100 mg/m^2 inf den 1, 22 a 43 nebo cisplatina 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 radioterapiee
Indukční chemoterapie (ve vybraných případech)	docetaxel 75 mg/m^2 i.v. den 1 + cisplatina 75 mg/m^2 inf. den 1 + fluorouracil 750 mg/m^2 kont. infuze, den 1–5, à 3–4 týdny, 2–3 cykly nebo cisplatina 80–100 mg/m^2 inf. den 1 + fluorouracil 800–1000 mg/m^2 kont. infuze, den 1–5, à 3–4 týdny, 2–3 cykly

1.1.3 Recidivující a metastatické karcinomy

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

Lokální a/nebo regionální recidiva:

– operační řešení (kurativní možnost),
– paliativní operační řešení (např. zavedení tracheostomie),
– radioterapie nebo chemoradioterapie (kurativní možnost, pokud nebyla indikována v rámci primární léčby),
– 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

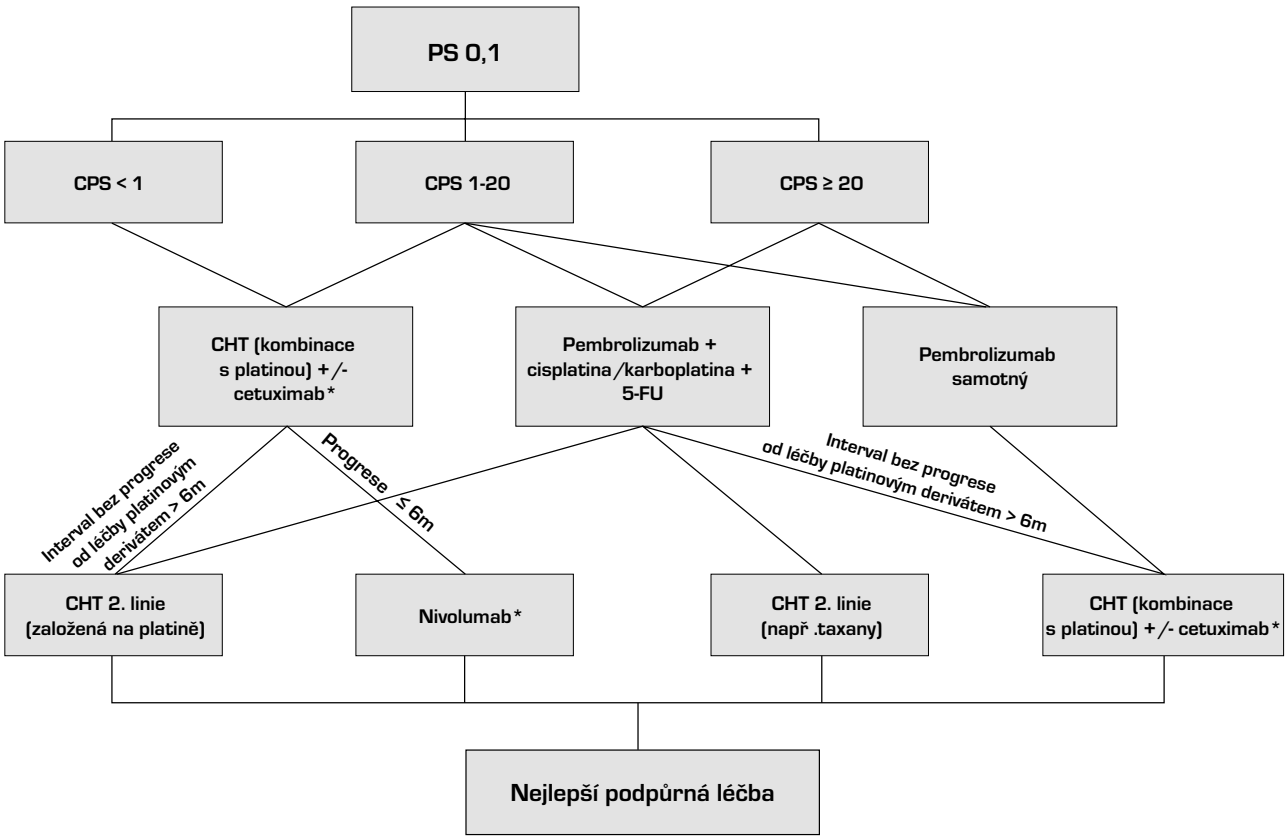
Kombinace chemoterapie a imunoterapie, imunoterapie. cílená léčba/chemoterapie, paliativní chemoterapie, operační řešení, radioterapie (např. stereotaktické ozáření solitární metastázy), paliativní zákroky, symptomatická léčba.

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 komplianci 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 přihlédnout k celkovému stavu pacienta, vedlejším onemocněním, terapeutickému cíli i preferenci pacienta. Přínos chemoterapie pouze ve smyslu prodloužení života je obecně velmi sporný. Rozdíly mezi jednotlivými režimy jsou 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/m²**	**způsob podání**	**režim podání**	**trvání léčby**
cisplatina	100	i.v. inf.	à 3–4 týdny	4–6×
karboplatina	AUC 6-7	i.v. inf	à 3–4 týdny	4–6×
docetaxel	40	i.v. inf.	à 1 týden	4–6×
docetaxel	100	i.v. inf.	à 3 týdny	
paklitaxel	80	i.v. inf.	à 1 týden	6× potom 2 týdny pauza
5-fluorouracil	1000	kont. inf. 24 hod	den 1.–4. , à 3–4 týdny	4–6×
metotrexát	40–60	i.v.	à 1 týden	6×
nivolumab	dávka 240 mg	i.v.	à 2 týdny	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/m²)	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 4–6x
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 progrese 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 progrese 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 progrese 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 progrese 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 progrese 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 pro odlišné biologické chování. Jsou charakteristické vysokou chemo a radiosenzitivitou. Na druhou stranu je u nich vyšší riziko vzdálené diseminace, proto je kladen větší důraz na systémovou léčbu než u ostatních nádorů hlavy a krku.

1.2.1 Časné stádium

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

1.2.2 Lokálně pokročilé nádory

– pacienti stádia T1 N1-3 a T2-T4, jakékoliv N jsou léčeni konkomitantní chemoradioterapií s cisplatinou, následovanou adjuvantním podáním kombinací cisplatina/fluorouracil,
– neoadjuvantní(indukční) chemoterapie v kombinaci cisplatina/ gemcitabine je lépe tolerovaná a je preferovaným režimem, u T3 N1-2, T4 N1-2, jakékoliv T N3
– dalším možným režimem je cisplatina/fluorouracil nebo docetaxel/cisplatina/fluorouracil následováno konkomitantní chemoradioterapií,
– konkomitantní chemoradioterapie bez adjuvantní chemoterapie – lze akceptovat u pacientů s horší tolerancí chemoterapie.

1.2.3 Lokálně recidivující a metastatické nádory

Postup se určuje individuálně podle rozsahu a lokality postižení, celkového stavu pacienta a předchozí léčby:
– paliativní chemoterapie,
– chemoradioterapie s paliativním záměrem, pokud již nebyla použita,
– reiradiace,
– záchranná chirurgie.
Preferovaným režimem 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-flourouracil, capecitabine, irinotekan, vinorelbin, ifosfamid, doxorubicin, oxaliplatina a *cetuximab. Kombinované režimy jsou více efektivní, ale toxičtější.
Imunoterapie byla testována ve studiích fáze II, léčebnou možností je *pembrolizumab (pro TMB-H ≥10mut/Mb, a PD-L1 pozitivní nádory), a dále *nivolumab.

Možné režimy chemoterapie	
Léčba lokálně pokročilých nádorů nosohltanu	
Konkomitantní chemoradioterapie	
	cisplatina 100 mg/m^2 inf den 1, 22 a 43 – preferovaný režim nebo cisplatina 40 mg/m^2 inf den 1, týdně – akceptovaný režim
Léčba rekurentních a metastatických nádoru nosohltanu	
	cisplatina 80 mg/m^2 den 1 + gemcitabine 1000 mg/m^2 den 1 a 8, opakování à 3 týdny nebo cisplatina 80–100 mg/m^2 i.v. den 1 + fluorouracil 800–1000 mg/m^2 kont. inf. den 1–4 à 4 týdny nebo karboplatina AUC 5-6 i.v. den 1 + fluorouracil 800–1000 mg/m^2 kont. inf. den 1–4 à 4 týdny

1.3 Léčebná strategie nádorů slinných žláz

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

1.3.1 Operabilní lokální nebo lokoregionální onemocnění

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

1.3.2 Inoperabilní lokoregionální onemocnění

– radioterapie, případně chemoradioterapie,
– paliativní postupy.

1.3.3. Metastatické onemocnění

– při operabilní solitární metastáze (např. játra, plíce, mozek) je preferována resekce metastázy,
– při inoperabilním postižení – paliativní postupy, vycházející z rozsahu a lokality postižení, histologické charakteristiky nádoru i celkového stavu pacienta, při indikaci systémové terapie nejsou jednoznačně doporučené režimy vzhledem k nedostatku studií a heterogenitě jednotlivých nádorů, obvykle jsou zvažovány režimy na bázi cisplatiny a/nebo antracyklinů,
– u pacientů s pomalu progredujícím inoperabilním metastatickým postižením (např. u adenoidně cystického karcinomu) je zvažováno dlouhodobé sledování s indikací paliativní léčby při symptomech či hrozících symptomech, metastázy mohou být asymptomatické i několik let, obvykle jsou zvažovány režimy platinové, potom antracykliny nebo taxany, není prokázán lepší efekt kombinace nad monoterapií,
– v případě pozitivity androgenního receptoru jsou publikována data o účinnosti *bicalutamidu nebo totální androgenní blokády (kombinace *bicalutamidu a *LHRH),
– 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,
– 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.

1.4 Vybrané informace k biologické léčbě

1.4.1 Cetuximab v léčbě karcinomu hlavy a krku

Cetuximab je indikován k léčbě pacientů se spinocelulárním 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 větší nebo rovno 90). Léčba cetuximabem je hrazena do progrese 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. 2022 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, použitými léčebnými modalitami, atd., je následující doporučení definováno obecně a u každého pacienta může být postup modifikován výše uvedenými parametry.

Klinické kontroly:

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

Laboratorní vyšetření:

U nádorů hlavy a krku není v současné době přínosem vyšetřování nádorových markerů. U pacientů, kteří prodělali ozáření v oblasti krku a u kterých je riziko rozvoje postradiační hypothyreozy, jsou doporučovány pravidelné (1–2× 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.	1–2×	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 spinocelulární karcinomy N+ po radikální chemoradioterapii je vhodné provedení PET/CT 3 měsíce po léčbě kvůli zvážení 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.

Literatura:

1. *Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol. 1998; 16:1310-1317.*
2. *Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004; 350:1945-1952.*
3. *Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). Head Neck 2005; 27:843-850.*
4. *Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006; 354:567-578.*
5. *Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol 2010:11:21-28.*
6. *Bossi P, Chan AT, Licitra L, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org; EURACAN. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2021 Apr;32(4):452-465*
7. *Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoreadiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemoradiothera in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2012; 13:145-153.*
8. *Bossi P, Chan AT, Licitra L, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. Available online 25 December 2020.*
9. *Burtness B, Harrington KJ, Greil R, et al.; KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394:1915-1928.*
10. *Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004; 350:1937-1944.*
11. *Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. Radiother Oncol 1992; 25:231-241.*
12. *Ferris LR, Blumenschein R, Fayette G, et al Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 2016; 375(19):1856-1867.*
13. *Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, et al. Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018; 36 (11):1143-1169.*
14. *Frikha M, Auperin A, Tao Y, et al.; GORTEC. A randomized trial of induction docetaxel-cisplatin-5FU followed by concomitant cisplatin-RT versus concomitant cisplatin-RT in nasopharyngeal carcinoma (GORTEC 2006-02). Ann Oncol. 2018; 29 (3): 731-736.*
15. *Glisson B, Colevas AD, Haddad R, et al., HER2 Expression in Salivary Gland Carcinomas Dependence on Histological Subtype. Clinical Cancer Research. Clin Cancer Res. 2004;10 (3):944-6*
16. *Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst. 1996; 88:890-899.*
17. *Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX324 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2011;12:153-159*
18. *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.*
19. *Národní radiologické standardy - radiační onkologie (revize 2016).*
20. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers, Version 1.2022.*
21. *Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 2009; 92:4-14.*
22. *Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med 2007; 357:1705-1715.*
23. *Sun Y, Li WF, Chen NY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016; 17(11):1509-1520.*
24. *Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008; 359:1116-1127.*
25. *Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med 2007; 357 (17): 1695-1704.*
26. *Vošmik M, Klozar J, Laco J, et al. Konsensuální doporučení České kooperativní skupiny pro nádory hlavy a krku (2019): Definice resekčních okrajů, reportování krčních disekcí a vyšetřování HPV/p16, Česko-slovenská patologie, přijato do tisku*
27. *Zhang L,Huang Y Hong S et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2016; 388(10054):1883-1892.*
28. *Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. N Engl J Med. 2019; 381(12):1124-1135.*

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

Zahrnuje spinocelulární karcinom (lokalizován zejména v proximálních 2/3 jícnu) a adenokarcinom (v distálním jícnu a gastroezofageální junkci). U všech pacientů s karcinomem jícnu je nutné věnovat zvýšenou pozornost podpůrné léčbě, zejména zajištění nutriční podpory. Posouzení strategie léčby probíhá cestou multidisciplinární komise. Primární léčba je založena na lokalizaci a rozsahu nádoru, histologickém typu, komorbiditách/PS pacienta. Doporučené léčebné postupy jsou kategorie 1, není-li uvedeno jinak.

„Limitované onemocnění" (cT1-T2cN0M0)

Základem je chirurgická léčba. U pacientů s T1a adenokarcinomem je preferována endoskopická resekce. U pacientů s nádorem T1/T2N0 je primární léčba chirurgická, bez neoadjuvantní léčby. Není-li operace možná z důvodu komorbidit nebo nesouhlasu pacienta, 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 ***spinocelulárním karcinomem*** je preferována chemoradioterapie než pouze chemoterapie (dosažení vyššího počtu radikálních resekcí, lepší lokální kontroly a přežívání). Standardem léčby je tedy neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie, následně operace. Preferovaným chemoterapeutickým režimem je režim studie CROSS (paklitaxel/karboplatina podávaný 1× týdně s radioterapií o dávce 41.4 Gy aplikované ve 23 frakcích).
Definitivní kurativní chemoradioterapie se doporučuje v případě krční lokalizace nádoru a je volbou u pacientů bez možnosti chirurgické léčby (T4b, neresekabilní nádor, komorbidity, odmítnutí pacientem). Po definitivní chemoradioterapii je indikováno sledování. V případě perzistence tumoru či lokální progrese 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 OS, navíc dávky nad >55 Gy zvyšovaly postoperační mortalitu a morbiditu v případě salvage ezofagektomie. Alternativním chemoterapeutickým režimem je 6× 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 je založena na kombinaci docetaxelu, platinového derivátu 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).
Neoadjuvantní chemoradioterapie: je preferovaným režimem u proximálněji uložených či hraničně operabilních tumorů; preferovaným režimem je paklitaxel/karboplatina, případně lze použít kombinaci fluorouracil/oxaliplatina. Oxaliplatina nahradila cisplatinu pro srovnatelný efekt při lepší toleranci. Neoadjuvantní chemo (radio) terapie je následována resekcí nádoru jícnu s disekcí lymfatických uzlin.

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).

Léčba inoperabilního lokálně pokročilého/metastatického onemocnění

Chemoterapie je indikována pro léčbu pacientů s dobrým PS.

Chemoterapie 1. linie pro pokročilý a metastatický karcinom jícnu

- Výběr chemoterapeutického režimu závisí na celkovém stavu pacienta, komorbiditách, profilu nežádoucích účinků léčby. Terapie adenokarcinomu jícnu a GEJ je analogická léčbě adenokarcinomu žaludku. U spinocelulárního karcinomu je preferována kombinace na bázi fluorouracilu a platinového derivátu (1). Většina režimů u spinocelulárního karcinomu je přejata ze studií s adenokarcinomem, nicméně studie fáze II potvrdily standard kombinace cisplatiny a 5-FU. Infuzní fluorouracil a kapecitabin jsou volně zaměnitelné, stejně jako cisplatina a oxaliplatina (1).
- U adenokarcinomu – standardem je kombinace fluorouracilu a oxaliplatiny, případně cisplatiny. Efektivita a dobrá tolerance irinotekanu byla prokázána ve francouzské studii f. III (French Intergroup Study). FOLFIRI je léčebnou alternativou k platinovému režimu v první linii metastatického onemocnění (2A). U adenokarcinomů gastroezofageální junkce s expresí HER2 prodlužuje přežití kombinace trastuzumabu a chemoterapie cisplatina/fluorouracil (1). Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou expresi HER2 s výsledkem IHC3+ potvrzenou pozitivním výsledkem SISH nebo FISH. V případě kontraindikace nebo intolerance cisplatiny je možná náhrada oxaliplatinou.
- Chemoterapie dalších linií závisí na celkovém stavu pacienta a předchozí chemoterapii. Studie REGARD a RAINBOW zavedly standardní léčbu 2. linie – důkaz o prodloužení přežití v randomizované studii fáze III oproti placebu (1) – na základě těchto studií je *ramucirumab (CYRAMZA) od 12/2014 registrován EMA v této indikaci samostatně nebo v kombinaci s paklitaxelem. Cytostatika s prokázanou aktivitou jsou taxany, irinotekan.
- Chemoterapie 3. a vyšší linie. *Trifluridine/tipiracil je cytostatická kombinace antimetabolitu trifluridinu a inhibitoru thymidinfosforylázy tiperacilu, 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 karcinomu jícnu a GEJ

Imunoterapie je účinná u obou histologických typů s lehce lepším efektem u skvamózního karcinomu.

Studie fáze III KEYNOTE-590* hodnotila efekt anti-PD-1 protilátky *pembrolizumabu v kombinaci s fluorouracilem a cisplatinou proti samotné chemoterapii. Většina pacientů (73%) měla nádor typu spinocelulárního karcinomu. Nejdelšího přežití bylo dosaženo u pacientů se skvamozní histologií a pacientů s vysokou expresí PD-L1, (CPS ≥10) Avšak mírného zlepšení bylo dosaženo i u: všech pacientů s CPS ≥10; všech pacientů s skvamózní histologií a všech randomizovaných pacientů. Post hoc analýza neprokázala benefit pembrolizumabu v případě PD-L1 CPS <10. V České republice zatím není v této indikaci úhrada.

Studie fáze III CheckMate 648* randomizovala pacienty s lokálně pokročilým inoperabilním či metastatickým spinocelulárním karcinomem do ramene s nivolumabem, fluorouracilem a cisplatinou nebo nivolumabem plus anti-CTLA-4 protilátkou ipilimumabem nebo chemoterapií samotnou. Pacienti léčeni nivolumabem, fluorouracilem a cisplatinou měli prodloužený OS ve srovnání s chemoterapií samotnou, s maximem účinku ve skupině exprimující PD-L1 (hodnoceno dle TPS). Nivolumab–ipilimumab také prodlužuje OS ve srovnání s chemoterapií avšak nikoliv dobu bez příznaků onemocnění (PFS), navíc bylo v rameni s kombinovanou imunoterapií zaznámenáno více časných úmrtí

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 vyšší PD-L1 expresí (CPS ≥ 5) lepší léčebné odpovědi, PFS a celkového přežití v rameni s nivolumabem.*

Pacienti s MSI high adenokarcinomem žaludku dosahují 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% con-

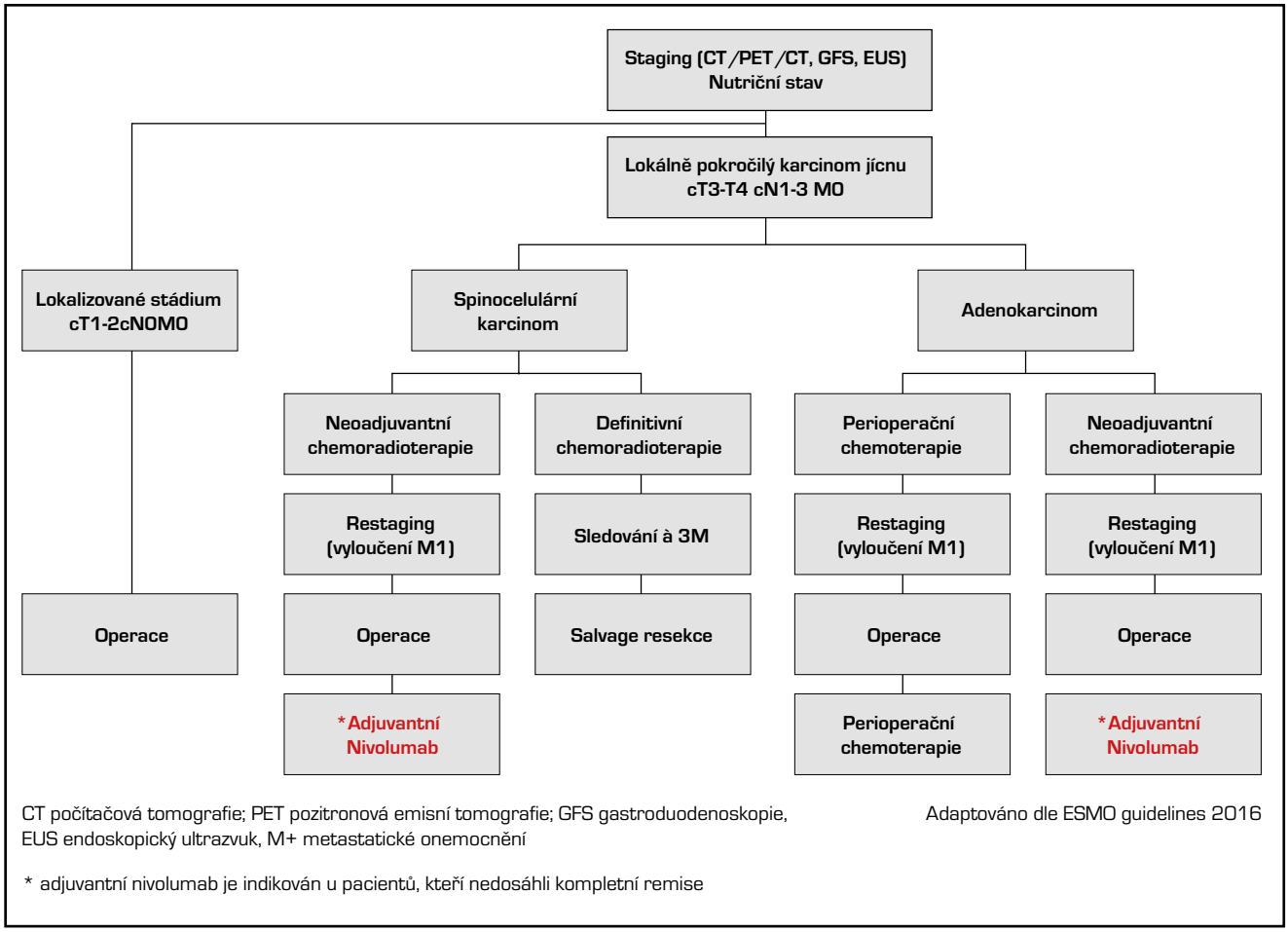
fidence interval (CI): 0,71-1,00] pro mikrosatelitně stabilní nádory.
U spinocelulárního karcinomu prokázal nivolumab v druhé linii po předléčení fluoropyrimidinem a platinovým derivátem prodloužení celkového přežití (10,9 vs 8,4 měs, HR 0,77) a trvání léčebné odpovědi (6,9 vs 3,9 měs.) ve srovnání s paklitaxelem či docetaxelem.
Pacienti s tumory MSI high/dMMR jsou kandidáty léčby *imunoterapií ve vyšších liniích, podobně skupina pacientů, u nichž byla diagnostikována fúze NTRK genu jsou kandidáty terapie NTRK inhibitory *entrektinibem a larotrektinibem.

Prediktivní vyšetření

U adenokarcinomu doporučujeme vyšetřit stav MSI-H/MMR-D u všech nemocných s pokročilým či metastatickým onemocněním před stanovením strategie léčby, v adjuvantním záměru před zahájením chemoterapie.
Dále u všech pacientů ve IV. klinickém stadiu je doporučeno před zahájením 1. linie systémové léčby vyšetřit HER 2neu a PD-L expresi.
V individuálních případech lze u pacientů ve IV. klinickém stadiu vyšetřit fúze NTRK (možnost terapie larotrektinibem a entrektinibem) a u pacientů v dobrém stavu při vyčerpání možností standartní léčby testování NGS.

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo v této indikaci k 1. 3. 2022 rozhodnuto.

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



Příklady léčebných schémat

Konkomitantní chemoradioterapie

	dávka (mg/m²)	**způsob podání**	**den**	**opakování cyklu**
cisplatina	75	i.v. inf.	1.	
**5-fluorouracil	750–1000	24 hod. kont. inf.	1.–4.	à 4 týdny
*** týden 1.,5.,8.,11.*				
cisplatina	30	i.v. inf.	1.	
kapecitabin	800	p.o. 2× denně	1.–5.	weekly po dobu 5 týdnů
paklitaxel	50	i.v. inf.	1.	
karboplatina AUC	2	i.v. inf.	1.	weekly po dobu 5 týdnů
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.		

Literatura:

1. *Bedenne L, et al. Randomised phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102). Proc Am Soc Clin Oncol;21:130a (Abstr 519).*
2. *Cunningham D, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for resectable gatroensophageal Cancer. N Engl J Med. 2006;355(1):11-20.*
3. *Fuchs CHS, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial The Lancet Volume 383, No. 9911, p31–39, 4 2014.*
4. *Gaast AV, et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patiens with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: results from a multicenter randomized phase III study. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2010;28:4004.*
5. *Gebski V,et al.: Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. (2007) Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal cacrcinoma: a meta-analysis. Lancet Oncol. 8(3), 226-234.*
6. *Guimbaud R, et al: Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: A French Intergroup: Study. J Clin Oncol 2014; 32: 3520-3526.*
7. *Chau I, Doki Y, Ajani JA, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the CheckMate 648 study. J Clin Oncol. 2021;39(18_suppl):abstract LBA4001.*
8. *Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, 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*
9. *Kato K et al. Lancet Oncol. 2019 Nov;20(11):1506-1517*
10. *Khushalani NI, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion 5-FU and radiation: report of a clinical trial for patiens with esophageal cancer. J Clin Oncol 2002; 20:2844-2850.*
11. *Lee SS, et al. Capecitabine and cisplatin chemotherapy (XP) alone or sequentially combined chemoradiotherapy containing XP regimen in patiens with free different settings of stage IV esophageal cancer. Jpn J Clin Oncol 2007; 37:829-835.*
12. *Lordick F., et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v50–v57, 2016.*
13. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 1.2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf*
14. *Okines AF, Cunningham D. Multimodality treatment for localized gastro-oesophageal cancer. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 7: vii286-93.*
15. *Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Nov;19(11):1437-1448. doi: 10.1016/S1,470-2045(18)30739-3. Epub 2018 Oct 21.*
16. *Reynolds JV, Preston S R., O'Neill B, 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*
17. *Smyth EC, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v 38-49, 2016.*
18. *Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2021;398(10302):759-771.*
19. *TNM klasifikace zhoubných novotvarů 8. vydání, 2017.*
20. *Wilke HJ, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial.The Lancet. Volume 17, No. 11, p1224–1235, 2014.*

3. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŽALUDKU (C16)

Rozhodnutí o terapeutickém postupu by mělo být provedeno multidisciplinárním týmem. 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 .

Tis, T1a

– primární léčba je endoskopická, případně chirurgická.

T1b N0, M0

– primární léčba je chirurgická (1).

Klinické stádium ≥IB-III (>T1, a/nebo ≥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) (1); pro vyšší toxicitu je vhodný pro pacienty v dobrém klinickém stavu, alternativou je dvojkombinace 5-fluorouracilu s oxaliplatinou případně cisplatinou (1),
- primární chirurgický výkon by měl být indikován jenom ve zvláštních případech jako je krvácející nádor a obstrukce způsobená tumorem.

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 léčení perioperační chemoterapií – výsledky studie f. III ARTIST 1,2.
- adjuvantní chemoradioterapie není indikována u pacientů, kteří podstoupili adekvátní chirurgický výkon s R0 resekcí, 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 resekcí 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.

Infuzní fluorouracil a kapecitabin jsou v použití rovnocenné stejně jako cisplatina s oxaliplatinou. S ohledem na toxicitu bolusového fluorouracilu se doporučuje v konkomitanci s radioterapií jeho **náhrada infuzním fluorouracilem či kapecitabinem**.

Lokálně pokročilé neresekabilní či metastatické onemocnění

Paliativní chemoterapie
zlepšuje kvalitu života a OS ve srovnání s BSC (1). Single agent chemoterapie nemá vliv na přežívání. Preferovaná je dvojkombinace na bázi fluoropyrimidinu a platinového derivátu (1). Cisplatina i oxaliplatina stejně jako infuzní fluorouracil a kapecitabin jsou volně zaměnitelné (1), přičemž oxaliplatina je preferována pro lepší toleranci zvláště u starších pacientů. Z dalších cytostatik je možno použít paklitaxel, docetaxel a irinotekan (1). Preferuje se účast v klinické studii.

Chemoterapie 1. linie
Základním chemoterapeutickým režimem je kombinace založená na fluoropyrimidinu a platinovém derivátu (1), režim **FOLFOX**, případně režim s cisplatinou (1). Režim DCF je nejtoxičtějším 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 dosáhnou rychlé kontroly onemocnění/symptomů, případně operability oligometastatického onemocnění (2B). **Kapecitabin** – efektivita a dobrá tolerance byla prokázána ve studiích fáze III (REAL2 a ML17032). Metaanalýza prokázala superioritu v přežívání ve srovnání s kontinuálním fluorouracilem (1). Ve studii REAL2 byla prokázána také srovnatelná účinnost režimů ECF, ECX, EOX, EOF. Kombinace s oxaliplatinou EOX vs ECF 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, gimestat a kyselinu oxoniovou. Byl vyvinut a v praxi je již roky rutinně používán v Asii, převážně v Japonsku jak v adjuvanci, tak v paliativním podání. V Evropě jeho účinnost prokázala studie f. III FLAGS, na jejímž základě je i registrován a má úhradu k podání v I. linii paliativní chemoterapie v kombinaci s cisplatinou (2B).
Irinotekan – efektivita a dobrá tolerance byla prokázána ve dvou studiích, recentně 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.Trastuzumab je indikován v případě zvýšené exprese HER2. Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoří prokázanou HER2+ s výsledkem IHC3+ a potvrzenou pozitivním výsledkem SISH nebo FISH. Trastuzumab byl u této podskupiny pacientů zaregistrován na základě výsledků klinické studie ToGA. Trastuzumab je indikován v nasycovací dávce 8 mg/kg a pokračující 6 mg/kg v případě třítýdenního podání, a v dávce 6 mg/kg a pokračující 4 mg/kg v případě 2 týdenní aplikace. V případě průkazu amplifikace a nepředléčenosti trastuzumabem v 1. linii je možné trastuzumab aplikovat i v 2. linii*.

Chemoimunoterapie I. 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 vyšší PD-L1 expresí (CPS ≥ 5) lepší léčebné odpovědi, PFS a celkového přežití v rameni s nivolumabem.

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.

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 blokádě vazby ligandů VEGF A, VEGF B a aktivací molekulární cesty k inhibici angiogeneze. Ramucirumab* je indikován v kombinaci s paklitaxelem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem žaludku nebo adenokarcinomem gastroesofageální junkce s progresí choroby po předchozí chemoterapii platinou a fluoropyrimidinem. 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. 2022 rozhodnuto.

Chemoterapie 3. a vyšší linie

Trifluridine/tipiracil* je cytostatická kombinace antimetabolitu trifluridinu a inhibitoru thymidinfosforylázy tiperacilu, 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 a cílená léčba u metastatického karcinomu GEJ a žaludku

Pacienti s tumory MSI high/dMMR jsou kandidáty léčby imunoterapií* ve vyšších liniích, podobně skupina pacientů, u nichž byla diagnostikována fúze NTRK genu jsou kandidáty terapie NTRK inhibitory entrektinibem* a larotrektinibem*.

Prediktivní vyšetření

Doporučujeme vyšetřit stav MSI-H/MMR-D u všech nemocných s pokročilým či metastatickým onemocněním před stanovením strategie léčby, v adjuvantním záměru před zahájením chemoterapie.

Dále u všech pacientů ve IV. klinickém stadiu je doporučeno před zahájením 1. linie systémové léčby vyšetřit HER 2neu a PD-L expresi.

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

Adjuvantní chemoradioterapie

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Modifikace INT – 0116				
kapecitabin	750–1000	p.o. 2× denně	1.–14.	à 3 týdny, 1 cyklus před a 2 po CHTRT
kapecitabin	1650	p.o. denně v průběhu radioterapie		
FU/FA de Gramont				
leukovorin	200	i.v. inf. 2 hod.	1.–2.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.–2.	
5-fluorouracil	600	kont. i.v. inf. 22 hod.	1.–2.	à 2 týdny
Poznámka: první 2 cykly před zahájením ozařování, cykly 4–6 v jeho průběhu, cykly 7–10 po jeho skončení.				
5-fluorouracil	200	i.v. kont. 1.–5. (7) 24 hodin	denně	v průběhu radioterapie
Poznámka: první 2 cykly de Gramont před zahájením ozařování, kontinuální 5FU kontinuálně s radioterapií, 4 cykly po jeho skončení.				
cisplatina	60	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
kapecitabin	2000	p.o. 2 cykly před a 2 cykly po radioterapii	1.–14.	à 3 týdny
kapecitabin	1650	p.o. denně v průběhu radioterapie		
Perioperační chemoterapie				
Možno použít tyto režimy FLOT (ev. Folfox nebo 5FU a cisplatina), 5- fluorouracil/cisplatina				
FLOT				
docetaxel	50	i.v. inf.	1.	
oxaliplatina	85	i.v. inf.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf.	1.	
5-fluorouracil	2600	kont. i.v. inf. 24 hod.	1.	à 2 týdny
5-FU/cisplatina				
5-fluorouracil	750–1000	24 hodin i.v. inf. kont.	1.–4.	à 4 týdny
cisplatina	75	i.v. inf.	1.	à 4 týdny
5-FU/FA de Gramont/cisplatina				
cisplatina	50	i.v. inf.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf.	1.	
5-fluorouracil	2000	24 hodin i.v. inf. kont.	1.	à 2 týdny
FOLFOX 4				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf. 120 min.	1., 2.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1., 2.	
5-fluorouracil	600	i.v. inf. 22 hod.	1., 2.	à 2 týdny

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Paliativní chemo(bio)terapie				
trastuzumab	8 mg/kg nasycovací dávka pokračující 6 mg/kg	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
trastuzumab	6 mg/kg nasycovací dávka pokračující 4 mg/kg	i.v. inf.	1.	à 2 týdny
kapecitabin	1000	p.o. 2× denně	1.–14.	à 3 týdny
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
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

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Paliativní chemoimunoterapie				
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.	2× denně den 1–14	
oxaliplatina	130	i.v. inf.		
Viz (17) Janjigian et al.				
***ramucirumab/paklitaxel**				
ramucirumab	8 mg/kg	i.v. inf.	1., 15.	à 4týdny
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. 2022 rozhodnuto.

Karcinom žaludku – follow up po kurativní léčbě

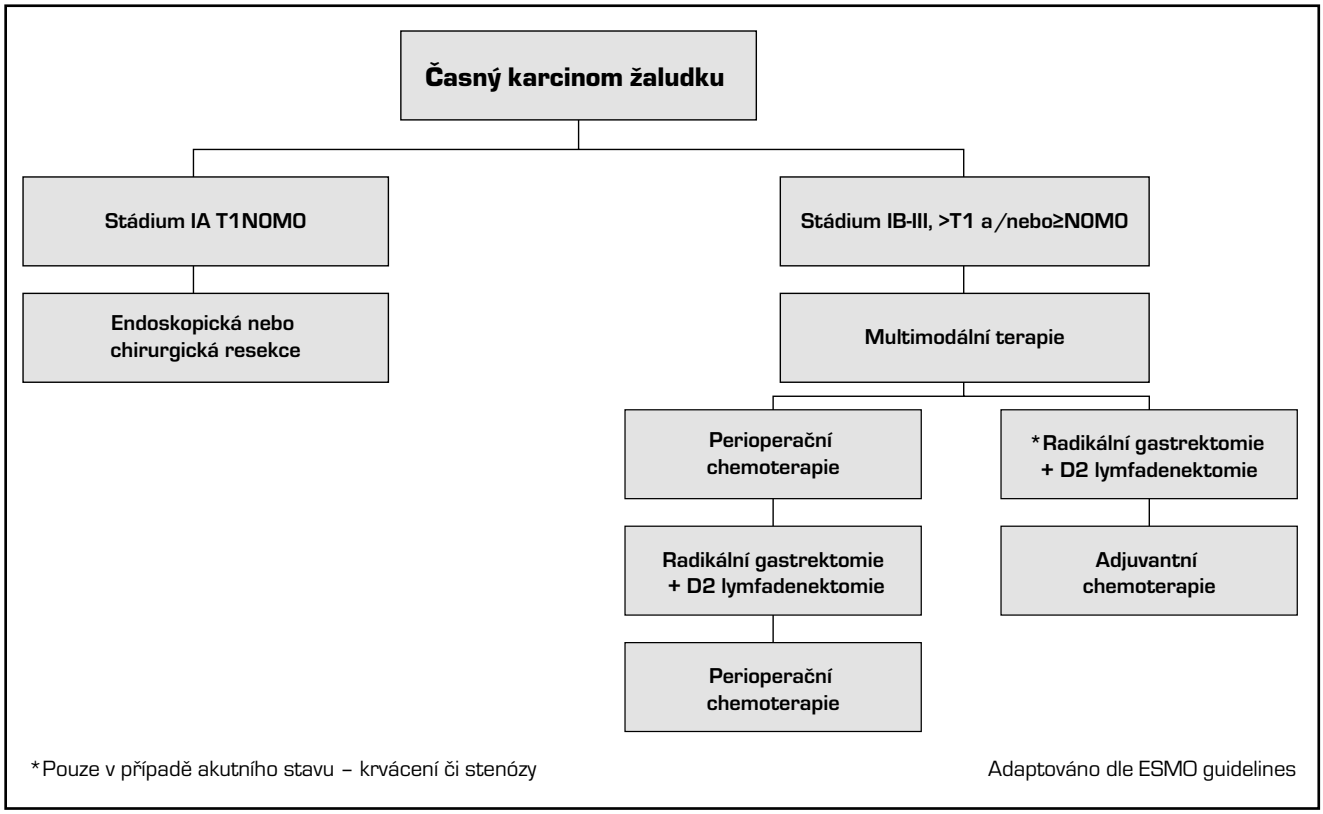
Všichni pacienti by měli být sledováni systematicky, nicméně konsensus pro standardní follow- up neexistuje. Naše doporučení vychází z evropských(ESMO) a amerických(NCCN) guidelines.
PET/CT a gastroskopie po totální gastrektomii může být součástí follow-up, je-li klinické podezření na recidivu/relaps 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

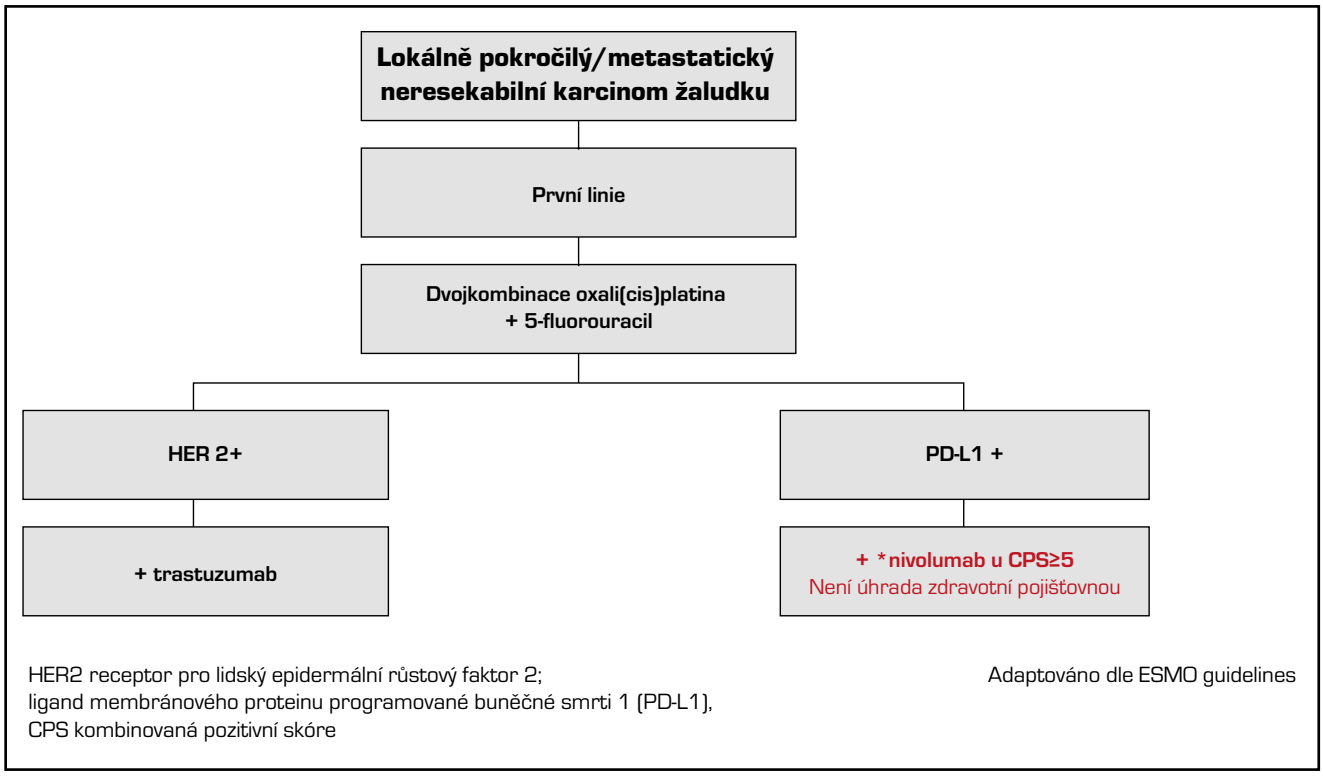
Vyšetření	**Klin. st.**	**Rok**				
		1	**2**	**3**	**4–5**	**6–10**
Klinická kontrola		4×	4×	1–2×	1–2×	1×
Laboratorní kontrola	Je-li klinicky indikováno					
Gastroskopie po endoskopické resekci	**Tis**	2× první rok	dále 1× ročně	dále 1× ročně	Je-li klinicky indikováno	Je-li klinicky indikováno
	T1a	2× první rok	dále 1× ročně	dále 1× ročně	1× 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	2× ročně	2×	1×	1×	Je-li klinicky indikováno

Zdroj: NCCN2.2018, ESMO 2016

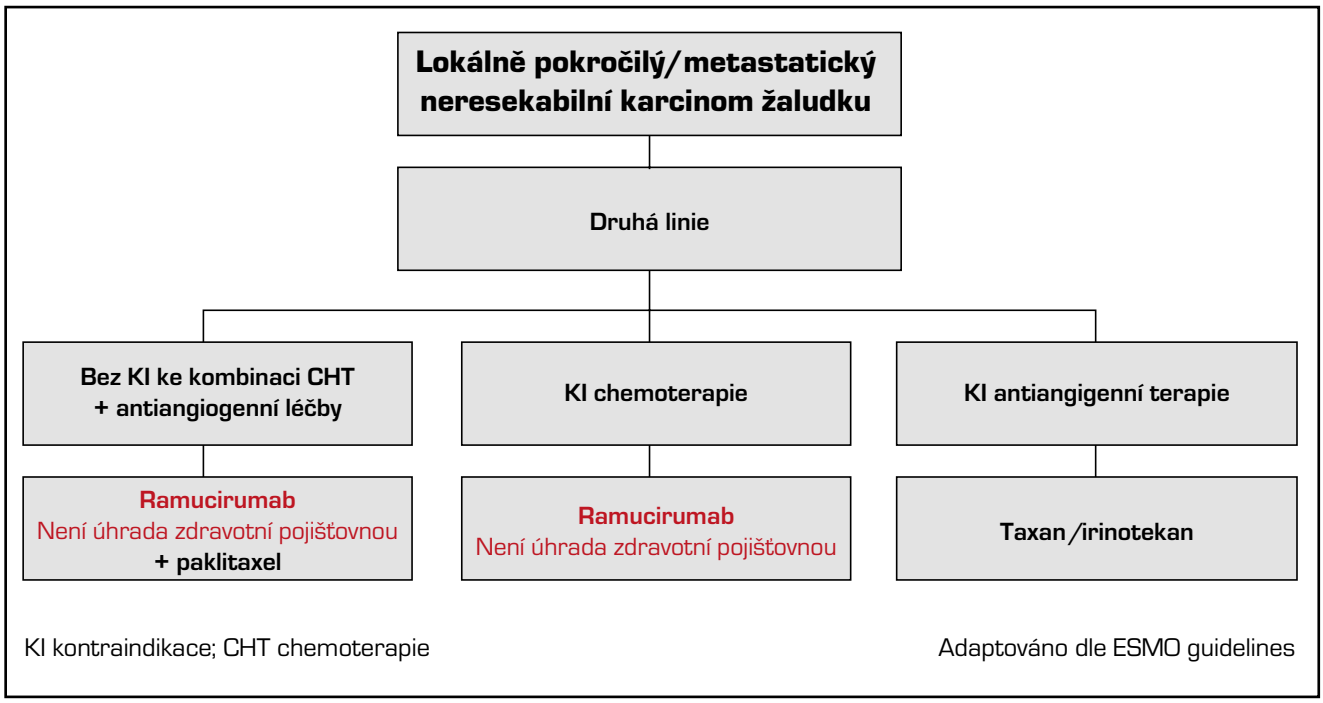
Obr. č. 1. Algoritmus léčby časného karcinomu žaludku



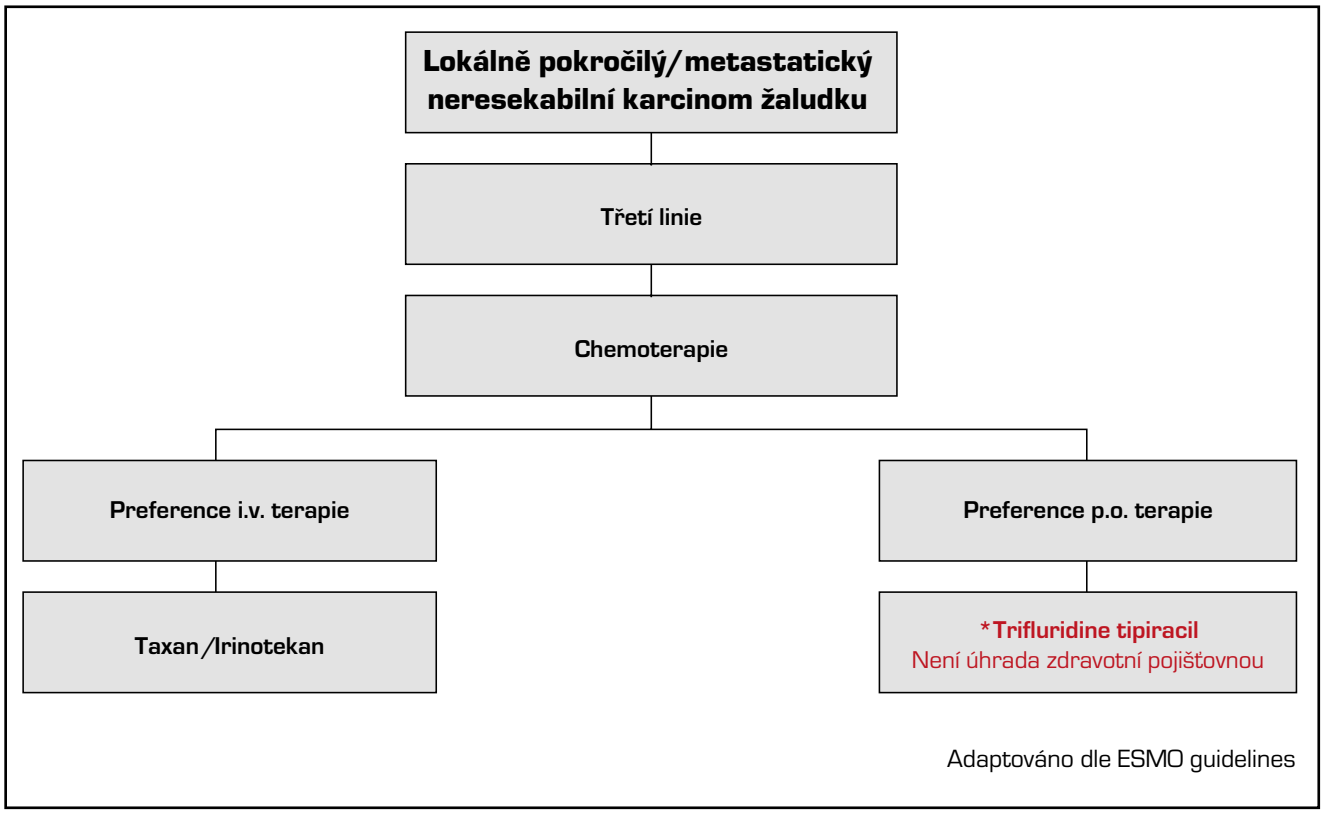
Obr. č. 2. Algoritmus první linie léčby lokálně pokročilého neresekabilního či metastatického karcinomu žaludku



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. *Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1 With Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: The FLAGS Trial).*
2. *Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet 2019; http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1 [Epub ahead of print].*
3. *Aurello P, Magistri P, Nigri G, et al. Surgical management of microscopic positive resection margin after gastrectomy for gastric cancer: a systematic review of gastric R1 management. Anticancer Res. 2014 Nov;34(11):6283-8*
4. *Boige V, Pignon JP, Saint-Aubert et al.Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-FU to surgery alone in adenocarcinoma of the stomach and Loir esofagus:FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial.J Clin Oncol2007;25(18S):4510 abstract.;19:616-628.*
5. *Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al.. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomized phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018*
6. *Cunningham D,Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355(1):11-20.*
7. *Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Ann Oncol. 2008;19(8):1450-1457.*
8. *Ford H, Andrea Marshall A, Jonathan Wadsley J,et al.Cougar-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma. Abstrakt ASCO GI 2013, citace J Clin Oncol 30: 2012 (suppl 34; abstr LBA4).*
9. *Fuchs CHS, Tomasek J, Zong CHJ et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial The Lancet Volume 383, No. 9911, p31–39, 4 2014*
10. *Hall PS, Swinson D, Water JS, et al. Optimazing therapy for frail and elderly patients(pts) with advanced gastroesophageal cancer(GOAC):The GO2 phase III trial, J Clin Oncol 2019; 37:4006*
11. *Guimbaud R et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: A French Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) Study. J Clin Oncol 2014 Nov 1; 32:3520.*
12. *Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, 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*
13. *Lee J, Lim do H, Kim S,et al Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. J Clin Oncol. 2012 Jan 20; 30(3): 268-73. Epub 2011 Dec 19.*
14. *Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J: et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction.N Engl J Med 2001;345(10):725-730.*
15. *Noh SH, Park SR, Yang HK et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Nov;15(12):1389-96. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5. Epub 2014 Oct 15.*
16. *NCCN Guidelines-v.5.2021. Gastric Cancer.*
17. *Okines AFC NA, McCloud P, Kang Y, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials comparing capecitabine with 5-FU in advanced oesofago gastric cancer. Annals od Oncology 2008;19 suppl8:viii169(Abstr513PD).*
18. *Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, et al, Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. J Clin Oncol. 2019 Dec 10;37(35):3392-3400*
19. *Pietrantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M, et al. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. ESMO Open. 2021;6(1):100036.*
20. *Shinya Ueda, Shuichi Hironaka, Hirofumi Yasui, et al Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial, J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 4002).*
21. *Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Nov;19(11):1437-1448. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30739-3. Epub 2018 Oct 21.*
22. *Smyth EC, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v 38-49, 2016.*
23. *Smyth EC. Chemotherapy for resectable microsatellite instability-high gastric cancer? Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):204.*
24. *Thuss-Patience. ASCO2009, JCO Meeting Abstracts.2009; 27: 4540*
25. *Van Hagen P,Hulshof PC,van Lanscht JJ,et al.Preoperative chemoradiothery for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012;366:2074-2084).*
26. *Wilke HJ, Muro K, Cutsem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial.The Lancet. Volume 15, No. 11, p1224–1235, 2014.*

4. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOLOREKTA (C18-20)

4.1 Kolon stadium 0 (Tis, N0, M0)

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

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

• chirurgie,
• adjuvantní chemoterapie: není indikována.

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

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

Hlavní parametry pro zhodnocení high risk II. klinického stadia: lymfatické uzliny <12; pT4 stádium včetně perforace. Vedlejší prognostické parametry: high grade tumor; vaskulární invaze; lymfatická invaze; perineurální invaze; nádorová obstrukce v době dg; vysoké CEA perioperačně.

Pokud je zvažována adjuvantní chemoterapie FUFA 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:
  – kont. 5-fluorouracil/LV nebo kapecitabin nebo FOLFOX nebo CAPOX nebo FLOX. Kontinuální režimy preferovány před bolusovými.

Doporučená délka adjuvantní léčby karcinomu colon (neplatí pro rektum)

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

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

4.5 Rektum

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

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

(měřeno rektoskopicky, případně flexibilním endoskopem).

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

V rámci stagingu by měla být stanovena TNK 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.

4.5.1 Velmi časné karcinomy (některé cT1)

U velmi časných stadií T1 N0 M0 G1, G2 zvážit provedení transanální endoskopické mikrochirurgie (TEM), cílem je R0 resekce. Pokud není R0 resekce dosaženo nebo jsou přítomny rizikové faktory (nízká diferenciace, cévní invaze, hlubší infiltrace do submukosy T1sm (2?),3 nebo T2 je riziko lokální recidivy vysoké a mělo by následovat radikální resekční řešení, v individuálních případech lokální radioterapie nebo chemoradioterapie.
U nádorů středního a horního rekta bez neoadjuvance, za předpokladu kvalitně provedené resekce rekta a totální mezorektální excize, čisté mesorektální fascie a pokud není extramurální vaskulární invaze.

V posledních letech byly publikovány 2 randomizované studie III. fáze (RAPIDO a PRODIGE 23), které prokázaly konzistentně lepší krátkodobé i dlouhodobé výsledky totální neoadjuvantní terapie u lokálně pokročilých karcinomů rekta ve srovnání s dlouhým kurzem chemoradioterapie nebo krátkým kurzem radioterapie před operací. Je důležité, že do obou studií byli zařazováni pacienti spíše mladšího věku (medián 61 a 62 let) a v dobrém výkonnostním stavu ECOG PS 0-1.

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

Schéma studie RAPIDO: krátký kurz radioterapie (5×5Gy) následovaný chemoterapií FOLFOX4 (9×) nebo CAPOX (6×) před operačním výkonem. Do studie **PRODIGE 23** byli randomizováni pacienti II. a III. klinického stadia bez závislosti na rizikových faktorech.

Schéma studie PRODIGE 23: mFOLFIRINOX (3 měsíce) následovaný dlouhým kurzem chemoradioterapie před operačním výkonem, pak možnost adjuvantní chemoterapie mFOLFOX6 nebo capecitabin 3 měsíce. Režim mFOLFIRINOX není v ČR běžně používán v léčbě nemetastatického onemocnění.

4.5.2 Možná schémata léčby pro různě rizikové skupiny pacientů

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

• samostatná chirurgická léčba.

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

• 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:

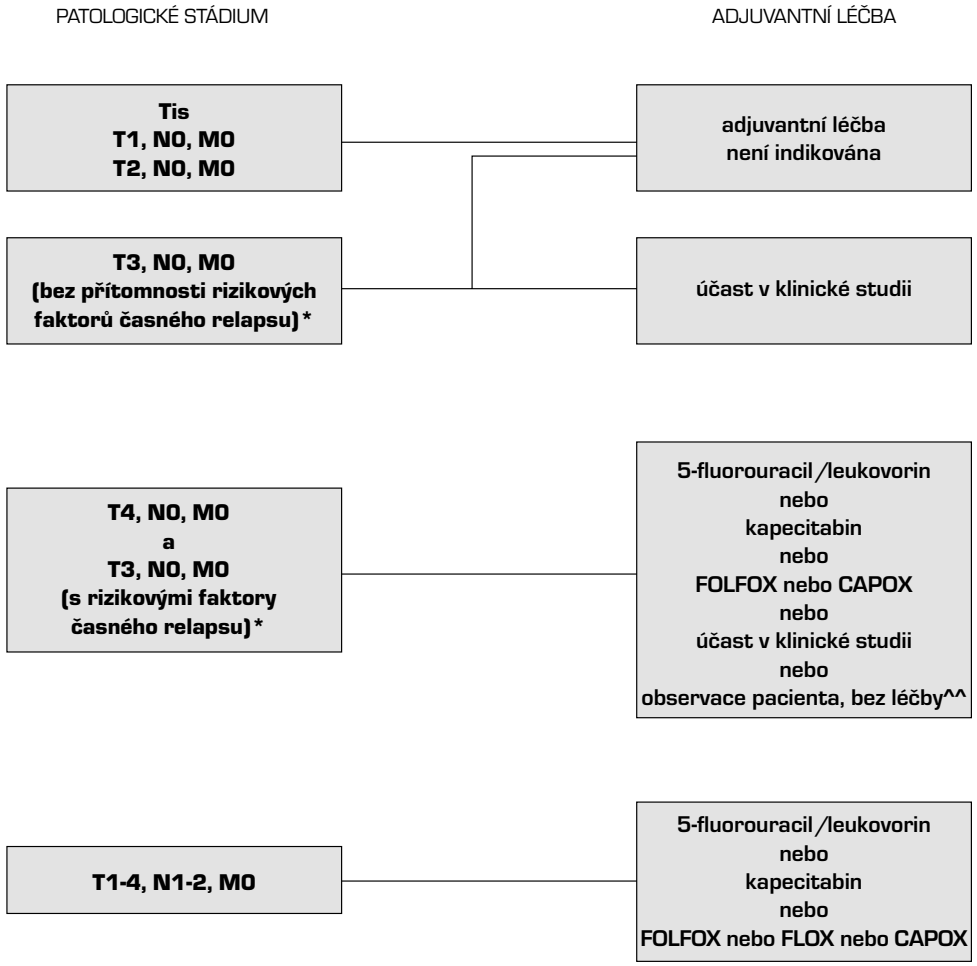
a) Totální neoadjuvance podle schématu studie RAPIDO (viz výše) – následuje operace.
b) Totální neoadjuvance zahájená systémovou chemoterapií (CAPOX, FOLFOX, případně mFOLFIRINOX) a pak chemoradioterapie – následuje operace.
c) Pokud není vhodná totální neoadjuvance, tak chemoradioterapie s capecitabinem nebo 5-FU.
d) U starších pacientů, nebo pokud není vhodná ani chemoradioterapie, je vhodný krátký kurz radioterapie 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 doba neoadjuvantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie 6 měsíců.

Pokud je po neoadjuvantní léčbě dosaženo kompletní odpovědi cCR (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.

ADJUVANTNÍ SYSTÉMOVÁ LÉCBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA (mimo rektum)



Vysvětlivky:
*Rizikové faktory viz text výše
^^ Při zvážení všech rizik a přínosu léčby, interkurencí, předpokládané délky života, u pacientů dMMR, resp. MSI bez adjuvance.

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

Monoterapie:

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
kapecitabin	825	2× denně p.o.	1.–38.	konkomitantně s RT
kapecitabin	1250	2× denně p.o.	1.–14.	à 3 týdny
irinotekan	350	i.v. inf. 90 min.	1.	à 3 týdny
irinotekan	125	i.v. inf. 60 min.	1., 8., 15 a 22.	à 6 týdnů
irinotekan	250	i.v. inf. 90 min.	1.	à 2 týdny
5-fluorouracil (Lokich)	300	kontinuální i.v. inf.	po dobu 10 a více týdnů	

Kombinovaná léčba:

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
bevacizumab (v kombinaci s chemoterapií)				
bevacizumab	5 mg/kg	i.v. inf. 90 min, 2. dávka 60 min, dále 30 min	1.	à 2 týdny do progrese
bevacizumab	7,5 mg/kg	i.v. inf. 90 min, 2. dávka 60 min, dále 30 min	1.	à 3 týdny do progrese
*bevacizumab	10 mg/kg	i.v. inf. 90 min. 2. dávka 60 min, dále 30 min.	1.	à 2 týdny do progrese
**při použití bevacizumabu ve 2. linii je doporučena dávka 10 mg/kg k režimu FOLFOX 4.*				
Cetuximab (v kombinaci s FOLFIRI nebo irinotekanem nebo FOLFOX nebo monoterapie, podle zvoleného režimu chemoterapie lze volit dávkování cetuximab à týden nebo à 2 týdny)				
cetuximab	úvodní dávka 400 následující 250	i.v. inf. 120 min, dále 60 min	1.	à 1 týden do progrese
cetuximab	500	i.v. inf. na 120 min.	1.	à 2 týdny
Panitumumab (v kombinaci s FOLFOX nebo FOLFIRI nebo v monoterapii)				
panitumumab	6 mg/kg	i.v. inf 60 min, při dávkách nad 1000 mg 90 min	1.	à 2 týdny
Aflibercept (jen v kombinaci s FOLFIRI)				
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 v druhé nebo další linii léčby.				
*enkorafenib	abs. dávka 300 mg (4 tbl á 75 mg)	p.o.	denně	1× denně
cetuximab	první dávka 400 mg/m² následně 250 mg/m²	i.v.	1.	á 1 týden
(případně modifikovaně	500mg/m²		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 tolarenci od druhého cyklu 160 mg denně 3 týdny a týden pauza.				

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
trifluridin/tipiracil	35 mg/m²	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.	
leukovorin	200	i.v. inf. 120 min.	1., 2.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1., 2.	
5-fluorouracil	600	i.v. inf. 22 hod.	1., 2.	à 2 týdny
FOLFOX 6				
oxaliplatina	100	i.v. inf. 120 min.	1.	
*leukovorin	200 nebo 400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	i.v. inf. 46 hod.	1.	à 2 týdny
**400 mg leukovorin (racemát) nebo 200 mg L-forma.*				
mFOLFOX6				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	i.v.i nf. 46 hod.	1.	à 2 týdny
FOLFOX 7				
oxaliplatina	130	i.v. inf. 120 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	2400	i.v. inf. 46 hod.	1.	à 2 týdny
FOLFIRI				
irinotekan	180	i.v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	200 nebo 400*	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	i.v. inf. 46 hod.	1.	à 2 týdny
**400 mg leukovorin (racemát) nebo 200 mg L-forma.*				
AIO				
leukovorin	500	i.v. inf. 120 min.	týdně, 6×	
5-fluorouracil	2600	i.v. inf. 24 hod.	týdně, 6×	à 8 týdnů
XELOX (= CAPOX)				
kapecitabin	1000	2× denně p.o.	1.–14.	
oxaliplatina	130	i.v. inf. 120 min.	1.	à 3 týdny

	dávka (mg/m²)	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
FLOX				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	týdně 1, 3, 5	
leukovorin	500	i.v. inf. 120 min	týdně 6×	
5-fluorouracil	500	i.v. bolus	týdně 6×	à 8 týdnu, 3 cykly
		podat 1 hod po začátku leukovorinu		
Poznámka: ke zvážení u st. III. a high risk skupiny st. II.				
FOLFOXIRI				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
irinotekan	165	i.v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	200 nebo 400*	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	3200	46 h. kont. inf.	1.	à 2 týdny
** 400 mg leukovorin racemát nebo 200 mg L-forma*				
Pembrolizumab	200mg (absolutní dávka)	i.v. inf	1.	à 3 týdny
***Nivolumab + *ipilimumab**				
Nivolumab	3 mg/kg	během 60 minut		první 4 cykly à 3 týdny
	poté 240 mg			à 2 týdny
ipilimumab	1 mg/kg			à 3 týdny
				celkem 4 cykly

4.5.4 Prevence infuzní rekce při podání cetuximabu

Není žádné jednotné schéma premedikace před podáním cetuximabu, v souladu s SPC jde o kombinaci antihistaminik a kortikoidů, která je podána nejméně hodinu před aplikací cetuximabu.
Uvádíme možné premedikační 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 antagonista H1 receptoru, například levocetirizin (Analergin, Xyzal) 5 mg tbl
H2 antagonista: např. ranitidin (Ranisan) 75 mg p.o. nebo 50 mg i.v. nebo jiný antagonista H2 receptoru – famotidin (Famosan)
COX 2 inhibitor: např. nimesulid 100 mg p.o. Při kontraindikaci COX 2 inhibitoru je vhodné podat paracetamol v dávce 500 mg p.o. (Cyklooxygenáza 2 je enzym, který se podílí na syntéze prostaglandinů a prostacyklinu, působků, které hrají hlavní roli v patogenezi alergické reakce).
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

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

4.6.1 Systémová paliativní terapie

Základním nositelem protinádorového účinku v časných liniích léčby je chemoterapie, cílená léčba tento účinek zvyšuje. Je možné použít režimy s bevacizumabem (Avastin), cetuximabem (Erbitux), panitumumabem (Vectibix) a afliberceptem (Zaltrap), ramucirumabem (Cyramza). Cetuximab lze kombinovat s režimy: FOLFIRI, FOLFOX nebo irinotekan v monoterapii. Panitumumab je možné kombinovat v 1. linii s FOLFOX a FOLFIRI a v 2. linii s FOLFIRI. Nevhodná je kombinace cetuximabu a panitumumabu s kapecitabinem. Aflibercept lze kombinovat s FOLFIRI ve druhé linii léčby po progresi na režimu s oxaliplatinou. Pro léčbu ramucirumabem v druhé linii je požadována předléčenost bevacizumabem, oxaliplatinou a fluoropyrimidinem. Podle výsledku studie ML18147 lze po progresi na 1. linii chemoterapie s bevacizumabem podat bevacizumab s chemoterapií také v 2. linii.

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

U pacientů, kteří byli dříve léčeni standardními režimy chemoterapie, anti-VEGF a anti-EGFR léčbou, ev. u pacientů kteří nejsou vhodní pro tyto dostupné terapie, lze použít regorafenib (Stivarga) nebo trifluridin/tipiracil (Lonsurf) v monoterapii. Regorafenib a trifluridin/tipiracil mohou být použity sekvenčně, pořadí při sekvenčním podání není určeno, je nutno dodržovat úhradová pravidla.

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

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. Pro předléčené pacienty s mutací BRAF V600E je indikována cílená léčba enkorafenib v kombinaci s cetuximabem. Pro podání této kombinace je vzhledem k úhradovým pravidlům nutné předléčení oxaliplatinou. Pacientům s mutací BRAF by tedy neměl být podán inhibitor EGFR v první linii a cetuximab by měl být ponechán právě pro kombinaci s enkorafenibem. V případě mutace BRAF V600E nemá lokalizace primárního tumoru prediktivní význam pro léčbu kombinací enkorafenib +cetuximab.

4.6.2.3 Nádory s fúzním genem NTRK

Pacienti s nádory s fúzním genem NTRK genu jsou kandidáty terapie NTRK inhibitory *entrektinibem nebo larotrektinibem*.

1. linie

– monoterapie nebo kombinovaná léčba (viz schémata). Volba monoterapie nebo kombinované léčby závisí na komorbiditách, prognostických a prediktivních faktorech. Účinnější jsou kombinované kontinuální režimy. Léčba podaná v 1. linii se hodnotí po 2–3 měsících léčby. Pokud je onemocnění po 3 měsících léčby v kompletní remisi (CR), parciální remisi (PR) nebo stabilní (SD), pak je možné v ní dále pokračovat. Pro 1. linii lze rovnocenně použít cytostatika v intravenózní i perorální formě: 5-fluorouracil, kapecitabin, oxaliplatinu, irinotekan, (výjimečně raltitrexed) a cílenou léčbu: bevacizumab, cetuximab, panitumumab. Nevhodná je kombinace cetuximabu a panitumumabu s kapecitabinem.

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

Retrospektivní analýza několika velkých randomizovaných klinických studií prokazuje, že lokalizace primárního nádoru v pravé nebo levé části tračníku má silný prognostický a prediktivní význam. Nádory v pravé části mají prognózu výrazně horší a vyžadují proto agresivní léčbu. Hranice mezi pravou a levou částí tračníku je v oblasti distální třetiny příčného tračníku. Úsek od lienální flexury po rektum (včetně) tvoří levou část. Podkladem rozdílů je pravděpodobně nerovnoměrné zastoupení různých molekulárních subtypů kolorektálního karcinomu v pravé a levé části tračníku. Účinnost inhibitorů EGFR v první linii terapie je v případě nádorů (wt-RAS) v pravé části tračníku u většiny pacientů malá a nemáme v současnosti parametr, který by identifikoval pacienty, kteří prospěch z léčby inhibitory EGFR mají. Naopak v levé části je účinnost inhibitorů EGFR ve srovnání s pravostrannou lokalizací vyšší. Lokalizace primárního nádoru je jedním z parametrů, které je potřeba brát v úvahu při volbě cílené léčby. V případě mutace BRAF V600E nemá lokalizace primárního tumoru prediktivní význam pro léčbu kombinací enckorafenib +cetuximab, kterou lze použít u předléčených pacientů.

Vyšší linie

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

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

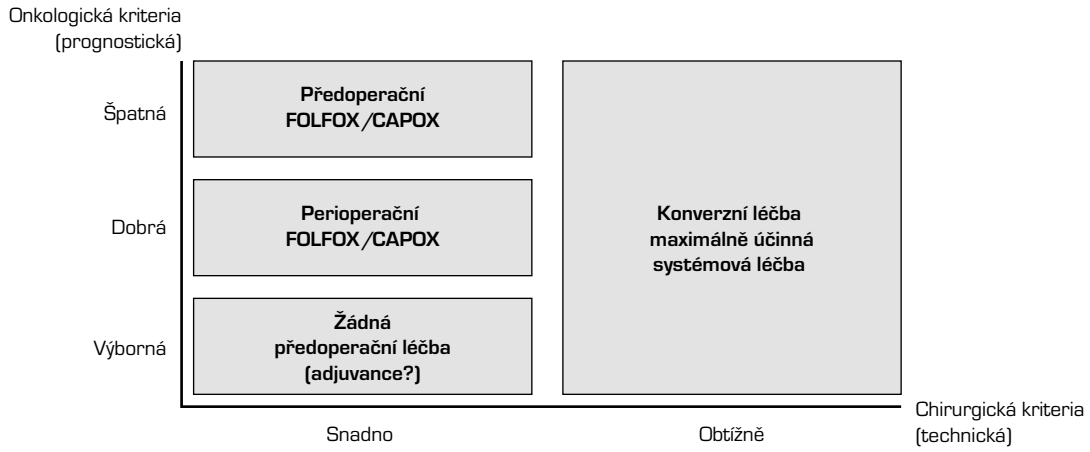
Kontinuální režimy s 5-fluorouracilem jsou méně toxické a jsou více účinné proti režimům bolusovým, proto by měly být kontinuální režimy jednoznačně preferovány. Kontinuální 5-fluorouracil lze především v kombinaci s oxaliplatinou nahradit kapecitabinem (CAPOX).

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

4.6.3 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 resekce a/nebo ablace všech makroskopicky patrných metastatických ložisek se zachováním dobré funkce resekovaných orgánů. Chirurgická resekce má většinou přednost před ablačními metodami, možná je kombinace. Při zvažování chirurgické léčby metastáz je nutné posoudit jak chirurgická (technická) kritéria výkonu, tak „onkologická" (prognostická). K prognostickým kritériím patří: počet metastáz a jejich velikost, rozsah extrahepatického postižení, synchronní metastázy, krátký interval do relapsu po resekci primárního nádoru (<12 měsíců), vysoká hladina CEA (>200ug/l).

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



Dále uvedená doporučení mají schématický charakter.

Léčba oligometastatického onemocnění:

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

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

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

Resekabilní metastázy

Chirurgická léčba s možností následné „adjuvantní" chemoterapie (FOLFOX/CAPOX) nebo perioperační chemoterapie (3 měsíce FOLFOX/CAPOX před resekcí a 3 měsíce po resekci). Je nutné přešetření po 6–8 týdnech a resekovat dříve 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), FOLFOXIRI ± bevacizumab. Přešetření za 2 měsíce a při dosažení resekability indikovat ihned chirurgickou léčbu. Dlouhodobá chemoterapie zvyšuje morbiditu resekcí.

Neresekabilní metastázy

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

Synchronní metastázy

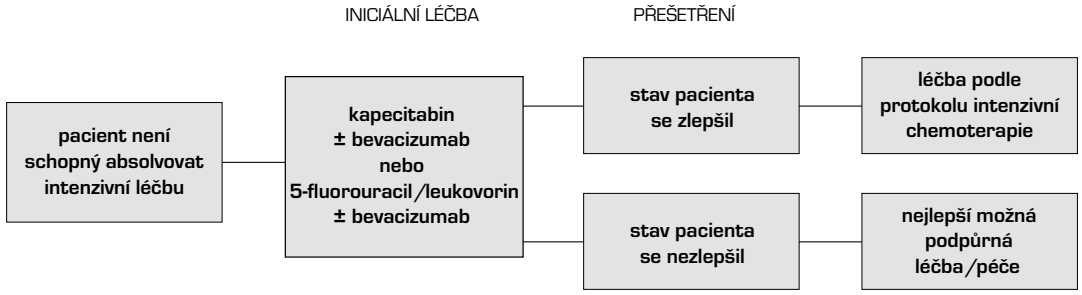
Je nutné posoudit rozsah a symptomy primárního nádoru, především riziko obstrukce případně krvácení a rozsah a resekabilitu metastáz. Podle toho bude volena strategie léčby. V případě obstrukce nebo krvácení je zřejmá indikace k resekci primárního nádoru. Resekci primárního nádoru je vhodné zvážit také,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

Karcinom rekta se synchronními metastázami

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

PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

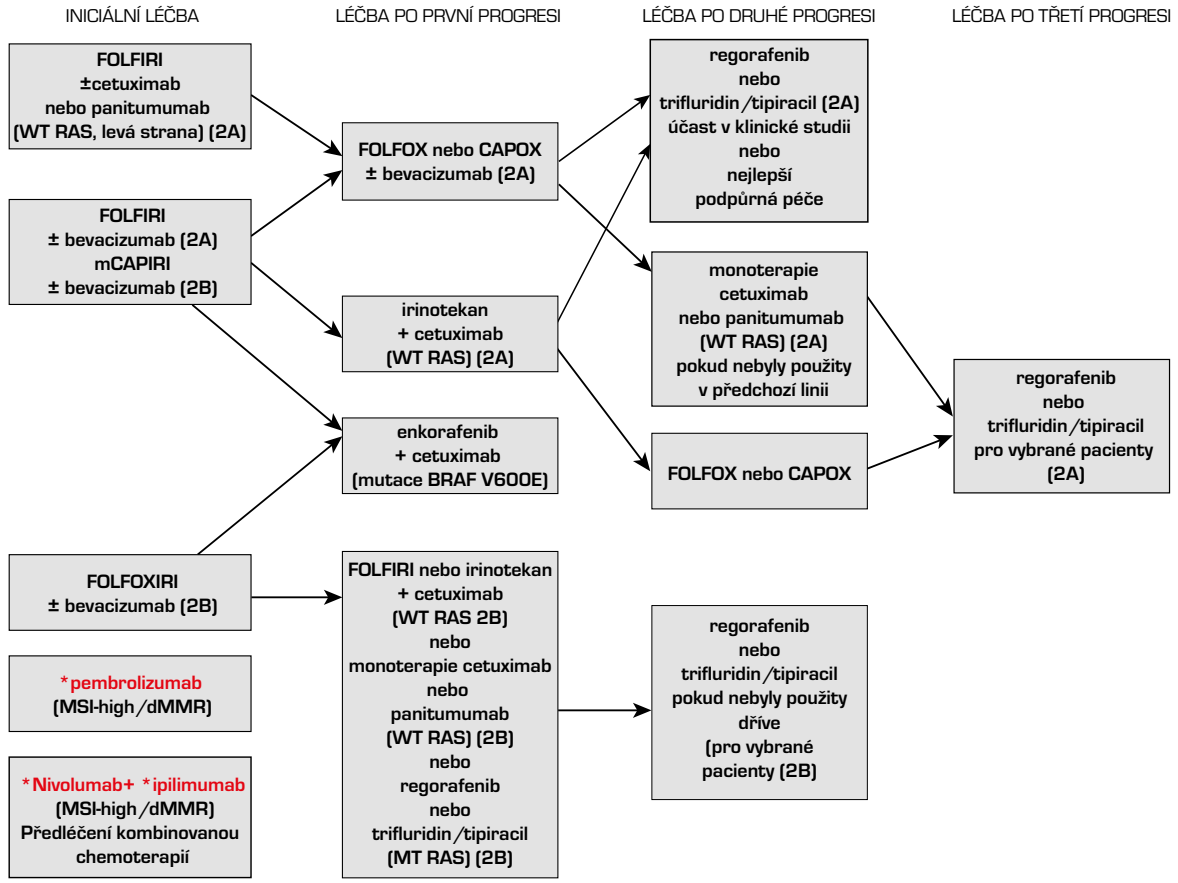
Pacient není schopen absolvovat intenzivní léčbu

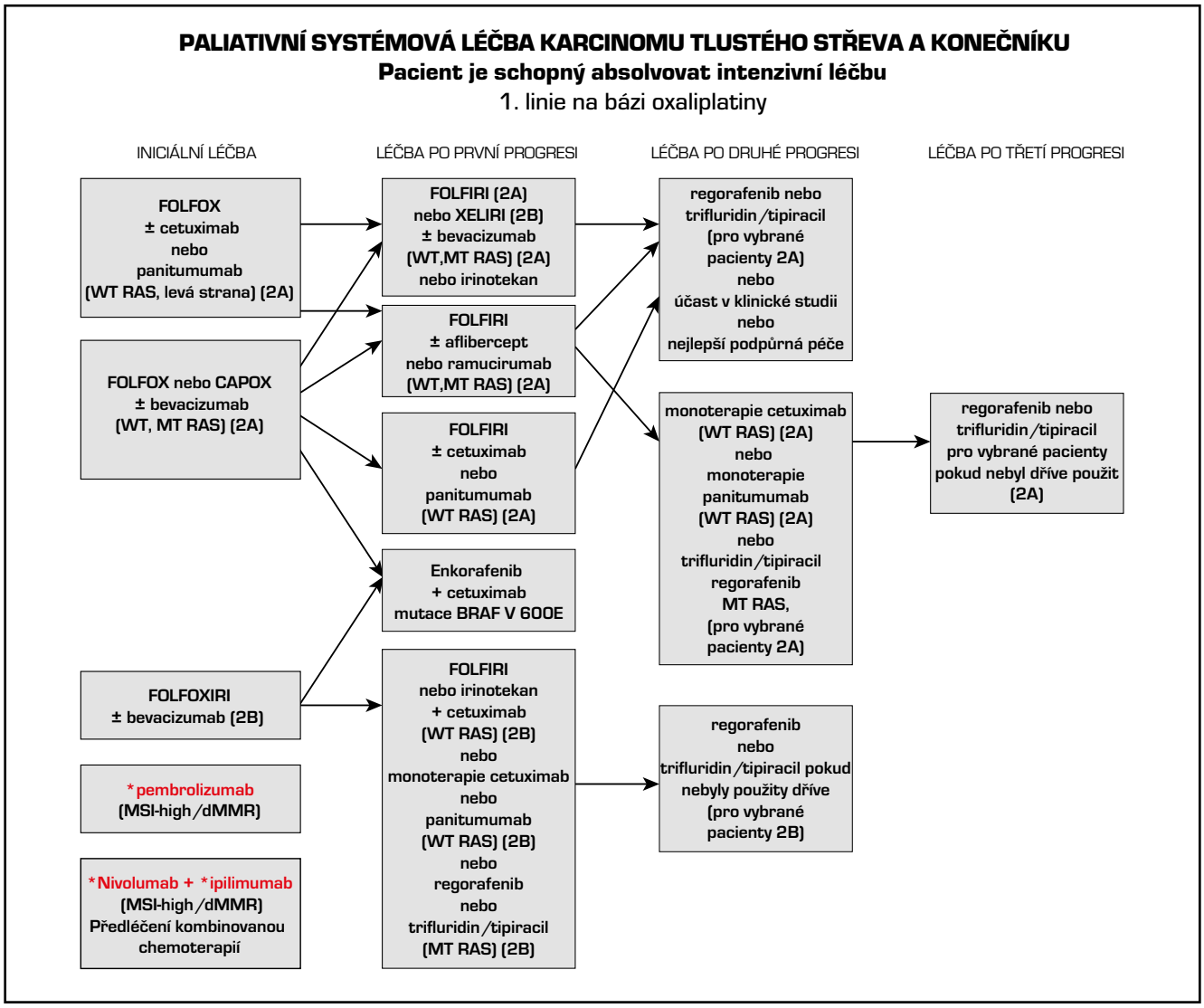


PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

Pacient je schopný absolvovat intenzivní léčbu

1. linie na bázi irinotekanu





Poznámka:
Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanované SÚKL. http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php.
Ramucirumab, enkorafenib a pembrolizumab nemají k 1. 3. 2022 stanovenu úhradu z prostředků zdravotního pojištění.

4.7. Doporučené zásady sledování pacientů v CR po radikální léčbě

4.7.1. Sledování pacientů v časných stadiích

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

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

V I. klinickém stadiu (T1,T2 N0 M0) indikováno pouze kolonoskopické vyšetření v 1. roce, ve 3. roce a pak každých 5 let. Pokud je zachycen rizikový 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: vilozní, polyp >1cm, high grade dysplazie.
b/Rizikové faktory: např. lymfatická nebo žilní invaze, špatná diferenciace

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.

4.8 Prediktivní vyšetření u kolorektálního karcinomu

Doporučujeme vyšetřit stav MSI-H/MMR-D u všech nemocných s pokročilým či metastatickým onemocněním před stanovením strategie léčby, v adjuvantním 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.
V individuálních případech lze u pacientů ve IV. klinickém stadiu vyšetřit fúze NTRK (možnost terapie larotrektinibem a entrektinibem) a u pacientů v dobrém stavu při vyčerpání možností standartní léčby testování NGS.

Literatura:

1. *Heinemann V, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014. 1065-75.*
2. *Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2009 Feb 10;27(5):672-80.*
3. *Hurwitz HI, Yi J, Ince W, Novotny WF et al. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. Oncologist. 2009 Jan;14(1):22-8.*
4. *Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 2008; 26(12): 2013-2019.*
5. *Van Cutsem E, Rivera F, Berry S. Safety and Efficacy of First-line Bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and Fluoropyrimidines in Metastatic Colorectal Cancer: The BEAT Study. Annals of Oncology 2009;20(11):1842-1847.*
6. *Cunningham D, Lang I, Lorusso V et al. Bevacizumab (bev) in combination with capecitabine (cape) for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results of a randomized international phase III trial (AVEX). J Clin Oncol 30: 2012 (suppl 34; abstr 337).*
7. *Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leukovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007 Apr 20;25(12):1539-44.*
8. *Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al.; ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncology 2013 Jan;14(1):29–37.*
9. *Bokemeyer C, et al. Treatment outcome according to tumor RASmutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFOX4 with/without cetuximab. Oral presentation at ASCO 2014 June 2, Abstract No. 3505.*
10. *Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol. 2011 May 20;29(15):2011-9.*
11. *Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial, Lancet Oncol. 2010 Jan;11(1):38-47.*
12. *Price T, Peeters M, Kim TW et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. Lancet Oncol. 2014 May;15(6):569-79.*
13. *Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol. 2010 Nov 1;28(31):4697-705.*
14. *Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med. 2013 Sep 12;369(11):1023-34.*
15. *Peeters M, Oliner KS, Price TJ et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in phase 3 study 20050181 of panitumumab (pmab) plus FOLFIRI versus FOLFIRI for second-line treatment (tx) of metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 3; abstr LBA387).*
16. *Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol. 2012 Oct 1; 30(28):3499-506.*
17. *Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.*
18. *Li J,Qin S, Yau T et al.: CONCUR: A randomised , double –blind, placebo-controlled phase 3 study of regorafenib monotherapy in Asian patients with previously treated metstatic colorectal cancer (mCRC) abstract O-0023 Ann Oncol (2014) 25 (suppl 2): ii114-ii115 doi:10.1093/annonc/mdu193.*
19. *Lenz H et al: CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (MFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (PTS) with expanded RAS analysis untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). Ann Oncol (2014) 25 (suppl 4): abstract 5010.*
20. *Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatinbased first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal (9783): 2103–2114.cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet 2011; 377.*
21. *Tveit KM, Guren T, Glimelius B et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. J Clin Oncol 2012; 30:1755-62 and appendix.*
22. *Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2015; 372: 1909–1919. (Studie RECOURSE).*
23. *Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol. 2015 May;16(5):499-508.*
24. *Grothey A, Sobrero A, Meyerhardt J, et al. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): Updated results of IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy). ESMO 2017, LBA21.*
25. *Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E et al. Clinical practice guidelines Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv22–iv40, 2017.*
26. *Bekaii-Saab TS, Fang-Shu Ou, Anderson DM et al. Regorafenib dose optimization study (ReDOS): Randomized phase II trial to evaluate dosing strategies for regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC)â€"An ACCRU Network study. Journal of Clinical Oncology 2018 36:4_suppl, 611-611*
27. *Bahadoer RR, Dijkstra EA, Boudewijn van Etten et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Jan;22(1):29-42*
28. *André T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. NEJM, 2020 Dec 3;383(23):2207-2218.*
29. *Conroy T, Bosset JF, Etienne PL et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021 May;22(5):702-715*
30. *Overman MJ et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study, Lancet Oncol 2017 Sep;18(9):1182-1191*

5. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŘITI A ŘITNÍHO KANÁLU (C21)

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

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

Léčba dle klinického stadia

Nádory análního kanálu:
- Chirurgická léčba jako primární modalita je obecně kontraindikována
- Stadium I, II a III: chemoradioterapie s 5-FU a mitomycinem
- Stadium IV: paliativní chemoterapie CDDP/5-FU, 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/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
Kurativní chemoradioterapie				
5-fluorouracil	1000 mg/m²/24 hod.	i.v. kont.	1.–4.	týden 1. a 5.
mitomycin-C	10 mg/m²	i.v.	1.	týden 1. a 5.
V případě klinické nutnosti může kapecitabin nahradit kontinuální 5-FU. (Kapecitabin 850mg/m² 2× denně 5 dnů v týdnu po dobu radioterapie)				
Paliativní chemoterapie metastatického onemocnění				
5-fluorouracil	1000 mg/m²/ den	i.v.	1.–5.	
cisplatina	100 mg/m²	i.v.	2.	à 4 týdny
Celková dávka FU nesmí přesáhnout 1500 mg/den.				
V případě klinické nutnosti může kapecitabin nahradit kontinuální 5-FU.				
Carboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 21 dnů
Paklitaxel	175mg/m²		1.	
mFOLFOX6				
oxaliplatina	85	i.v.inf. 120 min.	1.	
leukovorin	400	i.v.inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v.bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	i.v.inf.	46 hod.	à 2 týdny

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

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

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

6.1 Hepatocelulární karcinom (HCC)

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 – ultrazvukovému vyšetření jater v pravidelném intervalu 6 měsíců. Za provádění surveillance rizikových pacientů odpovídá dispenzarizující specialista (nejčastěji hepatogastroenterolog). Při nálezu suspektního ložiska u cirhotika 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 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 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: Dominantní úlohu má bioptická verifikace v případě HCC u pacientů, u kterých nebyl identifikován rizikový faktor pro jeho vznik – pacienti bez jaterní cirhózy a/nebo chronické HBV infekce. U pacientů s jaterní cirhózou se lze řídit dle doporučení americké a evropské asociace pro studium chorob jater neinvazivními diagnostickými kritérii a biopsie tak není nezbytná pro stanovení diagnózy.

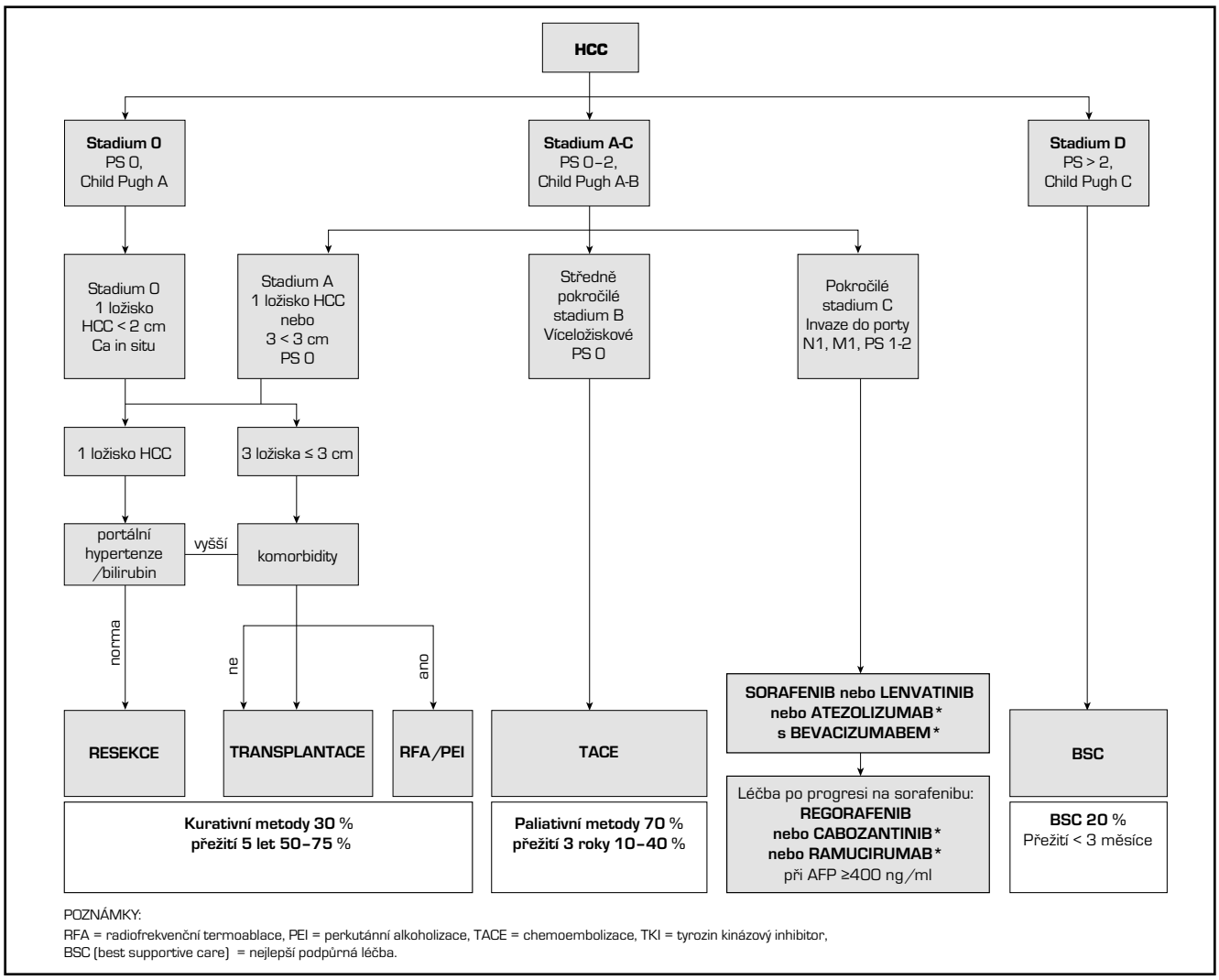
Staging:
Při rozhodování o léčbě HCC je nutno zvažovat hledisko onkologické (rozsah a lokalizace postižení nádorem), funkční stav jaterního parenchymu (vyjádřeného třídou Child-Pugh klasifikace) a celkový stav pacienta (performance status). Všechny tyto parametry v sobě zahrnuje tzv. barcelonská klasifikace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

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

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

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

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.

Kombinace atezolizumab/bevacizumab v první linii léčby stejně jako ramucirumab a cabozantinib ve druhé linii léčby nemají stanovenu úhradu z prostředků zdravotního pojištění ke dni 1. 3. 2022. Imunoterapie v indikaci léčby HCC nemá úhradu ani registraci.

<u>Léčba</u>

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, 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 transplantační 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 angioinvaze a/nebo extrahepatálního postižení. Aplikace těchto kritérii 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 transplantační léčby u HCC: UCSF kritéria (University od 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. Největší efektivita léčby je kombinaci atezolizumab/bevacizumab, nicméně aktuálně *nemá stanovenu úhradu z prostředků zdravotního pojištění ke dni 1. 3. 2022.* 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 sledování pro jaterní funkce a zobrazovacími metodami CT nebo MR jater v intervalu 3 měsíce první 2 roky, následně v intervalu a 6 měsíců. Pacienti v průběhu paliativní léčby v intervalu 2 měsíce.

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 a následně	1200 mg	i. v	1.	
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. U pacientů s nálezem pT1b a větším je indikována cholecystektomie s lymfadenektomií, resekce jaterního lůžka s dosažením negativních resekčních okrajů. Před plánovaným resekčním výkonem je doporučováno vyšetření jaterních funkcí, CT vyšetření břicha, CT vyšetření plic ke stanovení rozsahu onemocnění. Pro pacienty s ikterem či jako předoperační vyšetření u pacientů s operabilním nádorem žlučových cest je indikováno vyšetření MRCP k potvrzení operability. ERCP je metoda k získání vzorku tkáně k vyšetření či došetření stenoz nejasné etiologie, včetně řešení obstrukčního ikteru zavedením stentu. 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 onemocnění bylo dosaženo při aplikaci tzv. Mayo protokolu k signifikantnímu zlepšení celkového přežívání.

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

6.3.1 Stadium I

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

6.3.2 Stadium II

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

6.3.3 Stadium III

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

6.3.4 Stadium IV

U stadia IV je u pacientů v dobrém celkovém stavu indikovaná paliativní chemoterapie založena 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. Vzhledem k vysoké variabilitě molekulárních prediktorů a vzácnosti onemocnění je indikováno testování NGS. Výsledek testování může v případě prokázání „targetovatelných“ mutací zásadně ovlivnit výběr léčbě do druhé linii. 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, nicméně o úhradu léčby z prostředků zdravotního pojištění je nutno žádat. V případě IDH1/IDH2 mutace je efektivní léčba ivosidenibem, ten však nemá registraci v EU. 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.

6.3.5. Podpůrná léčba

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

6.3.6. Sledování

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

Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
Adjuvantní chemoradioterapie				
5-fluorouracil	400 mg (celková dávka)	i.v. bolus	1–4. a 17.–20. ozařování	
nebo				
5-fluorouracil	225	i.v. inf.	každý ozařovací den	
Adjuvantní chemoterapie po ukončení radioterapie				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–5.	
5-fluorouracil	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny 6 cyklů
Paliativní chemoterapie				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–5.	
5-fluorouracil	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny
nebo				
leukovorin	200	2 hod. infuze	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny
cisplatina	25	2 hod. infuze	1., 8.	
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8.	à 3 týdny
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny

Literatura:

1 .Vogel A, Cervantes A, Chau I et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 29, 2018 (Supplement 4): (iv238-iv255)
2. Llovet J., Ricci S., Mazzaferro V., et al: Sorafenib in advaced hepatocelluar carcinoma. N Engl J Med 2008, 359, 378-390.
3. Bruix J, Qin S, Merle P et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017 Jan 7;389(10064):56-66.
4. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018; 391:1163-1173.
5. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2018;379:54-63.
6. Valle JW., Borbath I., Khan A., et al: Biliary cancer: ESMO clinical practice guidlines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016, 27, (Suppl.5), v26-v37.
7. Šlampa P. a kol. Radiační onkologie v praxi. 4. vydání. MOÚ, 2014, s. 104-112.
8. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020; 382:1894-1905
9. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A et al. Hepatocellular carcinoma. Nature Reviews 2021.
10. Vogel A, Cervantes A, Chau I et al. ESMO Guidliness Committee. Updated treatment recommendation fo hepatocelular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidlines.
11. 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.
12. 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.
13. Marin JJG, 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.

7. ZHOUBNÝ NOVOTVAR SLINIVKY BŘIŠNÍ (C25)

Uvedená doporučení se týkají radioterapie a systémové léčby adenokarcinomu pankreatu. Zejména u nemetastatických pacientů je nutné posouzení nálezů na zobrazovacích vyšetřeních a strategie léčby v prostředí **multidisciplinární komise**. Jedinou potenciálně kurativní léčebnou metodou je radikální chirurgická resekce tumoru, která by měla být prováděna pouze ve vybraných centrech specializovaných na operativu nádorů pankreatu. U pacientů se vznikem karcinomu pankreatu před 50. rokem života a u pacientů se suspekcí na familární výskyt je doporučena vstupní genetická konzultace a vyšetření mutace BRCA1 a 2. U všech pacientů je nutné věnovat zvýšenou pozornost podpůrné léčbě, zejména zajištění drenáže žlučových cest, terapie bolesti, kompenzaci diabetu a nutriční podpoře.

7.1 Resekabilní karcinom pankreatu

Stadium 0, IA, IB, IIA, IIB

- Po radikální operaci je doporučena adjuvantní chemoterapie po dobu 6 měsíců. 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).[1] U pacientů v horším celkovém stavu zůstává standardem gemcitabin v monoterapii, případně režim 5-fluorouracil (5-FU) + leukovorin (preferována je kontinuální aplikace 5-FU).[2] Další možností adjuvantní léčby je kombinace gemcitabin plus kapecitabin.[3]
- Podle metaanalýzy adjuvantní chemoradioterapie nezlepšovala dobu do relapsu ani celkové přežití ve srovnání se samotným operačním zákrokem a její místo v adjuvantní léčbě není v současnosti jasné.[4] Pooperační chemoradioterapii je možné indikovat u R1 resekcí.
- U hraničně resekabilních pacientů lze zvážit podání neoadjuvantní chemoterapie jako alternativu primární operace. Používají se režimy jako u lokálně pokročilého onemocnění.

7.2 Lokálně pokročilý (neresekabilní) karcinom pankreatu

Stadium III

- Doporučována je paliativní chemoterapie režimy shodnými jako u metastatického onemocnění (2A).
- Studie porovnávající chemoradioterapii se samotnou chemoterapií přináší rozporuplné výsledky.[5]
- Ke zvážení je podání chemoradioterapie případně stereotaktické radioterapie u vybraných pacientů bez progrese po minimálně 3měsíční léčbě iniciální chemoterapií.[6]

7.3 Metastatický karcinom pankreatu

Stadium IV

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

- U nemocných PS 0-2 je vhodné zahájení paliativní chemoterapie bezprostředně po potvrzení diagnózy, chemoterapii není možné zahájit bez histologické, ev. cytologické verifikace.
- Je doloženo prodloužení mediánu OS a QOL u nemocných PS 0-2.
- FOLFIRINOX je terapií volby u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-1) a bez limitujících komorbidit (1). V klinické studii režim FOLFIRINOX signifikantně prodlužuje přežití pacientů oproti gemcitabinu v monoterapii.[7] Medián OS: 11.1 vs 6.8 měs. HR: 0.57 (95% CI: 0.45-0.73; P < .001. Do klinické studie byli zařazováni pacienti do věkové hranice 75 let.
- Gemcitabin + nab-paclitaxel (paclitaxel vázaný na albumin) je terapií volby u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-2, KPS ≥ 70%). Kombinace signifikantně prodlužuje přežití oproti gemcitabinu v monoterapii a je terapií volby u pacientů v dobrém celkovém stavu (1).[8] Medián OS: 8.5 vs 6.7 měs . HR: 0.72 (95% CI: 0.62-0.78; P < .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).[9] Ke zvážení je tzv. fixed-dose-rate (FDR) podání gemcitabinu rychlostí 10mg/m2/min. (např. dávka 1000mg/m2 i.v. na 100 minut), které maximalizuje intracelulární koncentraci fosforylované formy gemcitabinu.

- Gemcitabin + cisplatina je terapeutickou alternativou pro vybrané pacienty s hereditárním karcinomem pankreatu (2B).
- Maintenance terapie Olaparibem je indikována u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-1) s prokázanou germinální mutací BRCA1/2 při absenci progrese 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).[10]
- Nali-IRI (pegylovaný lipozomální irinotekan – přípravek ONIVYDE) v kombinaci s 5-FU a leukovorinem prokázal benefit v přežití oproti chemoterapii 5-FU/leukovin samotné a je indikován ve druhé linii léčby při progresi po terapii založené na gemcitabinu.[11]
- Ve druhé linii léčby lze použít režim s kontinuálním 5-fluorouracilem (případně v kombinaci s oxaliplatinou) u pacientů, kteří byli v první linii léčeni režimem s gemcitabinem a gemcitabin v monoterapii či v kombinaci u nemocných léčených v první linii režimem s 5-fluorouracilem.[12,13]

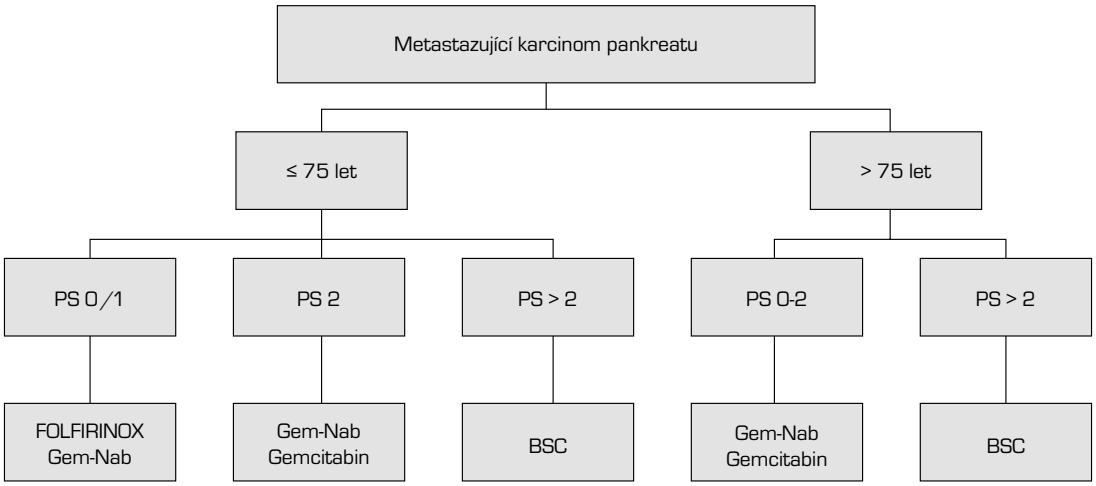
Poznámky:

Testovaní germinálních mutací (minimálně BRCA1/2) před systémovou léčbou lze zvážit u všech nemocných s karcinomem slinivky břišní i bez ohledu na rodinnou zátěž. Testování somatického genového profilu by mělo být zváženo v případech, kde by jejich identifikace mohla ovlivnit systémovou léčbu (NTRK fúze, somatické mutace BRCA1/2, mikrosatelitová instabilita/MSI-H).

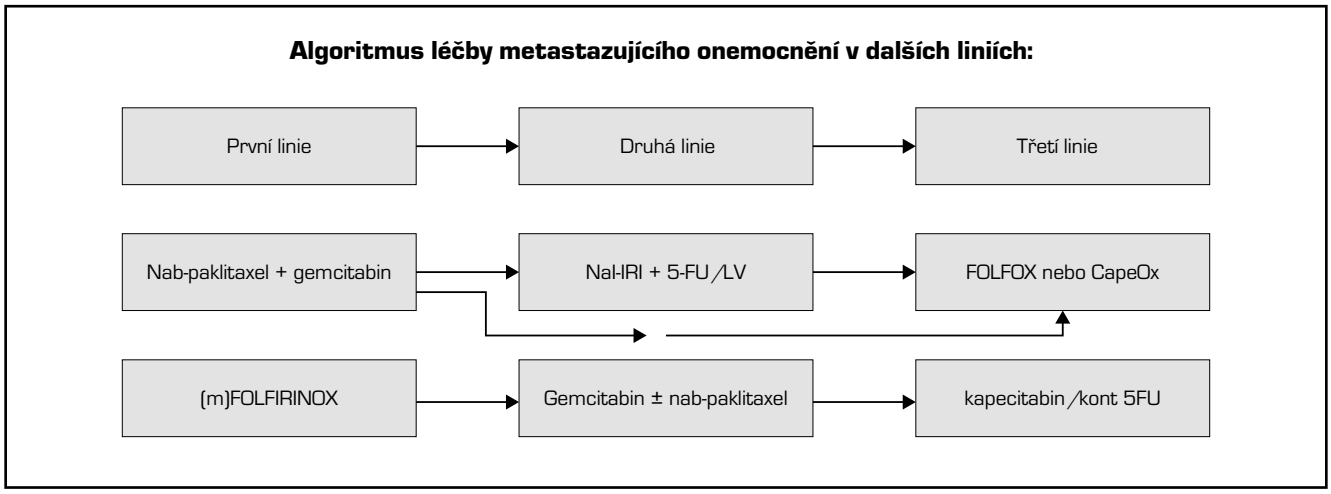
Vzhledem k stále omezeným terapeutickým možnostem léčby metastazujícího onemocnění je doporučeno:

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

Algoritmus léčby metastazujícího onemocnění v první linii



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



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 preferovaná zobrazovací modalita.
- PET/CT není doporučitelná zobrazovací modalita pro sledování.
- CA 19-9 je jediný sérový marker pro hodnocení léčebné odpovědi.

Doporučení pro dispenzarizaci u pacientů po radikální resekci :

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

Příklady léčebných schémat

Adjuvantní chemoterapie

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
gemcitabin v monoterapii				
gemcitabin	1000	i.v. inf. 30 min. (FDR 100 min.)	1., 8.,15.	à 4 týdny, 6×
gemcitabin + kapecitabin				
gemcitabin	1000	i.v. 30 min.	1., 8.,15.	à 4 týdny, 6×
kapecitabin*	1660	p.o.	21 dní + 7 dní pauza	à 4 týdny, 6×
FU/FA kontinuální				
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny, 12×
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/m²)	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
gemcitabin v monoterapii				
gemcitabin	1000	30 (100) min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny do progrese
nab-paklitaxel + gemcitabin				
gemcitabin	1000	30 (100) min. infuze	1., 8., 15.	
nab-paklitaxel (Abraxane)	125	30 min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny
FU/FA kontinuální				
leukovorin	400	i. v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny
mFOLFOX 6				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
OFF				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	8., 22.	
leukovorin	200	i.v.inf. 120 min.	1., 8., 15., 22.	
5-fluorouracil	2000	24 hod. kont.inf.	1., 8., 15., 22.	à 6 týdnů
nal-IRI + 5-FU/LV				
nal-IRI	80	i.v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 30 min.	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny
Olaparib maintenance				
Olaparib	300 mg	p.o. 2× denně		
konkomitantně s radioterapií				
5-fluorouracil	250	24 hod. kont. i.v. inf.	7 dní v týdnu v průběhu RT	

Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1.3.2022 stanovenu úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

Literatura:

1. *Conroy T, Hammel P, Hebbar M et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. ASCO 2018 (Abstract No. LBA4001)*
2. *Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al.: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 297 (3): 267-77, 2007.*
3. *Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2017 Jan 24. pii: S0140-6736(16)32409-6.*
4. *Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 350 (12): 1200-10, 2004.*
5. *Barhoumi M, Mornex F, Bonnetain F et al. Locally advanced unresectable pancreatic cancer: induction chemoradiotherapy followed by maintenance gemcitabine versus gemcitabine alone: definitive results of the 2000–2001 FFCD/SFRO phase III trial. Cancer Radiother 2011; 15: 182–191.*
6. *Pietrasz, D., Turrini, O., Vendrely, V. et al. How Does Chemoradiotherapy Following Induction FOLFIRINOX Improve the Results in Resected Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? An AGEO-FRENCH Multicentric Cohort. Ann Surg Oncol 2019, 26: 109–117.*
7. *Conroy T., Desseigne F., Ychou M., et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011 May 12;364(19):1817-25.*
8. *Von Hoff D, Ervin T, Arena F, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 369(18): 1691-1703, 2013.*
9. *Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997; 15(6): 2403-13*
10. *Golan T., Hammel P., Reni M., et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2019; 381:317-327*
11. *Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2016;387:545-557.*
12. *Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. Eur J Cancer 2011;47:1676-1681*
13. *Oettle H, Riess H., Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONCO-003 trial. J Clin Oncol 2014;32(23):2423-29*

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

8.1 Nemalobuněčný karcinom

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

U operabilních pacientů je indikována chirurgická léčba. 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, klínová resekce a pNX. Po úplné resekci nádoru ve stadiu IB s průkazem delece exonu 19 receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) nebo substituční mutaci exonu 21 (L858R) je indikován osimertinib* v adjuvanci. U inoperabilních je indikována radioterapie, přednostně stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiation therapy, SBRT).

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

Operabilní: Chirurgická léčba + adjuvantní chemoterapie nebo cílená léčba osimertinibem* po úplné resekci nádoru s průkazem delece exonu 19 EGFR nebo substituční mutace exonu 21 (L858R). Ve výjimečných případech může být indikována neoadjuvantní chemoterapie.
Inoperabilní: konkomitantní chemoradioterapie nebo sekvenční chemoradioterapie nebo radioterapie samostatná při kontraindikaci chemoterapie.

8.1.3 Stadium III (IIIA = T1-2N2, T3N1, T4N0-1 nebo IIIB = T3-T4N2, T1-2N3 nebo IIIC = T3-T4N3, vše M0)

8.1.3.1 Stadium III operabilní dle multidisciplinárního týmu

Primární resekce + adjuvantní chemoterapie vždy (podle klinického stavu) + pooperační radioterapie v případě R1(R2) resekce a/nebo při postižení mediastinálních uzlin (N2+) nebo předoperační chemoterapie 3–4 cykly + chirurgie + pooperační radioterapie v případě R1(R2) resekce a/nebo při postižení mediastinálních uzlin nebo předoperační konkomitantní chemoradioterapie – zejména u nádorů horního sulku (Pancoast) nebo při T3N2 s víceetážovým „bulky“ postižením mediastina histologicky verifikovaným.
U dospělých pacientů ve stádiu IIIA po úplné resekci, jejichž nádory mají delece exonu 19 receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) nebo substituční mutaci exonu 21 (L858R) je indikována léčba adjuvantním osimertinibem* v monoterapii.
**** K 1. 3. 2022 nebylo v České republice o úhradě osimertinibu v adjuvantní léčbě stadia IB - IIIA rozhodnuto.***

8.1.3.2 Stadium III inoperabilní dle multidisciplinárního týmu

Konkomitantní chemoradioterapie (Tab. 1) (přednostně u nemocných s PS 0-1) nebo sekvenční chemoradioterapie (komorbidity) nebo paliativní radioterapie (pravděpodobnost radikality samostatné radioterapie u inoperabilního stadia III je minimální, ale taktika léčby je věcí radioterapeuta) nebo paliativní chemoterapie.
V případě indikace sekvenční radiochemoterapie se doporučují před ozářením 2 cykly chemoterapie s bezprostřední časovou návazností radioterapie, konkomitantní chemoradioterapie by měla být podávána ve spolupráci radioterapeutického centra a pneumoonkologického pracoviště.
Durvalumab v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 na ≥1 % nádorových buněk a u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemo-radiační léčbě na bázi platiny. Léčba se doporučuje do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity nebo maximálně 12 měsíců.

Tabulka 1. Režimy chemoterapie pro konkomitantní chemoradioterapii

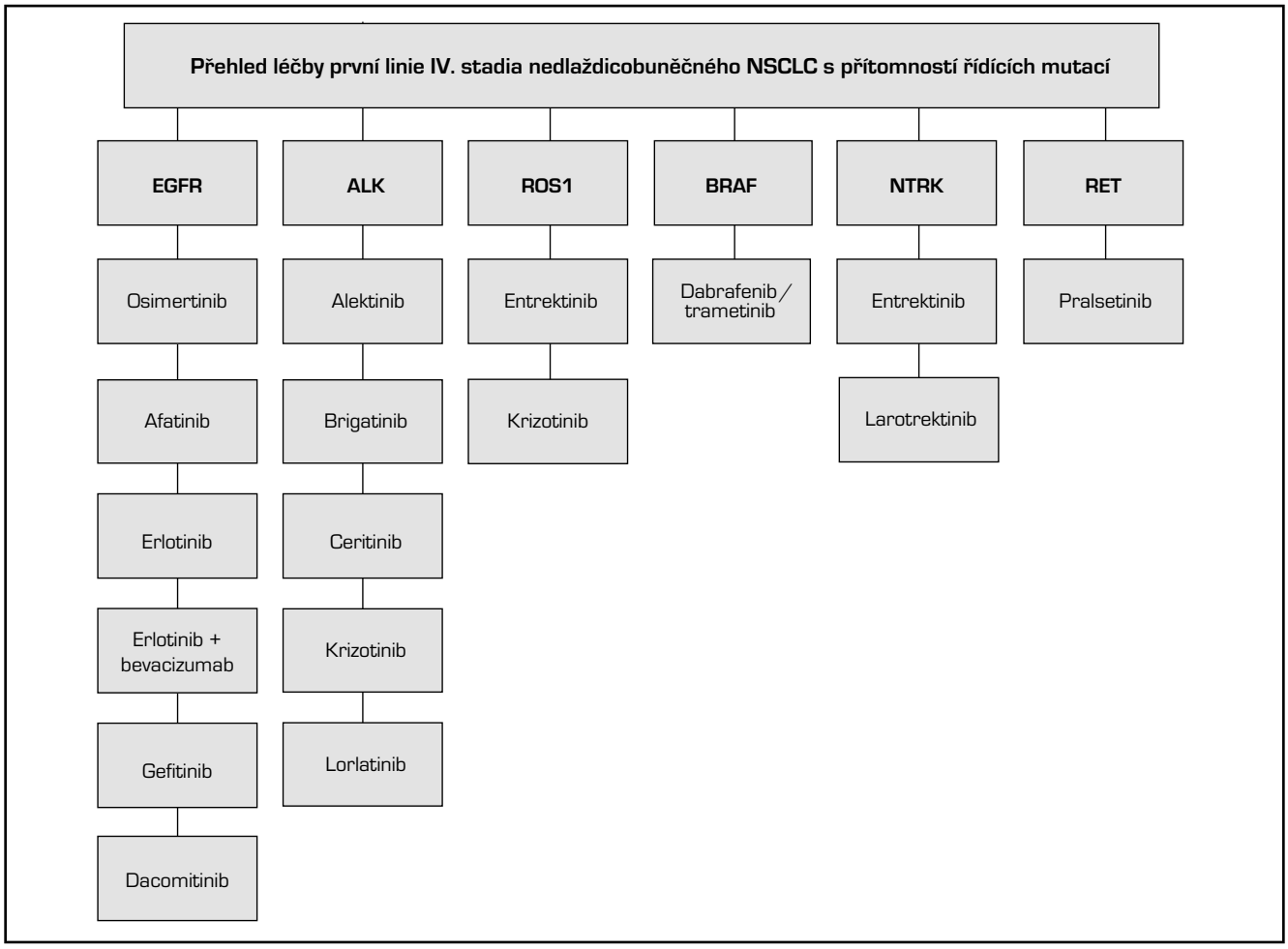
Cytostatikum	způsob podání	dávka (mg/m² nebo AUC)	den	interval cyklu	dávka a načasování RT	CHT mimo ozařovací dobu
SWOG protokol						
cisplatina	i.v.	50	1, 8, 29, 36	28 dní	61 Gy od dne 1	+ dtto od dne 57
etoposid	i.v.	50	1–5, 29–33			
RTOG protokol						
cisplatina	i.v.	100	1, 29	28 dní	60 Gy od dne 1	ne
vinblastin	i.v.	5	1, 8, 15, 22, 29			
LAMP protokol					2 cykly a 21 dní po CRT	
karboplatina	i.v.	AUC 2	1× týdně	7 dní	63 Gy od dne 1	AUC6
paklitaxel	i.v.	45–50	1× týdně			200
Cisplatina + vinorelbin						
cisplatina	i.v.	80	Den 1			Celkem 4 cykly
vinorelbin	i.v.	12,5 při RT	1, 8, 15	28 dní	59,4 Gy od C2D4	25 mimo RT
vinorelbin	i.v.	15	1, 8	21 dní	66 Gy od C3D1	25 mimo RT
vinorelbin	p.o.	40	1, 8	21 dní	66 Gy od C3D1	60 C1 80 C2
Cisplatina + pemetrexed (PROCLAIM)						
cisplatina	i.v.	75	1, 22, 43	21	60–66 Gy od dne 1	0
pemetrexed	i.v.	500	1, 22, 43			4 cykly po RT

.

8.1.4 Stadium IV (IVA =T jakékoli, N jakékoli, M1a,b, IVB = M1c) a stadium IIIB nebo IIIC (pokud není možná souběžná chemoradioterapie nebo je radioterapie kontraindikována)

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 nebo komplexní molekulární testování metodou NGS. Jedná se o komplexní vyšetření somatických aberací na úrovni DNA (27 genů) a RNA (12 genů), které je prováděno výhradně na základě indikce multidisciplinárního indikačního semináře KOC a nenahrazuje stávající algoritmy prediktivního testování. Testování metodou NGS bude vždy prováděno na žádost onkologa buď v průběhu onemocnění, nebo hned v rámci primodiagnózy. (podrobněji viz www.patologie.info/soubory/all/NGS.pdf)

8.1.4.1 Léčba pacientů s průkazem řídících mutací



8.1.4.1.1 Léčba pacientů s prokázanou aktivační mutací EGFR

<u>První linie léčby u pacientů s prokázanou aktivační mutací EGFR</u>

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 a nebo 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-TK.
- 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. 2022 nebylo v České republice o úhradě osimertinibu v 1L v přítomnosti mutace T790M rozhodnuto. Dále nebylo rozhodnuto o úhradě erlotinibu v udržovací léčbě, kombinaci 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 negativity zjištěnou rebiopsií nebo tekutou biopsií je indikována chemoterapie na báze platiny nebo imuno(chemo)terapie.

Ve třetí linii léčby je možno použít inhibitor tyrozinkinázy EGFR (elrotinib nebo afatinib), pokud nebyl použit v 1. nebo 2. linii.

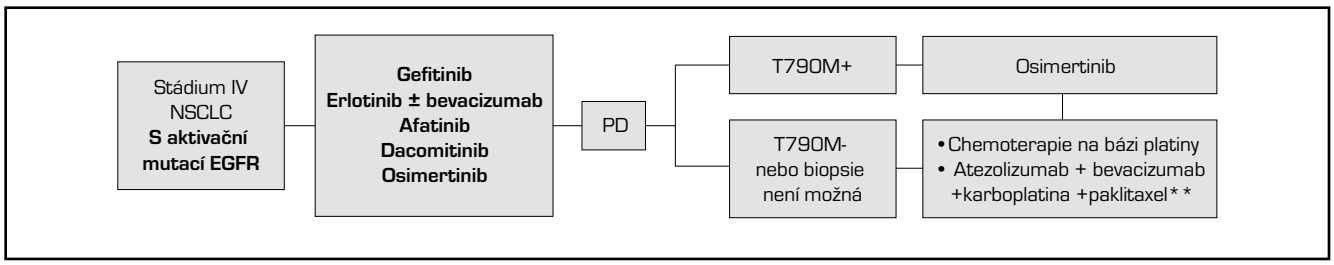
(pozn: pro přesné znění úhradového indikačního omezení u afatinibu viz www.sukl.cz)

• **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 ≥ 1 % a pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK, kteří musí být předtím léčení cílenou terapii.

****K 1.3 2022 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 translokaci genu ALK

První linie léčby u pacientů s prokázanou translokaci 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. 2022 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:**

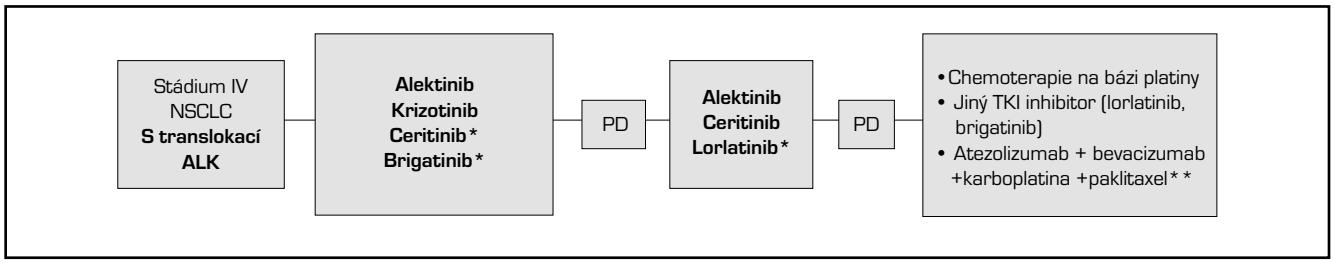
Krizotinib je registrován pro léčbu nemocných již dříve (chemoterapií) léčených s pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK.

• **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 nejméně jedním dalším ALK TKI.
• **Po progresi na alektinibu nebo ceritinibu:**
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 alektinibem nebo ceritinibem jako první léčbě inhibitorem tyrozinkináz (TKI) ALK.

Přehledná tabulka možných sekvencí léčby ALK TKI podle indikací:
(pozn.: nejedná se o nepřímé srovnání jednotlivých preparátů)

1. linie ALK + NSCLC	2. linie ALK + NSCLC	3. linie ALK + NSCLC
Alektinib	Lorlatinib*	
Brigatinib		
Ceritinib*	Lorlatinib*	
Krizotinib	Alektinib	Lorlatinib*
Krizotinib	Ceritinib	Lorlatinib*
Krizotinib	Brigatinib*	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 ≥ 1 % a pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK, kteří musí být předtím léčení cílenou terapii.



K 1. 3. 2022 nebyla v ČR pro brigatinib a lorlatinib ve druhé a další linii léčby ALK pozitivních nádorů stanovena úhrada.
K 1. 3. 2022 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 translokaci genu ROS1

- Entrektinib 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. 2022 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. 2022 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 inhibitorem 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 neurotrofní receptorové tyrozinkinázy (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. 2022 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 inhibitorem 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. 2022 nebyla v ČR pro pralsetinib a selperkatinib u pacientů s prokázanou RET fúzí stanovena úhrada.

8.1.4.1.7 Druhá a další linie léčby 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 předchozí léčbě imunoterapií a/nebo chemoterapií založené na platině.

K 1. 3. 2022 nebyla v ČR pro léčbu sotorasibem stanovena úhrada.

8.1.4.1.8 Druhá a další linie léčby u pacientů s prokázanou skippinig 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.

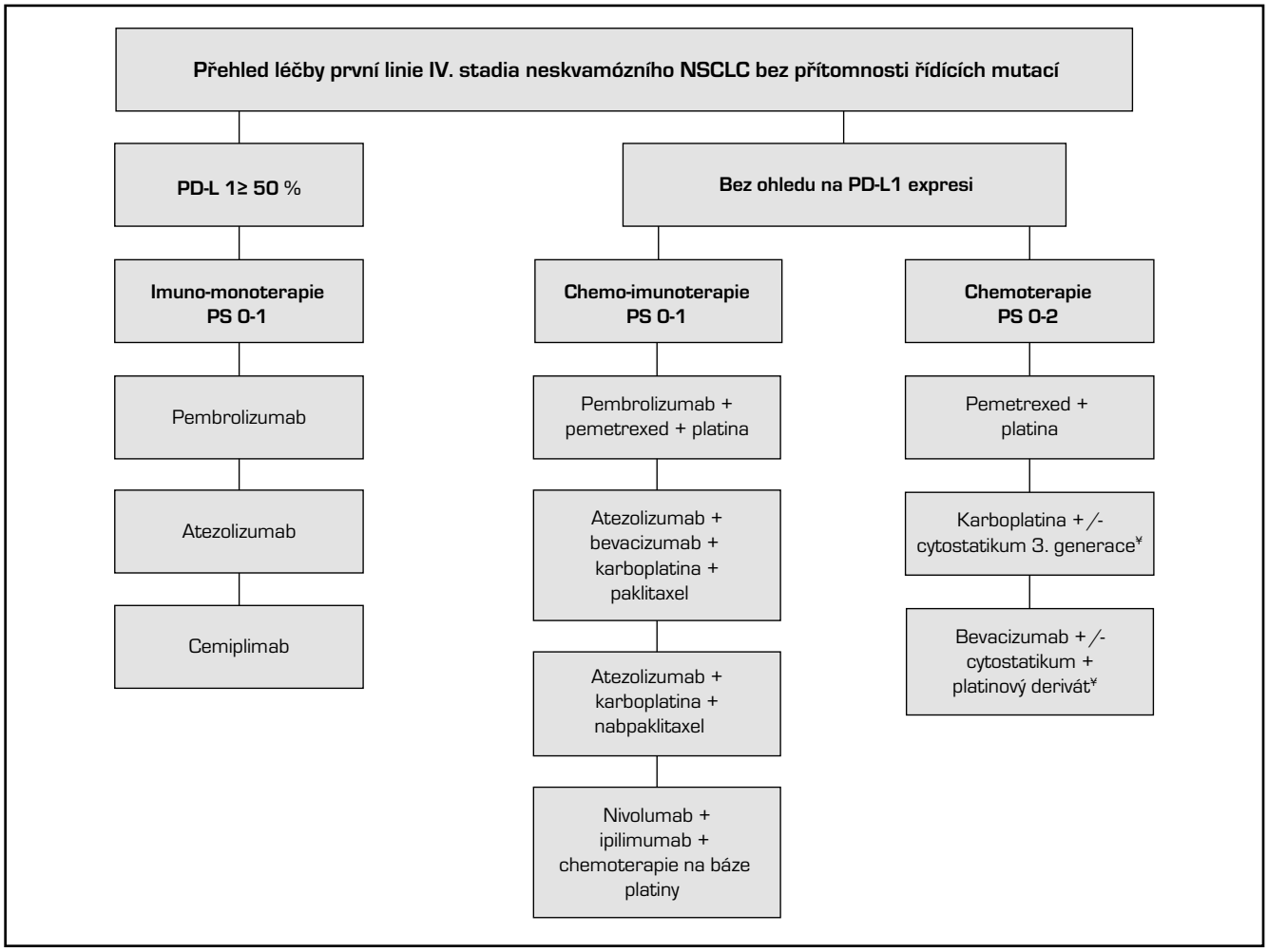
K 1. 3. 2022 nebyla v ČR pro lečbu tepotinibem stanovena uhrada.

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 expresí ligandu PD-L1

8.1.4.2.1.1 První linie léčby u pacientů s expresí ligandu PD-L1 u neskvamózního karcinomu



¥ Bez hemoptýzy stupně ≥2, bez terapeutické antikoagulace

<u>Imunomonoterapie u PD-L1 exprese ≥50%:</u>

- 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.
- Atezolizumb * 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 (u ≥ 50 % nádorových buněk), bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají lokálně pokročilý NSCLC a nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci, nebo metastazující NSCLC.

<u>Imunochemoterapie bez ohledu na expresi PD-L1:</u>

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 senzitizující mutace EGFR nebo translokace ALK.

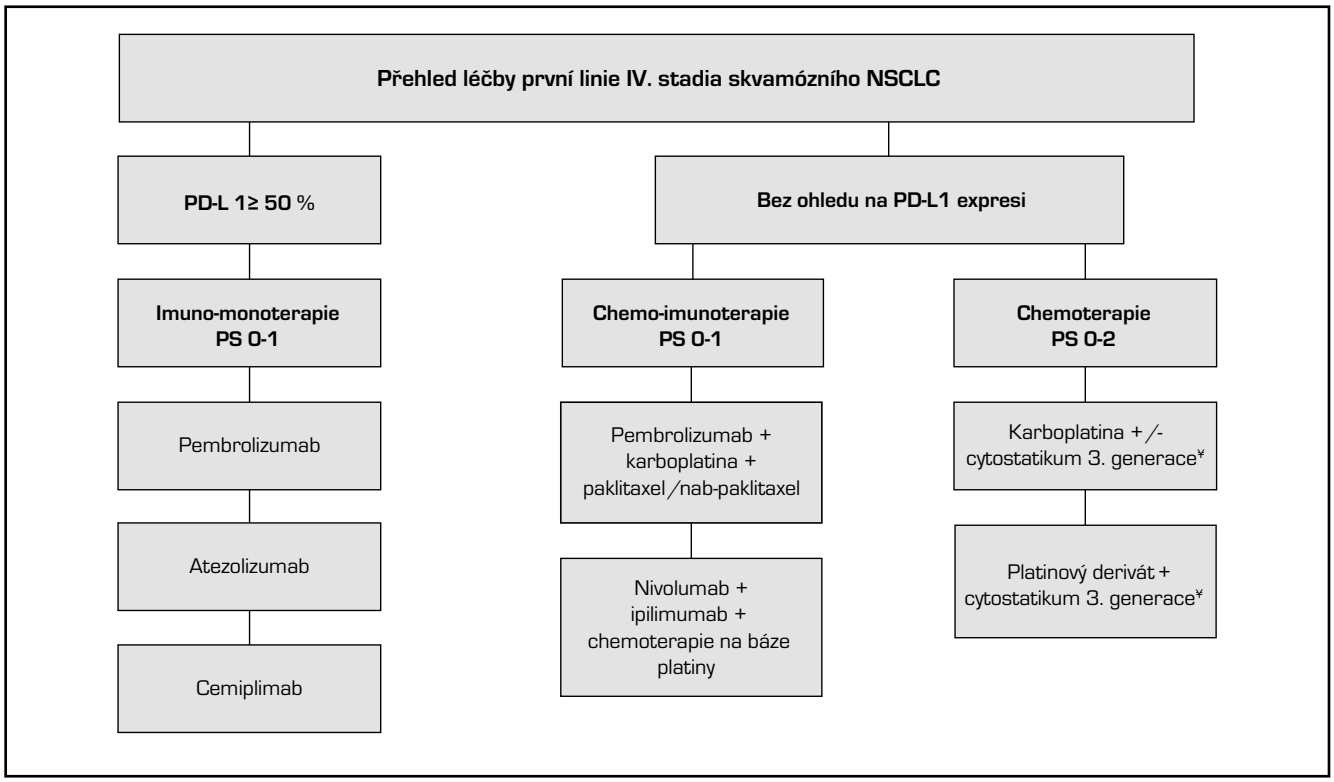
K 1. 3. 2022 v České republice nebylo o úhradě atezolizumabu a cemiplimabu v monoterapií nebo atezolizumabu v kombinaci s chemoterapií +/- bevacizumab v první linii rozhodnuto.

****Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií je hrazen v režimu VILP u pacientů s expresí PD-L1 TPS 1–49 % a v režimu trvalé úhrady u pacientů s expresi PD-L1 ≥50%..***

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

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 přešetření k posouzení efektu léčby.
Pro nemocné nevhodné pro léčbu chemoterapií na bázi platiny (kreatinová 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 progrese onemocnění, nebo do neakceptovatelné toxicity.

8.1.4.2.1.2 První linie léčby u pacientů s expresí ligandu PD-L1 u skvamózního karcinomu



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

<u>Imunomonoterapie u PD-L1 exprese ≥50%:</u>

• 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 nebyly prokázány aberace EGFR a ALK.

• Atezolizumb * 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 (u ≥ 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 senzitizující mutace EGFR nebo translokace ALK.

****K 1. 3. 2022 v České republice nebylo o úhradě atezolizumabu a cemiplimabu v monoterapií v první linii rozhodnuto.***
*****Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií je hrazen v režimu VILP u pacientů s expresí PD-L1 TPS 1–49 %.***
******Kombinace ipilimumab, nivolumab a 2 cykly chemoterapie jsou hrazeny u pacientů s expresi PD-L1 0-49%.***

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 přešetření 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 progrese onemocnění, nebo do neakceptovatelné toxicity.

8.1.4.2.1.3 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 progrese onemocnění u pacientů o výkonnostním stavu ECOG 0-1, kteří po 4 cyklech léčby 1. linie kombinací pemetrexedu a cisplatiny dosáhli objektivní odpovědi nebo stabilizace onemocnění. Léčba je hrazena do progrese onemocnění.
Po skončení chemoterapie s bevacizumabem se pokračuje v monoterapii bevacizumabem do progrese nemoci, pokud při ukončení chemoterapie byla prokázána parciální remise nebo stabilizace onemocnění.

8.1.4.2.2 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. U pacientů bez ohledu na výši exprese PD-L1 je indikován nivolumab nebo atezolizumab v monoterapii. U pacientů s expresi PD-L1 ≥1% pembrolizumab* v monoterapii.
U vhodně indikovaných nemocných je prokázáno prodloužení celkového přežití další linií systémové terapie. Doporučena je monoterapie. Srovnatelnou účinnost prokázal v této indikaci docetaxel a pemetrexed (pouze u pacientů s nedlaždicobuněčnou histologii), 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. 2022 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 extensivním. Ve stadiu extensivním je možné zvážit ozáření nitrohrudního residua v případě kompletní remise nebo velmi dobré parciální remise mimohrudních metastáz.

8.2.2 Použitá cytostatika a délka léčby

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

- karboplatina + etopozid + atezolizumab s udržovací léčbou atezolizumabem*
- karboplatina/cisplatina + etopozid + durvalumab s udržovací léčbou durvalumabem*
- cisplatina + etopozid
- karboplatina + etopozid
- cisplatina + irinotekan

K 1.3 2022 nebyla v ČR pro kombinaci atezolizumabu s etopozidem a karboplatinou a pro kombinaci durvalumabu s etopozidem a platinovým derivátem stanovena úhrada.

8.2.3 Volba léčby v II. linii:

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

8.2.4 Příklady chemoterapií použitelné až po selhání standardních kombinací

- topotekan v monoterapii
- paklitaxel v monoterapii
- cyklofosfamid + doxorubicin + vinkristin

8.3 Maligní mezoteliom pleury

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.
K 1. 3. 2022 nebyla v ČR pro nivolumab v kombinaci s ipilimumabem stanovena úhrada.

8.4 Thymom, thymický karcinom

Na prvním místě je vždy zvažován resekční výkon. 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 stádií, která nejsou indikována k operaci, je indikována konkomitantní chemo-radioterapie.
V případě metastatického postižení je indikována chemoterapie.
Doporučené režimy chemoterapie:

- Cisplatina/doxorubicin/cyklofosfamid (CAP) – thymom
- Karboplatina/paclitaxel – thymický karcinom
- Doxorubicin/cykloforfamid/cisplatina/vinkristin (ADOC) – thymom/thymický karcinom
- Cisplatina/etoposid (PE) – thymom/thymický karcinom

Sledování po léčbě: CT hrudníku každých 6 měsíců po dobu 2 let, následně 1× 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 1 – neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie

Přípravek	dávka (mg/m²) nebo AUC	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu
NSCLC – neoadjuvantní				
karboplatina/paklitaxel				
paklitaxel	200	i.v.	1.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	3 týdny
NSCLC – adjuvantní				
cisplatina/vinorelbin – i.v. nebo p.o.				
vinorelbin nebo	30	i.v.	1., 8.	
vinorelbin	60 v 1. cyklu, dále 80	p.o.	1., 8.	
cisplatina	80	i.v.	1.	3 týdny
karboplatina/vinorelbin – i.v. nebo p.o.				
karboplatina	AUC 6	i.v.	1	
vinorelbin	30	i.v.	1,8	
vinorelbin	60 v 1. cyklu, dále 80	p.o.	1,8	3 týdny
karboplatina/paklitaxel				
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 přešetření k posouzení efektu léčby				3 týdny

Tab. 8.6.2 – NSCLC – mono-imunoterapie

Přípravek	dávka (mg/m²)	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 progrese
	1200 mg		1	3 týdny	do progrese
	1680 mg		1	4 týdny	do progrese
cemiplimab	350 mg	i.v. 30 min	1	3 týdny	do progrese
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 progrese
	1200 mg		1	3 týdny	do progrese
	1680 mg		1	4 týdny	do progrese
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/m²)	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu a doba podávání	
Pembrolizumab/platina/pemetrexed (neskvamózní – KN-189)					
pembrolizumab	200 mg nebo	i.v. 30 min	1	3 týdny	24 měsíců
	400 mg			6 týdnů	24 měsíců
pemetrexed	500 mg/m²	i.v. 10–15 min	1	3 týdny	do progrese
cisplatina nebo	75 mg/m²	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	i.v. 30 min	1	3 týdny	24 měsíců
	400 mg			6 týdnů	24 měsíců
paklitaxel nebo	175–200 mg/m²	i.v. 3 hod	1	3 týdny	4 cykly
nab-paklitaxel	100 mg/m²	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	1200 mg	i.v. C1 60, dále 30 min	1	3 týdny	do progrese
bevacizumab	15 mg/kg	i.v. 90 C1→60→30min	1	3 týdny	do progrese
paklitaxel	175–200 mg/m²	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	1200 mg	i.v. C1 60, dále 30 min	1	3 týdny	do progrese
nab-paklitaxel	100 mg/m²	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	1mg/kg	i.v. 30 minut	1	6 týdnů	24 měsíců
pemetrexed	500 mg/m²	i.v. 10–15 min	1	3 týdny	2 cykly
cisplatina nebo	75 mg/m²	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	1mg/kg	i.v. 30 minut	1	6 týdnů	24 měsíců
paklitaxel	175-200 mg/m²	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 schématům: 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 progrese
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 progrese
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

Přípravek	dávka (mg/m²)	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu a doba podávání
2. linie				
Docetaxel				3 týdny
docetaxel	75	i.v. 60 min	1	do progrese
Docetaxel/nintedanib				3 týdny
docetaxel	75	i.v. 60 min	1	do progrese
nintedanib	200 mg	p.o.	2–21	do progrese
Docetaxel/ramucirumab				3 týdny
ramucirumab	10mg/kg	i.v. 60 min	1	do progrese
docetaxel	75	i.v. 60 min	1	do progrese
Pemetrexed (jen neskvamózní)				3 týdny
pemetrexed	500	i.v. 10 min	1	do progrese
Vinorelbin				do progrese
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
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 180 mg	p.o.	1× denně den 1–7 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
Tepotinib	450 mg	p.o.	1× denně

Tab. 8. 6. 6 Malobuněčný karcinom

Přípravek	dávka (mg/m²)	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu a doba podávání
Konkomitantní chemoradioterapie stadia I- III				
Cisplatina/etoposid				3 týdny
etoposid	75–100 mg/m²	i.v. 60 min	1–3	4 cykly
cisplatina	75 mg/m²	i.v. 120 min + hydratace	1	
Karboplatina/etoposid				3 týdny
etoposid	75 mg/m²	i.v. 60 min	1–3	4 cykly
karboplatina	AUC 5-6	i.v. 60 min	1	
Paliativní 1. linie				
Karboplatina/etoposid/atezolizumab (IMpower133)				3 týdny
atezolizumab	1200 mg	i.v. C1 60, dále 30 min	1	do progrese
etoposid	100 mg/m²	i.v. 60 min	1–3	4 cykly
karboplatina	AUC 5	i.v. 60 min	1	4 cykly
Platina/etoposid/durvalumab (CASPIAN)				3 týdny
durvalumab	1500 mg	i.v. 60 min	1	do progrese
etoposid	80–100 mg/m²	i.v. 60 min	1–3	4 cykly
cisplatina nebo	75–80 mg/m²	i.v. 120 min + hydratace	1	4 cykly
karboplatina	AUC 5-6	i.v. 60 min	1	4 cykly
Platina/etoposid				3 týdny
etoposid	80–100 mg/m²	i.v. 60 min	1–3	4–6 cyklů
cisplatina nebo	75–80 mg/m²	i.v. 120 min + hydratace	1	
karboplatina	AUC 5-6	i.v. 60 min	1	
Cisplatina/irinotekan a 4 týdny				4 týdny
irinotekan	60 mg/m²	i.v. 60 min	1, 8, 15	4 cykly
cisplatina	60 mg/m²	i.v. 120 min + hydratace	1	
Cisplatina/irinotekan a 3 týdny				3 týdny
irinotekan	65 mg/m²	i.v. 60 min	1, 8	4–6 cyklů
cisplatina	60 mg/m²	i.v. 120 min + hydratace	1, 8	
Karboplatina/irinotekan				4 týdny
irinotekan	50 mg/m²	i.v. 30 min	1, 8, 15	4–6 cyklů
karboplatina	AUC 5	i.v. 60 minut	1	

Přípravek	dávka (mg/m²)	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu a doba podávání
Paliativní 2. linie rezistentní nebo 3. linie				
Topotekan				
Topotekan	1,5 mg/m²	i.v. 30 min	1–5	3 týdny, do progrese
Topotecan	2,3 mg/m²	p.o.	1–5	3 týdny, do progrese
CAV				3 týdny
vinkristin	2 mg	i.v. bolus	1	4–6 cyklů
doxorubicin	40 mg/m²	i.v. 30 min	1	
cyklofosfamid	1000 mg/m²	i.v. 60 min	1	
Paklitaxel				
paklitaxel	80 mg/m²	i.v. 60 min	1	1 týden, do progrese
paklitaxel	175 mg/m²	i.v. 3 hodiny	1	3 týdny, do progrese
Irinotekan				
irinotecan	100mg/m²	i.v. 90 minut	1	1 týden, do progrese

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/ipilumumab				do progrese
nivolumab	360 mg	i.v. 30 min	1	3 týdny
ipilimumab	1mg/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, a 12–18 měsíců, byl-li v době stanovení diagnózy plicní nádor již diseminovaný. I přes výše uvedené údaje je vhodné sledování nemocných s karcinomem plic po ukončení léčby.

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

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

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

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

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

Literatura:

1. *Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. J.Clin.Oncol.2004; 22:330–363.*
2. *Domont J., Soria J.Ch., and Le Chevalier T: Adjuvant Chemotherapy in Early –Stage Non-Small Cell Lung Cancer. Semin Oncol 2005,32:279-283.*
3. *Matěj R, Dundr P, Hornychová H a kol. Nádory plic. Doporučený postup pro bioptické vyšetření. http://www.patologie.info/soubory/all/2019-5*
4. *Ardizzoni A, Hansen HH, Dombernowsky P et al. Topotecan, a new active drug in the second line treatment of small-cell lung cancer: A phase II study in patients with refractory and sensitive disease. J.Clin.Oncol. 1997; 15:2090-2096.*
5. *Huisman, C., Postmus, P.E., Giaccone, G. et al.: Second-line chemotherapy and its evaluation in small cell lung cancer. Cancer Treat. Rev. 1999, 25: 99-206.*
6. *Lara, P.N., Natale, R.B., Crowley, J. et al: Phase III Trial of Irinotecan/Cisplatin Compared With Etoposide/Cisplatin in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Clinical and Pharmacogenomic Results From SWOG S0124. J Clin Oncol, 27, 2009; 15, 2530-2535.*
7. *Pawel J., Schiller J.H., Shepherd F.A. et al.: Topotecan Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristin for the Treatment of Recurrent Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology, 1999, 17: 658-667.*
8. *Paz-Ares L., Chen Y., Reinmuth N. et al. Overall survival with durvalumab plus etoposide-platinum in first-line extensive-stage SCLC: results from the CASPIAN study. Journal of Thoracic Oncology, 2019, 14(10), 7-8.*
9. *Reck M., Liu S.V,, Mansfield A.S., et al. IMpower133: Updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo)+ carboplatin+ etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). Annals of Oncology, 2019, 30, 710-711.*

10. Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, LUME-Lung 1 Study Group et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial.Lancet Oncol. 2014 Feb;15(2):143-55. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70586-2. Epub 2014 Jan 9
11. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. J Clin Oncol. 2002;20(16):3454-60
12. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. J Clin Oncol. 2005;23(25):5883-91
13. Zatloukal P, Petruželka L, Zemanová M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. Lung Cancer. 2004;46(1):87-98
14. Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. J Clin Oncol. 2005;23(25):5910-7.
15. Vokes E, Herndon JE, Crawford J, et al. Randomized Phase II Study of Cisplatin With Gemcitabine or Paclitaxel or Vinorelbine as Induction Chemotherapy Followed by Concomitant Chemoradiotherapy for Stage IIIB Non–Small-Cell Lung Cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9431. J Clin Oncol. 2002; 20:4191-4198
16. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2016;34(9):953-62
17. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. J Natl Cancer Inst. 2011;103(19):1452-60
18. Krzakowski M, Provencio M, Utracka-Hutka B, et al. Oral vinorelbine and cisplatin as 39. induction chemotherapy and concomitant chemo-radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer: final results of an international phase II trial. J Thorac Oncol. 2008;3(9):994-1002
19. Strøm HH, Bremnes RM, Sundstrøm SH, et al. Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. Br J Cancer. 2013;109:1467-1475
20. Kumar A., Wakelee H.: Second- and Tird-Line Treatments in Non-Small Cell Lung cancer. Current Treatment Options in Oncology 2006, 7:37-49.
21. Perry, M.C., Herndon, J.E., Eaton, W.L. et al.: Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an upddate of Cancer and Leukemia Group B study 8083. J. Clin. Oncol. 1998, 16:2466-2467.
22. Porta R.R., Wittekind CH., Goldstraw P.: Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. Lung Cancer 2005, 49: 25-33.
23. Reck, M., von Pawel, J., Zatloukal, P. et al: Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. J Clin Oncol., 2009, 28, 1227-1234.
24. Shepherd F.A., Pereira J.R., Ciuleanu T. et al.: Erlotinib in Previously treated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2005, 353:123-132.
25. Scagliotti G.: An evaluation of pemetrexed in second-line treatment of non-small cell lung cancer. Expert Opin. Pharmacother. 2005, 6 (16): 2855-2866.
26. Scagliotti G V, Park K, Patil S et al: Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemonaive patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. Eur J Cancer 2009; (45): 2298-2303.
27. Winton T., Livingston R., Johnson D. et al.: Vinorelbin plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl j. Med 2005, 352: 2589-2597.
28. Scagliotti GV, Parikh P, Pavel J, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patiens With Advanced-Stage Non Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 3543-3551.
29. Sculier J Pand Moro-Sibilot D. First-and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer, Eur Respir J 2009; 33:915-930.
30. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. Lancet. 2011 Sep 17;378(9796):1079-88. Epub 2011 Aug 8.
31. Paz-Ares L., de Marinis F. et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012;13: 247-255.
32. D M Kowalski, A Morabito, A Montanino, et. al. Final results of randomized phase II trial of metronomic vs weekly oral vinorelbine (OV) as first-line chemotherapy (CT) in advanced NSCLC patients unfit to platinum-based CT (P-CT): Tempo-Lung. Annals of Oncology, Volume 30, Issue Supplement_5, October2019,https://doi.org/10.1093/annonc/mdz260.091
33. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu, TE et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. Journal of Clinical Oncology, 2004 22(14_suppl), 7022-7022.
34. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009; 361: 947-957.
35. Chen G, Feng J, Zhou C et al. Quality of life (QoL) analyses from OPTIMAL (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). Annals of oncology, 2013 24(6), 1615-1622.
36. Yang JC, Wu YL, Schuler M et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials.Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):141-51. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8. Epub 2015 Jan 12.
37. Soria J, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 897-907.
38. Mok TS, Wu YI, Ahn MJ, et al.: Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med, 2017, 376, s. 629–640.
39. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non–small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113-125
40. Ramalingam, S. S., Gray, J. E., Ohe, Y., Cho, B. C., Vansteenkiste, J., Zhou, C., ... & Planchard, D. (2019). Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis. Annals of Oncology, 30, v914-v915.
41. Herbst, R. S., Tsuboi, M., John, T., Grohé, C., Majem, M., Goldman, J. W., ... & Wu, Y. L. (2020). Osimertinib as adjuvant therapy in patients with stage IB-IIIA EGFR mutation positive NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. J Clin Oncol, 38(18_suppl), LBA5.
42. Wu YL, Cheng Y, Zhou X et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology, 2017, 18(11), 1454-1466.
43. Saito H, Fukuhara T, Furuya N et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. The Lancet Oncology, 2019, 20(5), 625-635.
44. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 2007 Aug 2; 448 (7153): 561-6.

45. Wong DW, Leung EL, SoKK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. Cancer 2009 Apr 15; 115 (8): 1723-33.-
46. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement a retrospective analysis. Lancet Oncol 2011 Sep 16; 12 (11): 1004-12.
47. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Jul;18(7):874-886. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30339-X. Epub 2017 Jun 9
48. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, ALEX Trial Investigators, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Aug 31;377(9):829-838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795. Epub 2017 Jun 6.
49. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol. 2017 Aug 1;35(22):2490-2498. doi: 10.1200/JCO.2016.71.5904. Epub 2017 May 5.
50. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor–naive ALK-positive non–small cell lung cancer: Second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial. Journal of Clinical Oncology, 2020, 38(31), 3592.
51. Shaw AT, Felip E, Bauer TM. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. The Lancet Oncology, 2017, 18(12), 1590-1599.
52. Solomon B, Bauer TM, De Marinis F et al. LBA2 Lorlatinib vs crizotinib in the first-line treatment of patients (pts) with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the phase III CROWN study. Annals of Oncology, 2020, 31, S1180-S1181.
53. Horn L et al. Phase 3 Randomized Study of Ensartinib vs Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)–Positive NSCLC Patients: eXalt3. WCLC2020, Presidental Symposium, Aug 8, 2020.
54. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015;373(2):123-35
55. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015;373(17):1627-39.
56. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7. Epub 2015 Dec 19.
57. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.; KEYNOTE-024 Investigators. N Engl J Med 2016;375(19):1823-1833.
58. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;378(22):2078-2092.
59. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. Journal of Thoracic Oncology, 2020, 15(10), 1657-1669.
60. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al.; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017;389(10066):255–65.
61. Garassino MC, Rizvi N, Besse B, et al: Atezolizumab as 1L therapy for advanced NSCLC in PD-L1–selected patients: Updated ORR, PFS and OS data from the BIRCH study. 2016 World Conference on Lung Cancer. Abstract OA03.02. Presented December 5, 2016.
62. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. New England Journal of Medicine, 2018, 378(24), 2288-2301.
63. Reck M, Shankar G, Lee A et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin for the first-line treatment of patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer, including patients with EGFR mutations. Expert review of respiratory medicine, 2020, 14(2), 125-136.
64. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, at al; PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018 Dec 13;379(24):2342-2350. doi: 10.1056/NEJMoa1809697. Epub 2018 Sep 25
65. Sezer A, Gogishvili M, Bentsion D et al. P2. 01-01 Cemiplimab, a Human PD-1 Monoclonal Antibody, Versus Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced NSCLC with PD-L1≥ 50%. Journal of Thoracic Oncology, 2019, 14(10), S638.
66. Reck M, Ciuleanu T.E., Dols M.C., et al. Nivolumab (NIVO)+ ipilimumab (IPI)+ 2 Cycles of Platinum-Doublet Chemotherapy (Chemo) vs. 4 Cycles Chemo as First-Line (1L) Treatment) for Stage IV/Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. Journal of Thoracic Oncology, 2021, 16(1), S2.
67. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet. 2014 Aug 23;384(9944):665-73. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60845-X. Epub 2014 Jun 2
68. Al-Salama ZT, Keam SJ. Entrectinib: First Global Approval. Drugs. 2019 Sep;79 (13):1477-1483. doi: 10.1007/s40265-019-01177-y.
69. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1–2 trials. The Lancet Oncology, 2020, 21(2), 261-270.
70. Planchard D, Smit EF, Groen HJ et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology, 2017, 18(10), 1307-1316.
71. Drilon A, Kummar S, Moreno V et al. Activity of larotrectinib in TRK fusion lung cancer. Annals of Oncology, 2019. 30, ii48-ii49.
72. Drilon A, Oxnard GR, Tan DS, et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion–positive non–small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine, 2020, 383(9), 813-824.
73. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. The Lancet Oncology 2021.
74. Li B, Skoulidis F, Falchook G, Sacher et al. PS01. 07 Registrational Phase 2 Trial of Sotorasib in KRAS p. G12C Mutant NSCLC: First Disclosure of the Codebreak 100 Primary Analysis. Journal of Thoracic Oncology, 2021, 16(3), S61.
75. Krug L.M: An Overview of Chemotherapy for Mesothelioma. Hematom Oncol Clin Nam 19, 2005, 1117-1136.
76. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. The Lancet Oncology, 2019, 20(2), 239-253.
77. Giorgio Vittorio Scagliotti, MD, Vera Hirsh, MD, Salvatore Siena, MD, Overall Survival Improvement in Patients with Lung Cancer and Bone Metastases Treated with Denosumab Versus Zoledronic Acid,J Thorac Oncol. 2012;7: 1823–1829.
78. Planchard, D., Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019, 30(5): 863-870
79. NCCN Gudelines version 1.2022) - Non-Small Cell Lung Cancer.
80. NCCN Gudelines version 1.2022 - Small Cell Lung Cancer.
81. NCCN Gudelines version 1.2022 - Malignant Pleural Mesothelioma
82. NCCN Guidelines version 1. 2022 - Thymomas and Thymic Carcinomas.

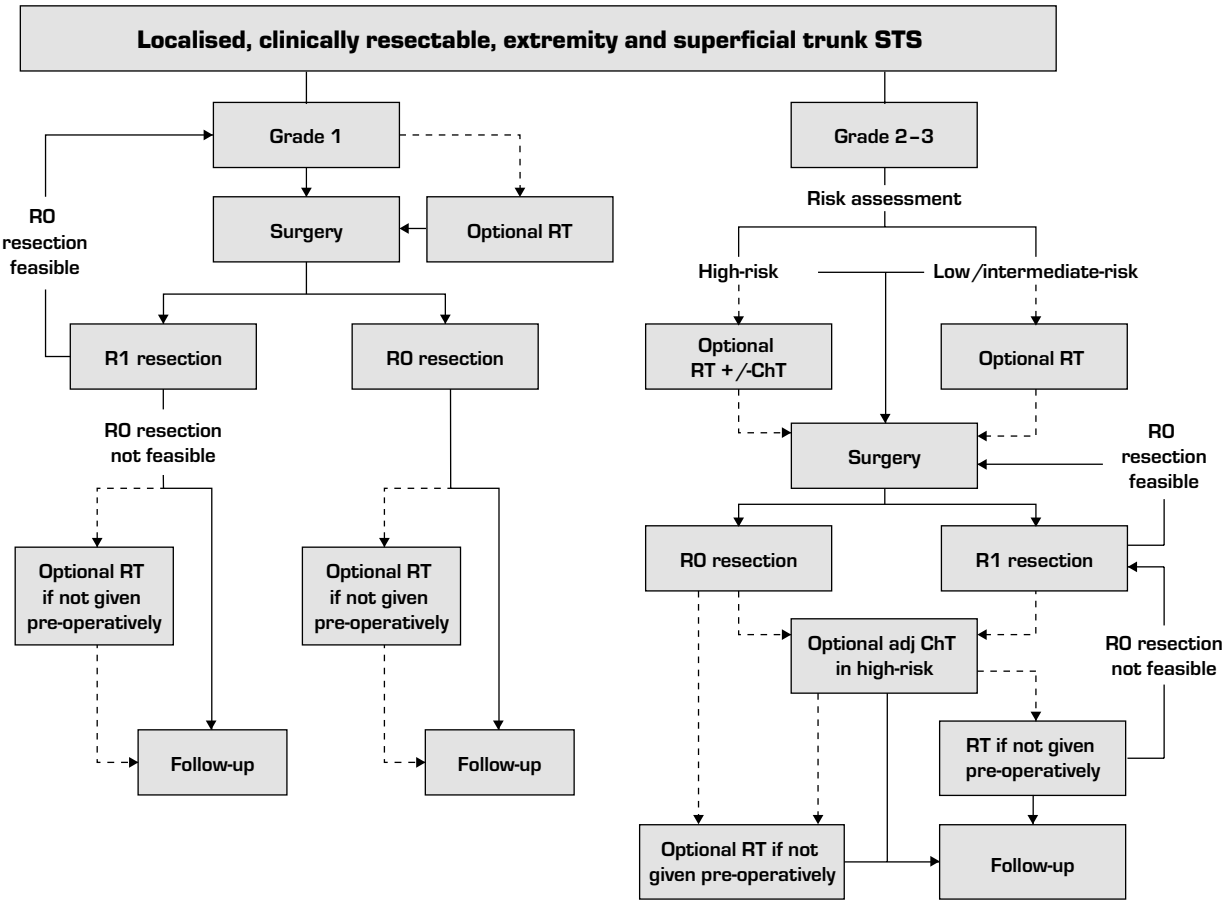
9. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MĚKKÝCH TKÁNÍ (C38, 47-49)

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 doplněná 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, sekvenčně)
  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 chemosenzitivou a s predikovaným desetiletým OS pod 60 % dle prognostických nomogramů dostupných on line, např. SARCULATOR či PERSARC,.

– **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 možná, doporučována je kombinace nejúčinnějších cytostatik.



Adj. adjovant; ChT chemotherapy; RT radiotherapy, STS soft tissue sarcoma

Převzato z : 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

Léčba rekurentní/metastatické nemoci:

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

Některé zvl. podjednotky:

– lokálně pokročilý končetinový sarkom inoperabilní a/nebo operabilní za cenu mutilujícího výkonu (či lokální recidiva po předchozí multimodální léčbě operabilní za cenu mutilujícího výkonu ev. inoperabilní) – izolovaná hypertermická končetinová perfuze kombinací TNF-α + melfalanu (ILP), lze zvážit v případě, že nebyla indikována nebo možná předoperační chemoterapie nebo radioterapie. Na základě rozhodnutí MDT se záměrem provedení končinu šetřícího výkonu ve druhé době.,
– relabující/metastatický dermatofibrosarkom protuberans s translokací t (17, 22), imatinib 400 mg/den kontinuálně do progrese onemocnění (ke dni vydání MK nemá v ČR úhradu pro tuto dg.),
– agresivní fibromatóza (desmoid) – iniciálně vyčkávací taktika, systémová léčba možná při progresi a/nebo LR: tamoxifen, vinblastin/methotrexát, TKI (imatinib, pazopanib, sorafenib – ke dni vydá ní MK nemají v ČR úhradu pro tuto dg.), antracyklin, dakarbazin, NSA,
– možná tumor agnostická léčba např. u lokálně pokročilých nebo metastatických sarkomů s průkazem NTRK, ROS či ALK translokace (ke dni vydání MK není v ČR úhrada léků pro tuto dg.),
– rhabdomyosarkom alveolární/embryonální – viz protokoly pro léčbu dětí a adolescentů (EpSSG RMS). Pleiomorfní 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…) je nad rámec kapitoly.

Nejčastěji užívané kombinace léčebných látek – 1. linie

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
EPI/IFO (neoadjuvance/adjuvance)			
epirubicin	60 mg/m²/den bolus	1. a 2.	
ifosfamid	3 g/m²/den v infúzi	1.–3. + mesna + GCSF	
ADM			
doxorubicin	70–75 mg/m² bolus	1.	à 3 týdny
IFO (při KI ADM)			
ifosfamid	3 g/m²/den v infúzi	1.– 3. + mesna	à 3 týdny
AD (neoadjuvance/adjuvance – leiomyosarkom)			
doxorubicin	60–75 mg/m² bolus	1.	
dakarbazin	900 mg/m² v infúzi	1.	à 3 týdny
trabektedin*	1,5 mg/m²	v kont. 24 hod. infuzi cestou CVK	à 3 týdny
Pouze při kontraindikaci podání ADM ± IFO			
Další linie: individuální přístup			
ifosfamid	3 g/m²/den v infúzi	1.–3. + mesna	à 3 týdny
trabektedin	1,5 mg/m²	v kont. 24 hod. infuzi cestou CVK	à 3 týdny
gemcitabin/docetaxel			
gemcitabin	675–900 mg/m²	1. a 8.	
docetaxel	75 mg/m²	8. + GCSF	à 3 týdny
gemcitabin	1000 mg/m²	1. a 8.	à 3 týdny

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

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

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

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

Literatura:

1. *NCCN Clinical Practise Guidlines in Oncology, STS, V 1/2021, 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, ef at. 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. *Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas: Final Results of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups. J Clin Oncol. 2020; 38:2178-2186.*
6. *Demetri GD, von Mehren M, Jones RL et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. J Clin Oncol 2016; 34: 786–793.*
7. *Kawai A, Araki N, Sugiura H, et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2015;16(4):406-416.*
8. *D'Ambrosio L, Touati N, Blay JY, et al. Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamide, or doxorubicin alone as a first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: A propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Cancer 2020; 126:2637.*
9. *Pautier P, Italiano A, Piperno-Neumann S et al:LMS-04 study: A randomised, multicenter, phase III study comparing doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin in non-progressive patients as first-line therapy, in patients with metastatic or unresectable leiomyosarcoma - A French Sarcoma Group study. Annals of Oncology (2021) 32 (suppl_5): S1283-S1346. 10.1016/annonc/annonc741*
10. *Maki RG,Wathen JK,Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. J Clin Oncol 2007;25:2755-2763.*
11. *Hensley ML. Update of gemcitabine and docetaxel combination therapy for primary and metastatic sarcomas. Curr Opin Oncol. 2010 Jul;22(4):356-361.*

12. *Garcia-DEl-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabin alone in patients with metastatic soft tissue sarcoma: a Spanisch Group for Research on Sarcomas study. J Clin Oncol 2011, 29:2528-2533.*
13. *Garcia-DEl-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J et al. Randomized phase II study comparing gemcitabin plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma. A Spanisch Group for research on Sarcoma study. J Clin Oncol 2011:29:2528-2533.*
14. *Italiano A, Cioffi A, Penel N et al. Comparsion of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. Cancer 2012, 118:3330-3336.*
15. *Stacchiotti S, Palassini E, Sanfilippo R et al. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. Ann Oncol 2012; 23: 501–508.*
16. *van der Graaf,W. T., Blay, J. Y., Chawla,et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. 2012, Lancet 379, 1879-1886.*
17. *Martin-Broto J, Cruz J, Penel N, Lecesne A, et al. Pazopanib for treatment of typical solitary fibrous tumor: a multicenter single-arm, phase II trial. Lancet Oncol 2020, 21:456-466.*
18. *KollárA, Jones JR, Stacchiotti S et al. Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) retrospective analysis. Lancet Oncol. 2019 Sep;20(9):1252-1262.*
19. *Stacchiotti S, Ferrari S, Redondo A. et al. Pazopanib for treatment of advanced extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial Lancet Oncol. 2019 Sep;20(9):1252-1262.*
20. *Frezza AM, Jones RL, Lo Vullo S, et al. Anthracycline, Gemcitabine, and Pazopanib in Epitheloid Sarcoma: A Multi-institutional Case Series. JAMA Oncol. 2018; 4(9):e180219.*
21. *Schoffski P, Chawla S, Maki EG, et al: Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2016, 387,10028,1629-1637.*
22. *Mir O, Brodowicz T, Italiano A et al. Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 1732–1742.*
23. *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.*
24. *Palassini E, Frezza AM, Mariani L et al. Long-term efficacy of methotrexate plus vinblastine/vinorelbine in a large series of patients affected by desmoid-type fibromatosis. Cancer J 2017; 23: 86–91*
25. *Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P et al. Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: Final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG). Eur J Cancer 2017; 76: 60–67*
26. *Toulmode M et al: Pazopanib or methotrexat-vinblastin combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPLAZ): a- non comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2019, 20(9), 1263-1272.*
27. *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*
28. *Ayodele O, Razak A. Immunotherapy in soft-tissue sarcoma. Curr Oncol. 2020 Feb, 27 (Suppl 1): 17-23*
29. *Kirsanov KI et al.: Current Approaches for Personalized Therapy of Soft Tissue Sarcomas. Sarcoma. 2020 Mar 31;2020:6716742.*
30. *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.*
31. *Swallow C, Straus DC, Bonvalot S et al.: Management of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: An Update Consensus Aproach from the Transatlantic Australasian RPS Working Group. Ann Surg Oncol 2021, nov 28 (12): 7873-7888.*

9.2 Gastrointestinální stromální tumor (GIST)

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) představují vzácné mezenchymální nádory GIT. Morfologické vyšetření nádorové tkáně se současným imunohistochemickým stanovením exprese receptoru CD117 je základem diagnostiky GIST, neboť téměř 95 % GIST tento receptor exprimuje. Pomocí molekulárně-genetického vyšetření lze stanovit přítomnost mutací v genech pro tyrozinkinázové receptory KIT a PDGFRA, které jsou přítomny až u 90 % GIST .
Léčba je soustředěna do vybraných center: Praha FN Motol, Brno Masarykův onkologický ústav, FN Olomouc, FN Hradec Králové, Nemocnice České Budějovice, FN Plzeň, Nemocnice Na Homolce, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze.

Adjuvantní léčba 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. Podle dat z retrospektivních studií bylo navrženo schéma umožňující definovat míru rizika vzniku recidivy GIST po chirurgické resekci vytvořené Miettinenem (Tab.1).

Aktuální podmínky úhrady adjuvantní léčby GIST stanovené SÚKL

Imatinib je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s vysokým rizikem recidivy dle AFIP po R0 či R1 resekci KIT (CD117) pozitivního GIST nádoru, kteří vykazuji ECOG performance status 0-2. Terapie je indikována nejdéle po dobu 36 měsíců.
Pacienti s nízkým a velmi nízkým rizikem by neměli podstoupit adjuvantní léčbu.
Pacienti s PDGFRA D842V-mutovaným GIST by neměli podstoupit adjuvantní léčbu.
V případě mutace PDGFRA D842V lze zvážit neoadjuvantní léčbu avapritinibem.
Pacienti s GIST při NF1 a negativní SDH expresí by neměli podstoupit adjuvantní léčbu imatinibem.
Pacienti s BRAF mutací a NTRK pozitivním nádorem by neměli podstoupit adjuvantní léčbu imatinibem.

Tab.1 Riziko recidívy GIST po radikální resekci dle Miettinena

Riziko na základě velikosti nádoru, počtu mitóz a lokalizace nádoru					
Velikost a počet mitóz		**Lokalizace nádoru**			
		Žaludek (1055 pac.)	**Jejunum/ Ileum** (629 pac.)	**Duodenum** (144 pac.)	**Rektum** (111 pac.)
<5 Na 50 hpf	≤2 cm	Žádné	Žádné	Žádné	Žádné
	>2 ≤ 5 cm	Velmi nízké	Nízké	Nízké	Nízké
	>5 ≤ 10 cm	Nízké	Střední	**Velmi vysoké**	**Velmi vysoké**
	>10 cm	Střední	**Velmi vysoké**		
>5 Na 50 hpf	≤ 2 cm	Žádné	**Velmi vysoké**	Neznámé	**Velmi vysoké**
	>2 ≤ 5 cm	Střední	**Velmi vysoké**	**Velmi vysoké**	**Velmi vysoké**
	>5 ≤ 10 cm	Velmi vysoké	**Velmi vysoké**	**Velmi vysoké**	**Velmi vysoké**
	>10 cm	Velmi vysoké	**Velmi vysoké**		

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 PDGRFA. Zahrnuje stanovení SDHB deficience IHC 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 spíš z léčby sunitinibem nebo regorafenibem. Genetické testování je nutné u všech pacientů s SDH-deficientním GIST a GIST s mutací NF1 nebo SDH. 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 bez mutace KIT/PDGFRA nebo PDGFRA exon 18 D842 mutací. Standardní dávka imatinibu je 400mg denně. V případě mutace KIT exon 9 lze zvážit dávku imatinibu 800mg denně v rámci první linie.
– 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 progrese na dávce imatinib 400mg lze eskalovat dávku na 800mg denně (s výjimkou přítomnosti mutací necitlivých na imatinib)

II. Sunitinib je indikován:

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

III. Regorafenib je indikován:

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

IV. Ripretinib (Qinlock)

Přípravek ripretinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým GIST, kteří byli dříve léčeni třemi nebo více inhibitory kinázy, 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 prokázaná ve studii fáze III INVICTUS o 129 pacientech, kteří byl již dříve léčeni alespoň 3 dalšími protinádorovými přípravky nebo je netolerovali. Pacienti léčení tímto přípravkem dosahovali výrazně delší doby přežití bez progrese 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 gastrointestinálním stromálním tumorem (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 progrese onemocnění	
imatinib	800	p.o.	kontinuálně do progrese onemocnění	
sunitinib	50	p.o.	1.–28.	à 6 týdnů
sunitinib	37,5	p.o.	kontinuálně do progrese onemocnění	
regorafenib	160	p.o.	1.–21.	à 4 týdny
ripretinib	150	p.o.	kontinuálně do progrese onemocnění	
avapritinib	300	p.o.	kontinuálně do progrese onemocnění	

Literatura:

1. *Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate forpatients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. J Clin Oncol 2008; 26: 620–625.*
2. *Miettinen M, Lakota J. Semin. Dian Pathol 2006, 23 (2): 70-83*
3. *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.*
4. *Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatininb: randomized trial. Lancet 2004; 364: 1127–1134.*
5. *Zalcberg JR, Verveij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. Eur J Cancer 2005; 41: 1751–1757.*
6. *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.*
7. *Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors after 3 years of treatment: an openlabel multicentre randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010; 11: 942–949.*

8. *Demetri GD, Wang Y, Wehrle E et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 2009; 27: 3141–3147.*
9. *Raut CP, Posner M, Desai J et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. J Clin Oncol 2006; 24: 2325–2331.*
10. *Wang D, Zhang Q, Blanke CD et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. Ann Surg Oncol 2012; 19: 1074–1080.*
11. *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.*
12. *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.*
13. *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.*
14. *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.*
15. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, GISTs v 1.2021, www.nccn.org.*
16. *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.*
17. *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.*
18. *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 (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 primárně 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/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
doxorubicin	37,5 (= 75 mg/m²/sérii)		1., 2.	
cisplatina	60 (= 120 mg/m²/sérii + G-CSF		1., 2.	
methotrexát	12 g/m² (max. doporučená celková dávka 20 gramů/1 podání)		21., 28.	rescue leucovorinem dle protokolu

10.2 High grade vřetenobuněčné/nediferencované pleiomorfní kostní sarkomy)

- neoadjuvantní chemoterapie – pouze v indikovaných případech na základě rozhodnutí multioborového týmu – doxo rubicin, cisplatina,
- adjuvantní chemoterapie možná – doxorubicin, cisplatina,
- paliativní chemoterapie – 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).

10.4 Nádory skupiny Ewingova sarkomu (i mimokostní)

- indukční chemoterapie – režim VDC-IE a 2 týdny (protokol Euro Ewing 2012), restaging, lokální léčba a
- konzolidační 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 konzolidace CR u high risk, M0, poor responderů.

2. linie – individuální přístup: topotekan/cyklofosfamid, HD ifosfamid, karboplatina/etoposid (případně méně účinné režimy: docetaxel/gemcitabin, irinotekan/temozolomid, cabozantinib) bisfosfonáty.

EURO EWING 2012:

režim	**dávka (mg/m²)**	**den podání**	**opakování cyklu**
VDC-IE bw			
VDC			
vinkristin	2 (max. dávka 2 mg/podání)	1.	
doxorubicin	37,5	1.–2. (75mg/m²/cyklus)	
cyklofosfamid	1200+mesna	1.	G-CSF à 14 dnů
IE			
ifosfamid	1800 + mesna	1.–5. (9g/m²/cyklus)	
etoposid	100	1.–5. (500mg/m²/cyklus)	+ G-CSF à 14 dnů

VC v rámci konzolidace = VDC bez doxorubicinu

10.4.1 Kulatobuněčné (Ewing like) sarkomy

U raritní podskupiny kulatobuněčných sarkomů (s EWSR1-non ETS fuzí, CIC-DUX, BCOR reaaranž…) v současné době neexistuje jasné 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 u pacientů ve věku od 2 do 30 let pro léčbu resekovatelného osteosarkomu vysokého stupně bez metastáz po makroskopicky kompletní chirurgické resekci v kombinaci s pooperační chemoterapií.

Doporučená dávka mifamurtidu pro všechny pacienty je 2 mg/m2 tělesného povrchu. Tato dávka by měla být podávána jako adjuvantní léčba následující po resekci: dvakrát týdně s pauzou nejméně 3 dny po dobu 12 týdnů a dále jedenkrát týdně po dalších 24 týdnů, takže celkové podané množství je 48 infuzí za 36 týdnů.

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

Sledování po léčbě: 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.

Literatura:

1. *NCCN Clinical Practise Guidlines in Oncology, Bone Cancer, V 2/2022, 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. *Smeland S, Bielack SS, Whelan J, et al. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. Eur J Cancer. 2019 Mar;109:36-50.*
4. *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.*
5. *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.*
6. *Palmerini E, Jones RL, Marchessi E et al: Gemcitabin and docetaxel in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma and spindle cell sarcoma of bone. BMC Cancer 2016, 16:280.*
7. *Grignari G, Palmerini E, Dileo P et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. Ann Oncol. 2012,Feb, 23(2):508-516.*
8. *Davis LE, Bolejack V, Ryan CW, et al. Randomized Double-Blind Phase II Study of Regorafenib in Patients With Metastatic Osteosarcoma. J Clin Oncol. 2019 Jun 1;37(16):1424-1431*
9. *Longhi A, Bielack SS, Grimer R et al. Extraskeletal osteosarcoma: A European Musculoskeletal Oncology Society study on 266 patients. Eur J Cancer. 2017; 74: 9-16.*
10. *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*
11. *Dirksen U, Brennan B., Le Deley MC et al. High-Dose Chemotherapy Compared With Standard Chemotherapy and Lung Radiation in Ewing Sarcoma With Pulmonary Metastases: Results of the European Ewing Tumour Working Initiave of National Groups, 99 Trial and Ewing 2008. J Clin Oncol. 2019, 37:34, 3192-3202.*
12. *Brennan B, Kirton L, Marec-Berard P, et al. Comparison of two chemotherapy regimens in Ewing sarcoma (ES): Overall and subgroup results of the Euro Ewing 2012 randomized trial (EE2012). J Clin Oncol. 2020, 38, 15_suppl, 11500-11500.*
13. *Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, et al. High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. J Clin Oncol. 2018 Sep 6;36(31):JCO2018782516*
14. *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.*
15. *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. ZHOUBNÉ NOVOTVARY KŮŽE (C43-44)

11.1 Zhoubný melanom kůže (C43)

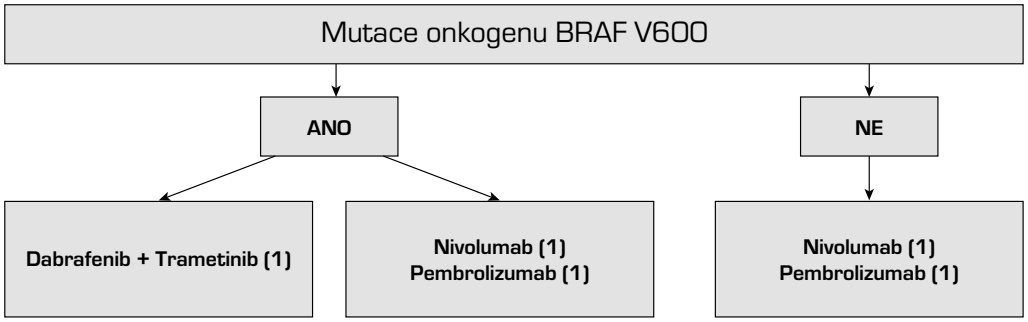
11.1.1 Adjuvantní léčba

V adjuvantní léčbě maligního melanomu je standardem cílená léčba s kombinací BRAF a MEK inhibitoru a imunoterapie s checkpoint inhibitory. Z cílené léčby má aktuálně u pacientů 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)**. Pembrolizumab a kombinace dabrafenib + trametinib jsou indikovány k adjuvantní léčbě u pacientů po kompletní resekci u III. stadia, nivolumab po kompletní resekci u III. a IV. stadia. Délka trvání adjuvantní léčby je maximálně 12 měsíců. 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.

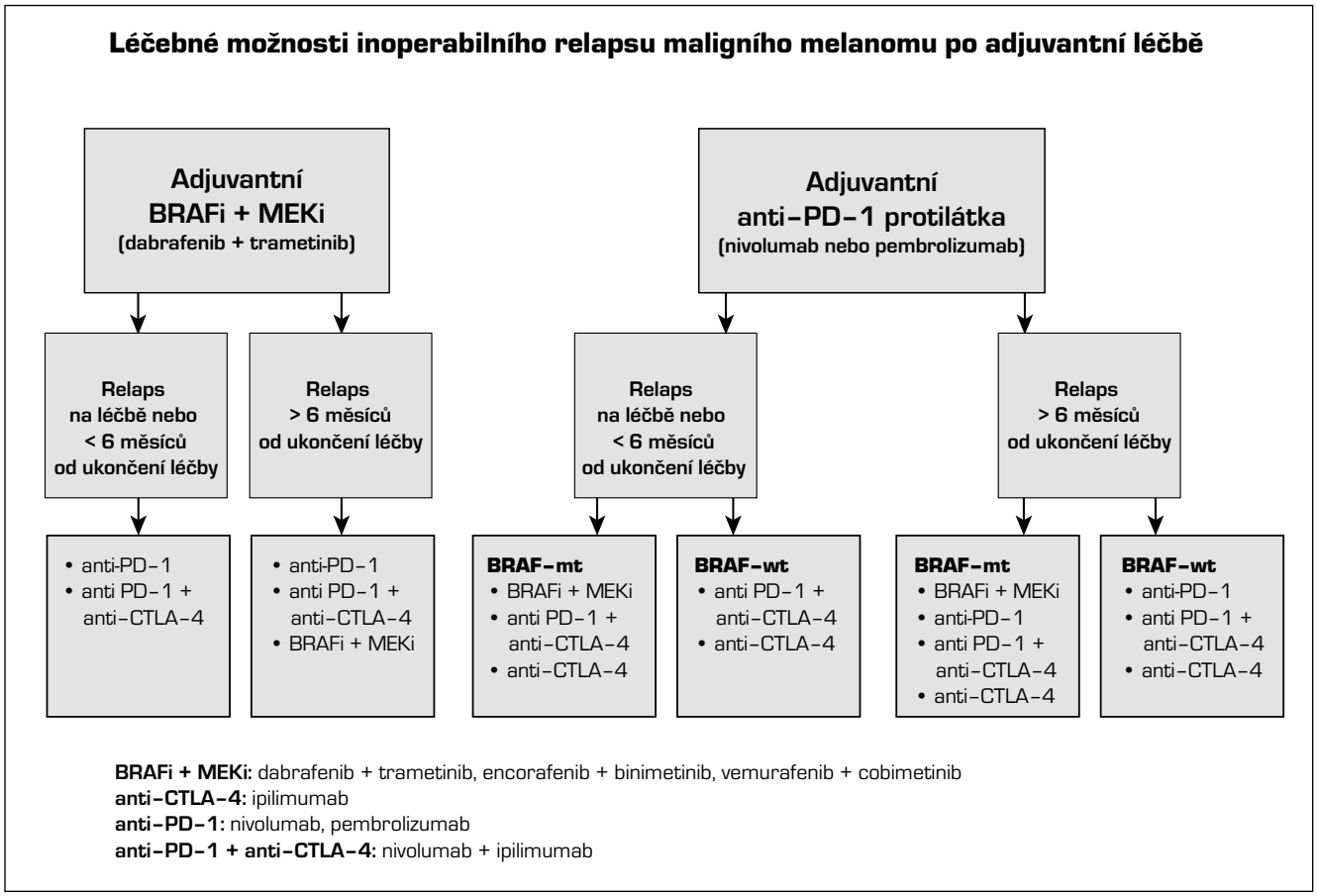
Příklady léčebných adjuvantních schémat

	dávka mg	den aplikace	opakování cyklu
nivolumab (stadium III a IV)			
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 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 (stadium III a IV) – adjuvantní léčba



Kombinace dabrafenib + trametinib a monoterapie pembrolizumabem jsou indikovány jen po resekci stadia III, nivolumab po kompletní resekci stadia III a IV



11.1.2 Neoadjuvantní léčba

Neoadjuvantní cílená léčba nebo imunoterapie u melanomu není zatím indikována.

11.1.3 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.

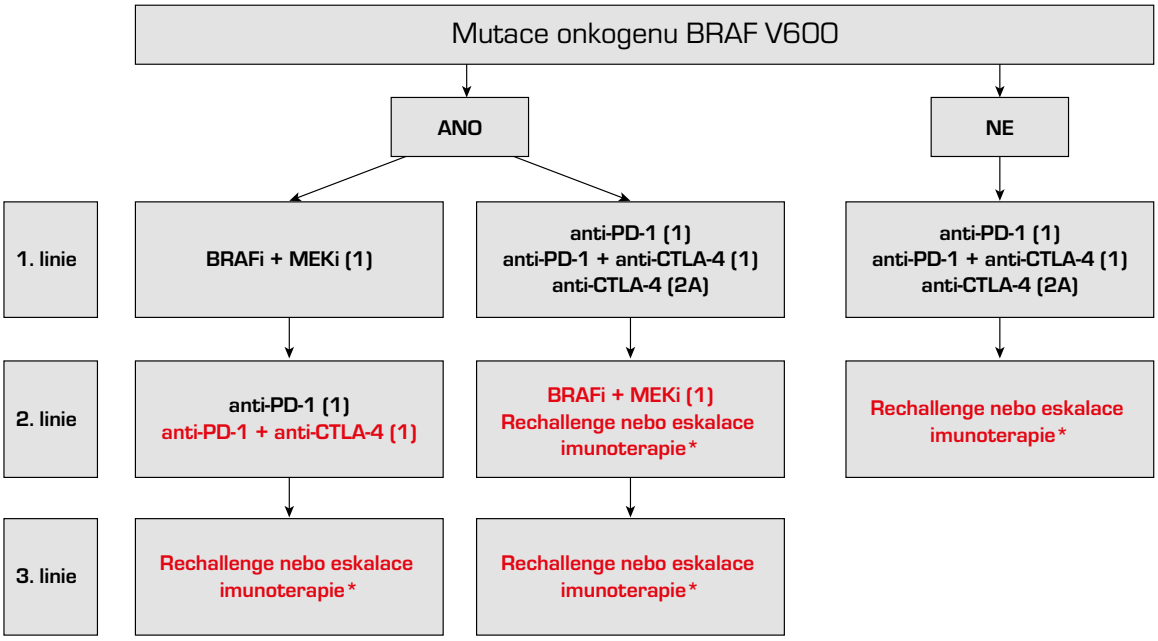
Extrakutánní melanomy patří mezi vzácné diagnózy. Nicméně dostupná data a to především u slizničních melanomů ukazují lepší účinnost moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory ve srovnání s chemoterapií. Proto by imunoterapie měla být zvažována i u těchto nádorů, podobně jako v případě metastatického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

* 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. 2022 v dané indikaci stanovenu úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz). Ve 2. a další linii je aktuálně hrazen z veřejného zdravotního pojištění pouze nivolumab (režim VILP) a ipilimumab.

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

Příklady léčebných paliativních schémat

	dávka mg/m²	den aplikace	opakování cyklu
ipilimumab			
ipilimumab	3 mg/kg i.v. inf.	1.	à 3 týdny, 4×
nivolumab			
nivolumab	240 mg i.v. inf.	1.	à 2 týdny do progrese
nebo			
nivolumab	480 mg i.v. inf.	1.	á 4 týdny do progrese
pembrolizumab			
pembrolizumab	200 mg i.v. inf.	1.	à 3 týdny do progrese
nebo			
pembrolizumab	400 mg i.v. inf.	1.	à 6 týdnů do progrese
ipilimumab + nivolumab			
ipilimumab	3 mg/kg i.v. inf.	1.	à 3 týdny, 4×
nivolumab	1 mg/kg i.v. inf.	1.	à 3 týdny, 4×
poté			
nivolumab	240 mg i.v. inf.	1.	à 2 týdny do progrese max. 52 cyklů
nebo			
nivolumab	480 mg i.v. inf.	1.	à 4 týdny do progrese max. 26 cyklů
dabrafenib + trametinib			
dabrafenib	150 mg p.o.	2× denně	denně do progrese
trametinib	2 mg p.o.	1× denně	denně do progrese
vemurafenib + cobimetinib			
vemurafenib	960 mg p.o.	2× denně	denně do progrese
cobimetinib	60 mg p. o.	1× denně den 1.–21.	à 4 týdny, do progrese
encorafenib + binimetinib			
encorafenib	450 mg p.o.	1x denně	denně do progrese
binimetinib	45 mg p.o.	2x denně	denně do progrese
Dakarbazin (DTIC)			
DTIC	1000	1.	à 3 týdny
CVD			
DDP	20	1.–4.	
VBL	1,5	1.–4.	
DTIC	800	1.	à 3 týdny
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.

11.1.4 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 prvních 5 let, dále 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, mitóz, metastáz v sentinelové uzlině, satelitů, Clark IV-V u tenkých nádorů, výskyt spontánní regrese), historie melanomu v osobní anamnéze, pozitivní rodinná anamnéza, přítomnost dysplastických névů. V rámci kontrol klást hlavní důraz na vyšetření jizvy, palpace uzlin, pátrání po intransitních metastázách, vyšetření kůže. Kožní kontroly ideálně provádět ve spolupráci s dermatologem (zvýšené riziko duplicitních melanomů i nemelano mových nádorů kůže).

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

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

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

Hlavní zdroj: NCCN Guidelines Version 1.2022 a ESMO Clinical Practice Guidelines z roku 2019

Literatura:

1. *Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011;364(26):2517-26.*
2. *Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:711-23. 3 Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015; 372(4): 320-330.*
4. *Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2015; 372: 2521-2532.*
5. *Souhrn údajů o přípravku (SPC) Yervoy, Opdivo, Keytruda, Zelboraf, Cotelic,Tafinlar, Mekinist,Braftovi, Mektovi.*
6. *Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 2015; 372(1): 30-39.*
7. *Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2014; 371(20): 1867-1876.*
8. *Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16:375.*
9. *Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015; 373:23.*
10. *Larkin J, Lao CD, Urba WJ, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. JAMA Oncol 2015; 1:433.*
11. *Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. J Clin Oncol 2015; 33:1889.*

12 Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med 2015; 372:2006.

13. *Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. J Clin Oncol. 2015;33(25):2780-8.*

14. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. N Engl J Med. 2017; 377:1824-1835.
15. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. N Engl J Med. 2018; 378:1789-1801.
16. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2017; 377:1813-1823.
17. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(5):603-615.
18. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2019 Oct 17;381(16):1535-1546. doi: 10.1056/NEJMoa1910836. Epub 2019 Sep 28.
19. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. Ann Oncol. 2019 Apr 1;30(4):582-588. doi: 10.1093/annonc/mdz011.
20. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019 Sep;20(9):1239-1251. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30388-2. Epub 2019 Jul 22.
21. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. N Engl J Med. 2019 Aug 15;381(7):626-636. doi: 10.1056/NEJMoa1904059. Epub 2019 Jun 4.
22. Weichenthal M, S Ugurel, UM Leiter, et al. Salvage therapy after failure from anti-PD-1 single agent treatment: A Study by the German ADOReg melanoma registry. Journal of Clinical Oncology 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 9505-9505. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9505
23. Long G, V Atkinson, S Lo, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicenter randomised phase 2 study. Lancet Oncol 2018; 19: 672–81. http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30139-6.
24. Zimmer L, S Apuri, Z Eroglu, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. European Journal of Cancer 75 (2017) 47 – 55.
25. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. 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.
26. 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.
27. 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.
28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma: Cutaneous, Version 1.2022
29. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. J Clin Oncol. 2021 Nov 24:JCO2102229. doi: 10.1200/JCO.21.02229. Epub ahead of print. PMID: 34818112..
30. Zaremba A, Eggermont AMM, Robert C, et al. The concepts of rechallenge and retreatment with immune checkpoint blockade in melanoma patients. Eur J Cancer. 2021 Sep;155:268-280.
31. Pires da Silva I, Ahmed T, Reijers ILM, et al. Ipilimumab alone or ipilimumab plus anti-PD-1 therapy in patients with metastatic melanoma resistant to anti-PD-(L)1 monotherapy: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Oncol. 2021 Jun;22(6):836-847.
32. Olson DJ, Eroglu Z, Brockstein B, et al. Pembrolizumab Plus Ipilimumab Following Anti-PD-1/L1 Failure in Melanoma. J Clin Oncol. 2021 Aug 20;39(24):2647-2655.
33. Betof Warner A, Palmer JS, Shoushtari AN, et al. Long-Term Outcomes and Responses to Retreatment in Patients With Melanoma Treated With PD-1 Blockade. J Clin Oncol. 2020 May 20;38(15):1655-1663.

11.2. Pokročilý bazocelulární karcinom (C44)

U pacientů s lokálně pokročilým bazocelulárním karcinomem, který není vhodný k chirurgické léčbě nebo radioterapii, nebo pokud je chirurgická léčba nebo radioterapie kontraindikována a u pacientů se symptomatickým metastazujícím bazocelulárním karcinomem můžeme zvážit cílenou léčbu s přípravkem Erivedge (vismodegib). Doporučená dávka je jedna 150 mg tobolka jednou denně, léčba probíhá do progrese 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 progrese 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. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med 2012;366:2171-2179.
2. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021 Jun;22(6):848-857.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2022.
4. Souhrn údajů o přípravku (SPC) Erivedge.

11.3 Karcinom z Merkelových buněk (C44)

Pro léčbu dospělých pacientů s metastatickým karcinomem z Merkelových buněk je indikován v monoterapii přípravek Bavencio (avelumab). Doporučená dávka přípravku Bavencio v monoterapii je 800 mg podávaných intravenózně v průběhu 60 minut každé 2 týdny. Léčba je hrazena do progrese 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. *Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(10):1374-1385.*
2. *Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. J Immunother Cancer. 2018;6(1):7.*
3. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2022.*
4. *Souhrn údajů o přípravku (SPC) Bavencio.*

11.4 Pokročilý spinocelulární karcinom (C44)

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 progrese 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 à 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. *Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Jul 26;379 (4):341-351. doi: 10.1056/NEJMoa1805131. Epub 2018 Jun 4.*
2. *Rischin D, Migden MR, Lim AM, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. J Immunother Cancer. 2020 Jun;8(1):e000775.*
3. *Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):294-305.*
4. *Hober C, Fredeau L, Pham-Ledard A, et al. Cemiplimab for Locally Advanced and Metastatic Cutaneous Squamous-Cell Carcinomas: Real-Life Experience from the French CAREPI Study Group. Cancers (Basel). 2021 Jul 15;13(14):3547.*
5. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Squamous Cell Skin Cancer, Version 1.2022.*
6. *Souhrn údajů o přípravku (SPC) Libtayo.*

Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1. 3. 2022 v dané indikaci stanovenu úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

12. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PRSU (C50)

12.1.1. 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 podána do 3–6 týdnů od provedení operačního výkonu.

Hormonální léčba by měla být použita u všech pacientek s karcinomem prsu luminálního typu.

Indikace podání chemoterapie u luminálních B HER2 negativních karcinomů je individuální, vychází z rozsahu onemocnění, biologického chování onemocnění a rizika relapsu. V indikovaných případech lze použít genomické testy k upřesnění prognózy onemocnění a predikci benefitu adjuvantní chemoterapie.

Pacientky s HER2 pozitivním karcinomem by měly být léčeny kombinací chemoterapie a anti-HER2 terapie.

Pacientky s TNBC by měly být léčeny chemoterapií.

Doporučení léčebných postupů v rámci (neo)adjuvantní terapie u jednotlivých podtypů je shrnuto v Tab. 2 a 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.

Prezervace ovariální funkce

Onkologická léčba může mít dopad na fertilitu, s pacientkou by před léčbou měla být tato problematika konzultována. Pacientkám zvažujícím těhotenství po ukončení onkologické léčby lze nabídnout prezervaci embryí nebo oocytů, za spolupráce s IVF centrem. Podávání LH-RH analog v průběhu systémové terapie snižuje riziko ovariálního selhání.

Geriatrické pacientky

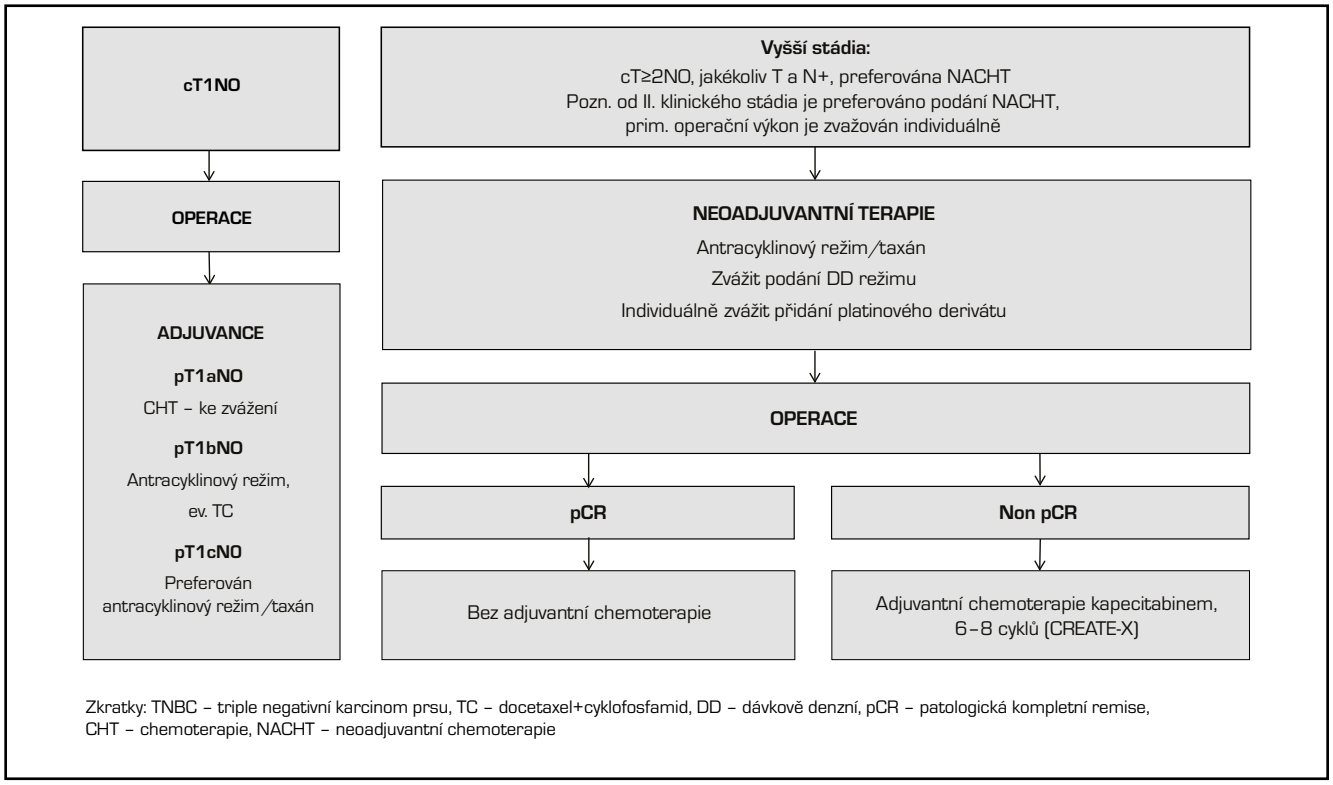
U starších pacientek, pokud je to možné, podávat plné dávky chemoterapie.

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	Zvážit provedení multigenového testování v indikovaných případech
Luminální B HER2 pozitivní	CHT + anti-HER2 terapie	V případě kontraindikace CHT lze zvážit HT + anti-HER2 terapii, avšak absence dat pro tento postup
Neluminální HER2 pozitivní	CHT + anti-HER2 terapie	
Triple negativní	CHT	

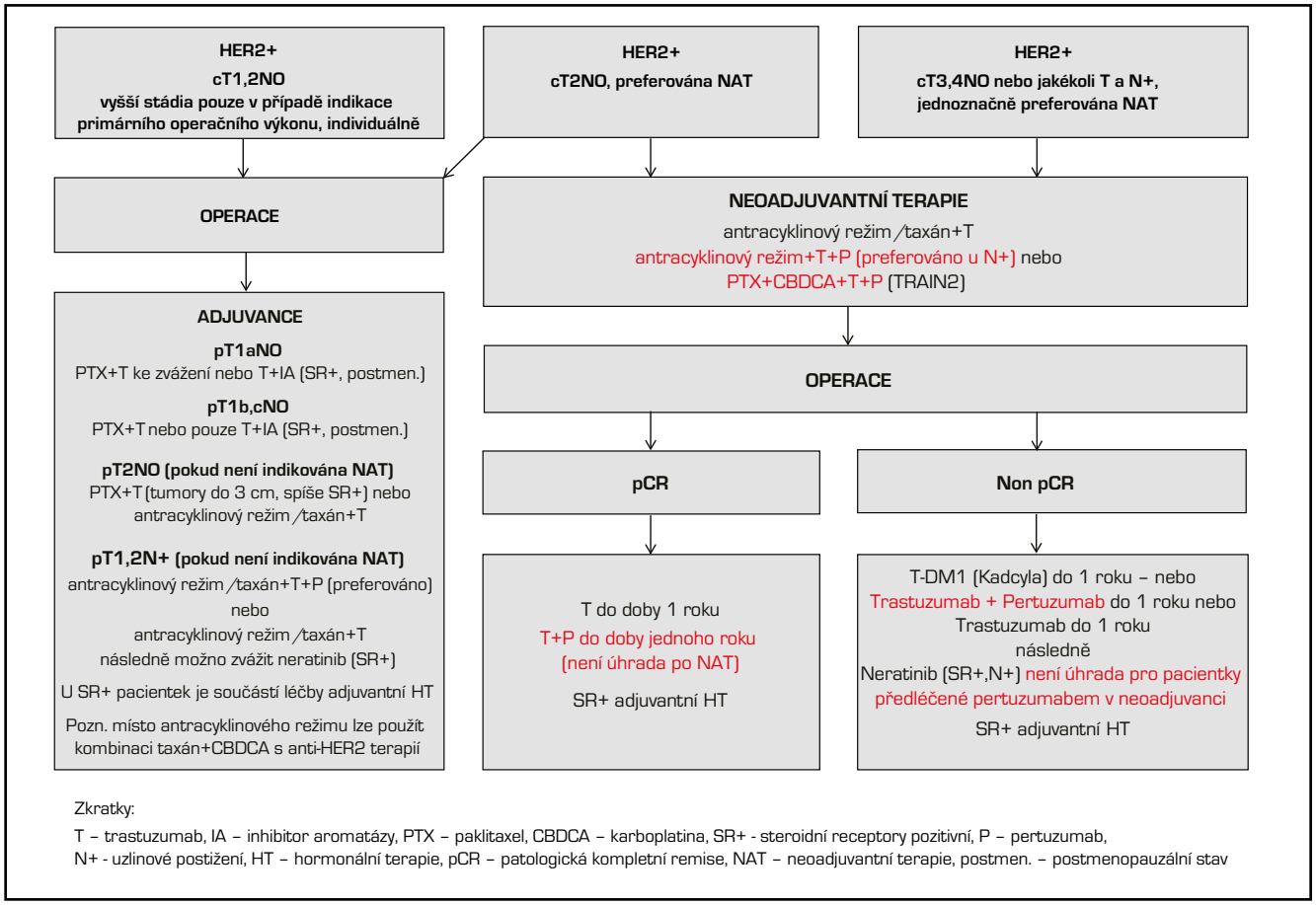
Zkratky: HER2 – human epidermal growth factor receptor 2, CHT – chemoterapie, HT – hormonální terapie, LU – lymfatická uzlina

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, NACHT – neoadjuvantní chemoterapie

Obr. 2: Terapie HER2 pozitivního karcinomu prsu



Zkratky:

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

Tab. 2: Adjuvantní terapie SR pozitivního a HER2 negativního onemocnění

Stádium	Ovariální suprese	Typ a trvání hormonální terapie	Chemoterapie Premenopauzální	Postmenopauzální
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 chemoterapií, mladších 40 let, nádory vysokého gradu nebo středního rizika dle genomického testování	IA nebo TX (5 let)	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]
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 iniciální 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]
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

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 70-gene 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

2. Méně příznivé biologické chování – vyšší riziko dle genomického testování (např. RS > 25 nebo vysoké riziko dle 70-gene 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

12.2 Neoadjuvantní a adjuvantní systémová terapie

12.2.1 Neoadjuvantní systémová terapie

Neoadjuvantní chemoterapie je vhodná u pacientek, u kterých lze očekávat odpověď na chemoterapii (nádory s nízkými nebo negativními estrogenovými (ER) a progesteronovými (PR) receptory, s vysokým gradem, karcinomy s vysokým Ki-67, HER2+).

Podáním neoadjuvantní CHT lze:

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

Chemoterapie by měla být založena na sekvenčním podání antracyklinů a taxanů. Zvážit lze i podání kombinace karboplatiny a taxánu s vynecháním antracyklinu. U pacientek s triple negativním karcinomem prsu lze po podání antracyklinového režimu zvážit přidání platinového derivátu k taxánu (dle odpovědi na iniciální cykly chemoterapie, rozsahu postižení v axile, BRCA statusu, po diskuzi s pacientkou). Doporučuje se podat nejméně 6 cyklů chemoterapie v rozmezí 4 až 6 měsíců. Veškerá plánovaná chemoterapie by měla být podána před operací. Duální anti-HER2 terapie má registraci, ale není stanovena úhrada. Neoadjuvantní hormonální léčbu lze zvažovat u pacientek, u kterých není indikována neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie, a u kterých lze očekávat odpověď na hormonální léčbu (nádory s pozitivními ER

a PR, s nízkým gradem, s nízkým proliferačním indexem Ki67). U premenopauzálních pacientek je preferována OA+IA, u postmenopauzálních pacientek terapie IA. Doporučena doba podáváni je 6–8 měsíců. Neoadjuvantní režimy jsou uvedeny v Tab. 3.

Tab. 3: Neoadjuvantní terapeutické režimy

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

Režimy s trastuzumabem:

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

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Paklitaxel/CBDCA + H + P (TRAIN-2)				
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×
AC/Paklitaxel + fixní kombinace trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
				následně
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12×
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.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
				následně
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
trastuzumab +				
pertuzumab (Phesgo)				
první dávka	600/1200	s. c.	1.	
další dávky	600/600	s. c.	1.	à 3 týdny

12.2.2 Adjuvantní systémová terapie

12.2.2.1 Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie dle závěrů ze St. Gallen 2021 by měla být zvažována u triple negativních nádorů, 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.

A – u luminálního A podtypu karcinomu prsu je chemoterapie doporučována při postižení 4 a více axilárních lymfatických uzlin a u nádorů prsu velikosti T3 a více. Dle závěrů z oxfordských analýz lze pacientkám nabídnout režimy jako AC, popř. CMF, není nezbytné použít obojí – antracyklin a taxan.

B – u nádorů luminal B HER2 negativních není podání CHT nezbytné u všech pacientek. Indikace chemoterapie vychází z rozsahu postižení v prsu a ev. axile a biologického chování tumoru (exprese steroidních receptorů, hodnota proliferačního indexu Ki-67, nádorový grade a histologický typ onemocnění). U pacientek s malým rozsahem onemocnění lze podat pouze 4 série chemoterapie. Přidání taxanů by mělo být zvažováno u více extenzivního onemocnění.
U luminálních HER2 negativních nádorů není rutinní podání adjuvantní CHT u klinického stádia I, II (včetně postižení 1–3 uzlin) nezbytné u všech pacientek. V případě nejasného benefitu adjuvantní chemoterapie je indikováno došetření pomocí multigenového testu (Mammaprint nebo Oncotype DX), aby nedošlo k overtreatment pacientek. Vyšetření je indikováno multidisciplinárním týmem v KOC. V případě nemožnosti provedení genomického testování

lze použít jako surogátní marker hodnotu proliferačního indexu Ki-67. Pacientky s hodnotou Ki-67 ≤ 5 % by neměly být léčeny adjuvantní chemoterapií, pacientky s hodnotou Ki-67 ≥ 30 % by měly být adjuvantní chemoterapií léčeny. Jako pomocný nástroj k určení rizika recidivy nemoci a přínosu jednotlivých adjuvantních léčebných modalit (chemoterapie, hormonoterapie) je možné použít kalkulátor rizika, např. Adjuvant Breast Cancer Tool.

Multigenové testy jsou v ČR hrazeny při splnění podmínek uvedených v Tab. 4. Indikace konkrétního postupu v rámci adjuvantní terapie je znázorněna na Obr. 3 a Obr. 4.

Tab. 4: Indikační kritéria pro genomické testy Mammaprint a Oncotype DX (vysoké klinické riziko)

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	2–5 cm	pN0
	0–5 cm	pN (1–3 pozitivní uzliny)
Grade 3	0–5 cm	pN0

Obr. 3: Indikace adjuvantní chemoterapie a hormonální terapie dle výsledku genomického testu Oncotype DX

Luminální B HER2 negativní karcinom prsu, max. postižení 3 lymfatických uzlin

	RS 0–10 (16%)	RS 11–25 (67%)	RS 26–100 (17%)
Postmenopauzální			
N+	Hormonální léčba		Chemoterapie
N0	Hormonální léčba		Chemoterapie
Premenopauzální			
N+	Chemoterapie (k diskuzi OFS + IA jako alternativa)		Chemoterapie
N0	22		
Nízké klinické riziko	Hormonální léčba	CHT (ev. OFS+IA)	Chemoterapie
	16		
Vysoké klinické riziko	Hormonální léčba	CHT (ev. OFS+IA)	Chemoterapie

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

Obr. 4: Indikace adjuvantní chemoterapie a hormonální terapie dle výsledku genomického testu Mammaprint

Luminální B HER2 negativní karcinom prsu, max. postižení 3 lymfatických uzlin

	Mammaprint „low risk“ (64%)	Mammaprint „high risk“ (36%)
Postmenopauzální		
Nízké klinické riziko	Hormonální léčba	Nejasný benefit CHT
Vysoké klinické riziko	Hormonální léčba	Chemoterapie
Premenopauzální		
Nízké klinické riziko	Hormonální léčba	Nejasný benefit CHT
Vysoké klinické riziko	CHT (ev. OFS + IA)	Chemoterapie

Zkratky: OFS – suprese ovariální funkce, IA – inhibitor aromatázy, CHT – chemoterapie
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

C – u triple negativních nádorů by měla být adjuvantní chemoterapie založena na antracyklinech a taxanech. U nádorů nízkého rizika lze zvážit podání pouze antracyklinového režimu (např. AC) nebo TC. Adjuvantní chemoterapii lze vynechat u nízce rizikových tumorů (sekretorický, adenoidně cystický karcinom), viz Obr. 1.

D – v případě HER2 pozitivních tumorů by adjuvantní terapie měla být založena na kombinaci chemoterapie a anti-HER2 terapie. Anti-HER2 terapie je indikována a hrazena pouze u pacientek s prokázanou HER2 overexpresí nebo amplifikací na základě vyšetření akreditované laboratoře. Alternativou k i. v. podání duální anti-HER2 terapie je podání fixního preparátu Phesgo. 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 pozitivními hormonálními receptory, které jsou léčené v adjuvanci T-DM1 by měla být adjuvantní hormonální léčba podávána konkomitantně. Adjuvantní RT lze indikovat buď konkomitantně s T-DM1, nebo sekvenčně-nejdříve adjuvantní RT, 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 chemoterapie bez ohledu na N status, věk pacientek, velikost tumoru, grade, expresi ER nebo medikaci TX. Sekvenční podání antracyklinů a taxanů ve srovnání s konkomitantním je popisováno jako superiorní. Režim s taxanem bez antracyklinů (4× TC) lze použít jako alternativu režimu 4× AC. Chemoterapie se doporučuje podávat 12–24 týdnů s ohledem na individuální riziko pacientky a dle vybraného režimu. Podání dose-dense režimu lze zvažovat u pacientek s vysokou proliferací tumoru (TNBC). V případě podání dose-dense režimu je nutné pacientku zajistit G-CSF. Doposud není doporučení k zařazení specifických CHT režimů zahrnujících platinový derivát, popř. alkylační látky u triple negativních nádorů.

Nejčastější kombinace cytostatik jsou uvedeny v Tab. 5. Taxany v adjuvantní léčbě je možné podat v následujících: AC-T (doxorubicin, cyklofosfamid 4×, paklitaxel 4× à 21 dní, lépe paklitaxel weekly 12×), v kombinaci AC-D (ADM, CFA 4×, následně docetaxel 4× vše à 21 dní), TAC (docetaxel, doxorubicin, cyklofosfamid 6×), 4× TC (docetaxel, cyklofosfamid), v režimu 4× FEC 100 – paklitaxel weekly 100 mg/m^2 8× nebo v režimu – 3× FEC 100 a 3× docetaxel (PACS 01).

Tab. 5: Adjuvantní terapeutické režimy pro klinická stadia I-IIIB HER2 negativní

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
CMF				
cyklofosfamid	600	i.v.	1., 8.	
metotrexát	40	i.v.	1., 8.	
fluorouracil	600	i.v.	1., 8.	à 4 týdny 6×
AC (Fisher)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
FEC				
fluorouracil	500	i.v.	1.	
epirubicin	100	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 6×
TC				
docetaxel	75	i.v.	1.	
CFA	600	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4×
Dose dense AC/paklitaxel (Citron)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 2 týdny podat celkem 4 série
paklitaxel*	175	i.v.	1.	à 2 týdny podat celkem 4 série
filgrastim	5 µ/kg	s. c.	3.–10.	
nebo				
pegfilgrastim	6 mg	s. c.	2.	
** Možná je varianta podání paklitaxelu weekly v dávce 80 mg/m² 12×.*				
AC/paklitaxel weekly				
ADM	60	i.v.	1.	
CFA	600	i.v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série následně
paklitaxel weekly	80	i.v.		týdně 12×
TAC (Nabholtz 2002)				
docetaxel	75	i.v.	1.	
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 6×
AC/docetaxel (Minckwitz)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4× následně
docetaxel	100	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4×
FEC/docetaxel (PACS 01)				
fluorouracil	500	i.v.	1.	
epirubicin	100	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 týdny × 3 následně
docetaxel	100	i.v.	1.	à 3 týdny × 3

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

Adjuvantní terapeutické režimy pro klinická stadia I-IIIB HER2 pozitivní

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

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/paklitaxel + H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny podat 4 série, poté
paklitaxel	80	i.v. inf. 1 hod	1.	týdně 12×
Trastuzumab *týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.*				
AC/paklitaxel + H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny podat 4 série, poté
paklitaxel	175	i.v. inf. 3 hod	1.	celkem 4×
Trastuzumab *týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.*				
AC/docetaxel + H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4× následně
docetaxel	100	i.v. inf. 1 hod	1.	à 3 týdny 4×
Trastuzumab *týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.*				
Docetaxel/Karboplatina+H				
docetaxel	75	i.v.	1.	
karboplatina	AUC6	i.v.	1.	à 3 týdny celkem 6×
Trastuzumab *týdně nebo à 3 týdny v i. v. nebo s. c. formě.*				
Paklitaxel+H				
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12×
AC/paklitaxel+ H + P				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
následně				
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12×
pertuzumab	840	i.v.	D1	
následně	420	i.v.		
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. nebo s.c.	D1	
následně	6 mg/kg			

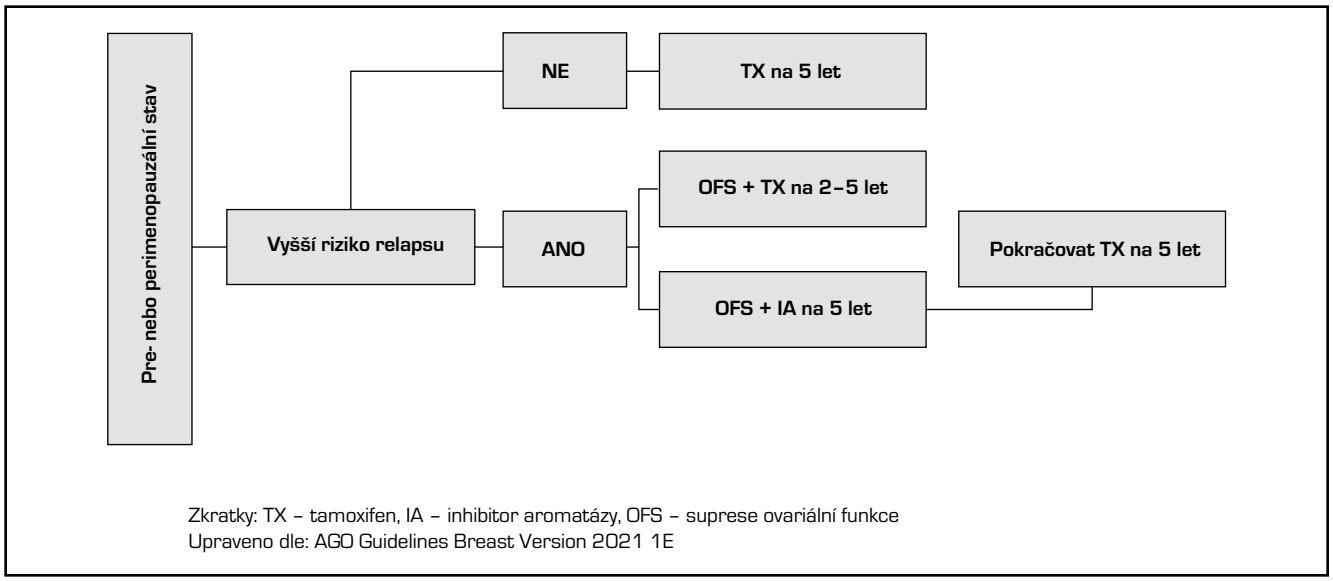
	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/docetaxel + H + P				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1	à 3 týdny 4×
následně				
trastuzumab		i.v. nebo sc.		
pertuzumab				
první dávka	840 mg	i.v. infuze 60 minut	1.	
další dávky	420 mg	i.v. infuze 30 minut		
*docetaxel				
první dávky	75	i.v. infuze 60 minut	1.	à 3 týdny 4×
**Při dobré toleranci podat docetaxel v dalším cyklu v dávce 100 mg/m²*				
AC/Paklitaxel + fixní kombinace trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
následně				
paklitaxel	80	i.v.	1	týdně 12×
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.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny 4×
následně				
docetaxel	75	i.v.	1	à 3 týdny 4×
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	3,6mg/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 2021: Všechny pacientky s HR pozitivním onemocněním by měly být léčeny adjuvantní hormonoterapií. U pacientek s nízkým rizikem relapsu je standardem léčby tamoxifen v dávce 20 mg/den po dobu 5 let. V případě vyššího rizika relapsu je indikována ovariální suprese (OFS) v kombinaci s tamoxifenem (ve studii SOFT zlepšení DFS a OS) nebo inhibitorem aromatázy (absolutní rozdíl v 8 letech u nemocných s vysokým rizikem relapsu > 15% při srovnání s léčbou samotným tamoxifenem). Největší absolutní benefit z přidání OFS mají pacientky mladší 35 let a nemocné léčené adjuvantní chemoterapií. 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 ER, PR a Ki67) po zadání do kalkulátoru, odečet benefitu OFS resp kombinace OFS + inhibitor aromatázy proti samotnému tamoxifenu z grafu je možný zde: https://rconnect.dfci.harvard.edu/CompositeRiskSTEPP/.

Premenopauzální pacientky s vyšším rizikem relapsu by měly být léčeny tamoxifenem až 10 let (benefit v parametru OS u pacientek s uzlinovým postižením). U žen, které se staly během 5 let užívání tamoxifenu trvale postmenopauzálními, by měl být zvážen switch na inhibitor aromatázy (benefit v OS). U pacientek léčených chemoterapií, 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 chemoterapie, je význam ovariální suprese nejasný, ale vzhledem k horší prognóze luminálních karcinomů v této věkové skupině je doporučeno podání nejefektivnější hormonoterapie (hormonoterapie + OFS). Mladé ženy s karcinomem prsu ve stádiu I nebo II, které nemohou užívat tamoxifen (z důvodu kontraindikací nebo závažných nežádoucích účinků), mohou být léčeny samotným LH-RH agonistou, oophorektomií nebo kombinací inhibitor aromatázy + LH-RH agonista. Podání IA bez suprese ovariální funkce 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 tamoxifen). 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 5 % pacientek LH-RH analoga nejsou účinná. Při terapii LH-RH analogy i při terapii s TX je vhodná pravidelná monitorace kostní denzity a krevního tlaku. Současné podávání inhibitorů CYP2D6 a tamoxifenu není vhodné. Indikace hormonoterapie uvádí přehledně Tab. 2, možná schémata hormonoterapie Obr. 5.

Obr. 5: Adjuvantní hormonální terapie premenopauzálních pacientek



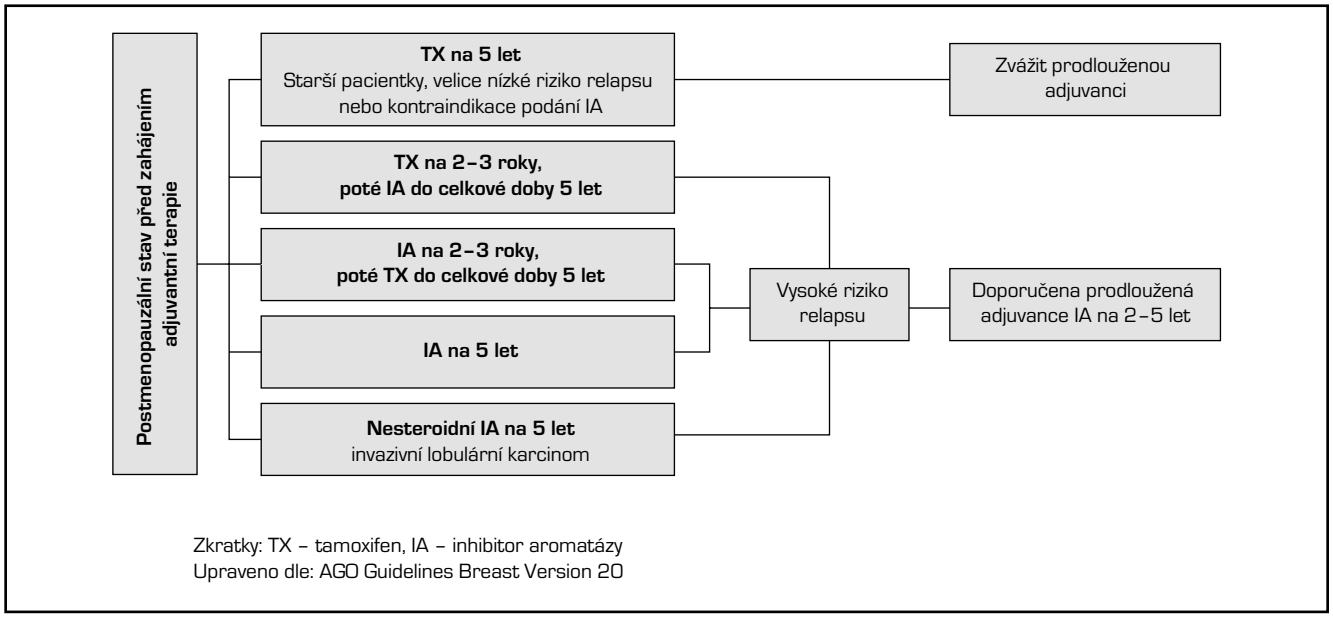
Zkratky: TX – tamoxifen, IA – inhibitor aromatázy, OFS – suprese ovariální funkce
Upraveno dle: AGO Guidelines Breast Version 2021 1E

Postmenopauzální pacientky

Inhibitory aromatázy (IA) ve srovnání s tamoxifenem přinášejí pacientkám asi 4% absolutní benefit v parametru DFS (pro upfront podání, switch po 2-3 letech léčby tamoxifenem a prodlouženou léčbu po 5 letech tamoxifenu), 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 tamoxifenem 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.
Indikace a možné režimy adjuvantní hormonoterapie uvádí v přehledu Tab. 2 a Obr. 6.

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

Obr. 6: Adjuvantní hormonální terapie postmenopauzálních pacientek



12.3 Stadium IV – metastatické onemocnění

Obecná doporučení léčby metastatického onemocnění

V případě prvního relapsu onemocnění zvažovat provedení biopsii z metastatické léze k potvrzení histologického typu onemocnění, podtypu karcinomu prsu a vyšetření prediktivních markerů – *gBRCA, PI3CA*, PD-L1.

Systémová terapie metastatického onemocnění je léčebným standardem, ale v indikovaných případech 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 účinný léčebný režim (rechallenge).

Provedení NGS zvažovat v případě, že výsledek vyšetření může ovlivnit další léčebný postup. Vyšetření je indikováno multidisciplinárním týmem v KOC (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 s kurativním záměrem. 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 bisfosfonáty.

Z důvodu zvyšující se incidence osteonekrózy čelisti při dlouhodobém podávání některých bisfosfonátů je u těchto nutno zvážit benefit terapie trvající déle než 2 roky. Dle nových dat lze bisfosfonát již iniciálně podávat 1× za 3 měsíce. Denosumab je podáván 1× za 4–6 týdnů (data bezpečnosti na dobu 5 let).

12.3.2 Terapie metastatického SR+/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.

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

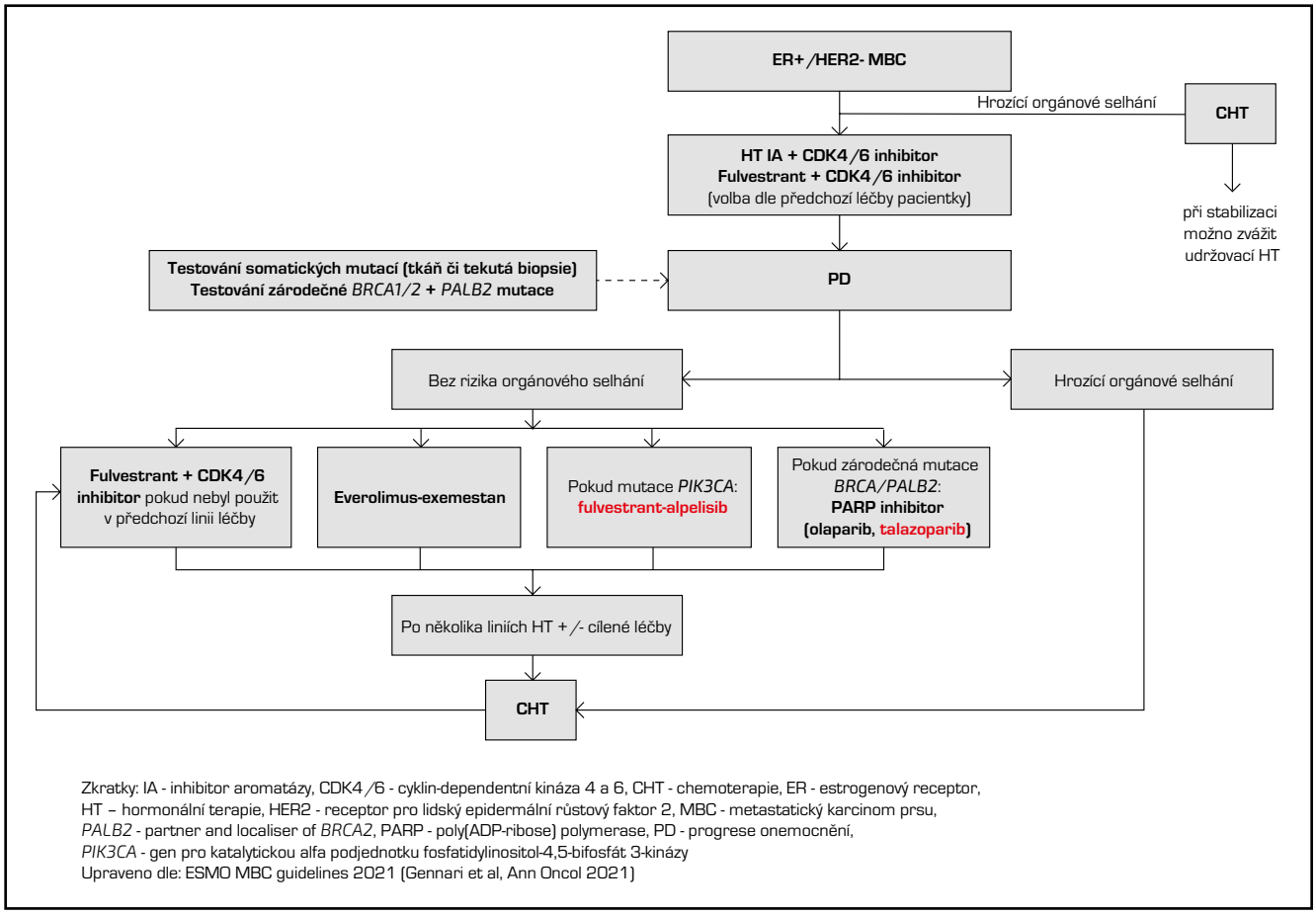
Premenopauzální pacientky jsou léčeny stejně jako postmenopauzální pacientky. Nutno je provést ovariální supresi nebo ablaci. Upřednostňována je ovariální ablace chirurgická, akceptovatelné jsou ale i varianty podání LH-RH analog nebo RT kastrace doplněná 3 měsíce o podání LH-RH analog.
Výběr úvodní linie u luminálního 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, která zlepšuje PFS a OS s velmi dobrou tolerancí – lze použít 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 abemaciklib, palbociklib nebo ribociklib. Palbociklib nemá úhradu u nádorů primárně hormonálně rezistentních.
Lze také podat pouze hormonální terapii samotnou - inhibitor aromatázy, tamoxifen 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 chemoterapie.

Druhá linie léčby:
Po selhání kombinace HT+ inhibitor CDK 4/6 – vhodné stanovit *BRCA* status, popř. *PIK3CA* mutační stav.
Optimální sekvence 2. a dalších linií není známá, záleží na výběru předchozí HT v neo/adjuvanci, kombinaci v 1. linii, trvání efektu předchozí HT, rozsahu onemocnění, preferencích pacientky.
Léčebné možnosti jsou:
• exemestan + everolimus,
• v případě *PIK3CA* mutace kombinace alpelisib + fulvestrant,
• v případě *BRCA1/2* mutace PARP inhibitor – olaparib nebo talazoparib pacientky nesmí být předléčeny chemoterapií,
• monoterapie – fulvestrant, tamoxifen,
• chemoterapie – 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 chemoterapie – v monoterapii, preference CHT pouze při výrazných klinických symptomech a hrozícímu orgánového selhání.
Z cytostatik lze volit antracyklin, taxan, capecitabin, eribulin, vinorelbin, gemcitabin – sekvence jednotlivých cytostatik dle NÚL, předléčení, PS, compliance, preference pacientky.
Léčebná strategie SR+/HER2 negativního metastatického karcinomu prsu je zobrazena na Obr. 7.

Obr. 7: Léčebná strategie ER+/HER2- metastatického karcinomu prsu



12.3.3 Terapie metastatického HER2 pozitivního karcinomu prsu (dle ESMO doporučení)

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

První linie léčby

Kombinace trastuzumab-pertuzumab-taxan je doporučena do první linie léčby nezávisle od stavu hormonálních receptorů. Pokud má pacientka kontraindikaci k taxanum, lze použít vinorelbin nebo kapecitabin (nutné žádat RL). Po ukončení aspoň 6 cyklů konkomitantní léčby s chemoterapií by měly být pacientky léčené udržovací léčbou trastuzumab-pertuzumab až do progrese onemocnění. U pacientek s pozitivními hormonálními receptory přidat HT, u premenopauzálních pacientek v kombinaci s ovariální ablací. Tato kombinace je doporučena i u pacientek, které byly v rámci neo/adjuvantní terapie léčeny trastuzumabem, a u kterých k progresi onemocnění nedošlo v průběhu adjuvantní léčby nebo do 6 měsíců po ukončení adjuvance. U pacientek s kontraindikací k chemoterapii lze použít samotný trastuzumab, u těch s pozitivitou hormonálních receptorů lze podat kombinaci trastuzumab- HT. Samotná hormonální léčba není rutinně doporučená, pouze u pacientek s kontraindikací k anti HER2 léčbě.

Druhá linie léčby

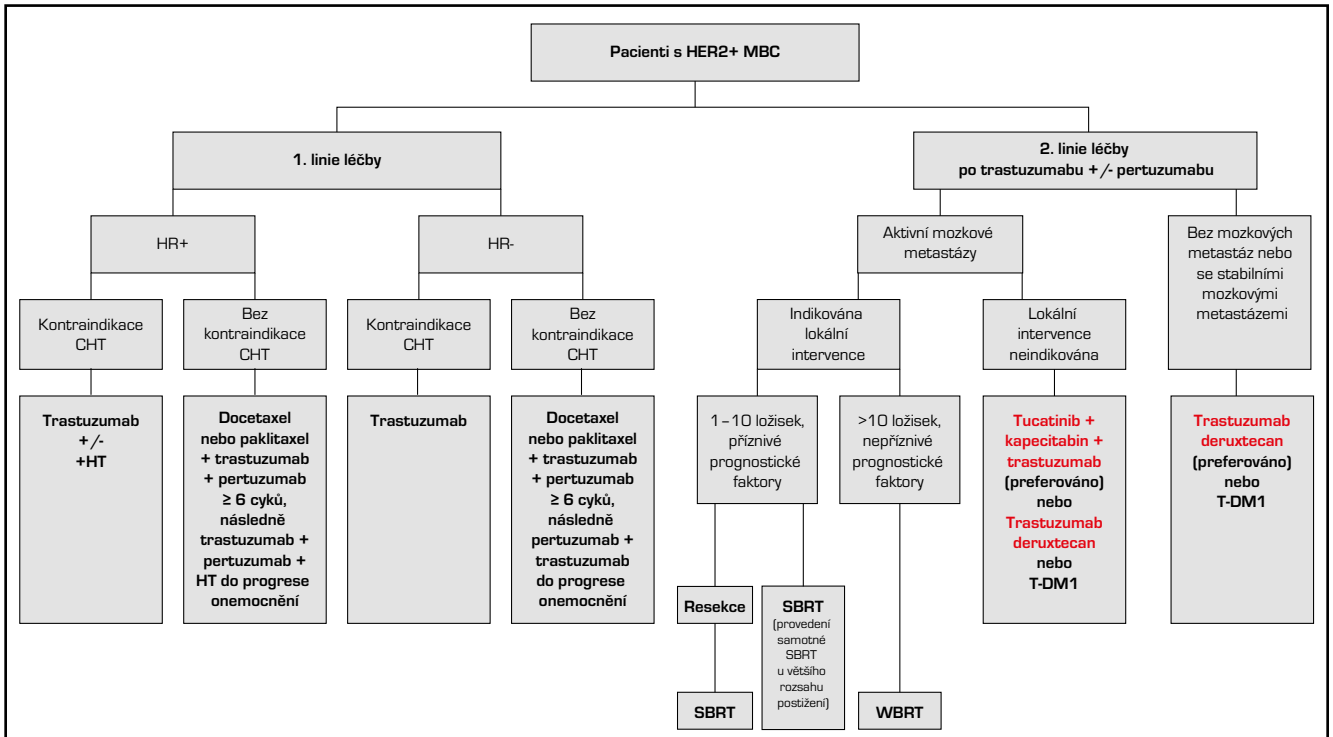
Trastuzumab emtansin (T-DM1) byl dosud zlatým standardem ve druhé linii léčby. Aktuálně je hrazena terapie T-DM1 pouze u pacientek předléčených trastuzumabem. Pokud pacientka progreduje během adjuvantní léčby s trastuzumabem, součástí které je i taxan nebo do 6 měsíců po ukončení adjuvantní léčby trastuzumabem, může ji být nabídnuta léčba T-DM1 v I. linii, ne však kombinace s pertuzumabem. Nově prezentované výsledky klinické studie DESTINY-Breast

03 potvrdily lepší léčebné výsledky trastuzumab deruxtecanu v druhé linii léčby ve srovnání s t-DM1 (delší PFS a OS) (není úhrada v ČR). Tucatinib, HER2-selektivní TKI v kombinaci s kapecitabinem a trastuzumabem prokázal v klinické studii fáze II HER2CLIMB účinnost u pacientek s mozkovými metastázami. Zlepšení výsledků PFS a OS opravňují jeho použití v druhé linii léčby u vybrané skupiny pacientek (není úhrada v ČR).

Třetí linie léčby

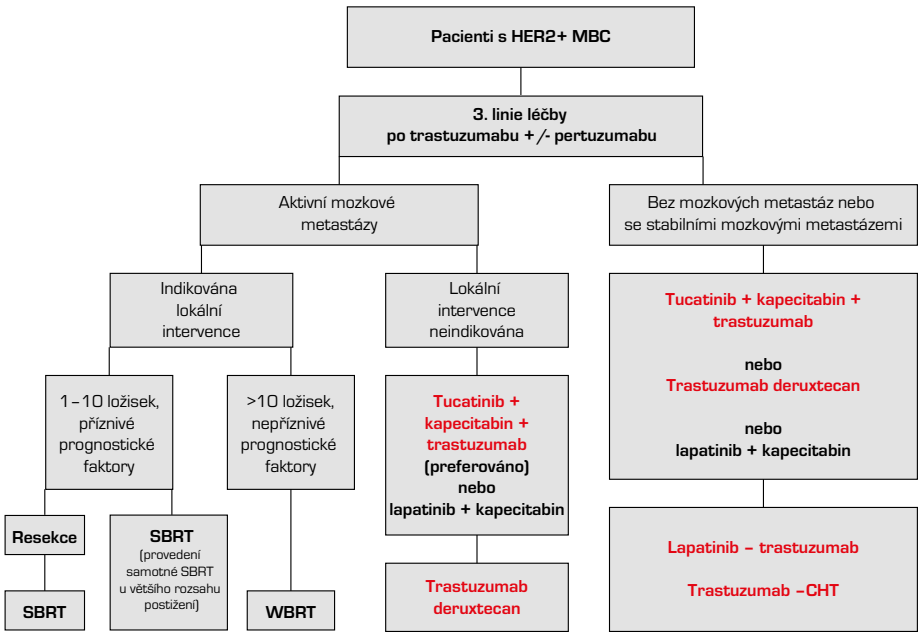
T-DM1, trastuzumab-deruxtecan a kombinace tucatinib+trastuzumab+kapecitabin jsou nejúčinnější léčebné možnosti třetí linie léčby. V dalších liniích lze použít lapatinib +kapecitabin. Výběr léčby záleží na předléčenosti a stavu pacienta. U pacientek SR- po vyčerpání anti-HER2 terapie dále chemoterapie samotná. Léčebná strategie metastatického HER2 pozitivního karcinomu prsu je zobrazena na Obr. 8 a Obr. 9.

Obr. 8: Léčebná strategie HER2+ metastatického karcinomu prsu, první a druhá linie léčby



Zkratky: MBC – metastatický karcinom prsu, CHT - chemoterapie, HT – hormonální terapie, HER2 - receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2, HR - hormonální receptor, RT - radioterapie, SBRT - stereotaktická radioterapie, T-DM1 - ado-trastuzumab emtansine, WBRT - celomozkové ozáření, CNS - centrální nervový systém
Upraveno dle: ESMO MBC guidelines 2021 (Gennari et al, Ann Oncol 2021)

Obr. 9: Léčebná strategie HER2+ metastatického karcinomu prsu, třetí a vyšší léčebná linie

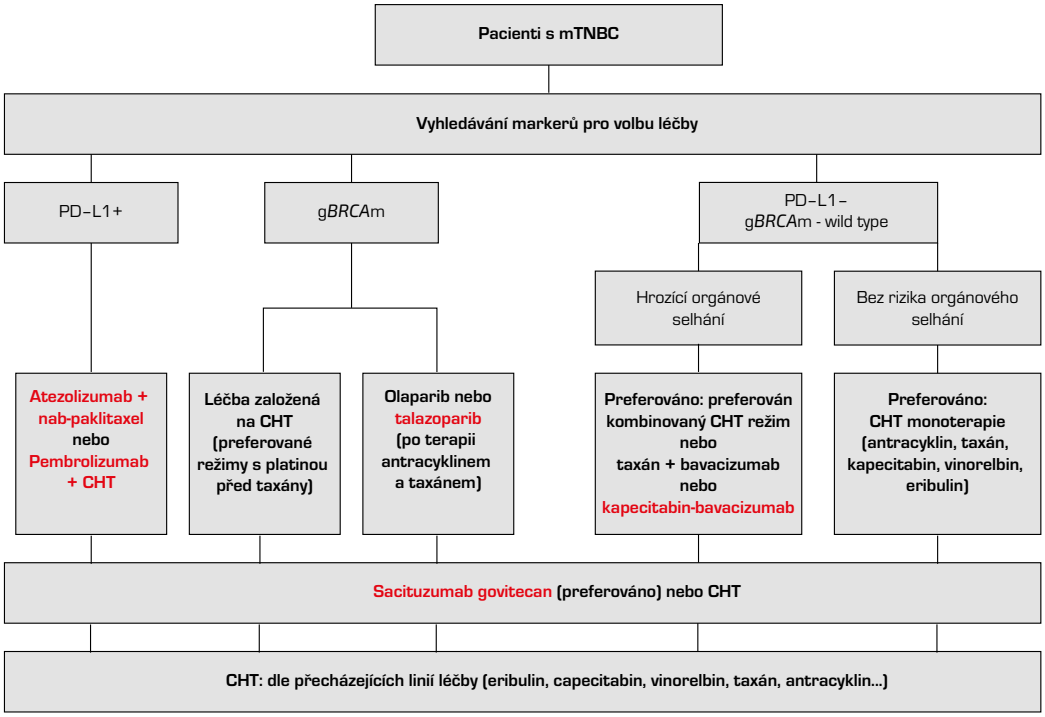


Zkratky: MBC - metastatický karcinom prsu, CHT - chemoterapie, HT - hormonální terapie, HER2 - receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2, HR - hormonální receptor, RT - radioterapie, SBRT - stereotaktická radioterapie, T-DM1 - ado-trastuzumab emtansine, WBRT - celomozkové ozáření, Upraveno dle: ESMO MBC guidelines 2021 (Gennari et al, Ann Oncol 2021)

12.3.4 Terapie metastatického triple negativního karcinomu prsu

Terapie metastatického triple negativního karcinomu je dlouhodobě založena na chemoterapii, nově je však vhodné zvažovat optimální léčebnou strategii na základě výsledku vyšetření prediktivních markerů. U pacientek s pozitivitou PD-L1 lze zvážit podání kombinace imunoterapie a chemoterapie (atezolizumab + nab-PTX) nebo imunoterapie (pembrolizumab). Kombinací chemoterapie a imunoterapie bylo v rámci I. linie léčby dosaženo signifikantní prodloužení OS. Pacientky se zárodečnou mutací *BRCA1* nebo *BRCA2* jsou vhodné k léčbě PARP inhibitory za podmínky, že byly léčeny chemoterapií s antracykliny a taxany, pokud tato terapie není kontraindikována. Pokud je u této skupiny volena chemoterapie, je vhodné zvážit podání platinového derivátu. Předléčení antracyklinovým režimem a taxanem může být i v rámci neoadjuvantní nebo adjuvantní terapie. U pacientek PD-L1 negativních s absencí zárodečné mutace *BRCA1* nebo *BRCA2* je léčba založena chemoterapii. 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 většinou volena chemoterapie, nově lze zvážit léčbu sacituzumab govitecanem. U pacientek s *BRCA* mutací, které nebyly v rámci I. linie léčeny PARB inhibitory, je vhodné tuto možnost zvážit. Při progresi onemocnění po II. linii léčby lze při dobrém klinickém stavu pacientky a léčebné odpovědi na předcházející linie pokračovat další linií paliativní chemoterapií. Obecné doporučení pro léčbu metastatického triple negativního karcinomu prsu je zobrazeno na Obr. 10. Přehled režimů, které lze použít v rámci léčby metastatického karcinomu prsu, je uveden v Tab. 6.

Obr. 10: Léčebná strategie metastatického triple negativního karcinomu



Zkratky: mTNBC - metastatický triple negativní karcinom prsu, CHT - chemoterapie, g*BRCA*m - zárodečná mutace *BRCA1/2*, PARP - poly(ADP-ribose) polymerase, PD-L1 - ligand programované buněčné smrti
Upraveno dle: ESMO MBC guidelines 2021 (Gennari et al, Ann Oncol 2021)

Tab. 6: 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 4mg/m² a následně 2 mg/m² (weekly režim)

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

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
lapatinib/kapecitabin				
lapatinib	1250 mg/den	p.o. 5 tbl.		denně
kapecitabin	2000	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
lapatinib/letrozol				
lapatinib	1500 mg/den	p.o. 6 tbl.		denně
letrozol	2,5 mg/den	p.o. tbl.		denně
trastuzumab deruxtecan (Enhertu)				
trastuzumab deruxtecan	5,4 mg/kg	i.v.		à 3 týdny
tucatinib (Tukysa) + trastuzumab + kapecitabin				
tucatini	300 mg	2× denně p.o.		kontinuálně
trastuzumab ve standardním dávkování		iv. nebo s.c.		à 3 týdny
kapecitabin	1000 mg/m²	2× denně p.o.	1.–14.	à 3 týdny

Režimy pro HER2 negativní onemocnění – monoterapie:

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
paklitaxel				
paklitaxel	175	i.v. 3 hod. infuze	1.	à 3 týdny
Premedikace: dexametazon 20 mg i.v., ranitidin 50 mg i. v, prothazin 50 mg i. m. 30 minut před podáním paklitaxelu.				
paklitaxel				
paklitaxel	80–90	i.v. hodinová infuze	1.	à 1 týden, celkem 6–8×, následuje 2 týdny pauza
Premedikace: 8 mg dexametazonu i.v. první 2 podání, potom redukce na 4 mg i.v. v případě, že se neobjeví hypersenzitivní reakce.				
docetaxel				
docetaxel	100	i.v. 1 hod. infuze	1.	à 3 týdny
Premedikace: dexametazon 8 mg p.o. à12 hodin, celkem 6 dávek, začít večer před podáním docetaxelu.				
docetaxel				
docetaxel	35–40	i.v. 30 min. infuze	1. celkem 6–8 podání, potom 2 týdny pauza	à 1 týden,
Premedikace: dexametazon 8 mg p.o. večer a ráno před aplikací CHT a večer po aplikaci CHT.				
gemcitabin				
gemcitabin	800–1200	i.v.	1., 8., 15.	à 4 týdny
NVLB – monoterapie				
vinorelbin	25	i.v. krátká infuze	1.	à 1 týden
nebo				
vinorelbin	30	i.v. krátká infuze	1., 8.	à 3 týdny
nebo				
vinorelbin	60	p.o.		à týdně
3 podání, pak v případě normálního krevního obrazu 80 mg/m² týdně.				
kapecitabin monoterapie				
kapecitabin	2000–2500	p.o. ve 2denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny

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

	dávka (mg/m²)	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				
nepegylovaný liposomální				
doxorubicin	60–75	i.v. infuze	1.	
cyklofosfamid	600	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
CBDCA/gemcitabin				
CBDCA	AUC 2	i.v.	1., 8.	
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
cDDP/gemcitabin				
cisplatina	30	i.v.	1., 8.	
gemcitabin	750	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
cDDP/gemcitabin				
cisplatina	25	i.v.	1., 8., 15	
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8., 15	à 4 týdny
cDDP/vinorelbin				
cisplatina	75	i.v.	1.	
vinorelbin	25	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
bevacizumab/paklitaxel				
bevacizumab	10 mg/kg	i.v. infuze	1., 15	
paklitaxel	90	i.v. infuze	1., 8., 15	à 4 týdny
První infuze bevacizumabu se podává 90 minut, při dobré snášenlivosti druhá infuze 60 minut a další 30 minut.				
Metronomicky CFA + MTX (pro indolentní onemocnění)				
cyklofosfamid	50 mg tbl.	p.o.	denně	
metotrexát	2,5 mg tbl.	p.o.	2× denně 2 dny v týdnu (pondělí, úterý nebo pondělí, čtvrtek)	bez přestávky
Metronomicky orální vinorelbin				
vinorelbin	40–50 mg total dose	p.o.	1., 3., 5.	bez přestávky
Metronomicky kapecitabin + cyklofosfamid				
kapecitabin	500 mg	p.o.	2–3× denně	
cyklofosfamid	50 mg	p.o.	1× denně	bez přestávky
Pozn.: je možno podávat v metronomickém režimu i u pacientek, které jsou předléčeny kapecitabinem ve standardním dávkování.				

	dávka (mg/m²)	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
Je možno kombinovat s IA nebo fulvestrantem (viz doporučení výše)				
Ribociklib + hormonoterapie				
Ribociklib	600 mg	p.o.	1.–21.	à 4 týdny
Kombinace s IA nebo fulvestrantem (viz doporučení výše)				
Abemaciklib + hormonoterapie				
Abemaciklib	150 mg	p.o.	2× denně kontinuálně	
Kombinace s IA nebo fulvestrantem (viz doporučení výše)				
Alpelisib + fulvestrant (pouze PI3CA mutace)				
Alpelisib	300 mg	p.o.	1× denně kontinuálně	
Fulvestrant	500 mg	i.m.	1	á 28 dnů (první cyklus D1, 15)
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

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 Tamoxifen. 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 inhibitor aromatáz, 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 +/- podání inhibitoru CDK4/6. Lze podat palbociklib a ribociklib, pro tyto preparáty jsou k dispozici data, ale není úhrada. Dále je možno podat Tamoxifen, fulvestrant a inhibitor aromatáz 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. Je třeba ale vždy zkontrolovat, zda je stanovena úhrada i pro muže s karcinomem 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.

Literatura:

1. *Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completition of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005, 365, 60-62.*
2. *International Breast Cancer Study Group (IBCSG), on behalf of the Breast International Group (BIG). Letrozol vs. Tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. BIG 1-98: A prospective randomised double-blind phase III study. The Primary Therapy of Early Breast cancer 9th International Conference in St.Gallen, Switzerland, 26 January 2005. Also available as: Thurliman BJ, Keshaviah A, Mouridsen H et al BIG 1-98: Randomised double-blind phase III study to evaluate letrozol (L) vs. Tamoxifen (T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer (Abstract) J Clin Oncol (Annual Meeting Proceedings) 2005, 23, 511.*
3. *Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D et al. Anastrozol appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. Breast Cancer Res Treat 2003, 82, 6-7.*
4. *Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al A randomised trial of exemestan after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004, 350, 1081-1092.*
5. *Jakesz R, Kaufmann M, Ginant M et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozol after 2 yeras adjuvant tamoxifen: combined resultes from 3123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 Trial. Breast Cancer Res Treat 2004, 88, 7.*
6. *Goldhirsch A, Glick J.H, Gelber R.D, Coastes A.S. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. Annals of Oncology 2005, 16, 10, 1569-1583.*
7. *Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomised trial of letrozol in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003, 349, 1793-1802.*
8. *Citron ML, Berry DA, Cirrincione C et al. Randomised trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-postive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003, 21, 1431-1439.*
9. *Roche H, Fumoleau P, Spielman M et al. Five years analysis of PACS 01 trial: 6 cycles od FEC100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. Breast cancer res Treat 2004, 88, 27.*
10. *Miller K. J Clin Oncol. 23: 792-799, 2005: Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab + capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer.*
11. *O'Shaughnessy J et al. Ann Oncol 2001;12:1247-54: Randomized, Open Label, Phase III Trial of Oral Capecitabine (Xeloda) vs. a Reference Arm of Intravenous CMF (Cyclophosphamide, Methotrexate and 5-Fluorouracil) As First Line.*
12. *O'Shaughnessy J et al. J Clin Oncol 2002;20:2812-23: Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Antracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results.*
13. *O'Shaughnessy J, Oncology, 2002 Oct°16(10 Suppl 12):17-22: Capecitabine and Docetaxel in Advanced Breast Cancer: Analyses of a Phase III Comparative Trial.*
14. *Slamon D.J. et al. N Eng J Med 2001; Vol 344, No 11 (March 15), 783 - 792. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antipody against HER2 for Metastatic Breast Cancer that Overexpresses HER2.*
15. *Burstein H. J. et al. J Clin Oncol 2: Vol 21, No 15 (August 1), 2003: pp 2889 - 2895. Trastuzumab and Vinorelbine as First-Line Therapy for HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer: Multicenter Phase II Trial With Clinical Outcomes, Analysis of Serum Tumor Markers as Predictive Factors, and Cardiac Surveillance Algorithm.*
16. *Vogel C L, Cobleigh M A, Tripathy D, et al. J Clin Oncol: Vol 20: 719 - 26. Efficacy and Safety of Trastuzumab as a single agent in First - Line Treatment of HER2 overexpressing Metastatic Breast Cancer.*
17. *Piccard - Gebhart M J et al. N Eng J Med 2005; 353: 1659-71. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2 - Positive Breast Cancer*
18. *Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 353 (16): 1673-1684, 2005.*
19. *E2100: Miller KD, et al. BCRT 2005;94:Abstract 3.*
20. *Goldhirsch A., Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer:highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Annals of Oncology 22: 1736-1747, 2011.*
21. *Von Minckwitz G et al. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 1025 – ASCO 2008).*
22. *Gianni L et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumour and safety analysis. J Clin Oncol, 25: 2007 (June 20 suppl. – ASCO 2007).*
23. *Baselga J et al. Efficacy of neoadjuvant trastuzumab in patients with inflammatory breast cancer: data from the NOAH (NeoAdjuvant Herceptin) Phase III trial. Eur J Cancer Supplements, Vol 5 No 4, Page 193 (ECCO 2007, Abstract: 2030).*
24. *Jones et al. Breast Cancer Res Treat. 2007;106(suppl 1):S5. Abstract 12.*

25. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD et al. Recommendation from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. Ann Oncol. 2007;18(12):1927-1934.
26. De-Maio E et al.: Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. BMC Cancer, 20 Mar 2007 vol 7, no. 1, p. 50.
27. Jones SE, Savin MA, Holmes FA et al. Phase III Study Comparing Doxorubicin plus Cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as Adjuvant Therapy for operable breast Cancer J Clin Oncol 24; 2006, 5381-5387.
28. Langley RE, CarmichelJ, Jones AI, et al.:Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy of metastatic breast cancer: United Kingdom Cancer research Institute. J Clin Oncol. 23: 8322-8330, 2005.
29. Von Minckwitz G. Zielinski C, et al. Capecitabine vs. capecitabine plus trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBD 26/BIG 3-05). J Clin Oncol. 26 (May 20 suppl): Abstract 1025, 2008.
30. Seidman AD: Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. Oncology 15 (Suppl 3): 11-14, 2001.
31. Bear HD, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjutant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 21: 4165-4174, 2003.
32. Dieras V et al. Randomized paralel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. J.Clin Oncol 22: 4958-4965,2004.
33. Von Minckwitz G et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: The GEPARTRIO pilot study. Ann Oncol 16: 56-63,2005.
34. Buzdar et al. J Clin Oncol 2005; 23: 3676-3685.
35. Kelly G. Response and cardiac toxicity of trastuzumab given in conjunction with weekly paclitaxel after doxorubicin plus cyclophopshamide. Clin Breast Cancer 2006 Aug 7 (3): 237-243.
36. Wardley MA et al. Randomized Phase II Trial of First-Line Trastuzumab Plus Docetaxel and Capecitabine Compared With Trastuzumab Plus Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2009 Dec 28.
37. Robert NJ, Eirmann W, Pienkowski T, et al: BCIRG 006: Docetaxel and trastuzumab-based regimens improve DFS and OS over AC-T in node positive and high risk node negative HER2 positive early breast cancer patients: Quality of life (QOL) at 36 months follow-up. J Clin Oncol (meeting Abstracts) 2007 25: 19647.
38. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. CONFIRM: a phase III, randomized, parallel-group trial comparing fulvestrant 250 mg vs fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. Program and abstracts of the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 9-13, 2009; San Antonio, Texas. Abstract 25.
39. Mauriac L, Piplej JE, Quaresma Albano J et al. Fulvestrant (Faslodex) versus anastrozol for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases combined resultes from two multicentric trials. Eur J Cancer 2003;39:1228-1233.
40. Johnson S, Piplej J, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer.JCO: J Clin Oncol 2009; 28:1-11.
41. Robertson J, Llombart-Cussac A, Rolski J. et al. Activity of fulvestrant 500 versus anastrozol 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: resultes from the FIRST study. J Clin Oncol 2009;27:4530-4535.
42. Henderson IC, Berry DA et al: Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients with Node-Positive Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 21:976-983,2003.
43. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE et al.: Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2011 Jan 20; 364 (3): 205-14.
44. Orlando L,Cardillo A,Rocca A et al. Prolonged clinical benefit with metronomic chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. Anticancer Drugs 2006,Sep;17(8): 961-7.
45. Jennifer J. Griggs, Mark R. Somerfield, Holly Anderson, N. Lynn Henry, Clifford A. Hudis, James L.: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on Adjuvant Ovarian Ablation in the Treatment of Premenopausal Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer. J Clin Oncol, 29; 3939-3942,2011.
46. www.esmo.org.
47. Cuzick J et al: Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet 369;1711-23, 2007.
48. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003 Apr 15;21(8):1431-9.
49. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplan in triple- negative breast cancer. J Clin Oncol 2010;28(7): 1145-53.
50. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporon S, et al. Significantly Longer Progression-Free Survival With nab-Paclitaxel Compared With Docetaxel As First-LineTherapy for Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 27:3611-3619.
51. Cortes J, O´Shaugghmessy J, Loesch D, et al., Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011 Mar 12;377(9769):914-23.
52. Heinemann V, Stemmler HJ, Wohlrab A et al: High efficacy of gemcitabine and cisplatin in patients with predominantly anthracycline - and taxane-pretreated metastatic breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2006; 57: 640-646.
53. Burch PA, Mailliard JA, Hillman DW et al. Phase II study of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic breast cancer: a North Central Cancer Treatment Group Trial. Am J Clin 2005; 28: 195-200.
54. Vassilomanolakis M, Koumakis G, Barbounis V et al. Vinorellbine and cisplatin in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines. Ann Oncol 2000; 11: 1155-1160.
55. Pertuzumab, trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastic breast cancer (CLEOPATRA) study:overall survival rusults from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Swain SM, Kim SB, Cortes J, et al. Lancet Oncol. 2013 May;14(6):461-71. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X. Epub 2013 Apr 18.
56. Addeo R, Sgambato A, Cennamo G, et al. Low-Dose Metronomic Oral Administration of Vinorelbine in the First-line Treatment of Elderly Patients With Metastatic Breast Cancer. Clinical Breast Cancer. Volume 10;Issue 4, 301-306.
57. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al: Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008; 100:805-814.
58. Francis, Prudence A et al.,Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2015-01-29, vol. 372, issue 5, s. 436-446. DOI: 10.1056/NEJMoa1412379.
59. Pedele P, Marino A, et al: Efficacy and safety of low-dose metronomic CT with capecitabine in heavily preatreated patiens with metastatic cancer.
60. Alba E, Chacon JI, Lluch A, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the

GEICAM/2006-03, multicenter study. Breast Cancer Res Treat. 2012; 136 (2):487-93.

61. *Von Minckwitz G, Martin M. Neoadjuvant treatments for triple-negative breast cancer (TNBC). Ann Oncol. 2012; 23 Suppl 6: vi 35-9.*
62. *National Cancer Institute (NCI). Paclitaxel with or without carboplatin and/or bevacizumab followed by doxorubicin and cyclophosphamide in treating patients with breast cancer that can be removed by surgery. CALGB Study 40603. Available from: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00861705?term=CALGB+40603&rank=1. Accessed on:12 December 2012.*
63. *GIANNI, Luca, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. The lancet oncology, 2012, 13.1: 25-32.*
64. *SCHNEEWEISS, A., et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Annals of oncology, 2013, 24.9: 2278-2284.*
65. *VON MINCKWITZ, Gunter, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. New England Journal of Medicine, 2017, 377.2: 122-131.*
66. *MARTIN, Miguel, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology, 2017, 18.12: 1688-1700.*
67. *VON MINCKWITZ, Gunter, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. New England Journal of Medicine, 2019, 380.7: 617-628.*
68. *ROBSON, Mark, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. New England Journal of Medicine, 2017, 377.6: 523-533.*
69. *LITTON, Jennifer K., et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. New England Journal of Medicine, 2018, 379.8: 753-763.*
70. *SCHMID, Peter, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. New England Journal of Medicine, 2018, 379.22: 2108-2121.*
71. *ANDRÉ, Fabrice, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor–positive advanced breast cancer. New England Journal of Medicine, 2019, 380.20: 1929-1940.*
72. *VAN RAMSHORST, Mette S., et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology, 2018, 19.12: 1630-1640.*
73. *TAN, Antoinette R., et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. The Lancet Oncology, 2020.*

13. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VULVY (C51)

Níže uvedená doporučení se týkají histologicky verifikovaného spinocelulárního karcinomu vulvy.

Lokalizované onemocnění (stádium I a II)

Základem je odpovídající chirurgický výkon (široká excize/hemivulvektomie/radikální vulvektomie ± provedení biopsie SLN u nádorů v největším rozměru < 4cm, unifokálních, se nesuspektními LN dle UZ vyšetření (ipsilaterální SLN biopsie u laterálních lézí; bilaterální SLN u lézí přesahujících střední linii) ev. v indikovaných případech (nádory v nějvětším rozměru ≥ 4 cm, multifokálních, s metastatickým postižením SLN či inguinálních LN dle zobrazovacího vyšetření nebo z biopsie SLN) ipsilaterální či bilaterální (v případě mediálně uložených nádorů = méně než 1 cm od střední linie / nebo oboustranného postižení inguinálních LN dle zobrazovacího vyšetření) inguino-femorální systematické lymfadenektomie.
Je-li anatomicky a funkčně možné, měl by bezpečnostní resekční okraj dosahovat >1 cm resp. při snaze dosáhnout patologického volného resekčního okraje alespoň 8 mm, by měl být makroskopický „chirurgický" resekční okraj cca 2cm.

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 resekabilního 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 následovaná chirurgickým výkonem,
- exenterační výkon.

Adjuvantní terapie viz níže.

Nejčastěji užívané režimy chemoterapie v rámci konkomitance:
cisplatina/fluorouracil (2A), fluorouracil/mitoC (2A) nebo cisplatina v monoterapii (2A).

Metastatické onemocnění (stádium IVB)

Neexistují standardní doporučení 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/vinorelbin (2A), cisplatina/paklitaxel (2A), karboplatina/paklitaxel (2B).
Monoterapie: cisplatina (2A), karboplatina (2A), paklitaxel (2B), erlotinib (2B).
Kombinovaná léčba nepřináší zásadní léčebný benefit.

Adjuvantní léčba

V adjuvantní léčbě je používána radioterapie, chemoradioterapie a chemoterapie.

Indikace radioterapie:

- postižení >1 lymfatické uzliny (včetně mikrometastázy), či pokud je přítomno extrakapsulární šíření, pozitivní resekční okraj.

Indikace chemoterapie v rámci konkomitance:

- postižení 2 a více lymfatických uzlin, přítomnost lymfangioinvaze, velikost primárního tumoru

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 reexcize, alternativně pooperační radioterapie).
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 (včetně nálezu mikrometastázy) indikována inguinofemorální lymfadenektomie s následnou radioterapií či chemoradioterapií nebo pouze radioterapie či chemoradioterapie.

Lokálně pokročilé onemocnění:

Pokud je po primární konkomitantní chemoradioterapii dosaženo kompletní remise (negativní biopsie spodiny tumoru), následuje pouze sledování.
Pokud je přítomno reziduum tumoru po konkomitanci, následuje v případě resekability operační výkon, v opačném případě je pokračováno v radioterapii, chemoradioterapii, chemoterapii či pouze BSC.

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 modality – radioterapie, chemoterapie, chemoradioterapie i BCS.

Doporučená schémata – konkomitantní chemoterapie

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	40	1.	à 1 týden

Literatura

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

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 s ev. adjuvantní radioterapií. Při lokalizaci v horní polovině pochvy je preferován abdominální přístup. U pacientek po hysterektomii je indikována proximální kolpektomie s volným resekčním okrajem 10mm doplněná o pánevní lymfadenektomii. Při lokalizaci v dolní polovině pochvy je indikována excize z vaginálního přístupu s bezpečným okrajem 10 mm doplněná o inguinofemorální lymfadenektomii.
Alternativou je samotná BRT (tumory do 2 cm, tloušťka do 5 mm, low-grade) nebo definitivní RT na celou pánev + BRT boost (tumory nad 2 cm, tloušťka nad 5 mm, high grade) +/- RT spádových uzlin.

14.2 Klinické stadium II

Chemoterapie není standardní součástí léčby.
Základem je radioterapie 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/m^2 + cDDP 75mg/m^2 à 3 týdny, 3 cykly) následovanou radikálním chirurgickým výkonem – není standard.

14.3 Klinické stadium III, IVA

Základem je radioterapie na oblast pánve a spádových uzlin.
Lze zvážit konkomitantní podání cisplatiny (40 mg/m2 weekly) k potenciaci efektu radioterapie. V selektovaných případech stadia IVA (píštěl) lze zvážit exenterační operační výkon.

14.4 Klinické stadium IVB

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

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

15. ZHOUBNÝ NOVOTVAR HRDLA DĚLOŽNÍHO (C53)

15.1 Chemoterapie jako součást primární léčby karcinomů

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). 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 dostupu a. mesenterica inferior) stagingová paraaortální lymfadenektomie, nebo extirpace bulky uzlin v paraaortální oblasti. U žen požadujících zachování fertility je volen individualizovaný management s rozsahem chirurgického výkonu na děložním hrdle dle velikosti nádoru a lokalizace nádoru. 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 IA1
- Konizace nebo prostá hysterektomie v případě LVSI negativity
- SLNB v případě LVSI
- EBRT na pánev + BRT (pokud pacientka není schopna operace).

Stádium IA2
- Radikální hysterektomie typ A (typ B) + SLNB
- EBRT na pánev + BRT (pokud pacientka není schopna operace).

Stadium IB1
- Radikální hysterektomie typ C1, nebo C2, SLNB, pánevní lymfadenektomie
- Primární chemoradioterapie EBRT+BRT+CHT (pokud operace není první volba).

Stadium IB2, IIA1
- Radikální hysterektomie typ C1, nebo C2, SLNB, pánevní lymfadenektomie
- Primární chemoradioterapie EBRT+BRT+CHT(pokud operace není první volba).

Stadium IB3, IIA2
- Primární chemoradioterapie EBRT+BRT+CHT (pokud operace není první volba).
- Radikální hysterektomie typ C2, SLNB, pánevní lymfadenektomie
- NAC + Radikální hysterektomie typ C1/2, SLNB, pánevní lymfadenektomie (viz. 15.1.2.)

Stadium IIB, IIIA, IIIB, IVA
- Primární chemoradioterapie (EBRT+BRT+CHT).

Stadium IVB
- Paliativní CHT +/- bevacizumab.

15.1.1 Konkomitantní chemoterapie k potenciaci kurativní radioterapie

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	40	1.	1× týdně

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

15.1.3 Paliativní chemoterapie při recidivě či diseminaci onemocnění

Lokoregionální recidiva onemocnění

Managment léčby lokoregionálních recidiv je závislý od předchozí léčby, kterou pacientka absolvovala s adjuvantním či kurativním záměrem. Pokud pacientka neabsolvovala RT, možno pacientce nabídnout samotnou RT nebo konkomitantní CHT/RT. U centrální recidivy v oblasti pánve by vždy měla být zvážena možnost chirurgické léčby (exenterace pánve v případě centrální recidivy nebo laterálně extendovaná resekce v případě laterální recidivy). V případě, že chirurgická exstirpace s dosažením kompletní resekce není možná, je indikována paliativní chemoterapie. U léčby recidiv chemoterapii ev. v kombinaci s bevacizumabem prodloužit DFI a u části žen dosáhnout SD či PR.

Metastatické onemocnění

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

Chemoterapeutické režimy vhodné pro I. linii paliativní léčby

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	50	1.	à 3 týdny
paklitaxel	135	1.	à 3 týdny
bevacizumab	15 mg/kg	1.	à 3 týdny
DDP (cisplatina)	50	1.	
topotekan	0,75	1.–3.	à 3–4 týdny
CBDCA (karboplatina)	AUC5	1.	à 3 týdny
paklitaxel	135	1.	à 3 týdny
DDP (cisplatina)	50	1.	à 3 týdny
paklitaxel	135–175	1.	
paklitaxel	175	1.	
topotekan	0,75	1.–3.	à 3 týdny
paklitaxel	175	1.	
topotekan	0,75	1.–3.	
bevacizumab	15 mg/kg	1.	à 3 týdny

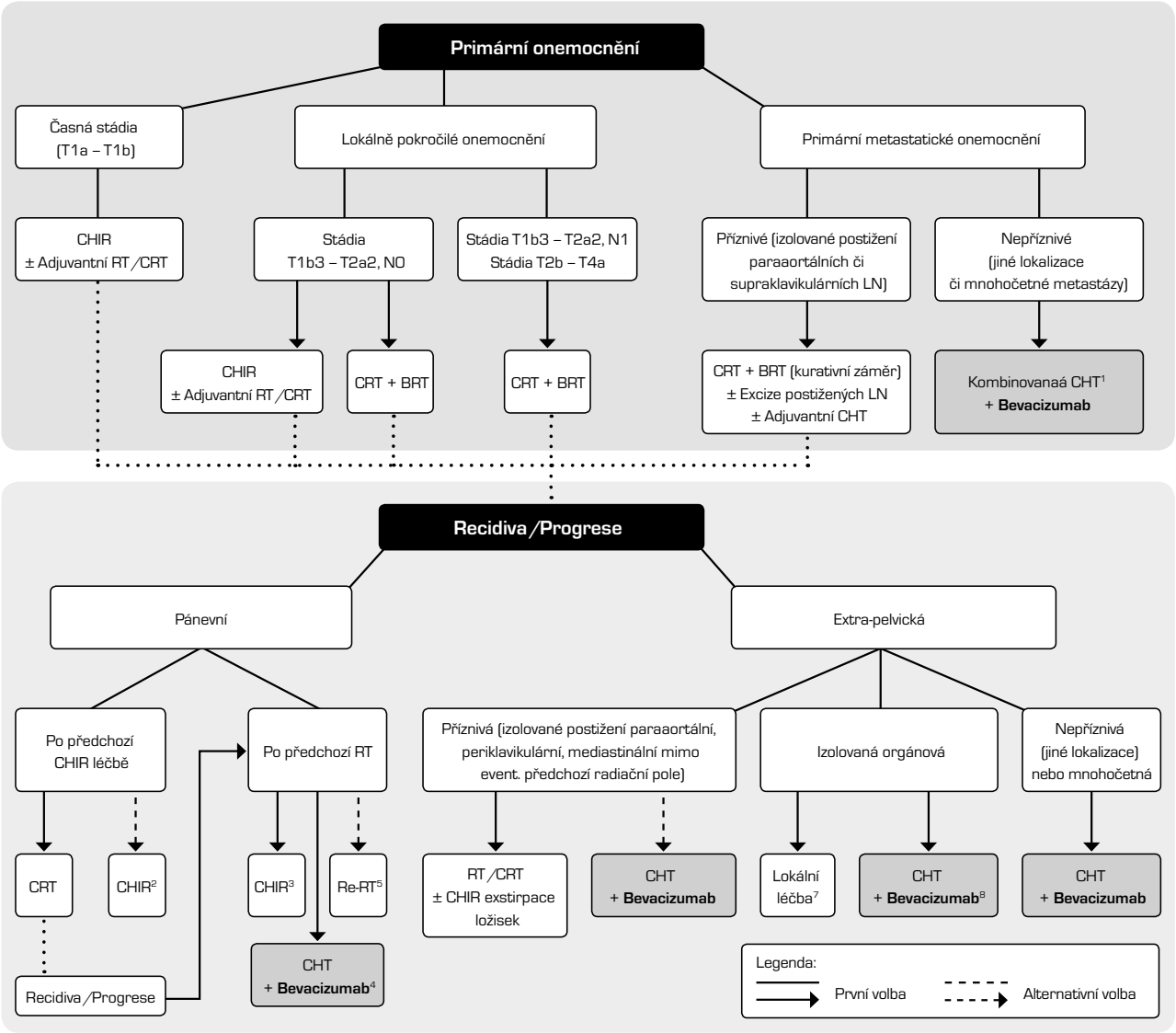
**Pokud je nutno přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je možno pokračovat v léčbě bevacizumabem, pokud je podávání bevacizumabu samotného dobře snášeno. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progrese či při netoleranci léčby bevacizumabem.*

V monoterapii I. linie lze použít: DDP, CBDCA, Ifosfamid, topotekan, paklitaxel.
Ve 2. linii léčby lze použít docetaxel, ifosfamid, epirubicin, topotekan, gemcitabin, 5-fluorouracil.

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. Laterálně extendovaná endopelvická resekce (LEER) u vybraných pacientek s invazí do pánevní stěny. **4.** Pokud celkový stav neumožňuje provedení exenterace, ale je možné podat dublet chemoterapie v kombinaci s biologickou léčbou. **5.** Re-iradiace u vybraných pacientek, jejichž celkový stav neumožňuje provedení exenterace. **6.** Pokud není možné využít radioterapie. **7.** Dle orgánového postižení (CHIR resekce, radiofrekvenční ablace, intervenční BRT, stereotaktická RT). **8.** Pokud není možné využít lokální léčbu.

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

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

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

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

15.2 Chemoterapie jako součást primární léčby sarkomů

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

Kombinovaná chemoterapie	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
doxorubicin	50	1.	
ifosfamid	5 g/m²	24 hod. i.v. inf.	à 3–4 týdny
mesna		kontinuálně	
gemcitabin	675-900	1.8	
docetaxel	75	1.	á 3 týdny
Monoterapie			
doxorubicin	60–70	1.	à 3 týdny

Režimy ve 2. linii léčby docetaxel + gemcitabin, epirubicin, docetaxel.
Ifosfamid se používá v různých dávkových a časových schématech.

Literatura:

1. *Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. Radiother Oncol 2006;78:67-77.*
2. *Viswanathan AN, Erickson BA. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: a survey of the American Brachytherapy Society. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:104-109.*
3. *del Carmen MG, McIntyre JF, Goodman A. The role of intraoperative radiation therapy (IORT) in the treatment of locally advanced gynecologic malignancies. Oncologist 2000;5:18-25.*
4. *Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2009 0: JCO.2009.21.8909.*
5. *Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2004;22:3113-3119.*
6. *Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. Gynecol Oncol 2007;105:299-303.*
7. *Long HJ, 3rd, Bundy BN, Grendys EC, Jr., et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2005;23:4626-4633.*
8. *Tewari KS, Sill M, Long HJ, et al. Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: A phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group [abstract]. J Clin Oncol 2013;31: Abstract 3.*
9. *Brewer CA, Blessing JA, Nagourney RA, et al. Cisplatin plus gemcitabine in previously treated squamous cell carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 2006;100:385-388.*
10. *Tewari KS1, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014 Feb 20;370(8):734-43.*
11. *Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. A randomized, phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0505) [abstract]. J Clin Oncol 2012;30(Suppl 15):Abstract 5006.*
12. *Weiss GR, Green S, Hannigan EV, et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. Gynecol Oncol 1990;39:332-336.*
13. *Kudelka AP, Winn R, Edwards CL, et al. An update of a phase II study of paclitaxel in advanced or recurrent squamous cell cancer of the cervix. Anticancer Drugs 1997;8:657-66.*
14. *Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindegaard JC, Mahantshetty U, Mathevet P,McCluggage WG, McCormack M, Naik R, Nout R, Pignata S,Ponce J, Querleu D,Raspagliesi F, Rodolakis A, Tamussino K, Wimberger P, Raspollini MR. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2018 May;28(4):641-655.*
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)

Adenokarcinom děložního těla

- Základní léčebnou metodou je chirurgická léčba.
- Standardním chirurgickým výkonem je extrafasciální hysterektomie s bilaterální adnexektomií. Je preferován laparoskopický 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. Fertilitu zachovávající léčba může probíhat pouze v onkologynekologických centrech.
- U serózního histotypu, karcinosarkomu a nediferencovaného karcinomu je doporučena stagingová infrakolická omentektomie.
- Biopsie sentinelových uzlin může být zvážena u low risk a intermediate risk karcinomů. Systematická pánevní a paraaortální lymfadenektomie není u této skupiny nádorů nutná.
- U *high intermediate* risk a *high risk* nádorů by měla být zvážena systematická pánevní a paraaortální lymfadenektomie, 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.
- 1. volbou chemoterapie v adjuvantní léčbě je kombinace CBDCA/PTX, alternativní režimy cDDP/doxorubicin, CBDCA/docetaxel, event. monoterapie CBDCA.

16.1 Adjuvantní léčba

Pokud je dostupné testování somatických prediktivních markerů zahrnující imunohistochemické vyšetření p53, MSH-6, PMS-2 a mutační analýzu POLE (ε-polymerázy), pak by měly být tyto výsledky zohledněny.

Dle společného doporučení ČOS, onkogynekologické sekce ČGPS, SROBF a SČP ČLS JEP (Dundr et al., Cesk Patol 2021; 57(3): 181–187) je doporučeno: Testování p53 u všech rizikových skupin. V případě aberantního typu exprese p53/mutace TP53 však musí být provedeno kompletní molekulární testování k vyloučení toho, že mutace TP53 je 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 (**POLE mut**)
2) mismatch repair (MMR) deficientní (mikrosatelitově instabilní) (**MMRd**)

3) s nespecifickým molekulárním profilem (**NSMP**)
4) P53 mutovaný (**p53 abn**)

Nádory stádia I a II s hypermutovanou ε-polymerázou (POLE-ultramutované) lze klasifikovat jako low risk a jakákoliv adjuvantní terapie může být opuštěna vzhledem k výborné prognóze onemocnění.
Nádory stádia I a II s aberantní expresí p53 (P53 mutované) při přítomnosti jakékoliv myometriální invaze naopak představují *high risk* nádory a měla by u nich být zvážena CHT + EBRT ± BRT.

Riziková skupina	Molekulární klasifikace neznáma	Molekulární klasifikace známa
Low risk LR bez adjuvantní terapie	**Stádium IA** endometroidní + G1-G2 + LVSI negativní nebo fokální terapie	**Stádium I-II POLE mut,** RO operační výkon **Stádium IA MMRd/NSMP** endometroidní + G1-G2 + LVSI negativní nebo fokální

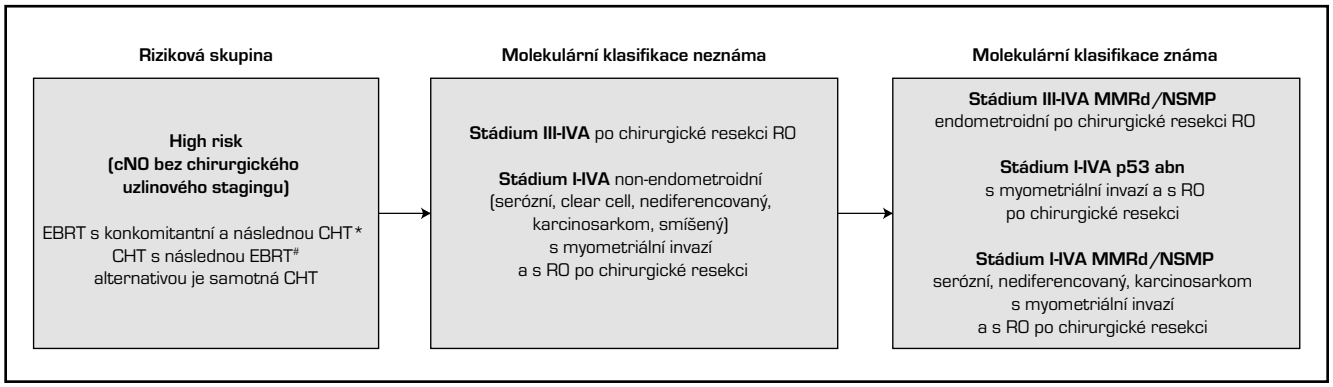
Pro pacientky s *low risk* endometriálním karcinomem není doporučena žádná adjuvantní léčba
Když je známá molekulární klasifikace může být i u pacientek stádií I-II s prokázanou mutací POLEzváženo vynechání adjuvantní terapie (z titulu POLE-mut) jsou low risk).

Riziková skupina	Molekulární klasifikace neznáma	Molekulární klasifikace známa
Intermediate risk adjuvantní BRT (u pacientek mladších 60 let lze zvážit ponechání bez adjuvance)	**Stádium IB** endometroidní + G1-G2 + LVSI negativní nebo fokální **Stádium IA** endometroidní + G3 + LVSI negativní nebo fokální **Stádium IA** non-endometroidní (serózní, clear cell, nediferencovaný, karcinosarkom, smíšený) bez myometriální invaze	**Stádium IB MMRd/NSMP** endometroidní + G1-G2 + LVSI negativní nebo fokální **Stádium IA MMRd/NSMP** endometroidní ca + G3 + LVSI negativní nebo fokální **Stádium IA p53 abn** a/nebo non-endometroidní bez myometriální invaze

U p53 abn-karcinomy lokalizované na polyp bez myometriální invaze (stadium IA bez myometriální invaze) není obecně adjuvantní terapie doporučována (za podmínky kompletního stagingu).

Riziková skupina	Molekulární klasifikace neznáma	Molekulární klasifikace známa
High intermediate risk **(pN0 po chirurgickém** **uzlinovém stagingu)** BRT EBRT zvážit pro stádia II a/nebo podstatnou LVSI CHT zvážit zejména při G3 a/nebo podstatné LVSI	**Stádium I** endometroidní + postatná LVSI (bez ohledu na grade a hloubku invaze) **Stádium IB** endometroidní G3 (bez ohledu na LVSI) **Stádium II** endometroidní	**Stádium I MMRd/NSMP** endometroidní + podstatná LVSI (bez ohledu na grade a hloubku invaze) **Stádium IB MMRd/NSMP** endometroidní G3 (bez ohledu na LVSI) **Stádium II MMRd/NSMP** endometroidní

Riziková skupina	Molekulární klasifikace neznáma	Molekulární klasifikace známa
High intermediate risk **(cN0 bez chirurgického** **uzlinového stagingu)** EBRT (zejména u podstatné LVSI a/nebo stádia III) následná CHT (po EBRT) má být zvážena zejména při G3 a/nebo podstatné LVSI samotná BRT může být zvážená pro tumory G3 + LVSI negat. a pro stádia II endometroidní G1	**Stádium I** endometroidní + postatná LVSI (bez ohledu na grade a hloubku invaze) **Stádium IB** endometroidní G3 (bez ohledu na LVSI) **Stádium II** endometroidní	**Stádium I MMRd/NSMP** endometroidní + podstatná LVSI (bez ohledu na grade a hloubku invaze) **Stádium IB MMRd/NSMP** endometroidní G3 (bez ohledu na LVSI) **Stádium II MMRd/NSMP** endometroidní



Pro pacientky s endometriálním karcinomem stadia III-IVA a s patogenní POLE mutací nejsou aktuálně k dispozici data, která by podporovala vynechání adjuvantní terapie.
Karcinosarkomy jsou epiteliální nádory a mají tedy být léčeny jako high risk karcinomy (nikoliv jako sarkomy).
Brachyterapie jako součást léčby u high risk nádorů může být zvážena při podstatné LVSI, při stromální invazi do děložního hrdla a/nebo ve stadium IIIB-IIIC.
Benefit přidání chemoterapie k zevní radioterapii není jasný u stádií I-II clear cell karcinomu.

**ve studii PORTEC3 byly užity dva cykly komkomitantní chemoterapie (cDDP) v průběhu EBRT následované 4 cykly kombinace CBDCA/paklitaxel. Byl prokázán 5% nárůst v 5 letém přežití ve srovnáná 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. Sourhnná anaýza studií NSGO-EORTC a MANGO-ILIADE, v nichž bylo užito sekvenční radio a chemoterapie (v obou kombinacích) uvádí signifikantní prodloužení času do recidivy onemocnění ve srvonání se samotnou radioterapií.

Standardem pooperační léčby je 3-6 cyklů chemoterapie CBDCA/paklitaxel v třítýdenním intervalu. Výsledky této dvoukombinace 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
**Tento režim zvážit v případě kontraindikace /intoleranci paklitaxelu*			
cisplatina	50	1.	
doxorubicin	60	1.	à 24–28 dnů, 3–6 cyklů
cisplatina	50	1.	à 3 týdny
doxorubicin	45	1.	à 3 týdny
paklitaxel	160	1.	à 3 týdny

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

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

16.2 Pokročilé a metastatické onemocnění (klinicky patrná stádia III a IV)

A. Operace je doporučená v případě možnosti dosáhnout optimální cytoredukce (žádná reziduální nemoc) při akceptovatelné morbiditě a kvalitě života. V selektivních případech je vhodné provedení paliativních operací ke zmírnění specifických symptomů.

B. Pokud není chirurgický výkon možný, lze podat systémovou léčbu jako léčbu primární.

C. Při dobré odpovědi na primárně podanou systémovou léčbu lze zvážit odložený chirurgický debulking.

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

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

16.3 Recidivující onemocnění

Pánevní exenterace může být zvážená u pacientek s lokálně pokročilými tumory a při izolovaných centrálních recidivách po RT, u kterých lze očekávat dosažení čistých resekčních okrajů.Kompletní resekce vzdálených oligometastáz a relapsu v pelvických či retroperitoneálních lymfatických uzlinách může být zvažována v případě, že je to technicky možné v závislosti na lokalizaci.
U hůře diferencovaných, rychle progredujících, symptomatických nebo velkoobjemových onemocnění je modalitou první volby chemoterapie. U dobře diferencovaných nádorů s delším bezpříznakovým obdobím a pozitivními steroidními receptory (zejména progesteronovými receptory) je metodou volby lépe tolerovaná a stejně účinná hormonoterapie. Režimy chemoterapie I. linie léčby recidivujícího onemocnění jsou uvedeny níže.
Neexistuje standard II. linie léčby. Určitá skupina pacientek, které dosáhly kompletní odpověď na chemoterapii a relabují až po několika měsících od ukončení léčby, by mohla mít benefit z opakovaného přeléčení kombinovaným režimem platinovým derivátem v kombinaci s taxanem. Pacientky, které relabují časně po iniciální terapii, mají omezené možnosti léčby. Na rozhodování o další terapii mají vliv PS, historie předchozí RT na oblast pánve a rozsah diseminace onemocnění. Vhodné je včasné zahájení symptomatické a podpůrné terapie a účast v klinických studiích.

16.3.1 Cílená léčba recidivujícího onemocnění

Dostarlimab
V případě onemocnění progredujícího na standardní léčbě obsahující platinu je možné podání dostarlimabu v monoterapii, a to u pacientek s dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H musí být stanoveno pomocí validované testovací metody, jako je IHC, PCR nebo NGS).

Terapeutická indikace Dostarlimabu :
monoterapie k léčbě dospělých pacientek s rekurentním 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.

cytostatikum	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
dostarlimab	500	1.	à 3 týdny 4 cykly
poté 1 000 mg každých 6 týdnů ve všech následujících cyklech až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.			

Pembrolizumab

V případě onemocnění progredujícího na standardní léčbě lze u nádorů s mikrosatelitární instabilitou (defekt genů pro mismatch repair) zvážit také terapii pembrolizumabem.

Kombinace pembrolizumabu s lenvatinibem je indikována k léčbě pacientek s pokročilým nebo recidivujícím karcinomem endometria s progresí onemocnění při léčbě nebo po předchozí léčbě chemoterapií obsahující platinu, který není MSI-H nebo dMMR.

Uvedená cílená léčba není dosud hrazena z veřejného zdravotního pojištění.

Kombinovaná chemoterapie

cytostatikum	dávka (mg/m²)	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.

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

**Do kumulativní dávky antracyklinů.*

16.3.2 Hormonoterapie jako součást léčby

Chemoterapii podáváme u hůře diferencovaných, rychle progredujících, symptomatických nebo velkoobjemových onemocnění. Pokud se jedná o dobře diferencovaný nádor s delším bezpříznakovým obdobím a pozitivními steroidními receptory (zejména progesteronovými receptory) je metodou volby lépe tolerována a stejně účinná hormonoterapie. V rámci hormonoterapie lze použít gestageny (megestrol acetát v dávce 160 mg/denně nebo medroxyprogesteron acetát v dávce 200 mg/denně) nebo tamoxifen a výjimečně inhibitory aromatáz (letrozol, anastrozol, exemestan).

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

U pacientek po primární chirurgické léčbě je hlavním dispenzárním pracovištěm onkogynekologické centrum. U pacientek léčených primární (chemo)radioterapií je hlavním dispenzárním pracovištěm oddělení radiační onkologie.

Karcinom endometria – po radikální chirurgické léčbě (minimálně hysterektomie)

1. a 2. rok po operaci – možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem
- à 3–6 měsíců (gynekologické vyšetření)

3. až 5. rok po operaci – možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem
- à 6–12 měsíců (gynekologické vyšetření)

16.4 Systémová léčba sarkomů

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 léba. Standardním chirurgickým výkonem je en bloc hysterektomie 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 doporučené. U recidiv onemocnění je vhodné zvážit chirurgické resekce i opakovaně.

Leiomyosarkom těla děložního
Tyto sarkomy představují nejčastější sarkomy dělohy.

Pozn. – ifosfamid je u leiomyosarkomů neúčinný.

cytostatikum	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
gemcitabin, docetaxel			
gemcitabin	900 mg/m²	1, 8	
docetaxel	100 mg/m²	8	à 21 d
preferovaný režim			
doxorubicin, dakarbazin			
doxorubicin	60 mg/m²	1	
dakarbazin	750 mg/m²	1	à 21 d
doxorubicin nejúčinější režim v monoterapii	75 mg/m²	1	à 21d
gemicitabine	1000 mg/m²	1, 8, 15	à 28 d
Další možnosti terapie			
pazopanib	800 mg	p.o.	kontinuálně
trabectedin	1,5 mg/m²	1	à 21 d
inhibitory aromatázy			

Endometriální stromální sarkomy
Low grade ESS, minimální benefit chemoterapie (ke zvážení až ve vyšších liniích léčby), základní systémovou léčbou je hormonoterapie (medroxy progesteron acetát 200mg/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 SR pozitivních nádorů (viz léčba low grade ESS) nebo chemoterapie
Stádium II-III – lze zvážit chemoterapii a/nebo radioterapii
Stádium IVA – chemoterapie a/nebo radioterapie
Stádium IVB – chemoterapie +/- paliativní radioterapie

Chemoterapie pro endometriální stromální sarkomy je obdobná jako pro leiomyosarkomy:
Kombinované režimy: doxorubicin/ifosfamid, gemcitabin/docetaxel
Monoterapie: doxorubicin, ifosfamid

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

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

Adenosarkom, 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.

Leiomyosarkom, high-grade endometriální stromální sarkom, nediferencovaný sarkom, adenosarkom (podle typu maligní mezenchymální komponenty)
1. a 2. rok po operaci
• à 3–4 měsíce (gynekologické vyšetření)
• CT hrudníku, břicha a pánve à 6–12 měsíců
3. až 5. rok po operaci – možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem
• à 6–12 měsíců (gynekologické vyšetření)

Low-grade endometriální stromální sarkom a adenosarkom (podle typu maligní mezenchymální komponenty)
1. až 2. rok po operaci
• à 3–4 měsíce (gynekologické vyšetření)
• superkonziliární onkogynekologické UZ vyšetření à 6 měsíců
3. až 5. rok po operaci – možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem
• à 6–12 měsíců (gynekologické vyšetření)
• superkonziliární onkogynekologické UZ vyšetření à 12 měsíců
6. až 10. rok po operaci – možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem
• à 12 měsíců (gynekologické vyšetření + UZ vyšetření pánve)

Literatura:
1. *Klopp A, Smith BD, Alektiar K, et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an american society for radiation oncology evidence-based guideline. Pract Radiat Oncol. 2014;4:137-144*
2. *Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. The role of adjuvant chemotherapy in invasive, high-grade, uterine-confined disease is the subject of current studies. al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. Eur J Cancer 2010;46:2422-2431.*
3. *Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study [abstract]. Gynecol Oncol 2012;125:771.*
4. *Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2009;112:543-552.*
5. *The cisplatin/doxorubicin/paclitaxel regimen is not widely used because of concerns about toxicity.*
6. *Docetaxel may be considered for patients in whom paclitaxel is contraindicated.*

7. *Homesley HD, Filiaci V, Markman M, et al. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007;25:526-531.*
8. *Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. Radiother Oncol. 2015, Dec;117(3):559-81.*
9. *Oaknin A. et al, Clinical Activity and Safety of the Anti–Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair–Deficient Endometrial*
10. *Cancer, JAMA Oncol. 2020;6(11):1766-1772. doi:10.1001/jamaoncol.2020.4515*
11. *Dundr et al., Cesk Patol 2021; 57(3): 181–187.*
12. *Concin N, Planchamp F, Abu-Rustum NR, Ataseven B, Cibula D, Fagotti A, Fotopoulou C, Knapp P, Marth C, Morice P, Querleu D, Sehouli J, Stepanyan A, Taskiran C, Vergote I, Wimberger P, Zapardiel I, Persson J. 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. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34795020.*

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

17.1 Epiteliální

17.1.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

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 (event. i somatických) mutací genů BRCA1 a BRCA2. Seznam pracovišť klinické genetiky je dostupný na webu Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP (www.slg.cz).

Chirurgický staging a chirurgická léčba by měla být prováděna s cílem maximální cytoredukce nádorových hmot. Přítomnost nádorového rezidua po chirurgické léčbě je nejvýznamnějším negativním prognostickým faktorem.

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

17.1.1.1 Stádium IA low grade

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

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)

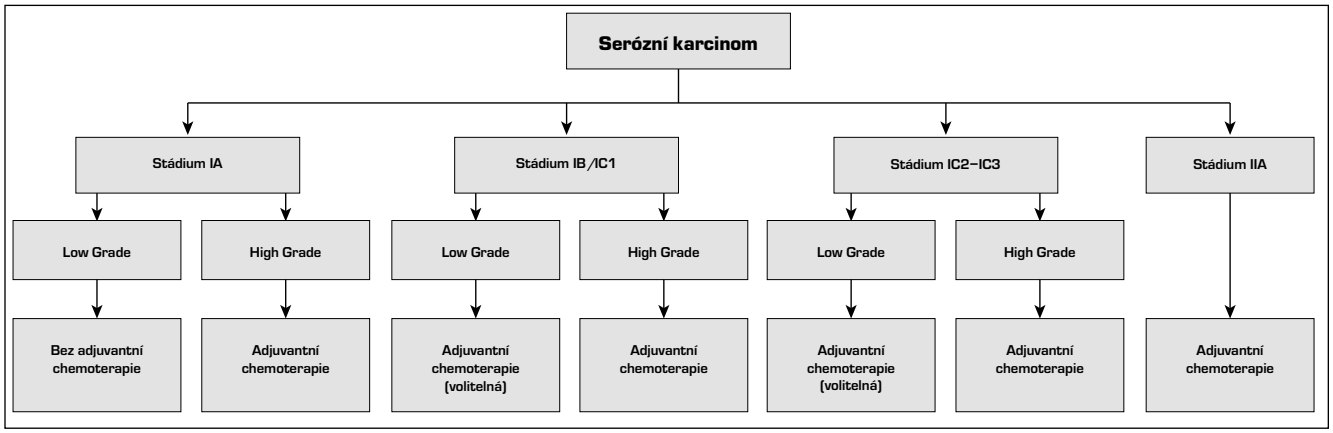
paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

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

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

Paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy), 6–9 cyklů. Ve stádiu IV nebo ve stádiu III s pooperačním reziduem nádoru větším než 1cm3 je indikováno doplnění kombinace o bevacizumab od 1. nebo 2. pooperačního cyklu (zahájení aplikace nejdříve 4 týdny po operaci), aplikace bevacizumabu po celkovou dobu 12 měsíců nebo do progrese onemocnění či neakceptovatelné toxicity. U III. stadia lze použít IP chemoterapii v případě rezidua menšího než 1 cm (intraperitoneální chemoterapie není vhodná u pacientek s operačními výkony na střevě v rámci primární cytoredukční operace). Tato léčba by měla být prováděna na pracovištích, která mají s tímto přístupem zkušenosti.

Tabulka č. 1



Doporučená schémata

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
paklitaxel	175	1.	
+ CBDCA (karboplatina)	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
paklitaxel weekly	80	1., 8., 15.	à 1 týden
CBDCA	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	1.	
cisplatina	75	1.	à 3 týdny
docetaxel	60–75	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
ICON 7			
paklitaxel	175	1.	
CBDCA	AUC 5–6	1.	
bevacizumab	7,5 mg/kg	1.	à 3 týdny
Chemoterapie 6 cyklů, bevacizumab se zahajuje s 1 nebo 2 cyklem chemoterapie tak, aby byl zachován odstup minimálně 4 týdny od operace – délka aplikace 12 měsíců.			
Bevacizumab v dávce 7,5 mg/kg má v ČR úhradu v první linii léčby u pacientek ve stadiu IV nebo ve stadiu III s pooperačním reziduem nádoru alespoň 1cm³.			
Intraperitoneální chemoterapie			
paklitaxel	135	1. i.v. infuze	ve 24 hod./3 hod.
cisplatina	75–100	2. i. p.	
paklitaxel	60	8. i. p.	à 3 týdny
Chemoterapie 6 cyklů			
U pacientek starších 65 let nebo ve špatném celkovém stavu či s četnými a závažnými interkurencemi, lze zvážit monoterapii platinovým derivátem nebo kombinovaný weekly režim.			
paklitaxel	60	1.	à 1 týden
CBDCA	AUC 2	1.	à 1 týden
Délka aplikace 18. týdnů			
P			
cisplatina	75–100	1.	à 3 týdny
CBDCA			
karboplatina	AUC 5–6	1.	à 3 týdny

17.1.2 Chemoterapie jako součást sekundární léčby

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

Zpravidla pacientky, u nichž je recidiva nebo progrese onemocnění diagnostikována v kratším časovém odstupu od předchozí linie s platinovým derivátem, nejčastěji v intervalu kratším než 6 měsíců, nebo pacientky progredující na léčbě platinovým derivátem. Ve II. a dalších linií lze doporučit léčbu monoterapií nebo kombinaci s bevacizumabem. Chirurgický vstup má pouze paliativní záměr – např. ileózní stav, atd. V této skupině pacientek lze předpokládat přibližně stejnou pravděpodobnost odpovědi na chemoterapii u všech používaných agens. Není doporučovaná monochemoterapie

s platinovým derivátem. U indikovaných pacientek lze očekávat největší benefit při kombinaci s bevacizumabem. Bevacizumab lze kombinovat s paklitaxelem, topotekanem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem, nejvhodnější je kombinace s paklitaxelem. Bevacizumab je v této indikaci hrazen pacientkám, které nebyly léčeny více než dvěma předchozími liniemi chemoterapie.

Doporučený režim pro pacientky nepředléčené bevacizumabem

	dávka (mg/m²)	**den aplikace**	**opakování cyklu**
paklitaxel	týdně 80	1., 8., 15., 22.	à 4 týdny
bevacizumab	10 mg/kg	1.,15.	à 4 týdny
topotekan	4	1., 8., 15.	à 4 týdny
*bevacizumab	10 mg/kg	1.,15.	à 4 týdny
topotekan	1,25	1.–5.	à 3 týdny
*bevacizumab	15 mg/kg	1.	à 3 týdny
pegylovaný lipozomální doxorubicin	40	1.	à 4 týdny
*bevacizumab	10 mg/kg	1.,15.	à 4 týdny

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2022 rozhodnuto.

Doporučené režimy u pacientek předléčených bevacizumabem, nebo režimy vyšších linií

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

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

Zpravidla pacientky, u nichž je diagnostikována recidiva/progrese onemocnění po době delší než 6 měsíců od ukončení předchozí linie chemoterapie s platinovým derivátem. Sekundární debulking je doporučovaný při relapsu onemocnění minimálně po 6 měsících od primární léčby (1. recidiva onemocnění), preferovaným postupem je však provedení debulkingu v případě progrese po 12 a více měsících. 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 prospektivnich randomizovaných studií fáze III kombinace CBDCA + pegylovaný liposomalní 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.

Navrhovaná schémata pro relaps onemocnění

	dávka (mg/m²)	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 progrese onemocnění.			
** V této indikaci nemá dosud bevacizumab v ČR úhradu.*			
Režimy pro monoterapii			
topotekan	1,5	1.–5.	à 3 týdny
etoposid p.o.	25–50	1.–14.	à 3 týdny
gemcitabin	750–1000	1., 8., 15.	à 4 týdny
CBDCA	5–6 AUC	1.	à 3 týdny
cisplatina	75	1.	à 3 týdny
pegylovaný lipozomální doxorubicin (Caelyx)	50	1.	à 4 týdny
docetaxel	75–100	1.	à 3 týdny
paklitaxel weekly	80	1.	à 1 týden

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

17.1.3 Terapie inhibitory PARP

17.1.3.1 Maintenance terapie olaparibem

Každá pacientka s epiteliálním ovariálním karcinomem bez ohledu na věk, histotyp a rodinnou anamnézu je indikována k vyšetření germinálních (gBRCA), případně somatických (sBRCA) mutací genů BRCA1 a BRCA2.
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 týdnu po podání poslední série chemoterapie s platinovým derivátem.

	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
Lynparza cps.	400		2× denně kontinuálně do progrese
Lynparza tbl.	300		2× denně kontinuálně do progrese

Tablety jsou v této indikaci hrazeny pouze v síle 150 mg (změna dočasné úhrady od 1.12.2021).

– k udržovací léčbě u nově diagnostikovaných pacientek s pokročilým karcinomem vaječníku, tuby a primárním peritoneálním tumorem, které po chemoterapii na bázi platiny dosáhly odpověď charakteru PR nebo CR . V registrační studii (SOLO1) byly pacientky léčeny tabletami olaparibu v dávce 300 mg 2× denně.

	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
Lynparza tbl.	300		2× denně max. 2 roky nebo kontinuálně do progrese 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 odpověď (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 inhibitorem PARP [úroveň důkazu I, A]. Nemocné s pozitivitou HRD a objektivní odpovědí na prvoliniovou chemoterapii na bázi platiny s bevacizumabem nebo bez něj by měly podstoupit udržovací léčbu inhibitorem PARP, a to buď olaparibem v kombinaci s bevacizumabem (pokud byl podáván zároveň s chemoterapií v 1. linii) nebo niraparibem v monoterapii.
Pozn.: 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 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 nepředléčéné bevacizumabem ve výkonnostním stavu PS 0-1. Udržovací terapie by měla být zahájena do 12 týdnů od poslední aplikace chemoterapie. Terapie je hrazena do progrese 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 progrese

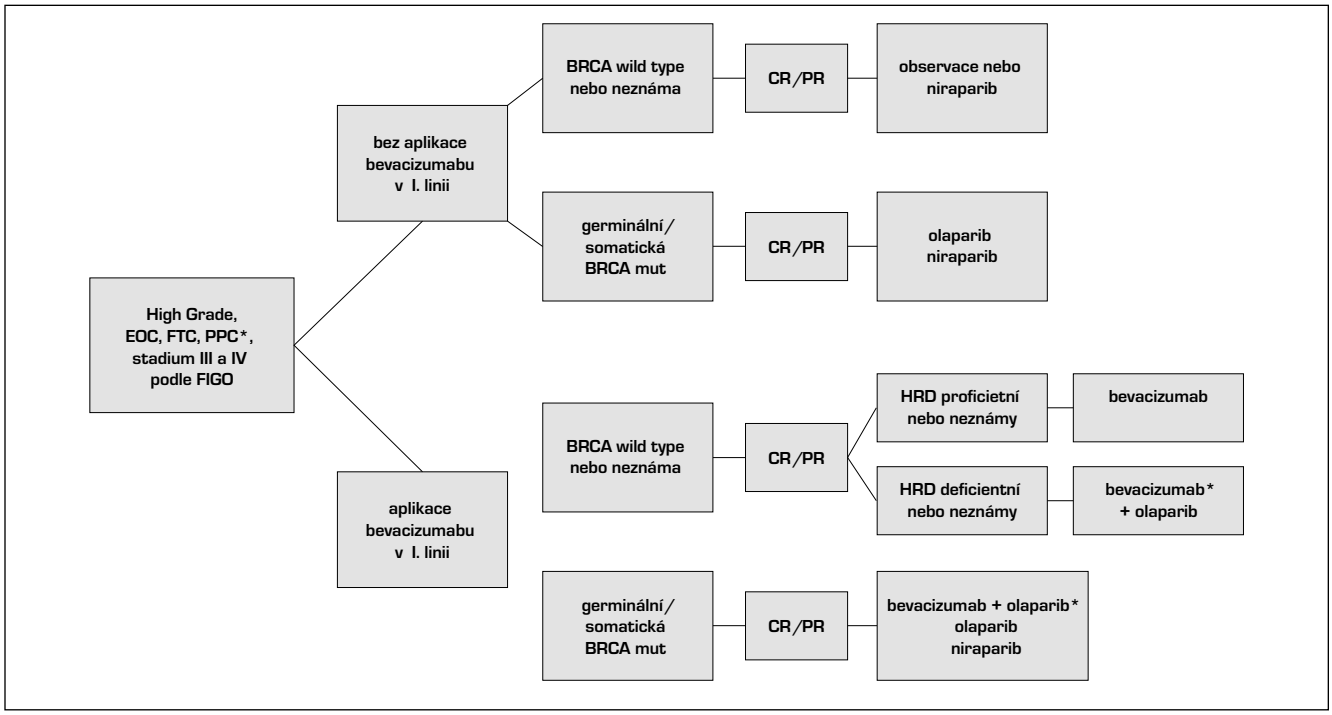
– jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých pacientek s rekurentním na léčbu platinou senzitivním high-grade serózním epiteliálním karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině.

	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 do progrese

**** 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 17.1.2022 hrazeny z veřejného pojištění***

**EOC—epithelial ovarian cancer, FTC – fallopian tube cancer, PPC – primary peritoneal cancer*

17.2 Ostatní epiteliální ovariální ZN

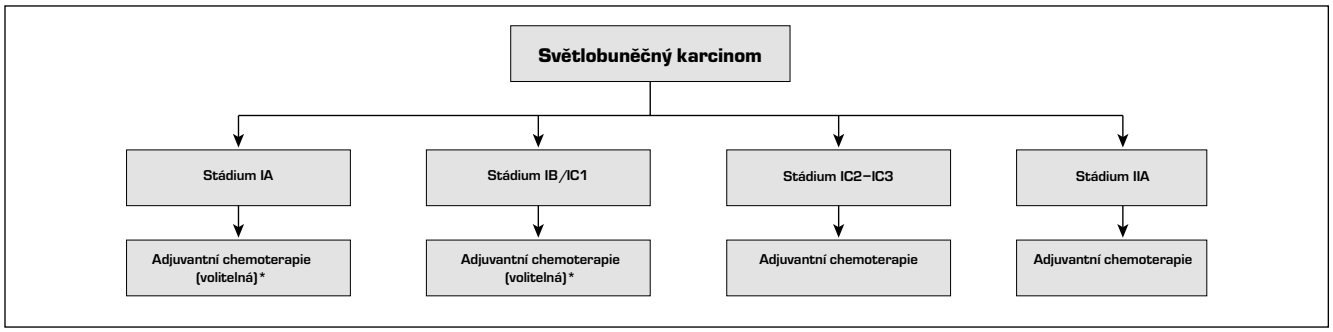
17.2.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

Po chirurgické léčbě neepiteliálních ovariálních ZN nutno považovat primární chemoterapii za kurativní. Následující doporučení odpovídajíj konsenzuálním guidelines ESMO-ESGO.

17.2.1.1 Clear cell karcinomy ovaria

Po kompletním chirurgickém stagingu či radikální operaci je další terapie shodná s high grade epiteliálními karcinomy ovaria.

Tabulka č. 2



**ke zvážení pouze u pacientek s kompletním chirurgickým stagingem*

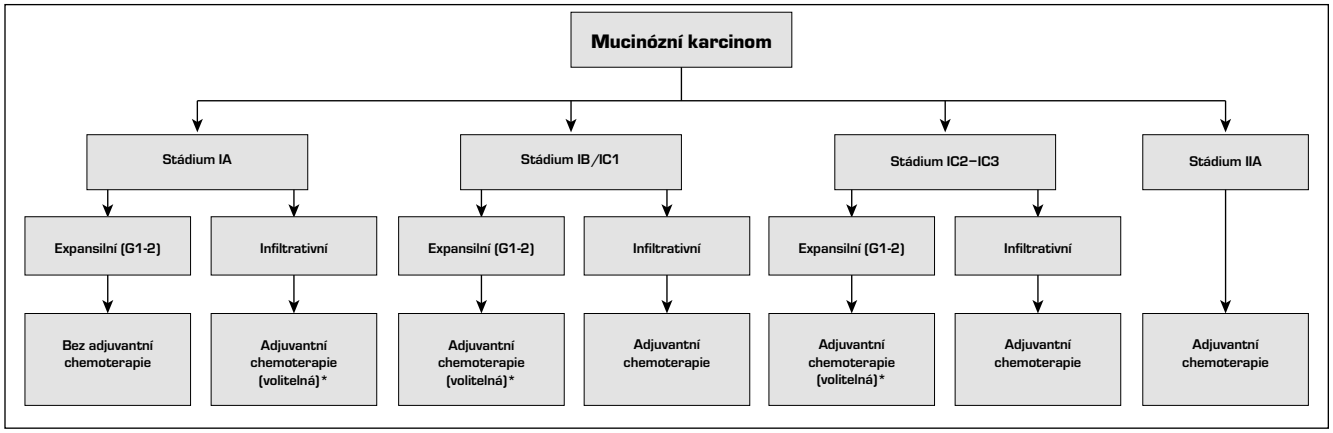
17.2.1.2 Karcinosarkom (Maligní smíšený Mulleriánský tumor)

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 této histologie jde kromě chemoterapie platinový derivát / taxan zvážit i chemoterapii režimem FOLFOX nebo XELOX.

Tabulka č. 3

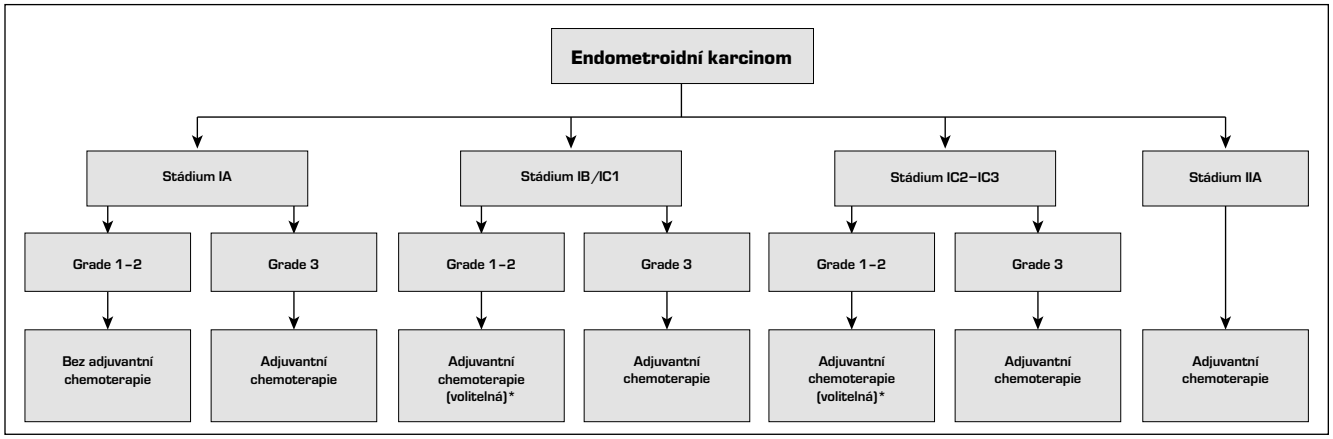


**ke zvážení pouze u pacientek s kompletním chirurgickým stagingem*

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.

Tabulka č. 4



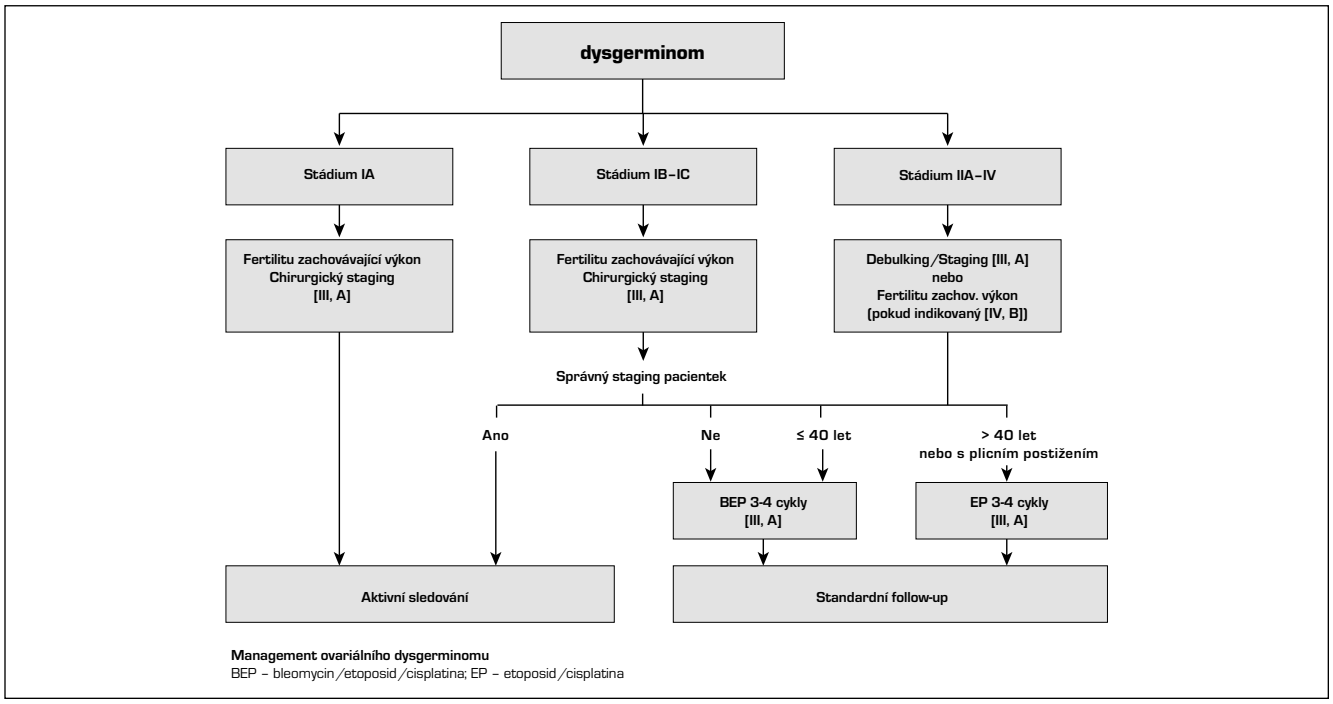
**ke zvážení pouze u pacientek s kompletním chirurgickým stagingem*

17.3. Neepiteliální ovariální ZN

17.3.1.1 Germinální ZN

Management terapie dysgerminomu

Tabulka č. 5

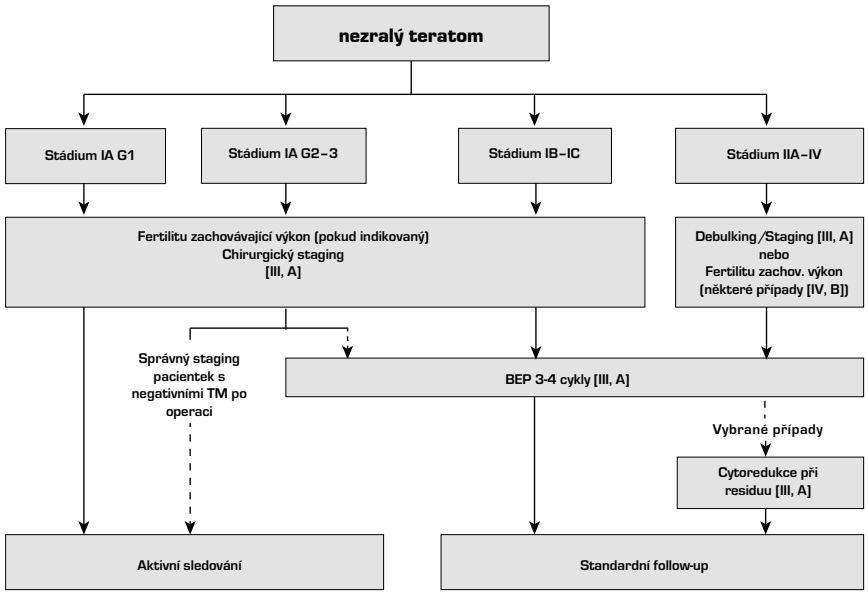


Management ovariálního dysgerminomu
BEP – bleomycin/etoposid/cisplatina; EP – etoposid/cisplatina

Aktivní sledování viz tab. č. 11

Management terapie nezralého teratomu

Tabulka č. 6



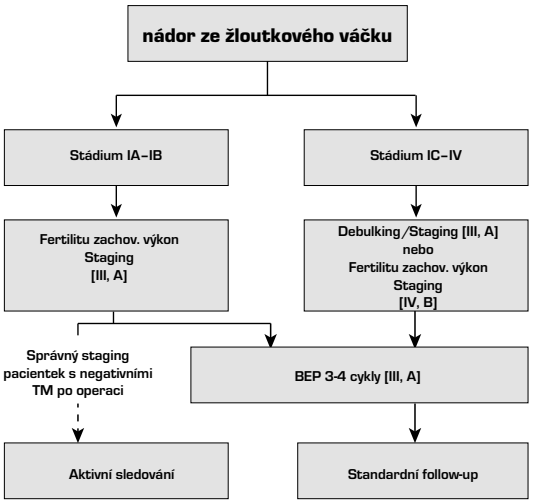
Management nezralého teratomu ovaria (přerušovaná čára – volitelné)
BEP – bleomycin/etoposid/cisplatina; EP – etoposid/cisplatina; TM – nádorové markery

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



Management nádoru ze žloutkového váčku (přerušovaná čára – volitelné)
BEP – bleomycin/etoposid/cisplatina; TM - nádorové markery; GoR – stupeň doporučení

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 TM (AFP), ale tento přístup není univerzálně akceptovaný a je nutné ho diskutovat s pacientkou.

Najčastěji používanou kombinovanou chemoterapií u germinálních tumorů je 5 denní BEP.

Standardní adjuvantní terapie

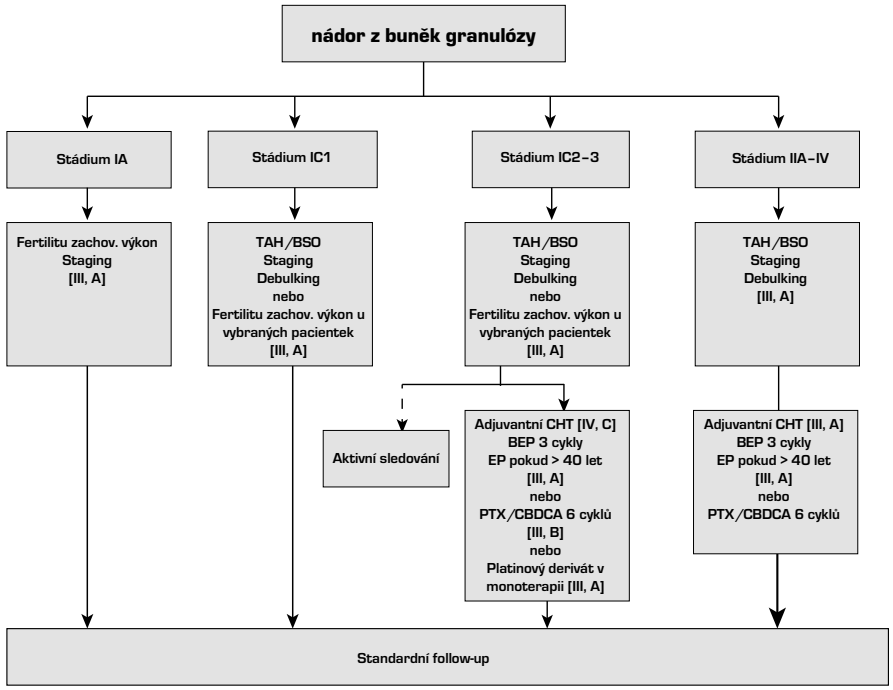
	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
BEP (cisplatina, etoposid, bleomycin)			
DDP	20	1.–5.	
etoposid	100	1.–5.	
bleomycin	30 mg	2., 9., 16. nebo 1., 8., 15.	à 3 týdny
EP (etoposid, cisplatina)			
DDP	20	1.–5.	
etoposid	100	1.–5.	à 3 týdny
CE (etoposid, karboplatina)			
etoposid	120	1.–3.	
CBDCA	400	1.	à 4 týdny

Neexistuje standardní doporučení pro rekurentní onemocnění, zejména „salvage" terapii. Lze zvážit léčbu jako u testiku lárních a/nebo extragonadálních germinálních nádorů [režimy na bázi cisplatiny, ifosfamidu, paklitaxelu: VeIP (vinblastin, IFO, DDP), TIP (paklitaxel, IFO, DDP), VAC (vinkristin, daktinomycin, cyklofosfamid), paklitaxel/gemcitabin, paklitaxel/ CBDCA, docetaxel/CBDCA, paklitaxel/IFO]. 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



Management nádoru z buněk granulózy (přerušovaná čára-- volitelné)
BEP bleomycin/etoposid/cisplatina; EP etoposid/cisplatina; CBDCA karboplatina; PTX paklitaxel; BSO bilaterální salpingoopherektomie; TAH totální abdominální hysterektomie

Aktivní sledování viz tab. č. 11

Nejčastěji používané režimy:

• BEP (cisplatina, etoposid, bleomycin), EP (cisplatina, etoposid)
• Paklitaxel/CBDCA (akceptovatelná alternativa režimu BEP/EP)
• CAP (cyklofosfamid, doxorubicin, cisplatina) nebo
• platinový derivát v monoterapii

Bleomycin by neměl být aplikovaný u pacientek starších 40 let nebo u těch, které mají již existující plicní onemocnění

Další alternativní režimy :

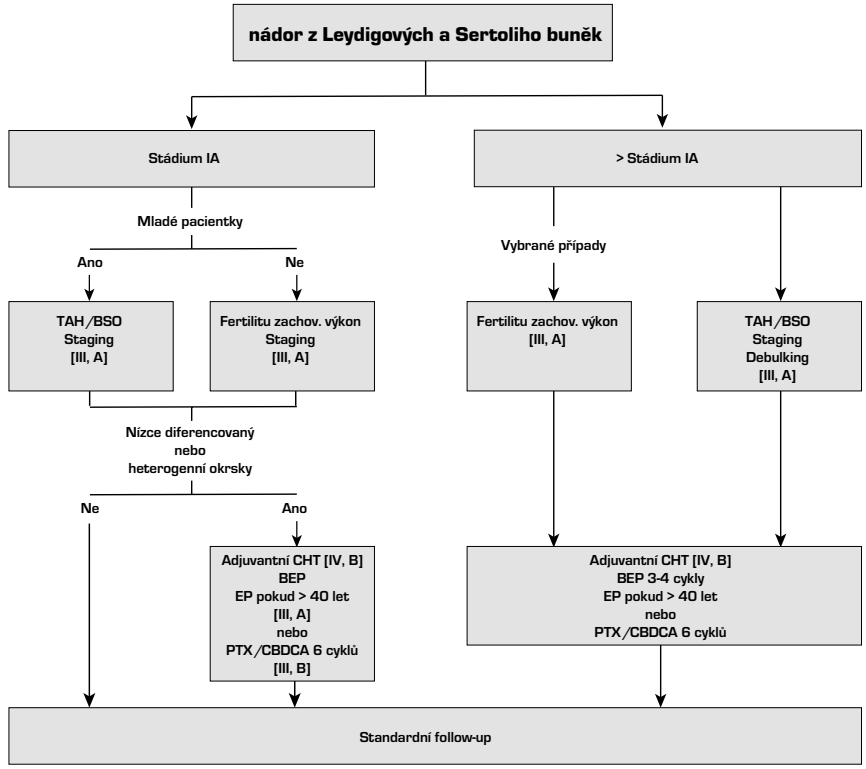
• BIP (cisplatina, ifosfamid, bleomycin)
• paklitaxel / IFO, paklitaxel / gemcitabin

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

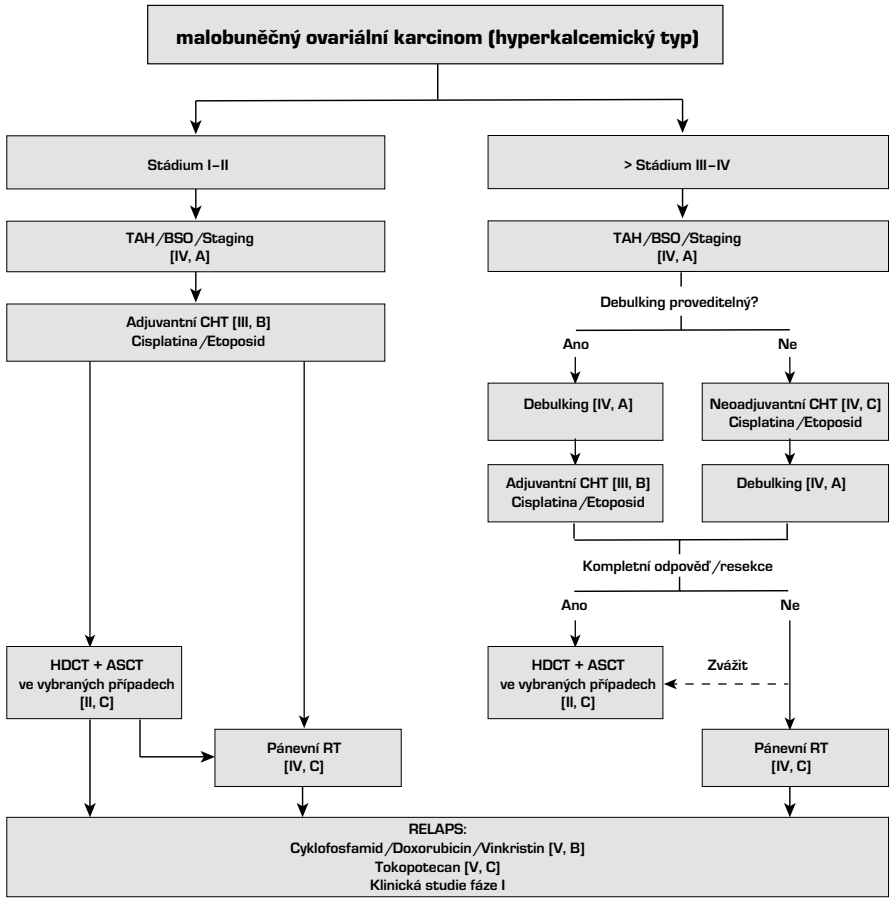
Tabulka č. 9



Management nádoru z Leydigových a Sertoliho buněk
BEP bleomycin/etoposid/cisplatina; EP etoposid/cisplatina; CBDCA karboplatina; PTX paklitaxel; BSO bilaterální salpingoopherektomie; TAH totální abdominální hysterektomie

Management malobuněčného karcinomu ovaria hyperkalcemického typu

Tabulka č. 10



Management malobuněčného nádoru ovária (hyperkalcemického typu)
HDCT vysokodávková chemoterapie; ASCT autologní transplantace kostní dřeně; CHT chemoterapie; ;RT radioterapie;
BSO bilaterální salpingoopherektomie; TAH totální abdominální hysterektomie

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	transvaginàlní UZ	nàdorové markery	RTG hrudníku	CT hrudníku, břicha a pànve
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 GCIG 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.*
3. *Aghajanian C, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol. 2012 Jun 10;30(17):2039-45. (OCEANS).*
7. *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.*
8. *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.*
9. *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.*
10. *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.*
11. *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.*
12. *Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2005;15:18-22.*
13. *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.*
14. *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.*
15. *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.*
16. *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.*
17. *Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2006;101:436-440.*
18. *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.*
19. *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.*
20. *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.*
21. *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.*

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, vinkristin.
• 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) na malých souborech prokázala překvapivě dobrý efekt. Stále je ale experimentálním postupem.

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.*

Doporučení pro sledování onkogynekologických pacientek

Obecná doporučení:

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

Kontrola efektu po 6 měsících léčby:

- Ultrazvuk pánve
- HSK + Kyretáž
- Dle odpovědi:
  - Perzistence onemocnění – doporučit hysterektomii
  - Parciální odpověď (karcinom – atypická hyperplázie – hyperplázie) – pokračování v hormonální léčbě s kontrolou za další 3 měsíce
  - Kompletní odpověď (není přítomen karcinom ani atypická hyperplázie):
  - ukončení hormonální léčby, snaha o těhotenství, odeslání pacientky do CAR, nadále kontroly (UZ + HSK s kyretáží) 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

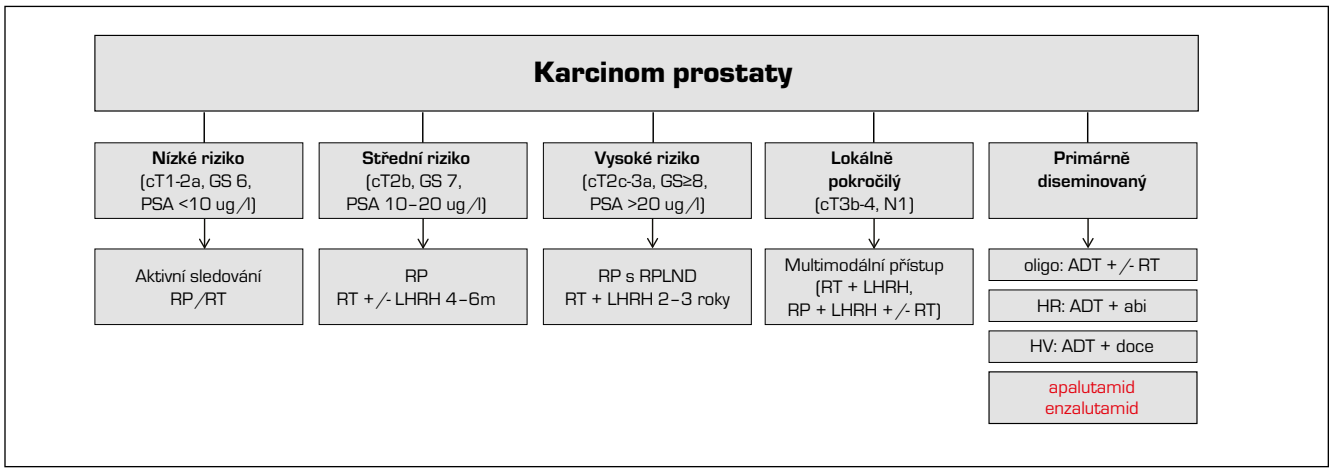
3.–5. rok - ***možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem***
– à 6–12 měsíců
– Gynekologické vyšetření
– Expertní UZ á 12 měsíců

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 nízce rizikového (cT1-2a a GS 6 a PSA < 10 µg/l) a středně rizikového (cT2b a/nebo GS 7 a/nebo PSA 10–20 µg/l) karcinomu prostaty

Léčba dle preference informovaného pacienta

1. Radikální prostatektomie (RP)
   - operační přístupy – otevřená, laparoskopická, robotická RP jsou z hlediska onkologické bezpečnosti a funkčních výsledků (kontinence, erekce) srovnatelné,
   - nemocní s předpokládanou dlouhou dobou dalšího života (nad 10 let),
   - rozšířená pánevní lymfadenektomie 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, Věstník MZ ČR, část 2, 26. 1. 2016 (www.srobf.cz).

   - teleradioterapie –3D konformní radioterapie nebo IMRT (intensity modulated RT), případně stereotaktická RT (ta má zatím nižší úroveň důkazů - 2A),
   - radioterapie s neoadjuvantní, konkomitantní či adjuvantní hormonální supresí (u nemocných s nízkým rizikem není nutná, u pacientů se středním rizikem – krátkodobé režimy 4–6 měsíců),
   - brachyterapie (intersticiální – trvalá nebo dočasná), trvalá intersticiální brachyterapie je od 1. 1. 2014 hrazena z v.z.p. v indikaci LR karcinom prostaty (cT1c nebo T2a, GS6, PSA < 10 ug/l, velikost prostaty < 30 g, IPSS ≤ 12),
   - kombinovaná zevní radioterapie a brachyterapie.

3. Active surveillance (aktivní sledování) a watchful waiting (pečlivé vyčkávání)
   - historicky je k aktivnímu sledování a odložené lokální léčbě vhodný pacient s nádorem cT1-2a, s nízkou hodnotou PSA (≤ 10 µg/l), nízkým GS (GS ≤ 6) a menším rozměrem nádoru (≤ 2 pozitivní vzorky a max. 50 % nádoru v délce vzorku, s denzitou PSA (PSA/objem prostaty z TRUS) ≤ 0,2 ug/l/ml,
   - nově lze zařadit i pacienty s GS 3+4 bez kribriformního nebo intraduktálíno karcinomu, mající postižení maximálně 50% vzorků (MR pozitivní ložiska se počítají každá jako jeden vzorek) a zároveň podstoupili MR prostaty se saturační biopsií.
   - nově při fúzní biopsii prostaty není v případě GS 6 limitace počtem vzorků
   - součástí aktivního sledování jsou pravidelné kontroly PSA a per rektum vyšetření (á 3-6 měsíců) a rebiopsie (po 12 měsících od diagnostické biopsie) a dále á 1–3 roky, součástí aktivního sledování by měla být i multiparametrická MR prostaty a její provedení by mělo předcházet kontrolní rebiopsii,
   - léčbu zahajujeme při známkách aktivity onemocněni (nejčastěji při progresi GS, méně často při ≥ 3 pozitivní vzorky v rebiopsii či při známkách lokální progrese) 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 deprivační terapie** – 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 RPLND jen jako součást multimodální léčby, nabízet jen vybraným pacientům,nutné posouzení na multioborové komisi

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 je by měla být zvážena u vysoce rizikových pacientů s pN0 při splnění aspoň 2 ze 3 rizikových faktorů (GS > 8, pT3, pozitivní resekční okraj)
- 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 ug/l)
- odložená salvage radioterapie při vzestupu PSA > 0,2 µg/l (optimálně před dosažením hladiny 0,5 µg/l), ev. salvage brachyterapie po selhání zevní radioterapie s ADT na 6 měsíců

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

• Neoadjuvantní ADT

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

• Adjuvantní ADT

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

19.1.7 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-flucicovin 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 při hodnotě PSA nad 0,2ug/l.

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 antagonista/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 acetátu spolu se zavedenou ADT u pacientů se vstupně generalizovaným onemocnění (M1) s vysokým rizikem časné progrese definovaným splněním dvou ze tří tzv. high risk kritérii: GS ≥ 8, ≥ tři kostní metastázy, viscerální metastázy (1).
- chemohormonoterapie (ADT + docetaxel s/bez prednisonu). Chemoterapie je indikována u pacientů s vysokým rizikem časné progrese definovaným tzv. high volume kritérii: přítomnost viscerálních metastáz a/nebo ≥ 4 kostní metastázy (minimálně jedna z těchto metastáz musí být mimo pánev a páteř). Současně je indikována ADT. Je indikováno 6 cyklů chemoterapie docetaxel s/bez prednisonu) (1). Tato indikace docetaxelu je v současnosti off-label,
- 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.
- 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.
- 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 nízce diferencovaném karcinomu).

19.3 Léčba kastračně rezistentního karcinomu prostaty (CRPC)

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

- biochemická progrese: tři následné vzestupy PSA v odstupu minimálně jednoho týdne; výsledné zvýšení PSA je 2× o 50 % nad nadir a současně je výsledná hodnota PSA nad > 2 ug/l.

nebo

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

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

Léčba nemetastatického CRPC (M0 CRPC, non-mCRPC)

- 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 analoga 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 analoga), nebyla li provedena OE,
- abirateron + prednison(1),
- enzalutamid (1),
- prevence kostních příhod SRE (1),
- paliativní radioterapie.

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

- chemoterapie docetaxel + prednison ve třítýdenním 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:

- 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.

- estramustin fosfát (3),
- symptomatická a podpůrná léčba

Následná léčba:

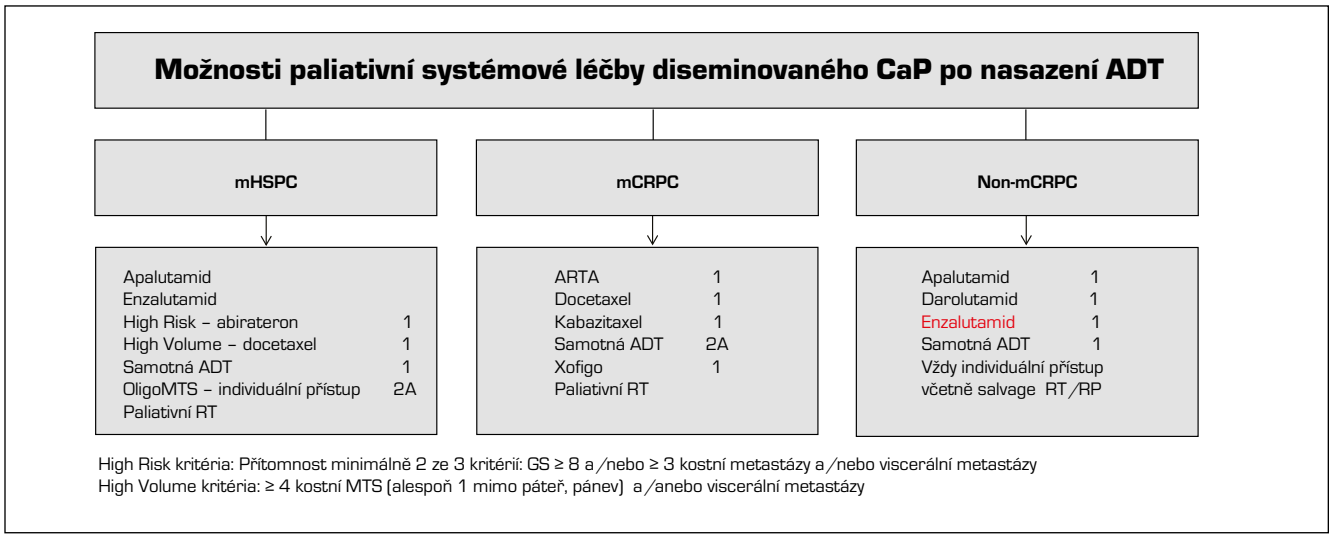
Pro pacienty ECOG 0-1 předléčené režimem obsahujícím docetaxel:

- 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 agents (kabazitaxel a ARTA) v léčbě mCRPC po docetaxelu (3). Použití docetaxelu (docetaxel retreatment) a estramustinu v této indikaci není ověřeno na základě prospektivních dat, je založeno převážně na retrospektivních datech, která jsou v řadě aspektů inkonzistentní (3).

Pro pacienty ECOG 0-1 předléčené režimem ARTA:

- docetaxel + prednison
- 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.



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 nebo 2.

Indikace ke genetickému vyšetření:

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

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

19.5. 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

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

Literatura:

1. *Sweeney C, Chen YH, Carducci MA, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2014;32(18 suppl): Abstract LBA2.*
2. *Tannock, I.F., de Witt, R., Berry, W.R. et al: Docetaxel plus prednisone or Mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. New Engl J Med 2004;351, 1502 -1512.*
3. *Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-301, a phase 3 study of abiraterone acetate plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) pretreated with docetaxel. European Multidisciplinary Cancer Congress 2011, abstract 7000.*
4. *Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet 2015; 16(2): 152–160 http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7.*
5. *Berthold DR, Pond GR, Roessner M, et al., TAX-327 investigators. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. Clinical Cancer Research 2008; 14: 2763–2767.*
6. *De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010; 376: 1147–1154.*
7. *Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration- -resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet 2011; 377: 813–822.*
8. *Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha Emitter radium-223 and Survival in Metastatic prostate Cancer.N Engl J Med 2013;369:213-23.*
9. *Cheetham PJ, Petrylak DP. Alpha Particles as Radiopharmaceuticals in the Treatment of Bone Metastases: Mechanism of Action of Radium-223 Chloride (Alpharadin) and Radiation protection. Oncology (Williston Park) 2012; 26: 330–337, 341.*
10. *Harrison M.R., Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ: Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone dinase. Cancer Management and Research 2013; 5: 1–14.*
11. *Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS et al: Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). Eur Urol. 2014 Mar 6. doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.056. [Epub ahead of print.]*
12. *Scher HI, Fizzazi K, Saad F et al: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. NEJM 2012;367(13):1187–97.DOI 10.1056/NEJMoa1207506.*
13. *C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich et al: Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer, N Engl J Med 2013; 369:213-223July 18, 2013DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.*
14. *Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. N Engl J Med 2014; 371: 424-433.*
15. *Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K et al Optimal management of mCRPC: Highlights from a European Expert Consensus Panel. Eur J Cancer 2014; 50: 1617-27 http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.03.010.*
16. *Maines F. et al., Sequential use of new agents (NAs) after docetaxel (DOC) first line in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts): A pooled-analysis of the published studies, J Clin Oncol 33, 2015 (suppl 7; abstr 258).*
17. *Oudards S. et al, Prognostic factors for survival and sequencing of life-extending therapies in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts), Annals of Oncology (2014) 25 (suppl_4): iv255-iv279. 10.1093/annonc/mdu336.*
18. *Oudard S et al. Updated results of the FLAC European database of metastatic castration resistant prostate cancer patients treated with life-extending therapies in post-docetaxel setting. Eur J Cancer 2015; 51 (suppl); abstract 2541.*
19. *Mohler JR et al: NCCN Guidelines Version 1.2017 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.*
20. *David Crawford, Nelson N. Stone, Evan Y. Yu and the Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) Group. Challenges and Recommendations for Early Identification of Metastatic Disease in Prostate Cancer. UROLOGY 83: 664e669, 2014.*
21. *Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, Sartor O, Patel MP, Bahary JP, Zietman AL, Pisansky TM, Zeitzer KL, Lawton CA, Feng FY, Lovett RD, Balogh AG, Souhami L, Rosenthal SA, Kerlin KJ, Dignam JJ, Pugh SL, Sandler HM; NRG Oncology RTOG. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017 Feb 2;376(5):417-428.*
22. *Karim Fizazi, Namphuong Tran, Luis Enrique Fein, Nobuaki Matsubara at all. On Behalf of the LATITUDE Investigators LATITUDE: A phase III, double-blind, randomized trial of androgen deprivation therapy with abiraterone acetate plus prednisone or placebos in newly diagnosed high-risk metastatic hormone-naive prostate cancer, presented ASCO 2017.*
23. *Národní radiologické standardy - radiační onkologie, Věstník MZ ČR, částka 2, 26. 1. 2016 (www.srobf.cz).*
24. *Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2018 Dec 1;392(10162):2353-2366.*
25. *https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/xtandi*
26. *https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/erleada*
27. *Hussain M, Fizazi K, Saad F, et all. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2465-2474.*
28. *Asd Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et all. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Apr 12;378(15):1408-1418.*
29. *Carrie Ch. et al., Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):747-756*

20. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VARLETE (C62)

Základem léčby je chirurgická léčba, tedy radikální ingvinální orchiektomie (1), u indikovaných pacientů ve výjimečných případech s T1 tumorem je možné provedení testis šetřícího výkonu (2B). U všech indikací chemoterapie (kromě paliativní) je potřeba dodržení 100% dávkové intenzity (1). Jde o vzácné nádory, a proto je doporučená centralizace terapie do komplexních onkologických center.

Prognostické schéma podle IGCCCG

Seminomy

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

Neseminomy

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

20.1 Seminomy

20.1.1 Stadium IA, IB

V 15 % 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) – preferováno (1).
- Orchiektomie a adjuvantní chemoterapie (CHT) – ke zvážení v případě rizikových faktorů – 1 (preferováno) nebo 2 cykly CBDCA dle AUC 7 (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, 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 nálezu 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).

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 – RPLND nebo metastazektomie nebo vícečetné biopsie a salvage chemoterapie při viabilním nádoru (viz níže neseminomy) nebo kurativní RT (radioterapie) (2B).
- 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, u kterých je kontraindikace chemoterapie a kteří nejsou vhodní pro přísné sledování, následně při pN0 - sledování, pN+ - chemoterapie (pN1-2: 2×BEP nebo 2×EP, pN3: 3×BEP nebo 4×EP), sledování jen při záchytu zralého teratomu (2B).

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 nálezu 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
    - kurativní CHT – 3×BEP nebo 4×EP (při KI bleomycinu) (1)
    - po CHT při negativních TM a bez rezidua na CT – sledovat, při reziduu na CT – RPLND (nad 1 cm) (2A).

- primární nerve-sparing RPLND (2A) – high volume specializovaná centra
  - pN0 – sledování, pN1 a pN2 – CHT (2×EP – preferovaný režim nebo 2×BEP), sledování jen v případě teratomu, pN3 – CHT jako pac. good risk (4× EP nebo 3× BEP) (2A).
- sledování s přešetřením (kontrolní CT) za 6 týdnů v případě chybění rizikových faktorů (2B)
  - lze zvážit u uzlin hraniční velikosti.
  - je-li za 6 týdnů na kontrolním CT regrese – follow up, stabilizace – kurativní CHT nebo nerve-sparing RPLND, progrese – 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) – CHT má v Evropě přednost před primární nerve sparing RPLND (kromě teratomů varlete)
  - kurativní CHT – 3x BEP nebo 4x EP (při KI bleomycinu) (1)
    - po CHT při negativních TM a bez rezidua na CT – sledovat, při reziduu na CT – RPLND (nad 1 cm) (2A).
  - primární nerve-sparing RPLND (2B) – high volume specializovaná centra
    - pN0 – sledování, pN1 a pN2 – CHT (2×EP – preferovaný režim nebo 2×BEP), sledování jen v případě zralého 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 ≤ 50%) neexistují standardní doporučení stran redukce intenzity systémové terapie. Řada menších studií ale prokázala, že redukce iniciální série chemoterapie vede ke snížení akutní mortality bez ovlivnění dlouhodobého výsledku. Počet následných cyklů chemoterapie v plných dávkách by se po úvodní iniciální 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 zralém teratomu nebo nekróze dále sledování (1), při nezralém teratomu zvážit pooperační chemoterapii (velikost, mitotická aktivita) (2B). Při ostatních viabilních složkách jsou indikovány 2 cykly zajišťovací chemoterapie (2× EP nebo 2× VeIP nebo 2× TIP) (2A),
- 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).

U neseminomů je indikací k resekci reziduální tumor jakékoli velikosti – riziko teratomu je zvýšeno již u lézí větších než 1 cm. Negativita PET nevylučuje perzistentní nádor u neseminomů (2A).
U seminomů by reziduální tumor neměl být primárně resekován. Je možno sledovat reziduum < 3cm (PET je zde doporučováno, ale není obligatorní) a reziduum > 3 cm, které je PET negativní (2A).

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× VeIP 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× VeIP 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 prítomností 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 observovat (zvláště pokud je PET negativní) nebo podat chemoterapii 2. řady
- CAVE: pozitivní nález na PET při předchozím PET-negativním nálezu by měl být před indikací pacienta k záchranné chemoterapii ověřen histologicky.

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, při vzestupu TM nebo jestliže byly TM již vstupně negativní.

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

Kurativní chemoterapeutické režimy (1. a 2. linie)

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

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

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Paklitaxel/gemcitabin				
paklitaxel	175	i.v.	1.	
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
GEMOX				
gemcitabin	1000–1250	i.v.	1., 8.	
oxaliplatina	130	i.v.	1.	à 3 týdny

20.4 Dispenzarizace pacientů po léčbě (follow-up)

Dispenzarizaci provádí onkolog, urolog, případně praktický lékař.

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

Vyšetření	Rok				
	1	**2**	**3**	**4–5**	**6–10**
Klinická kontrola	2×	2×	2×	1×	1×
Nádorové markery	2×	2×	2×	1×	1×
RTG plic	-	-	-	-	-
CT 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**	**6–10**
Klinická kontrola	4× – 6×*	4×	2×	1–2×	1×
Nádorové markery	4× – 6×*	4×	2×	1–2×	1×
RTG plic	2×	2×	1×*	1×* (60. měsíc)	-
CT 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**	**6–10**
Klinická kontrola	4×	4×	2×	2×	1×
Nádorové markery	4×	4×	2×	2×	1×
RTG plic	1–2×	1×	1×	1×	-
CT břicha a pánve	1–2×	1× (24. měsíc)	1× (36. měsíc)	1× (60. měsíc)	-
CT plic*	1–2×	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 nálezu nebo symptomech, edukace o samovyšetřování varlete.

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

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

Hlavní zdroj: EAU guidelines on testicular cancer, verze z r. 2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Testicular Cancer, Version 1.2022 ,

Literatura:

1. *Klaus-Peter Dieckmann, Inken Dralle-Filiz, Cord Matthies, et al. Testicular seminoma clinical stage 1: treatment outcome on a routine care level. J Cancer Res Clin Oncol.2016 Jul;142(7):1599-607.*
2. *Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med 1997;337:242-253.7. Jones RH, Vasey PA. Part I: Testicular cancer management of early disease. The Lancet Oncology 2003a;4(12):730-737.*
3. *Gospodarowicz M, Sturgeon JFG, Jewitt MAS. Early stage and advanced seminoma: Role of radiation therapy, surgery, and chemotherapy. Semin Oncol 1998;25:160-173.*
4. *Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, et al. Management of residual mass in advanced seminoma: Results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. J Clin Oncol 1998;14:454-460.*
5. *Hoskin P, Dilly S, Easton D et al. Prognostic factors in stage I non-seminomatous germ-cell testicular tumors managed by orchiectomy and surveillance: Implications for adjuvant chemotherapy. J Clin oncol 1986; 4: 1031-1036.*
6. *Sheinfeld J, Herr H. Role of surgery in management of germ-cell tumors. Semin Oncol 1998;25:203-209.*
7. *Foster R, Bihrle R. Current status of retroperitoneal lymph node dissection and testicular cancer: When to operate. Cancer control 2002;9(4):277-83.*
8. *International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International germ-cell consensus classification: A prognostic factorbased staging system for meta-static germ-cell cancers. J Clin Oncol 1997;15:594-603.*
9. *Oldenburg J et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. Journal of Clinical Oncology 2003;21(17):3310-3317.*
10. *Jones RH, Vasey PA. Part I: Testicular cancer management of early disease. The Lancet Oncology 2003b;4(12): 738-47.*

11 Toner GC, Motzer RJ. Poor prognosis germ-cell tumors: Current status and future directions. Semin Oncol 1998;25:194-202.

12. *McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF et al. Ifosfamide + cisplatin regimens as first-line salvage therapy in germ-cell tumors: Response and survival (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1996;14:250.*
13. *Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germcell tumor. J Clin Oncol 1998;16:2500-2504.*
14. *Beyer J, Kramer A, Mandanas R et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ-cell tumors: A multivariate analysis of prognostic factors. J Clin Oncol 1996;14:2638-2645.*
15. *Rick O, Kollmannsberger C, Hartmann JT, et al. The role of high-dose chemotherapy in relapsed germ cell tumors. World J Urol (Germany), Apr 2004;22(1) p25-32.*
16. *Kollmannsberger Ch., Nichols C., Bokemyer C., Recent advances in management of patients with platinum-refractory testicular germ cell tumors, Cancer 2006;106:1217-26.*
17. *Hinton S., Catalano Pj, Einhorn L., Phase II trial of paclitaxel and gemcitabine in refraktory germ cell tumors, J Clin Okol 2001;20:1859-1963.*
18. *Kollmannsberger C., Beyer J., Liersch R et al, Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refrak-tory germ cell cancer:A study of the German Testicular Cancer Study Group, J Clin Oncol. 2004; 22:108-114.*
19. *Pectasides D., Pectasides M., Farmakis D et al., Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patiens with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. Ann Oncol 2004;15:493-497.*
20. *Oliver RT, Mason M, Mead GM et al, Radiotherapy versus single dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma, a randomized trial, Lancet 2005;366:293-300.*
21. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Testicular Cancer v. 1. 2020.*
22. *European Association of Urollogy (EAU), Guidelines on Testicular Cancer 2019.*
23. *Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll HJ, Bokemeyer C, Horwich A, Beyer J, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Testicular semino-ma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi125-32.*
24. *International Prognostic Factors Study Group. Prognostic Factors in Patients With Metastatic Germ Cell Tumors Who Experienced Treatment Failure With Cisplatin-Based First-Line Chemotherapy. J Clin Oncol, 2010. 28: 4906.*
25. *Massard, C., et al. Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? Ann Oncol, 2010. 21: 1585.*
26. *Gillessen, S., et al. Low-dose induction chemotherapy with Baby-BOP in patients with metastatic germ-cell tumours does not compromise outcome: a single-centre experience. Ann Oncol, 2010. 21: 1589.*

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 prokázaný. Miniinvazivní přístupy (laparoskopický nebo robotický) mají nižší morbiditu oproti otevřenému přístupu. Onkologické výsledky jsou srovnatelné. Miniinvazivní přístup by měl být preferován vždy, pokud nejsou ohroženy onkologické, funkční nebo perioperační výsledky. U nádorů malého objemu (small renal mass, tj. ≤ cca 3 cm) u pacientů s kratší předpokládanou dobou života je možné sledování nebo miniinvazivní 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.
Do současnosti nebyl prokázán klinický přínos neoadjuvantní ani adjuvantní léčby nádorů ledvin, proto není indikována mimo klinické studie.

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

21.2.1 Chirurgická léčba metastazujícího karcinomu ledviny

- Paliativní nefrektomie je indikována v případě výskytu konzervativně neřešitelných lokálních příznaků, jako je například neztišitelné krvácení.
- Cytoredukční nefrektomii jako zahájení léčby indikujeme individuálně v závislosti na celkovém stavu pacienta a rozsahu onemocnění. Dle prospektivní studie (CARMENA) bylo prokázáno, že podání samotného multikinázového inhibitoru (sunitinib) nebylo inferiorní ve srovnání s nefrektomií a následným podáním sunitinibu. V této studii však byli pacienti ve střední nebo špatné prognostické skupině dle MSKCC. Navíc 17% pacientů v rameni se samotným sunitinibem prodělalo následně nefrektomii a v rameni s nefrektomií a následným sunitinibem opět 17% pacientů nedostalo sunitinib, všichni tito pacienti však byli zařazeni do analýzy celkového přežití (primární cíl studie). Z uvedeného vyplývá určitá opatrnost při hodnocení závěrů této studie. Nově též bylo prokázáno, že u pacientů v rameni se sunitinibem u nichž se z různého důvodu provedla nefrektomie (bolest, krvácení, přání či dosažená CR), byl medián OS prodloužený ve srovnání s pacienty bez nefrektomie (48,5 měsíce vs. 15,7 měsíce). Indikace cytoredukční nefrektomie by měla být přísně individuální, lze ji zvážit u pacientů v dobrém výkonnostním stavu (ECOG 0 či maximálně 1) a bez masivního metastatického postižení.
- Chirurgická léčba metastáz je doporučena pouze v případě možnosti jejich kompletního odstranění a zvážení přínosu vs. operační zátěže.

21.2.2 Systémová léčba metastazujícího karcinomu ledviny

Pro léčbu v první linii cílené terapie multikinázovými inhibitory se používá skórovací systém dle MSKCC z roku 2002 (Motzer a kol. 2002) – tabulka 1 nebo dle IMDC (Heng a kol. 2009) – tabulka 2, pro léčbu temsirolimem pak tzv. modifikovaná MSKCC kritéria (Hudes a kol. 2007). Pokud pacient patří do skupiny se střední prognózou dle skórovacího systému MSKCC z roku 2002 nebo dle IMDC z roku 2009 a zároveň do skupiny se špatnou prognózou dle Hudese a kol. 2007 je možné podání jak TKI (sunitinib a pazopanib), tak i temsirolimu, rozhodnutí je plně v kompetenci indikujícího lékaře. Při použití kombinované terapie (TKI a checkpoint inhibitory, či nivolumabu a ipilimumabu) se používá skórování dle IMDC (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 mmo/l,
• Karnofsky index ≤ 70 %,
• interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby.

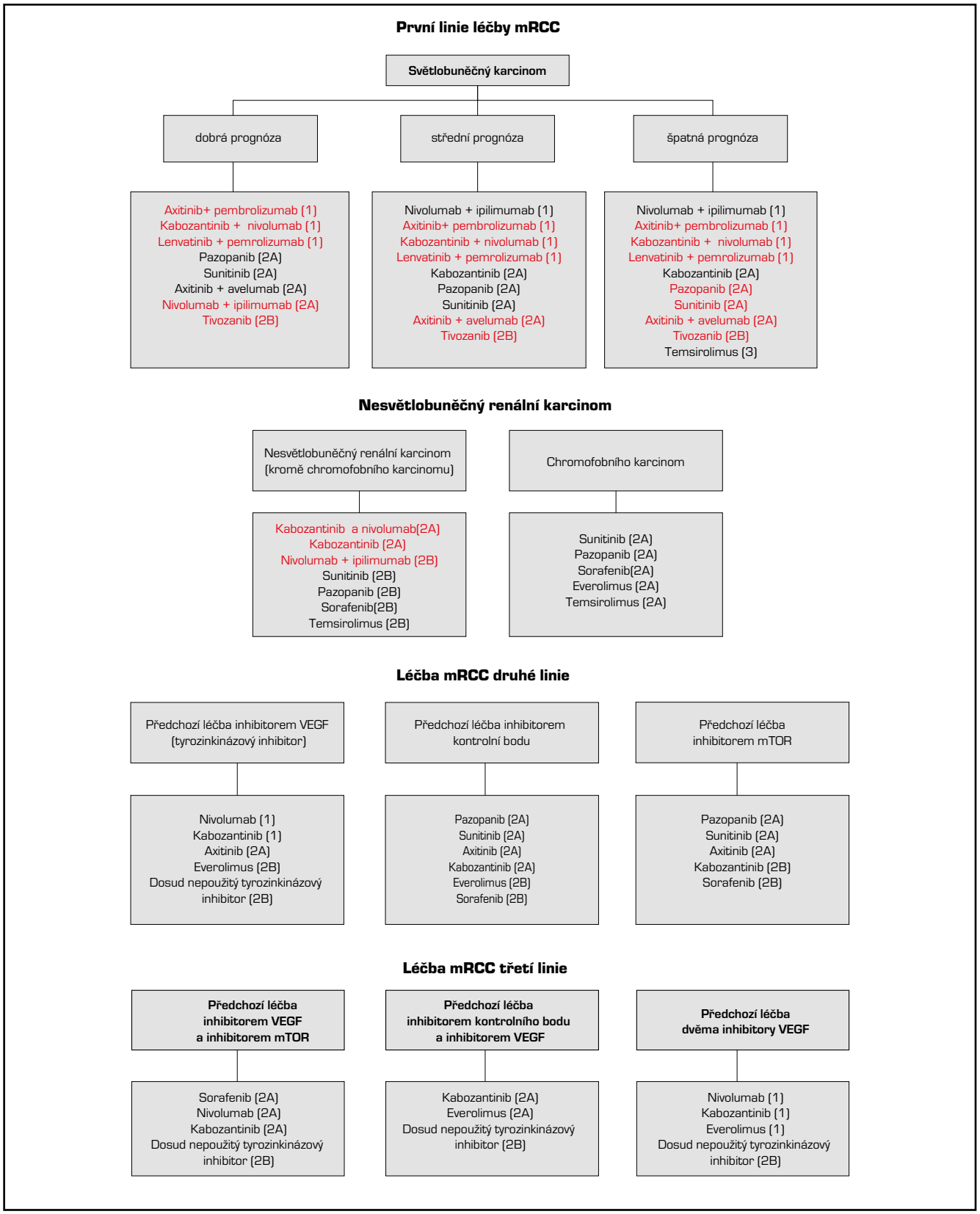
Dobrá prognóza: žádný faktor
Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory
Špatná prognóza: 3 a více faktorů

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 mmo/l,
• Karnofsky index ≤ 70 %,
• interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby,
• neutrofile nad horní limit normy,
• tromobocytoza nad horní limit normy.

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

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. 2022 stanovenu úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

Komentář k léčebným schématům

- **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 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 chechpoint 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 přičlenit také určitý stupeň, který vyjadřuje míru důkazů a míru doporučení ČOS. Vycházíme z modifikovaného systému, který používá NCCN a ESMO.

ČOS: Stupně evidence a doporučení

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

Režimy s cílenou léčbou

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
sunitinib	50 mg/den p.o.	1.–28.	à 6 týdnů
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 400mg) s možnou eskalací na10 mg 2× denně kontinuálně
Avelumab + Axitinib	800mg TD 5 mg tbl	1. 2× denně	à 2 týdny s možnou eskalací na10 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), á 6 týdnů (dávka 400mg) kontinuálně
Nivolumab Kabozantinib	240 mg TD nebo 480 mg TD 40 mg tbl		240 mg à 2 týdny nebo 480 mg à 4 týdny kontinuálně
Nivolumab ipilimumab	3 mg/kg 1 mg/kg		první 4 cykly à 3 týdny poté 240 mg à 2 týdny nebo 480 mg à 4 týdny à 3 týdny 4 cykly

Literatura:

1. *Motzer RJ, Bacik J. Murphy BA et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J CLin Oncol. 2002 Jan 1; 289-96.*
2. *Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. AVOREN Trial investigators. Lancet. 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.*
3. *Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol. 2010 May 1;28(13):2137-43.*
4. *Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2006 Jan 1;24(1):16-24.*
5. *Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009 Aug 1;27(22):3584-90.*
6. *Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. Global ARCC Trial. N Engl J Med. 2007 May 31;356(22):2271-81.*
7. *Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010 Feb 20;28(6):1061-8. Epub 2010 Jan 25.*
8. *Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. RECORD-1 Study Group. Lancet. 2008 Aug 9;372(9637):449-56.*
9. *Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 May; 14 (6): 552-62.*
10. *Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2019); 30: 706-720.*
11. *Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1803-13.*
12. *Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):917-27.*
13. *Choueiri TK, Halabi S, Sanford B, et al. Cabozantinib versus Sunitinib (CABOSUN) as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) of poor or intermediate risk groups: Results from ALLIANCE A031203 trial. Annals of Oncology 27 (Supplement 6): vi552–vi587, 2016.*

14. Motzer R.J; Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib Versus Sorafenib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results From a Phase III Trial. Journal of Clinical Oncology. Volume 31. 2013: 30:3791.
15. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. The Lancet Oncology , Volume 16 , Issue 15 , 1473-1482.
16. Heng DY, Xie W, Regan MM, et a l. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol. 2009 Dec 1;27(34):5794-9.
17. Méjean A, Ravaud A1, Thezenas S1, Colas S, et a l. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Aug 2;379(5):417-427.
18. Choueiri TK, Hessel C2, Halabi S3, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer. 2018 May;94:115-125.
19. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Apr 5;378(14):1277-1290.
20. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1103-1115.
21. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127.
22. Rini BI, Powles T, Atkins MB, et al. IMmotion151 Study Group. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2019 Jun 15;393(10189):2404-2415.
23. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al.. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. ESMO Open. 2020 Nov;5(6):e001079. doi: 10.1136/esmoopen-2020-001079.
24. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. J Clin Oncol 2019; 15S.
25. Rini B, Motzer RJ, Powles T, et al. Atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sunitinib (sun) in pts with untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and sarcomatoid (sarc) histology: IMmotion151 subgroup analysis. J Clin Oncol 2019; 15S:4512.
26. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. ; CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982. PMID: 33657295; PMCID: PMC8436591.
27. 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.
28. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Apr 8;384(14):1289-1300. doi: 10.1056/NEJMoa2035716. Epub 2021 Feb 13. PMID: 33616314.

Renální karcinom-follow-up

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

U pacientů s RCC provádíme skórování rizika rekurence dle nomogramů, následně dle stupně rizika se stanovuje frekvence kontrol a vyšetření, nejčastěji užíváme nomogramy: UISS či SSIGN. Níže je uvedená tabulka UISS, lze použíti on-line kalkulátory: 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	5-ti leté nádorově spec. přežití (%)
Lokalizované onemocnění (N0, M0)	Nízké riziko	1	1–2	0	91.1
	Střední riziko	1	1–2	1 nebo více	80.4
		1	3–4	Jakýkoliv	
		2	Jakýkoliv	Jakýkoliv	
		3	1	Jakýkoliv	
		3	2–4	Jakýkoliv	
	Vysoké riziko	3	2–4	1 nebo více	54.7
		4	Jakýkoliv	Jakýkoliv	
Metastatické onemocnění	Nízké riziko	N_1M_0	Jakýkoliv	Jakýkoliv	32
		N_2M_0/M_1	1–2	0	
	Střední riziko	N_2M_0/M_1	1–2	1 nebo více	19.5
			3	0, 1 nebo více	
			4	0	
	Vysoké riziko	N_2M_0/M_1	4	1 nebo více	0

Frekvence vyšetření a zobrazovacích metod dle míry rizika:

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

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

Literatura

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

22. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOČOVÉHO MĚCHÝŘE (C67)

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

22.1.1

Základem léčby je transuretrální resekce (TUR).
Doporučována je jednorázová intravezikální aplikace chemoterapeutika po TUR v den výkonu (optimálně do 6 hodin).
Používaná cytostatika: mitomycin-C, epirubicin.
Opakovaná resekce (re-TUR) je doporučena v případě pochybností o úplnosti první resekce, u všech T1 tumorů a v případě absence svaloviny detruzoru v resekátu (neplatí pro TaLG/G1 a primární CIS).

22.1.2

Další postup, případně intravezikální léčba, závisí na riziku recidivy a progrese, které odhadujeme na základě prognostických faktorů:
• Rozlišení Ta a T1.
• Věk
• Stupeň buněčné diferenciace.
• Frekvence předchozích recidiv.
• Počet tumorů, plošný rozsah, případně přítomnost doprovodného ložiska Tis.

Aktualizovaný kalkulátor umožňuje výpočet rizika progrese (v případě obou klasifikací WHO – 1973 nebo 2004/2016 – je vhodné použít WHO 1973). Kalkulátor je dostupný na adrese https://nmibc.net/

22.1.3

Základem dalšího postupu jsou vždy pravidelné kontroly spočívající v cystoskopii a cytologickém vyšetření moči – viz follow-up.

Konkrétní postup (podle kalkulátoru rizika):
• U pacientů s nízce rizikovými tumory pouze kontroly.
• U pacientů se středně rizikovými tumory další intravezikální chemoterapie* nebo intravezikální imunoterapie BCG vakcínou.
• U pacientů s vysoce rizikovými tumory 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 á 4 týdny do celkové doby 12 měsíců.

Používaná imunoterapie:
BCG vakcína
Schéma: indukční fáze: 6 instilací v týdenních intervalech
udržovací fáze: 3 instilace v týdenních intervalech vždy ve 3, 6, 12 měsících,
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. V případě selhání léčby BCG vakcínou je indikována cystektomie.

22.2 Stadium 0is (TisN0M0)

Intravezikální instilace BCG vakcínou.

Schéma: indukční fáze: 6 instilací v týdenních intervalech
udržovací fáze: 3 instilace v týdenních intervalech vždy ve 3, 6, 12 měsících,
fakultativně dále 3 instilace v týdenních intervalech vždy à 6 měsíců do celkové doby 3 let.
Po třech nebo šesti měsících léčby je možné provést vícečetnou biopsii měchýře k ověření efektu instilací. V případě selhání léčby BCG vakcínou je indikována cystektomie.

22.3 Stadium II a III

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

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

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

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

Použité režimy:
gemcitabin/DDP, ddMVAC

Režimy neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie

	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
Nutná primární profylaxe růstovými faktory po každém cyklu CHT (např. filgrastim 48 MIU s.c. den 4–10)			
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8., 15.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	à 4 týdny
			3–4 cykly
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	à 3 týdny
			3–4 cykly

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

Záchovné režimy:
Vhodné jen pro pacienty neschopné cystektomie nebo cystektomii odmítající. Podmínkou je provedení maximální TUR resekce nádoru (případně ve více dobách).
Příklad režimu chemoradioterapie: DDP 100mg/m^2 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. V případě reziduálního nádoru po cystektomii je zvažována radioterapie nebo paliativní chemoterapie dle celkového stavu pacienta.

B. Radioterapie u inoperabilních nádorů či u pacientů neschopných radikální operace, event. v kombinaci se systémovou chemoterapií dle celkového stavu pacienta.

22.4.2 Generalizované nádory TxNxM1

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

Používaná chemoterapie:
metotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina, karboplatina, gemcitabin, paklitaxel, vinfluni

Použité režimy:
Preferovanými režimy jsou DDP/gemcitabin a ddMVAC (úroveň důkazů 1). Po vyčerpání efektu první linie má data ze studie fáze III pouze vinflunin (úroveň důkazů 1). Z jiných studií vyplývá, že vinflunin byl efektivní i u pacientů s předchozí neoadjuvantní či adjuvantní chemoterapií (level 2A). Monoterapie nebo režimy s taxány či karboplatinou jsou také možnou alternativou (úroveň důkazů 2A).

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

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

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

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 progrese po chemoterapii na bázi platiny

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

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

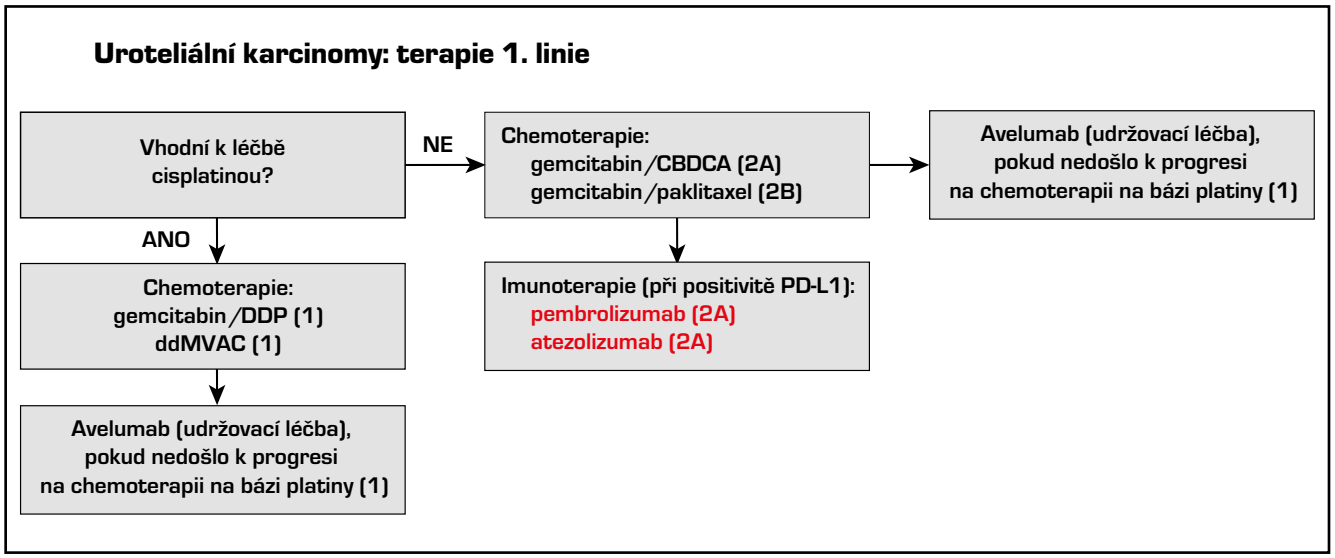
Režimy 1. linie

	dávka (mg/m²)	**den aplikace**	**opakování cyklu**
ddMVAC			
metotrexát	30	1.	
vinblastin	3	2.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	à 14 dnů 3–4 cykly
Nutná primární profylaxe růstovými faktory po každém cyklu CHT (např. filgrastim 48 MIU s.c. den 4–10)			
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8., 15.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	à 4 týdny
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1200	1., 8., 15.	
DDP	75	1.	à 4 týdny
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	à 3 týdny
gemcitabin/karboplatina			
gemcitabin	1000	1., 8.	
CBDCA	AUC 5–6	1.	za 4 hod. po aplikaci
gemcitabinu			
			à 3 týdny
paklitaxel/gemcitabin			
paklitaxel	180–200	1.	
gemzar	1000	1., 8., 15.	jednou 21–28 dnů
Avelumab			
(udržovací léčba			
po chemoterapií s platinou)	800 mg i.v.	1.	à 2 týdny
Atezolizumab			
U pacientů neschopných léčby			
platinou a s PD-L1+ nádorem)	1200 mg i.v.	1.	à 3 týdny
Pembrolizumab			
(U pacientů neschopných léčby	200 mg	1.	à 3 týdny
i.v. platinou a s PD-L1+ nádorem)	400 mg i.v.		à 6 týdnů

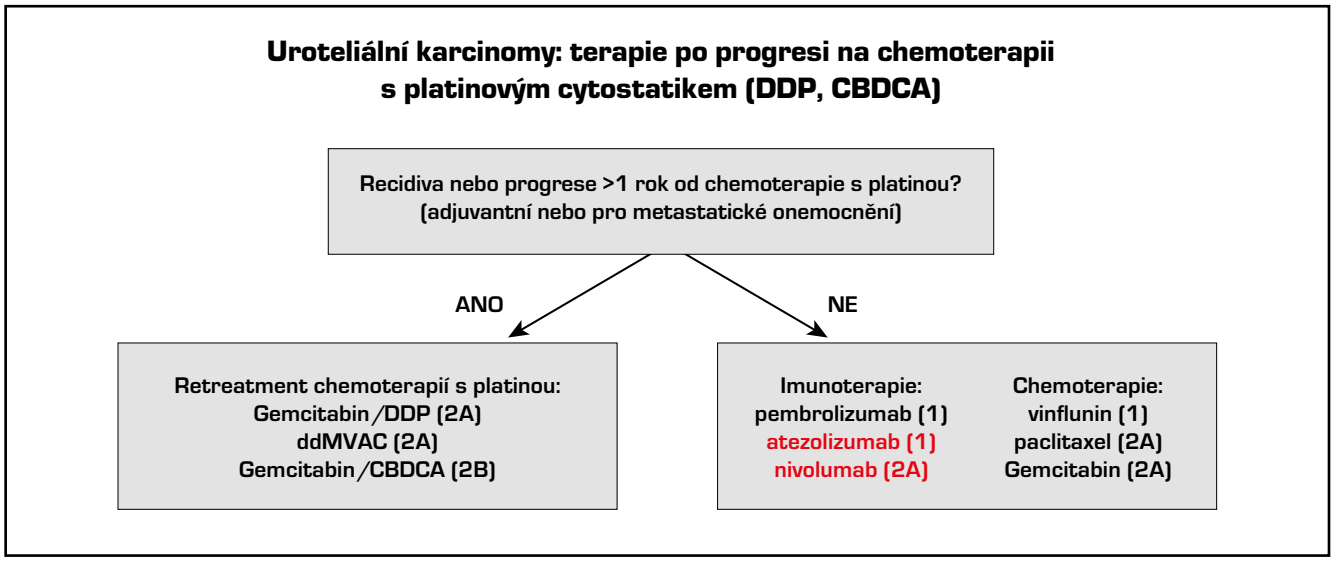
Při kontraindikaci DDP je možno použít CBDCA. Je nutno si uvědomit, že CBDCA má nižší účinnost. Taktéž je možné zvážit u těchto pacientů podání atezolizumabu či pembrolizumabu.

Režimy 2. a vyšší linie

	dávka (mg/m²)	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	
přešetření po 3 cyklech, pokud PD, pak ukončit			
MVAC			
metotrexát	30	1.,15.,22.	
vinblastin	3	1.,15.,22.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	à 4–5 týdnů
MVAC – tento režim možno použít v modifikaci u silně předléčených pacientů ve velmi dobrém klinickém stavu.			
Atezolizumab	1200 mg i.v.	1.	à 3 týdny
Nivolumab	240 mg i.v.	1.	à 2 týdny
Pembrolizumab	200 mg i.v. 400 mg i.v.	1.	à 3 týdny à 6 týdnů



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



Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1.3.2022 stanovenu úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

Literatura:

1. *Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, von der Maase H. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol. 2009 Sep 20;27(27):4454-61. Epub 2009 Aug 17.*
2. *NCCN Guidelines v.6.2020, Bladder Cancer.*
3. *Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. Urology 2004;63:682-686;discussion 686-687.*
4. *Lorusso V, Manzione L, De Vita F, et al. Gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: a phase II multicenter trial. J Urol 2000;164:53-56.*
5. *Roberts JT, von der Maase H, Sengelov L, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. Ann Oncol 2006;17 Suppl 5:v118-122.*
6. *Soto Parra H, Cavina R, Latteri F, et al., Three-week versus four-week schedule of cisplatin and gemcitabine: results of a randomized phase I study. Annals of Oncology 2002; 13 (7): 1080-6.*
7. *Gartrell BA, He T, Sharma J, et al. Update of systemic immunotherapy for advanced urothelial carcinoma. Urol Oncol. 2017 Dec;35(12):678-686.*
8. *Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2017 Jan 7;389(10064):67-76.*
9. *Bellmunt J,de Wit R,Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2017; 376:1015-1026*
10. *Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Mar;18(3):312-322.*
11. *Addeo R, Caraglia M, Bellini S, et al. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mytomicin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. J Clin Oncol. 2010 Feb 1;28(4):543-8.*
12. *Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 May 8;319(18):1880-1888.*
13. *Meluch AA, Greco FA, Burris HA 3rd, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. J Clin Oncol. 2001 Jun 15;19(12):3018-24.*
14. *Powles T, Park SH, Voog E, et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr LBA1). DOI:10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA1.*

Follow up karcinom močového měchýře

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

A. Neinvazivní tumor močového měchýře

Základním vyšetřením je cystoskopie a cytologie moči. Četnost návštěv se liší podle rizikové skupiny (viz 22.1.3.)
V případě nízkého rizika kontroly za tři a devět měsíců po TUR a poté ročně po dobu nejméně pěti let. V případě vysokého rizika kontroly á 3 měsíce první dva roky, poté á 6 měsíců do pěti let od TUR a poté ročně dlouhodobě. Kontroly u středního rizika jsou plánovány individuálně mezi výše uvedenými rizikovými skupinami.

Zobrazovací metody: u tumorů vysokého rizika IVU nebo CT-IVU (nebo jiná zobrazovací metoda dle renálních funkcí) jednou ročně dlouhodobě.

B. Invazivní tumor močového měchýře po radikální cystektomii

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

Další sledování se provádí dle klinického projevu možného relapsu a stupně rizika rekurence onemocnění. Dispenzarizace po 5 letech je možná ve spolupráci s praktickými lékaři, 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 podobně jako u pacientů po cystektomii (nemusí být kontrolovány krevní plyny). Dalším vyšetřením v průběhu sledování je pravidelná cystoskopie, cytologie moči a ke zvážení restagingová TUR po ukončení radioterapie. Kontroly by 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. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOZKU (C71)

23.1 Low-grade gliomy (oligodendrogliom G2, astrocytom G2, gliomy pediatrického typu G1)

23.1.1 Adjuvantní léčba

Pro indikaci pooperační léčby je vhodné kromě radikality výkonu zhodnocení dalších rizikových faktorů (astrocytom, 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). K posouzení prognózy pacienta nám mohou pomoci i molekulární markery, viz dále.

U pacientů po makroskopicky totální resekci tumoru, případně mladých (< 40 let) s drobným asymptomatickým pooperačním reziduem 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 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 podat režim PCV (vysoké riziko toxicity, nedostupnost cytostatik), lze jako alternativu použít temozolomid. U high-risk low-grade oligodendrogliomů 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. 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 nekróz 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 astrocytárního gliomu prokázána mutace genu IDH (imunohistochemicky a genovým sekvenováním) a je přítomen další molekulární marker jako mutace genu TERT, amplifikace genu EGFR, 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 (12x 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).

23.1.2 Léčba recidivy/progrese

Vyčerpat možnosti chirurgie a radioterapie.
Paliativní chemoterapii zvažovat u symptomatických onemocnění nebo při známkách anaplastického zvratu.

Režimy pro paliativní chemoterapii

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

23.2 High-grade gliomy (oligodendrogliom G3, astrocytom G3 a G4, glioblastom)

23.2.1 Adjuvantní léčba

23.2.1.1. Oligodendrogliom G3 (IDH mutace a kodelece 1p/19q)

- 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 4× před nebo 6× po radioterapii u anaplastických oligodendrogliomů. 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%).

23.2.1.2. Astrocytom G3 a G4 (IDH mutace a 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 anaplastických astrocytomů G3. Vliv konkomitantní chemoterapie s temozolomidem v průběhu radioterapie na celkové přežití zatím nebyl potvrzen, čeká se na finální analýzu a delší follow-up.*
***Indikaci Stuppova režimu zvážit u astrocytomu G4 (dříve označovaný jako sekundární glioblastom).*

23.2.1.3. Glioblastom (IDH nemutovaný)

- 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 zvládání dlouhého šestitýdenního Stuppova režimu
- hypofrakcionovaná radioterapie (preference 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).

**Léčbu s TTF (Tumor Treating Fields - systém Optune) v kombinaci s adjuvantní chemoterapií s temozolomidem lze zvážit u dospělých pacientů s nově diagnostikovaným supratentoriálním glioblastomem, kteří jsou po provedené konkomitantní chemoradioterapii bez známek progrese nebo recidivy nádoru. Léčba s TTF probíhá do progrese onemocnění. O úhradě léčby s TTF ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2022 rozhodnuto.*

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

23.2.1.4. 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, Hemisferický gliom infantilního typu)

Léčebný postup u výše uvedených jednotek odpovídá léčbě glioblastomu. Při nejasnostech je vhodná konzultace s dětskými onkology.

23.2.2 Léčba recidivy/progrese

Vyčerpat možnosti chirurgie a radioterapie. Individuálně po resekci recidivy glioblastomu, v závislosti na předchozím ozáření, opětovně zvážit pooperační konkomitantní chemoradioterapii následovanou samotnou chemoterapií (3).

23.2.2.1 U pacientů s progresí po předchozí chirurgické a radiační terapii

• preference režimů temozolomid monoterapie, lomustin monoterapie, PCV.

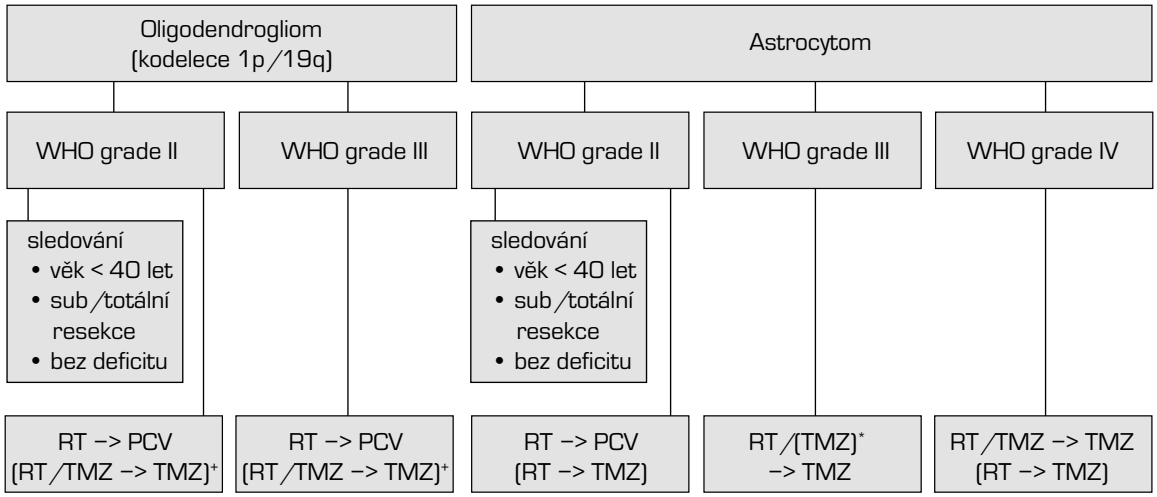
23.2.2.2 U pacientů s progresí po 1. linii chemoterapie, v celkově dobrém stavu

• 2. linie chemoterapie – volba odlišného režimu od režimů podaných v adjuvanci nebo 1. linii paliativní chemoterapie:
• temozolomid v monoterapii,
• PCV,
• lomustin (CCNU) v monoterapii,
• režim PEI (pro 3. a další linii),
• 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 mutaci H3-K27M. U intrakraniálního supratentoriálního ependymomu (G2/3) vyšetřovat RELA fúzní gen (prognostický faktor). Mutaci genu BRAF V600 vyšetřovat u pilocytického astrocytomu, pleomorfního xantoastrocytomu, gangliogliomu (prediktivní marker).*

Léčebný algoritmus gliálních nádorů mozku dle molekulárních markerů (upraveno dle EANO guidelines 2020 a WHO klasifikace 2021)

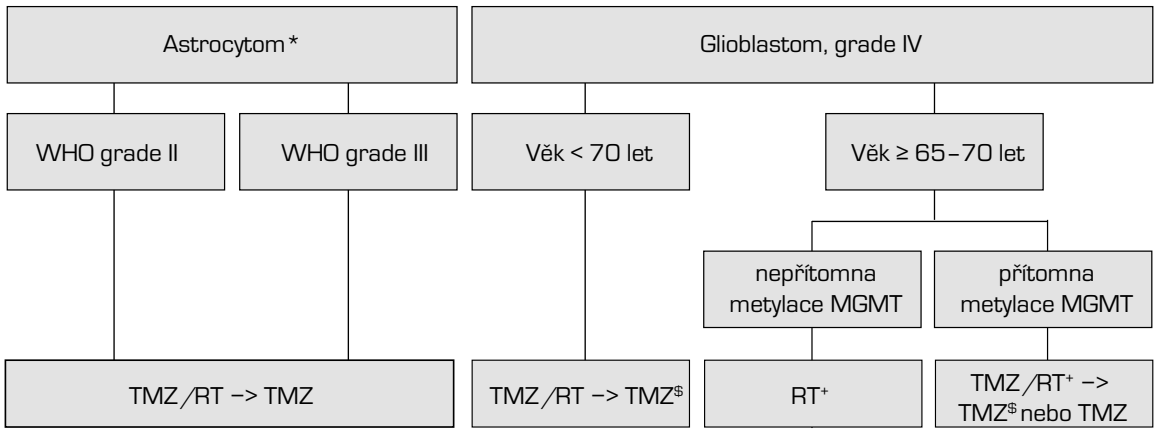
IDH mutovaný gliom



* benefit konkomitantního temozolomidu zatím nebyl prokázán, čeká se na finální analýzu studie CATNON a delší follow-up
+ 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 grade II a III 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 progrese 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/m²)**	**způsob podání**	**den**	**opakování cyklu**
PCV (RTOG 9402)				
prokarbazin	75	p.o.	8.–21.	
CCNU – lomustin	130	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	à 6 týdnů, 4 cykly před radioterapií
PCV (EORTC 26951, RTOG 9802)				
prokarbazin	60	p.o.	8.–21.	
CCNU – lomustin	110	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	à 6 týdnů(EORTC 26951), à 8 týdnů (RTOG 9802) 6 cyklů po radioterapii
Temozolomid s konkomitantní RT a následnou aplikací temozolomidu (glioblastoma multiforme) – Stuppův režim				
temozolomid	75	p.o.	1.–42. (po celou dobu RT, včetně víkendů) pauza 4 týdny, poté	
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	à 4 týdny, 6 cyklů
Temozolomid s konkomitantní hypofrakcionovanou RT a následnou aplikací temozolomidu – Perryho režim (glioblastoma multiforme, pacienti > 65let)				
temozolomid	75	p.o.	1.–21. (po celou dobu RT, včetně víkendů) pauza 4 týdny, poté	
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	à 4 týdny, max. 12 cyklů
Temozolomid (po samostatné RT a/nebo operaci)				
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	à 4 týdny, max. 12 cyklů
Temozolomid (EORTC 22033, low-grade gliomy)				
temozolomid	75	p.o.	1.–21.	à 4 týdny, max. 12 cyklů

Paliativní chemoterapeutické režimy PCV

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
prokarbazin	60	p.o.	8.–21.	
CCNU – lomustin	110	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	à 6–8 týdnů 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
CCNU v monoterapii				
CCNU–lomustin	110	p.o.	1.	à 6–8 týdnů 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
temozolomid v monoterapii				
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	à 4 týdny dle efektu a tolerance
PEI				
ifosfamid	750–1200	i.v.	1.–3.	à 4 týdny 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
karboplatina	75	i.v.	1.–3.	
etoposid	75	i.v.	1.–3.	
EP				
karboplatina	400	i.v.	1.	à 4 týdny 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
etoposid	100	i.v.	1.–3.	
fotemustin v monoterapii				
fotemustin – nasycovací fáze	100	i.v.	1., 8., 15.	poté pauza 4–5 týdnů
fotemustin – udržovací fáze	100	i.v.	1., 22.	interval aplikace 21 dnů dle efektu a tolerance

23.3 Ependymomy

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

23.4 PNET tumory (meduloblastomy)

U skupiny s **běžným rizikem rekurence** (reziduální nádor <1,5 cm², bez metastáz v páteřním kanálu na MR, cytologicky negativní mozkomíšní mok, absence vzdálené diseminace) je indikována pooperační radioterapie kraniospinální osy (standardní nebo volitelně i redukovaná dávka) nebo konkomitantní chemoradioterapie kraniospinální osy s následnou chemoterapií.

U skupiny s **vysokým rizikem rekurence** (neresekabilní nebo reziduální nádor >1,5 cm² nebo metastázy v páteřním kanálu na MR nebo cytologicky pozitivní mozkomíšní mok nebo vzdálená diseminace nebo velkobuněčný/anaplastický meduloblastom nebo supratentoriální PNET nebo při nalezení mutace TP53) je indikována pooperační konkomitantní chemoradioterapie kraniospinální osy (standardní dávka ozáření) s následnou chemoterapií.

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

Adjuvantní chemoterapeutické režimy

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

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

23.5 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 1× ročně	à 3-6 měsíců po 5 let, poté 1× ročně
High grade gliomy (grade 3 a 4)	à 3–4 měsíce po 3 roky, poté à 6 měsíců do 5. roku, poté 1× ročně	à 3-4 měsíce po 3 roky, poté à 6 měsíců do 5. roku, poté 1× ročně 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 1× ročně	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 PNET	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 3.2020, EANO guidelines 2020.
Změna je plně v kompetenci ošetřujícího lékaře!!!

Literatura:

1. *Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. et al., Radiotherapy plus concomitant and adjuvant Temozolomide for Glioblastoma, N Engl J Med, 2005, vol. 352,no.10, s. 987-996.*
2. *Hegi, M.E., Diserens, Gorlia T. et al., MGMT gene silencing and benefit from Temozolomide in Glioblastoma, N Engl J Med, 2005, vol. 352, no. 10, s. 997-1003.*
3. *Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy for patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol., 2012;13(9):916-26.*
4. *Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol., 2012;13(7):707-15.*
5. *Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. N Engl J Med 2016; 374(14): 1344-55.*
6. *Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. Lancet Oncol. 2016; 17(11): 1521-32.*
7. *Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. J Clin Oncol. 2009; 27(35): 5874-80.*
8. *Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. J Clin Oncol. 2013; 31(3): 337-43.*
9. *van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC Brain Tumor Group study 26951. J Clin Oncol. 2013; 31(3): 344-50.*
10. *van den Bent MJ. Practice changing mature results of RTOG study 9802: another positive PCV trial makes adjuvant chemotherapy part of standard of care in low-grade glioma. Neuro Oncol. 2014; 16(12): 1570-4.*
11. *Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR, et al. Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: preliminary results of radiation therapy oncology group 0424. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015; 91(3): 497-504.*
12. *Wick W, Roth P, Hartmann C et al. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. Neuro Oncol. 2016; 18(11): 1529-37.*
13. *van den Bent MJ, Afra D, De Witte O, et al. Long term results of EORTC study 22845: a randomized trial on the efficacy of early versus delayed radiation therapy of low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in the adult. Lancet. 2005; 366(9525): 985-90.*
14. *Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, et al. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. J Clin Oncol. 2014; 32(8): 783-90.*
15. *Wick W, Meisner C, Hentschel B, et al. Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. Neurology 2013; 81(17): 1515-22.*
16. *Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. 2016; 131(6): 803-20.*
17. *van den Bent MJ, Erridge S, Vogelbaum MA, et al. Results of the interim analysis of the EORTC randomized phase III CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q co-deletion: An Intergroup trial. J Clin Oncol. 2016;34 (suppl):abstract LBA2000.*
18. *Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. A phase III randomized controlled trial of short-course radiotherapy with or without concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma (CCTG CE.6, EORTC 26062-22061, TROG 08.02, NCT00482677). Plenary presentation at: ASCO 2016 Annual Meeting; June 3-7, 2016; Chicago, IL.*
19. *Reifenberger G, Wirsching HG, Knobbe-Thomsen CB, et al. Advances in the molecular genetics of gliomas - implications for classification and therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2016 Dec 29. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.204. [Epub ahead of print]*
20. *Kazda T, Pospíšil P, Jančálek R, et al. Novinky a trendy v léčbě glioblastomů. Acta medicinae, 2016; 5(8): 9-11.*
21. *Pospíšil P, Kazda T, Šlampa P, et al. Aktuální onkologická léčba high-grade gliomů.Neurol. praxi 2016; 17(5): 287-292.*
22. *Polívka J Jr, Polívka J, Rohan V, et al. Aktuální pohled na management nízkostupňových gliových nádorů centrálního nervového systému. Cesk Slov Neurol N 2016; 79/112(5): 534-540.*
23. *Národní radiologické standardy - radiační onkologie, Věstník MZ ČR, částka 2, 26. 1. 2016 (www.srobf.cz).*
24. *Šlampa P. a kol. Radiační onkologie v praxi. MOÚ, 2014, s. 221-250.*
25. *Friedrich C, von Bueren AO, von Hoff K et al. Treatment of adult nonmetastatic medulloblastoma patients according to the paediatric HIT 2000 protocol: a prospective observational multicentre study. Eur J Cancer 2013; 49:893-903.*
26. *Franceschi E, Bartolotti M, Paccapelo A, et al. Adjuvant chemotherapy in adult medulloblastoma: is it an option for average-risk patients? J Neurooncol. 2016 Jun;128(2):235-40. doi: 10.1007/s11060-016-2097-x.*
27. *Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017; 318(23): 2306-2316.*
28. *van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. Lancet. 2017; 390(10103): 1645-1653.*
29. *Lakomý R, Kazda T, Šlampa P. Gliomy. Současná diagnostika a léčba. 2. vydání. Maxdorf Jessenius, 2018.*
30. *Bell EH, Zhang P, Shaw EG, et al. Comprehensive Genomic Analysis in NRG Oncology/RTOG 9802: A Phase III Trial of Radiation Versus Radiation Plus Procarbazine, Lomustine (CCNU), and Vincristine in High-Risk Low-Grade Glioma. J Clin Oncol. 2020 Oct 10;38(29):3407-3417.*
31. *Martin J. Van Den Bent, Sara Erridge,et al. Second interim and first molecular analysis of the EORTC randomized phase III intergroup CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q codeletion. Journal of Clinical Oncology 2019 37:15_suppl, 2000-2000.*
32. *Berghoff A, van den Bent M. How I treat anaplastic glioma without 1p/19q codeletion. ESMO Open. 2019;4(Suppl 2):e000534. Published 2019 Aug 20. doi:10.1136/esmoopen-2019-000534*
33. *Jaeckle KA, Ballman KV, van den Bent M, et al. CODEL: Phase III study of RT, RT + Temozolomide (TMZ), or TMZ for newly-diagnosed 1p/19q Codeleted Oligodendroglioma. Analysis from the initial study design. Neuro Oncol. 2020 Jul 17:noaa168. doi: 10.1093/neuonc/noaa168.*
34. *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 (2020). https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z*
35. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers, Version 3.2020.*
36. *Jaeckle KA, Ballman KV, van den Bent M, et al. CODEL: phase III study of RT, RT+ TMZ, or TMZ for newly diagnosed 1p/19q codeleted oligodendroglioma. Analysis from the initial study design. Neuro Oncol. 2021 Mar 25;23(3):457-467.*
37. *Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021 Aug 2;23(8):1231-1251.*
38. *Wen PY, Packer RJ. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinical implications. Neuro Oncol. 2021 Aug 2;23(8):1215-1217.*
39. *Šlampa P, a kol. Radiační onkologie. Maxdorf Jessenius, Praha, 2022, 772 s.*

24. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŠTÍTNÉ ŽLÁZY (C73)

24.1 Diferencovaný karcinom štítné žlázy

Papilární karcinom představuje 40–80 % a folikulární karcinom 15 % tyreoidálních malignit.
Léčba diferencovaných karcinomů je chirurgická s následnou terapií radiojódem 131I v hluboké hypotyreóze nebo po předchozí stimulaci thyreotropinem alfa, která vede ke snížení výskytu lokoregionálních relapsů a zlepšuje celkové přežití.
Po operaci je nutná terapie hormony štítné žlázy v tzv. supresních dávkách, jejíž délka závisí na stratifikaci rizika tumoru vstupně a také po léčbě.

24.1.1 Lokoregionální relaps/metastatické onemocnění

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

V případě radiojód rezistentního onemocnění lze použít následující postupy:
• observace u asymptomatického, pomalu progredujícího postižení,
• chirurgický výkon,
• v případě metastáz do CNS neurochirurgický výkon,
• zevní RT, event. stereotaktická RT,
• paliativní lokoregionální léčba – RFA, embolizace,
• generalizované, progredující a/nebo symptomatické onemocnění:
• cílená léčba – lenvatinib, sorafenib (viz níže),
• NTRK inhibitory – larotrektinib.

24.1.2 Systémová léčba

V léčbě 1. a 2. linie je nutno na prvním místě zvažovat léčbu TKI – sorafenib, lenvatinib.
Neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie není indikována.
Paliativní chemoterapie má velmi omezenou účinnost, nejlepší odpovědi bylo dosaženo při léčbě na bázi doxorubicinu (30–40%), přitom kombinovaná schémata nevykazují lepší účinnost a nejsou doporučena.

24.1.3 Zevní radioterapie je indikována u tumorů neakumulujících radiojód jako

• adjuvantní nebo kurativní léčba,
• paliativní RT.

24.2 Medulární karcinom štítné žlázy

Tvoří 8% malignit štítné žlázy. Vyskytuje se ve formě sporadické, familiární nebo v rámci syndromu MEN 2 (syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie typ 2). U familiární formy a MEN 2 je indikováno genetické vyšetření (mutace RET protoonkogenu), včetně vyšetření rodiny v přímé linii. Při podezření na MEN 2 je nutno diagnostikovat případný feochromocytom, hyperparatyreózu apod.

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

24.2.1 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 – vandetanib, cabozantinib (viz níže),
• paliativní chemoterapie – dacarbazin.

24.2.2 Systémová léčba

V 1. linii léčby je indikována cílená terapie TKI – vandetanib, cabozantinib.
Neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie není indikována. Paliativní chemoterapie má velmi omezenou účinnost, v případě progrese onemocnění po aplikaci cílené léčby lze podat dacarbazin.

24.2.3 Zevní radioterapie

• adjuvantní RT,
• paliativní RT.

24.3 Nediferencovaný (anaplastický) karcinom štítné žlázy

Jedná se o nejméně častý, avšak velmi agresivní typ nádoru štítné žlázy. Téměř u 50% pacientů jsou vstupně přítomny vzdálené metastázy. Neexistuje žádná dlouhodobě efektivní léčba ani jednotné léčebné schéma. V léčbě anaplastického karcinomu je léčbou volby zevní radioterapie a chemoterapie na bázi antracyklinů, taxanů nebo platinových derivátů. Chirurgická léčba je indikována často jen za účelem zprůchodnění dýchacích cest. Celkové přežití se pohybuje kolem 6–24 měsíců.

24.3.1 Lokoregionální onemocnění

• v případě možnosti R0/R1 resekce chirurgický výkon, následně pooperační RT a CHT 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

24.3.2 Metastatické onemocnění

• paliativní chirurgický výkon,
• systémová paliativní chemoterapie,
• nádory s NTRK fúzí – larotrectinib
• paliativní RT.

24.4 Léčebná schémata u lokálně pokročilého a metastatického onemocnění

24.4.1 Cílená léčba

24.4.1.1 Lenvatinib

Lenvatinib je multikinázový inhibitor (VEGFR, FGFR, PDGFR, RET, KIT), který je indikován k léčbě diferencovaného karcinomu štítné žlázy (1). V registrační studii SELECT bylo dosaženo významné prodloužení doby do progrese onemocnění oproti placebu (19 měsíců oproti 3,6 měsícům). Míra odpovědi na léčbu lenvatinibem činila 65 %.

Indikace dle SPC

Lenvatinib je hrazen v léčbě dospělých pacientů dosud neléčených pro karcinom štítné žlázy inhibitorem tyrozinkináz nebo léčených jedním předchozím léčebným režimem obsahujícím inhibitor tyrozinkináz. Pacienti musejí splňovat všechny tyto podmínky: stav výkonnosti dle ECOG 0-1, diagnóza progresivního, lokálně pokročilého nebo metastazu-

jícího diferencovaného karcinomu štítné žlázy (papilární/folikulární/z Hürthleho buněk), který je rezistentní na léčbu radiojódem a u kterého není možné nebo vhodné použití alternativní lokoregionální terapeutické alternativy (zevní radioterapie, embolizace, intraluminální radiofrekvenční termoablace). Terapie je hrazena do progrese onemocnění. Rezistence na radiojód (RAI) je definována následovně: léze bez vychytávání jodu na RAI snímku nebo progrese po RAI léčbě během 12 měsíců po podání terapie RAI nebo podaná kumulativní dávka RAI větší nebo rovna 22,2 GBq.

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

24.4.1.2 Sorafenib

Sorafenib je dalším multikinázovým inhibitorem pro léčbu diferencovaného karcinomu štítné žlázy (VEGF, PDGF, RET, RAF) (1). V registrační studii DECISION prokázal signifikantní prodloužení doby do progrese onemocnění oproti placebu (10,8 měsíců oproti 5,8 měsícům).

Indikace dle SPC

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

Pozn. *Před zahájením léčby DTC multikinázovými inhibitory se doporučuje, aby lékaři pečlivě posoudili prognózu každého pacienta individuálně. Týká se to zejména pacientů s pomalu progredujícím, asymptomatickým onemocněním, bez metastatického postižení CNS, jejichž kvalita života by mohla být nepříznivě ovlivněna nežádoucími účinky léčby.*

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

24.4.1.3 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.

Omezení úhrady ze zdravotního pojištění dle SÚKL k 1.3.2021.

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

24.4.1.4 Vandetanib

Vandetanib jako cílená léčba pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy je silným inhibitorem VEGFR-2, EGFR a RET tyrosinkináz (1). V registrační studii ZETA prokázal statisticky signifikantní prodloužení doby do progrese onemocnění oproti placebu (více než 30 měsíců oproti 19,3 měsícům). Parciální odpověď na léčbu byla zaznamenána u 45 % pacientů, předpokládaná délka trvání odpovědi na léčbu činí 22 měsíců.

Indikace dle SPC
Vandetanib je indikován k léčbě agresivního a symptomatického medulárního karcinomu štítné žlázy (MTC) u pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.
U pacientů, u kterých není znám stav mutace RET (rearranged during transfection) nebo mutace není přítomna, je třeba počítat s možností menšího prospěchu z léčby oproti pacientům s mutací RET. Pokud je to možné, je při stanovení statusu mutace RET žádoucí odebrat vzorky tkáně v době zahajování léčby a nikoliv v době stanovení diagnózy.

24.4.1.5 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 progrese 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.

Ve studiích byl vztah mezi prodlouženým přežitím bez progrese a signifikantním prodloužením celkového přežití prokázán jen ve skupině pacientů s pozitivním stavem mutace RET M918T (exony 10,11,13-16). Pacienti bez mutace RET, avšak s mutací RAS (HRAS/KRAS/NRAS) vykazují dle klinických studií také signifikantní prodloužení doby do progrese onemocnění.
U pacientů, u kterých není znám stav mutace RET (Rearranged during Transfection) nebo je negativní, se před individuálním rozhodnutím o léčbě musí zohlednit možnost nižšího přínosu. Doporučuje se proto vyšetření výše uvedených mutací před zahájením léčby.

Pozn.
Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1. 3. 2022 stanovenu úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

24.4.2 Režimy cílené léčby

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

24.4.3 Paliativní systémová chemoterapie

Systémová chemoterapie má u diferencovaných nádorů minimální odpověď, indikována je převážně u anaplastického karcinomu.

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
doxorubicin	60–75	iv. inf.	1	à 3 týdny
doxorubicin	20	iv. inf.	1	1× týdně
paklitaxel karboplatina	60–100 AUC2	iv. inf. iv. inf.	1	1× týdně
paklitaxel karboplatina	135–175 AUC 5–6	iv. inf. iv. inf.	1	à 3–4 týdny
paklitaxel	60–90	iv. inf.	1	1× týdně
paklitaxel	135–200	iv. inf.	1	à 3–4 týdny
docetaxel doxorubicin	60 60	iv. inf. iv. inf.	1	à 3–4 týdny
docetaxel doxorubicin	20 20	iv. inf. iv. inf.	1	1× týdně

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.*
4. *Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al, on behalf of the DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2014; published online April 24. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9.*
5. *Vlček P, Neumann J. Karcinom štítné žlázy. Maxdorf 2002, ISBN 80-85912-50-3: 33-48.*
6 *2020 ESMO guidelines: esmo.org/Guidelines/Endocrine-and-Neuroendocrine-Cancers/Thyroid-cancer*
7. *Schulmberger M, Makoto Tahara, Wirth Lori J, et al, Lenvatinib versus Placebo in radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. N Engl J Med 2015;372:621-30.*
8. *Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase IIItrial. J Clin Oncol 2012;30:134-141.*
9. *Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol 2013;31:3639-3646.*
10. *Kopečková K., a kol.: Nádory štítné žlázy, Mladá fronta, 2019.*
11. *Larotrectinib treatment of advanced TRK fusion thyroid cancer ME Cabanillas, A Drilon, AF Farago, MS Brose, R McDermott, D Sohal, D-Y Oh, M Almubarak, J Bauman, E Chu, S Kummar, S Leyvraz, K Park, JA Reeves, L Dima, P Maeda, L Rodrigues, N Brega, DS Hong, SG Waguespack Poster presentation at ESMO Virtual Congress, September 19–21, 2020. Abstract 1916P.*

25. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BEZ URČENÍ LOKALIZACE (C80)

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

Podle histologického vyšetření jsou tyto nádory děleny na:
• Dobře a středně diferencovaný adenokarcinom (asi 60 %),
• Špatně diferencovaný karcinom (včetně špatně diferencovaného adenokarcinomu) (30 %),
• Skvamózní (spinocelulární) karcinom (5 %),
• Nediferencovaný nádor (5 %),
• Karcinomy s neuroendokrinní diferenciací (incidence není známa).

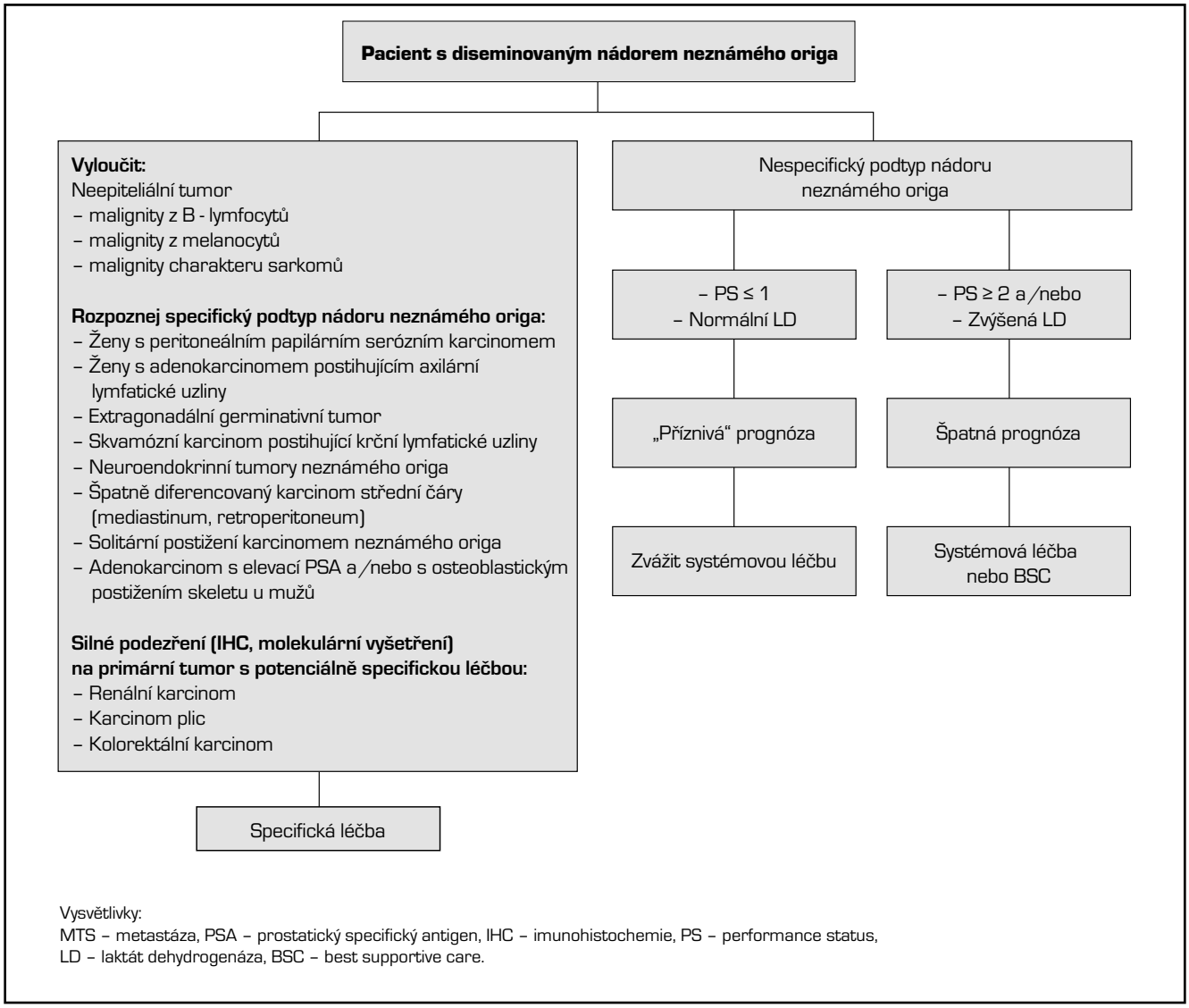
Je nutná spolupráce s patologem se snahou blíže určit možný původ tumoru. Je třeba vyloučit neepitelový původ nádoru (především kurabilní lymfom, dále sarkom, melanom) a jiná potenciálně kurabilní onemocnění, zejména extragonadální germ-cell tumory, karcinom štítné žlázy, hormonálně-dependentní karcinom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

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

1. **Příznivá prognóza** – 10–20 % pacientů, specifické podtypy onemocnění, jde o chemosenzitivní, potenciálně kurabilní onemocnění, vhodným multidisciplinárním přístupem je možné dosáhnout dlouhodobé kontroly onemocnění u 30 – 60 % pacientů, medián celkového přežití se neliší od diseminovaného onemocnění známého origa. 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 v indikovaných případech) a lokoregionální léčebné postupy (embolizace jaterní tepny, chemoembolizace, kryochirurgie jater, radiofrekvenční ablace, perkutánní alkoholizace jaterních metastáz), 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.

V současné době nejsou k dispozici data, která by podporovala rutinní užití molekulárního profilování v terapii pacientů se zhoubným nádorem neznámého origa. Klinický benefit NGS (next generation sequencing) není doposud přesně definován, proto by užití těchto technik mělo být zvažováno individuálně společným uvážením klinického onkologa, patologa a molekulárního biologa, nejlépe cestou Molecular tumor boardu s úmyslem dosáhnout nejlepšího možného léčebného výsledku pro konkrétního pacienta.

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

B. Diseminované onemocnění

Individuálně 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 + cis-platina, 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

a. špatně diferencovaný (high-grade nebo anaplastický) nebo malobuněčný typ jiný než plicní neuroendokrinní tumor – léčit jako malobuněčný plicní karcinom

b. dobře diferencovaný neuroendokrinní tumor – léčit jako karcinoid

Vybrané režimy chemoterapie

Adenokarcinom

	dávka (mg/m²)	**způsob podání**	**den podání**	**opakování cyklu**
paklitaxel	175–200	i.v. infúze 3 hodiny	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC = 5–6	i.v.	1.	
paklitaxel	175–200	i.v. infúze 1 hodina	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC = 5–6	i.v.	1.	
*etoposid	50 mg/den	p.o.	1.–10.	
	v alternaci 100 mg/den			
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.	
FOLFIRI				
irinotecan	180	i.v.	1.	
leukovorin	400	i.v.	1.	à 2 týdny
5 fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
	2400	i.v. 46 hodin	1.	
kapecitabin	850–1250 2× denně	per os.	1.–14.	à 3 týdny

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
FOLFIRINOX[a]				
oxaliplatina	85	i.v.	1.	
irinotecan	180	i.v.	1.	
leukovorin	400	i.v.	1.	à 2 týdny
5 fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
	2400	i.v. 46–48 hodin	1.	
Pembrolizumab[b]	200 mg	i.v.		à 3 týdny
	nebo			
	400 mg	i.v.	1.	à 6 týdnů

** perorální etoposid není v současné době v České republice dostupný*

[a] pouze pro pacienty s ECOG 0-1 a předpokládaným GI origem

[b] pouze pro pacienty s dMMR/MSI-H tumory nebo TMB-H (≥ 10 mut/Mb) tumory.

Spinocelulární karcinom

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
paklitaxel	175–200	i.v. 3 hodiny	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC = 5–6	i.v.	1.	
cisplatina	75	i.v.	1.	à 3 týdny
gemcitabin	1000–1250	i.v.	1., 8.	
mFOLFOX6				
oxaliplatina	85	i.v. 2 hodiny	1.	à 2 týdny
leukovorin	400	i.v. 2 hodiny	1.	
5 fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
	2400	i.v. 46 hodin	1.	
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny
cisplatina	75	i.v.	1.	
5 fluorouracil	750	iv. kontinuálně	1.–5.	
paklitaxel	175	i.v.	1.	à 3 týdny
cisplatina	60	i.v.	1.	
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC = 5–6	i.v.	1.	
docetaxel	60	i.v.	1.	à 3 týdny
cisplatina	75	i.v.	1.	
nebo				
docetaxel	75	i.v.	1.	
cisplatina	75	i.v.	1.	
cisplatina	20	i.v.	1.–5.	à 4 týdny
5 fluorouracil	700	i.v. kontinuálně 24 hodin	1.–5.	
5 fluorouracil	600–800	i.v. kontinuálně	1.–5.	à 21 dní
Mitomycin C	10	i.v.	1.	
kapecitabin	850–1250 2× denně	p.o.	1.–14.	à 3 týdny
Pembrolizumab[a]	200 mg	i.v.	1.	à 3 týdny
	nebo			
	400 mg	i.v.	1.	à 6 týdnů

[a] TMB-H (≥ 10 mut/Mb) tumory.

Neuroendokrinní tumor

Léčebné režimy – viz kapitola neuroendokrinní nádory.

Literatura

1. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]). Version 1/2021. Dostupné online na http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf*
2. *Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, et al. Cancer of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncol 2015;26 (Suppl 5):133–38.*
3. *Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon Research institute. J Clin Oncol 2013; 31: 217-223.*
4. *Hainsworth JD, Greco FA Gene expression profiling in patients with carcinoma of unknown primary site: from translational research to standard of care. Virchows Arch 2014; 464: 393-402.*
5. *Varadhachary GR, Raber MN. Cancer of unknown primary site. N Engl M Med 2014;371:757-65.*
6. *Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364:1817-1825.*
7. *Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2015;372:2018-2028.*
8. *Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Eng J Med 2015;372:2509-2520.*
9. *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 Oct;21(10):1353-1365.*
10. *Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: A phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 2000;18:3101-7.*
11. *Greco F, Burris H, Erland J, et al. Carcinoma of unknown primary site: Long term follow-up after treatment with paclitaxel, carboplatin, and etoposide. Cancer 2000;89:2655-2660.*
12. *Greco F, Erland J,Morrissey H, et al. Carcinoma of unknown primary site: Phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. Ann Oncol 2000,11:211-215.*
13. *Gross-Goupil M, Fourcade A, Blot E, et al. Cisplatin alone or combined with gemcitabine in carcinomas of unknown primary: Results of the randomised GEFCAPI 02 trial. Eur J Cancer 2012;48(5):721-727.*
14. *Pouessel D, Culine S, Becht C, et al. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site. Cancer 2004;100(6):1257-1261.*
15. *Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Radomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatinas first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:2006-12.*
16. *Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD,et al. A ´modified de Gramont´ regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. Br J Cancer 2002;87:393-399.*
17. *Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst 2009;101(7):498-506.*
18. *Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus cisplatin chemotherapy in an unfavourable group of patients with cancer of unknown primary site. Jpn J Clin Oncol 2004;34(11):681-685.*
19. *Pantheroudakis G, Briasoulis E, Kalofonos HP, et al. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy as outpatient palliative therapy in carcinoma of unknown primary: a multicenter Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. Acta Oncol 2008;47(6):1148-1155.*
20. *Mukai H, Katsumata N, Ando M, et al. Safety and efficacy of a combination of docetaxel and cisplatin in patients with unknown primary cancer. Am J Clin Oncol 2010;33(1):32-35.*
21. *Demirci U, Coskun U, Karaca H, et al. Docetaxel and cisplatin in first line treatment of patients with unknown primary cancer: a multicenter study of the anatolian society of medical oncology. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15(4):1581-1584.*
22. *Kusaba H, Shibata Y, Arita S, et al. Infusional 5-fluorouracil and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. Med Oncol 2007;24(2):259-264.*
23. *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.*
24. *Bajetta E, Catena L, Procopio G et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? Cancer Chemother Pharmacol. 2007 Apr;59(5):637-42. Epub 2006 Aug 26.*
25. *Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. Cancer. 2011 Jan 15;117(2):268-75.*
26. *Sun W[1], Lipsitz S, Catalano P et al.Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. J Clin Oncol. 2005 Aug 1;23(22):4897-904.*
27. *Yonemori K, Ando M, Yunokawa M et al. Irinotecan plus carboplatin for patients with carcinoma of unknown primary site. Br J Cancer. 2009 Jan 13;100(1):50-5.*
28. *Hainsworth JD, Spigel DR, Clark BL, et al. Paclitaxel/carboplatin/etoposide versus gemcitabine/irinotecan in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site: a randomized, phase III Sarah Cannon Oncology Research Consortium Trial. Cancer J. 2010 Jan-Feb;16(1):70-5. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181c6aa89.*
29. *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.*

26. ZHOUBNÉ NOVOTVARY LYMFATICKÝCH TKÁNÍ (C81-86)

Zde uvedená velmi stručná doporučení jsou výtahem z doporučení „Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy“, která vypracovala a průběžně aktualizuje Kooperativní lymfomová skupina – nejnovější aktualizovaná verze je k dispozici z prosince 2021. 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.

26.1 Hodgkinův lymfom – C81

Všichni pacienti mají být léčeni podle léčebných protokolů nebo v klinických studiích (konzultace s CIHP). Do léčby nově vstupuje PET řízená terapie – hodnocení dle Deauville skóre (DS) dle interim PET vyšetření. Za PET negativní se považuje DS 1-3, PET pozitivní pak DS 4+5.
RF – rizikové faktory pro časná, intermediární a pokročilá stádia (dle DHSG – Německá studijní skupina pro Hodgkinův lymfom):
α) masivní mediastinální tumor (MMT) ≥ 1/3 maximálního rozměru hrudníku
β) extranodální postižení (E)
γ) sedimentace erytrocytů ≥ 50/hod. (bez přítomnosti B symptomů), ≥ 30/hod. (pokud přítomen některý z B – symptomů)
δ) ≥ 3 skupiny postižených uzlinových oblastí

26.1.1 Principy léčby 1. linie

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

Klinické stadium + RF	Léčba 18–59 let	Léčba ≥ 60let
I-II A/B bez RF	2× ABVD + 20 Gy IS* RT	2× ABVD + 20 Gy IS* RT nebo 2× 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)

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× BEACOPPesc** **+ RT 30 Gy na PET pozit. reziduum (objem menší než IS*)** **PET2 neg** (Deauville 1-2) **2× BEACOPPesc** ---------- **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× BEACOPPesc.**	**2× ABVD + 4 cykly AVD,** vynechání bleomycinu u PET2 neg. pac. + **RT 30 Gy na PET+ reziduum (objem menší než IS*)**

Protonová vs fotonová radioterapie – dle doporučení radioterapeuta, resp. KOC s ohledem na riziko kardiotoxicity a plicní toxicity

26.1.2 Principy léčby relapsů:

Léčba relapsu HL

Příklad terapeutického rozhodování u nemocných s relapsem/progresí HL (≤65 let)	
Záchranná („salvage“) chemoterapie: **2× DHAP (nebo 2x ESAP, ICE, GDP), dle PET/CT další postup**	
Při dosažení CR (Deauville skóre 1-3)	**BEAM/TEAM + autoSCT +- ISRT**
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× BEGEV415 nebo GVD), - při dosažení CR/PR: **BEAM/TEAM + autoSCT +-ISRT +- konsolidacebrentuximab vedotinem** - při dosažení SD/progreseje indikována 3. linie léčby
po autoSCT zvážit konsolidaci brentuximab vedotinem – max.16 cyklů dle přítomnosti RF)	

Příklad terapeutického rozhodování u nemocných s 1. relapsem/progresí HL (> 65 let) – nemocní nevhodní/neindikovaní k salvage chemoterapii a autoSCT
- Kontaktovat CIHP stran vhodnosti zařazení do klinického hodnocení **- Chemoterapie (CEOP, GDP, MINE, BEGEV, GVD, bendamustin* atd.)** **U nemocných nevhodných k chemoterapii:** **- Brentuximab vedotin * (v 2. linii nutné žádat ZP o úhradu)** – pacienti, u kterých se dosáhne stabilizace onemocnění nebo lepšího výsledku, má být podáno minimálně 8 cyklů a maximálně až 16 cyklů (přibližně 1 rok) **- Nivolumab*** **- Pembrolizumab*** **- Paliativní terapie (gemcitabin+dexamethason, radioterapie)**
Příklad terapeutického rozhodování u nemocných s 2. relapsem/progresí (> 65 let) – nemocní nevhodní k salvage chemoterapii a autoSCT (3. linie léčby)
- Kontaktovat CIHP stran vhodnosti zařazení do klinického hodnocení **- Brentuximab vedotin (ve 3. linii není nutné žádat o úhradu ZP)** – pacienti, u kterých se dosáhne stabilizace onemocnění nebo lepšího výsledku, má být podáno minimálně 8 cyklů a maximálně až 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

–> výsledky post-hoc analýzy registrační studie naznačují zvýšený klinický přínos pro pacienty se dvěma nebo více rizikovými faktory

Léčba relapsu/progrese HL po ASCT

Přístup k nemocným s relapsem HL po autologní SCT

Příklad terapeutického rozhodování u nemocných s relapsem/progresíHL po autoSCT	
brentuximab vedotin – monoterapie max. 16 cyklů nebo v kombinaci s chemoterapií např. s bendmustinem; event. kombinace s nivolumabem	
Při dosažení CR/PR	**± alogenní SCT** **- možno zvážit pouze observaci při dosažení CR po brentuximab vedotinu**
Při dosažení SD či při progresi + následná progrese	**-** zvážení zařazení do **klinického hodnocení** **- nivolumab** (pokud již nepoužit v relapsu po autoSCT) **- pembrolizumab***
Při progresi (PD)	**- 2. linie chemoterapie** (2–3× BEGEV415 nebo GVD)

26.1.3. Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí

Léčba Hodgkinova lymfomu s lymfocytární predominancí (LPHL)

Časná stádia	
Stádium IA, IIA	1. Observace (stadium IA, pokud byla lymfatická uzlina úplně odstraněna) 2. Radioterapie involved field, t.j. IFRT (30Gy) 3. Rituximab* v monoterapii, 4× rituximab à 1 týden + udržovací léčba rituximabem* à 6 měsíců po dobu 2 let (ale kratší PFS oproti radioterapii); event. 4× rituximab* + IF RT 30 Gy (kombinace s radioterapií možno ke zvýšení efektivity u stádia IIA) 4. 4–6× R*-COP (pro lokalizace nevhodné k RT)
Stádium IB, IIB	1. Samostatná radioterapie – IFRT 30 Gy 2. Rituximab* + chemoterapie s následnou IFRT (u stádia IIB nebo u časného stádia, pokud byla nádorová masa ≥ 5cm) R*-CHOP + IS RT R*-ABVD + IS RT R*-COP + IS RT
Pokročilá stádia:	
Stádium III/IV A nebo B	Rituximab* + chemoterapie (6 cyklů) R-CHOP R-ABVD R-COP
** Nutné schválení revizním lékařem pojišťovny na základě § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*	

NLPHL – léčba relapsu/refrakterního onemocnění

Principy léčby: volba léčby závisí na rozsahu a časnosti relapsu
- observace (asymptomatičtí 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)

** nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb*

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.

26.2 Folikulární lymfomy – C82

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

26.2.1 Základní diagnostické a prognostické principy

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

Určení rizika dle FLIPI (mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfomy)
Rizikové faktory:
• věk > 60 let,
• stádium III–IV,
• LDH > normu,
• 5 a více postižených oblastí uzlin,
• hemoglobin < 120 g/l.

Počet rizikových faktorů
• 0–1 nízké riziko
• 2 střední riziko
• 3–5 vysoké riziko

FLIPI 2 index:
• věk > 60 let,
• 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.

26.2.2 Léčebný přístup k nově diagnostikovanému onemocnění

Pokročilé onemocnění dle GELF kritérií s malou nádorovou masou bez indikace k systémové imunochemoterapii	přístup „watch and wait“ event monoterapie rituximabem* 4–8 dávek
Lokalizované onemocnění – stádia I, II	radioterapie IF 24–30 Gy nebo 4–8 dávek rituximabu* v monoterapii, event. rituximab* v kombinaci s radioterapií, event. rituximab* v kombinaci s chemoterapií; v indikovaných případech možno zvážit „watch and wait“ přístup
Lokalizované či pokročilé onemocnění splňující některé z GELF kritérií pro zahájení léčby	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 (radioimunoterapie, vysokodávkovaná léčba a autologní transplantace kmenových buněk).

26.2.3 Léčba relapsu nebo léčba při nedosažení odpovědi v 1. linii

V případě relapsu je doporučený nový odběr uzliny a **histologická verifikace** z důvodu možnosti transformace do agresivnějšího typu lymfomu. Zvážit zařazení pacienta do klinické studie, kontaktovat CIHP. Při výběru léčby je nutné zohlednit stav nemocného, rozsah relapsu, dobu trvání předchozí léčebné odpovědi, věk a cíle a přání pacienta.

Možné přístupy:

- rituximab + chemoterapie (CHOP, bendamustine*, COP) – dle volby chemoterapie v 1. linii
- rituximab + FC, FCM, FND, ICE, ESAP, DHAP, chlorambucil a další
- bendamustin + obinutuzumab (u rituximab refrakterních nemocných) s následnou udržovací léčbou obinutuzumabem po 2M po dobu 2 let
- 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
- ibritumomab tiuxetan* 90Y
- monoterapie rituximabem
- idelalisib* (u refrakterních nemocných s relapsem po minimálně 2 liniích léčby)
- u mladších nemocných s relapsem po autologní transplantaci nebo chemorezistentním onemocněním zvážit alogenní transplantaci
- radioterapie

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

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

26.3 Difúzní nehodgkinův lymfom – C83

Tato skupina zahrnuje biologicky odlišné jednotky, vyžadující specifický přístup:
- difúzní B-velkobuněčný lymfom (nejčastější typ lymfomu) – DLBCL
- lymfom z plášťových buněk (MCL)
- lymfoblastický lymfom (LBL)
- Burkittův lymfom (BL)
- lymfom z malých lymfocytů (SLL)
- B-lymfomy z buněk marginální zóny typu MALT

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

Zahrnuje tyto podjednotky dle WHO klasifikace:
- DLBCL, NOS (jinak nespecifikovaný):
  - DLBCL subtypy podle anatomického místa (primární CNS lymfom, primární kožní DLBCL -leg type, intravaskulární velkobuněčný B lymfom)
  - T/HRLBCL (T-buněčný/bohatý na histiocyty velkobuněčný B lymfom)
  - EBV positivní DLBCL
- DLBCL spojený s chronickým zánětem
- Primární mediastinální velkobuněčný B lymfom
- Intravaskulární velkobuněčný B lymfom
- ALK pozitivní velkobuněčný B lymfom
- Plasmablastový B lymfom
- Primární lymfom s výpotky
- Velkobuněčný B lymfom rostoucí v HHV-8 multicentrické Castlemanově nemoci
- High-grade B-lymfom s přestavbami MYC a BCL2 anebo BCL6

Určení rizika dle **IPI** (mezinárodní prognostický index) nebo aaIPI (věkově upravený mezinárodní prognostický index pro pacienty do 60 let), existují ještě další prognostické indexy (revised IPI, elderly IPI, atd.), ale v praxi se stále nejčastěji uvádí IPI.

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

Riziko	**IPI skóre**	**aaIPI skóre**
nízké	0–1	0
nižší střední	2	1
vyšší střední	3	2
vysoké	4–5	3

26.3.1.1 Principy léčby 1. linie

Zvážit zařazení pacienta do klinických studií – kontaktovat CIHP.
Základem léčby 8 dávek rituximabu a 6-8 cyklů chemoterapie s antracykliny CHOP 21 (nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin, např. DA-EPOCH-R, CHOEP, MegaCHOP atd.)
U mladších nemocných s vyšším rizikem (aaIPI 2–3) je možné zvážit intenzifikaci léčby a konsolidací vysokodávkovanou terapií.

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

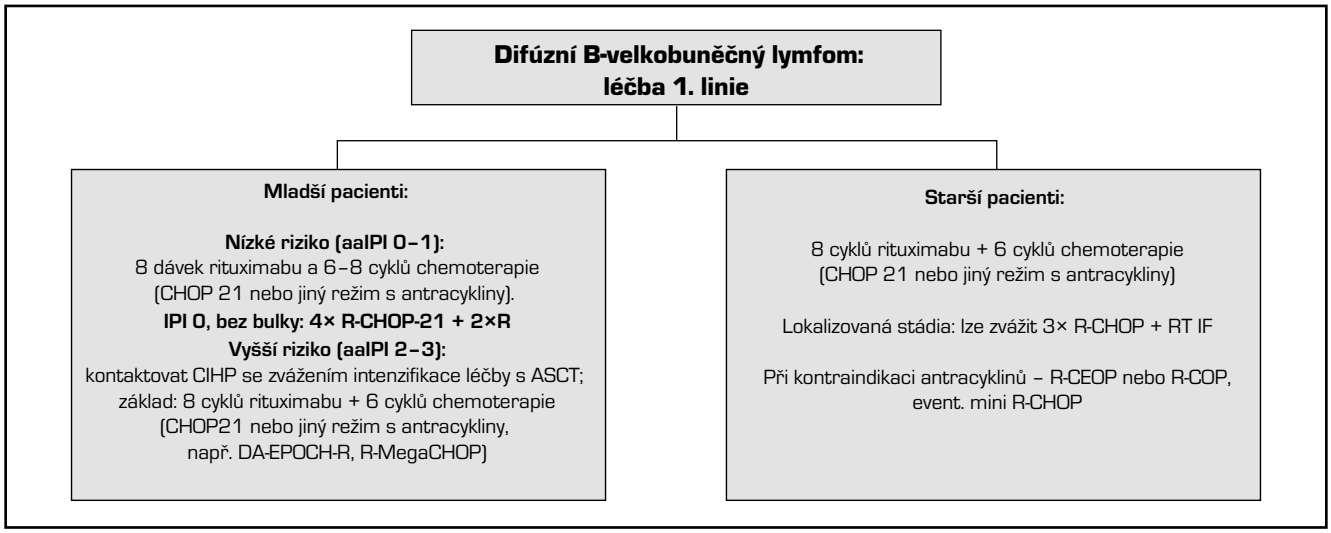
- u pacientů s IPI 0, bez bulk tumoru: 4x R-CHOP + 2xR
- u ostatních pacientů s nízkým rizikem (aaIPI 0-1): 8 dávek rituximabu a 6 cyklů CHOP 21 nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin
- u pacientů s vyšším středním a vysokým rizikem (aaIPI 2–3) – vždy kontaktovat CIHP ohledně intenzifikace léčby s ASCT; mimo studii je standardem 8 dávek rituximabu + 6 cyklů chemoterapie CHOP 21 nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin, (R-CHOEP, DA-EPOCH-R, PACEBO/IVAM nebo R-MegaCHOP – ten je doporučován jen u mladších pacientů do věku 45 let)
- u pacientů s lokalizovaným onemocněním (st.I,II) možno zvážit: 3× R-CHOP + RT IF
- v případě nedosažení CR s přítomností PET pozitivního rezidua zvážit konsolidační RT nebo konsolidační léčbu 2. linie s následnou ASCT ± radioterapie.
- Ve vybraných případech s lokální reziduální PET pozitivitou je možná jen RT na oblast rezidua.
- Ozáření na iniciální bulk nutno zvážit v případě se spornou PET negativitou a omezenými možnostmi následné léčby event. relapsu.

Starší pacienti (nad 65 let)

- 8 dávek rituximabu a 6-8 cyklů chemoterapie s antracykliny (např. CHOP 21); při zhodnocení klinického stavu, věku; nad 80 let možné podat R-miniCHOP (redukovaná varianta R-CHOP)
- při kontraindikaci antracyklinů zvážit podání etoposidu (R-CEOP) nebo režim bez antracyklinů (R-COP)
- u pacientů s lokalizovaným onemocněním (st.I,II) možno zvážit: 3xR-CHOP + RT IF
- doplňující radioterapii vždy zvážit v případě iniciálního bulky onemocnění nebo PET pozitivního nebo PET sporného rezidua

Obecné:

- V případě vysokého rizika CNS relapsu (CNS IPI skóre 4 a více) je na zvážení podání vysokodávkovaného metotrexátu v rámci indukční terapie (2×) nebo po jejím skončení.



Primární mediastinální B lymfom – léčba 1. linie: 6× 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 kombinace 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.

26.3.1.2 Principy léčby relapsů

Nutno kontaktovat CIHP a zvážit zařazení pacienta do klinických studií.

Léčba relapsu u nemocných mladších 65 let

Relaps DLBCL u pacientů schopných HD terapie (obvykle do 65 let věku) Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)	
Záchranná („salvage") chemoterapie: 3× R-ICE nebo R-ESHAP nebo R-DHAP nebo R-GDP	
Při dosažení CR, PR	Standardně HD terapie (nejčastěji BEAM) + ASCT
Při dosažení SD, PD	**Po selhání 2 a více linií léčby: zvážit CAR-T terapii** Pola-BR nebo jiná léčba 3. linie režimem s nezkříženou rezistencí, při dosažení alespoň PR lze zvážit BEAM/TEAM + ASCT

- V případě relapsu mladších nemocných po ASCT nebo nemožnosti provést ASCT (selhání sběru, infiltrace KD) při selhání dvou linií léčby je možné zvážit léčbu CAR-T lymfocyty.
- V dalších liniích je možné na použít režimy na základě gemcitabinu, polatuzumab vedotin +BR, ev. další kombinace.
- V případě relabovaného/refrakterního primárního mediastinálního B-lymfomu po min.2 liniích léčby je možné zvážení terapie pembrolizumabem, event.CAR-T terapie axicelem.

Starší pacienti (nad 65 let – vždy nutno zvážit biologický věk)

Relaps DLBCL u pacientů neschopných HD terapie (obvykle nad 65 let věku) Zvážit účast v klinické studii (kontaktovat CIHP)
R-GEMOx, redukovaný režim R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP, R-GDP, Pola-BR Po selhání min.2 linií léby 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
**nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb*

- V případě relapsu starších pacientů v klinicky dobrém stavu (ECOG = 0-1), ale nevhodných k ASCT, je možno zvážit léčbu CAR-T lymfocyty preparáty axicel nebo tisacel; nebo v případě biologického podtypu ABC (resp. nonGC) zvážit použití **cílené terapie – lenalidomid**.
- V případě relabovaného/**refrakterního primárního mediastinálního B-lymfomu** je možné zvážení terapie pembrolizumabem nebo CAR-T terapie axicelem.

26.3.2.1 Lymfom z plášťových buněk (MCL) – léčba 1.linie

Pacienti mladší 60–65 let:	pacienta nutno předat do péče CIHP rituximab + chemoterapie na bázi vysokodávkovaného cytosin-arabinosidu a antracyklinů, event. v kombinaci s cisplatinou (například Nordický protokol, Hyper-CVAD, DHAP, ESAP) s následnou vysokodávkovanou terapií a autologní transplantací krvetvorných buněk + udržovací léčba rituximabem po 3M po dobu 3 let při dosažení CR nebo PR (max. 12 dávek)

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

26.3.2.2. Lymfom z plášťových buněk – relaps onemocnění

Vždy kontaktovat CIHP; u mladších pacientů 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 (brexucaptagene autoleucel)

Přípravek brexucel (Tecartus) je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk (MCL) po dvou či více liniích systémové léčby, které zahrnovaly léčbu inhibitorem Brutonovy tyrosinkinázy (BTK).

26.3.3 Lymfoblastový lymfom

Léčba jako u akutní lymfoblastové leukémie (ALL), pacienta nutno předat do péče CIHP.

26.3.4 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).

26.3.5 Lymfom z malých lymfocytů (SLL/CLL)

U části pacientů lze v úvodu aplikovat přístup „watch and wait". Léčba je zahajována v případě klinické indikace (tzv. GELF kritéria, resp. NCI kritéria pro zahájení léčby CLL). Léčba se jinak shoduje s principy léčby pacientů s chronickou lymfocytární leukémií.

Léčba 1. linie:

Principy léčby jsou shodné pro SLL i CLL.

- V současné době je režimem volby chemoimunoterapie FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab), a to zejména u nemocných s mutovaným stavem IGHV. Dávka rituximabu v režimu FCR je od 2. cyklu 500 mg/m2.
- V případě delece 17p/mutace TP53 a je možno použít akalabrutinib nebo ibrutinib. Kombinaci idelalisib+ rituximab je možno použít při nevhodnosti jakékoliv jiné léčby.
- Další možnosti léčby:
  - bendamustin + rituximab (BR) jako alternativa k režimu FCR u nemocných ≥ 65 let věku.
  - RCD (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy (zejména pokud je progrese CLL spojena s autoimunitní hemolytickou anémií či imunitní trombocytopenií)
- U nemocných s významnými komorbiditami či clearancí kreatininu <70 ml/min., kteří tedy nemohou být léčeni plnodávkovaným protokolem FCR, je možné použít kombinaci venetoklax + obinutuzumab. Dále lze použít chemoimunoterapii, zejména chlorambucil + obinutuzumab a to především u pacientů s mutovaným stavem IGHV.
- V případě delece 17p/mutace TP53 je možno použít akalabrutinib nebo ibrutinib nebo venetoklax + obinutuzumab či při nevhodnosti jakékoli jiné léčby kombinaci idelalisib + rituximab.

Další možnosti léčby:
- BR (bendamustin + rituximab)
- FCR se sníženými dávkami chemoterapie (low-dose FCR)
- Chlorambucil + rituximab
- RCD (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy.
- akalabrutinib ± obinutuzumab

Léčba relapsu:
Principy léčby relapsu SLL/CLL
- Pokud trvala léčebná odpověď na chemoimunoterapii minimálně 36 měsíců, je možno zvážit zopakování léčby 1. linie.
- V ostatních případech (refrakterní onemocnění nebo časný relaps/progrese nebo získání nepříznivých cytogenetických změn) je doporučena změna léčby.
  - Hlavní léčebné možnosti představují (dle abecedy): akalabrutinib, ibrutinib, idelalisib + rituximab, venetoklax + rituximab zasahující do signalizace B-buněčného receptoru (BCR) nebo inhibující antiapoptotický protein Bcl-2.

Další možnosti léčby relapsu (v případě pozdního relapsu nebo pokud nelze použít cílené inhibitory)
- BR
- FCR
- RCD či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy
- záchranné platinové režimy (R-DHAP, R-ESAP, R-ICE)
- Nemocní se SLL s nepříznivým klinickým průběhem ve věku do 65 let a v dobrém celkovém stavu by měli být vždy zvažováni k provedení alogenní transplantace, která představuje v současné době jedinou kurativní metodu u SLL/CLL.
- Autologní transplantace nemá v léčbě SLL opodstatnění. Výjimkou je léčba Richterovy transformace (Richterův syntrom – RS) do DLBCL či Hodgkinova lymfomu, kde je možno autologní transplantaci zvažovat v rámci léčby RS.

26.3.6 B-lymfomy z buněk marginální zóny typu MALT

Chirurgický zákrok provádět z diagnostické indikace (nikoliv kurativní). Základem je imunochemoterapie (CHOP, COP, bendamustine*,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.).*

26.3.7 Lymfoplasmocytární lymfom s IgM monoklonální komponentou (Waldenstromova makroglobulinémie)

U asymptomatických nemocných bez přitomnosti velké nádorové masy (bulky postižení, cytopenie) je indikováno sledování (watch and wait).
V případě indikace je terapie založena na rituximabu a chemoterapii (např.režim R-CD, R-CP, R-Bendamustine event. další).
V případě relapsu je délky trvání první remise možné terapii buď opakovat případně zvolnit 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.).*

26.4 Lymfom ze zralých T/NK buněk C84

- Mycosis fungoides C84.0
- Sézaryho syndrom C84.1
- Lymfoepiteloidní lymfom C84.3
- T-buněčný lymfom, periferní, jinde neklasifikovaný C84.4
- Jiné lymfomy ze zralých T/NK-buněk C84.5

• Anaplastický lymfom z velkých buněk, ALK-pozitivní C84.6
• Anaplastický lymfom z velkých buněk, ALK-negativní C84.7
• Kožní T-buněčný lymfom, NS C84.8
• Lymfom ze zralých T/NK-buněk, NS C84.9

Terapeutické rozhodování by vzhledem k vzácnosti výskytu těchto lymfomů mělo být konzultováno s CIHP disponujícím všemi terapeutickými možnostmi, včetně transplantačních a klinických studií.

26.4.1 Principy léčby systémových periferních T-lymfomů

Vždy nutno zvážit zařazení pacienta do klinické studie – kontaktovat CIHP.

- 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 léčby1.linie vysokodávkovanou terapii s autologní transplantací krvetvorných buněk
- při selhání léčby (nedosažení kompletní remise nebo relaps onemocnění) vždy zvážit u mladších nemocných alogenní transplantaci
- v relapsu onemocnění: chemoterapie na bázi platinových derivátů v kombinaci s gemcitabinem či vysokodávkovaným cytarabinem (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.).*

26.4.2 Primární kožní T lymfomy: Mycosis fungoides, Sézary syndrom

26.4.2.1 Principy léčby mycosis fungoides

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

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

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

26.4.2.2 Principy léčby Sézaryho syndromu

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

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

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

26.5 Non-Hodgkinův lymfom, jiných a neurčených typů (C85), lymfom z T/NK buněk, jiné určené typy (C86)

- Mimouzlinový NK/T-buněčný lymfom, nosní typ C86.0
- T-buněčný lymfom jater a sleziny C86.1
- T-buněčný lymfom s enteropatií (střevní) C86.2
- Podkožní T-buněčný lymfom napodobující panikulitidu C86.3
- Blastický NK-buněčný lymfom C86.4
- Angioimunoblastický T-buněčný lymfom C86.5
- Primární kožní T-buněčné proliferace, CD30-pozitivní C86.6

Terapeutické rozhodování by vzhledem k vzácnosti výskytu těchto lymfomů mělo být konzultováno s CIHP disponujícím všemi léčebnými možnostmi.

26.6 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 stánkách SÚKL. Uvedené informace představují stav k 1. 1. 2022.

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 stádia (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 progrese onemocnění nebo nejdéle po dobu dvou let.
- v léčbě difúzního velkobuněčného nehodgkinského 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 difuzního 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; dale v udržovací terapii po předchozím dosažení parciální či kompletní remise jednou za 2-3 měsíce podobu 3 let či do progrese onemocnění (co nastane dříve).
- V léčbě lymfomu marginální zóny typu MALT u pacientů relabujících po (nebo nevhodných pro) lokální terapii.
- v prvníl inii 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 čic hemoterapií (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 lymfomu z buněk marginální zóny (nodálního) – v rámci 1. linie léčby v kombinaci s chemoterapií či radioterapií (maximálně 8 cyklů), či v monoterapii (4 cykly); k léčbě relapsu v kombinaci s chemoterapií (maximálně 6 cyklů)
- k terapii relapsu Burkittova lymfomu v kombinaci s chemoterapií (maximálně 6 cyklů)
- k léčbě relapsu lymfoblastického B-buněčného CD20+ lymfomu / lymfoblastické 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:

- u pacientů s relabujícím nebo refrakterním CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) nebo po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT nebo kombinovaná chemoterapie nepředstavuje léčebnou možnost.
- k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (sALCL)
- u nemocných s nově diagnostikovanými CD30+ PTCL, a to v kombinaci s chemoterapií CHP, do maximálního počtu 8 cyklů
- u pacientů s vysokým rizikem relapsu po ASCT (refrakterní na 1. linii léčby nebo pacienti s relapsem do 12 měsíců od předchozí léčby, pacienti, kteří měli nejlepší odpověď PR nebo SD na poslední záchrannou terapii dle vyšetření CT a/nebo PET, extranodální onemocnění u relapsu před ASCT, B symptomy u relapsu před ASCT, pacienti, kteří měli dvě nebo více předchozích záchranných terapií) je indikována konsolidační léčba brentuximab vedotinem do maximálního celkového počtu 16 cyklů.
- pro nemocné s CD30 pozitivním relabujícím/refrakterním primárním kožním T lymfomem (CTCL) po nejméně jedné předchozí systémové terapii.
- u nemocných s Hodgkinovým lymfomem st. III a IV byl v rámci léčby 1. linie prokázán benefit přidání brentuximab vedotinu k chemoterapii AVD oproti chemoterapii ABVD.
- Brentuximab vedotin prokázal efektivitu u nemocných s relabujícím primárním mediastinálním lymfomem, v kombinaci s nivolumabem

Ibrutinib

Ibrutinib je indikován:

- u nově diagnostikovaných nemocných se CLL/SLL s prokázanou mutací TP 53, resp. delecí 17p-
- u pacientů s relabujícím/refrakterním onemocnění typu CLL/SLL
- u nemocných s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových při relapsu do 24M od poslední terapie a nemožnosti provést alogenní transplantaci
- u nemocných s relapsem Waldenströmovy makroglobulinémie
- existují klinická data o jeho účinnosti i u nemocných s jinými typy lymfomů, např. non-GC subtypem DLBCL nebo MZL

Idelalisib

Idelalisib je indikován:

- v kombinaci s rituximabem u nemocných s relabující nebo refrakterní CLL/SLL a výkonnostním stavem 0-2 dle ECOG předléčených alespoň jednou linií chemo(imuno)terapie, u kterých došlo k časné progresi/relapsu (do 24 měsíců od ukončení předchozí terapie) a u kterých není vhodná další léčba cytotoxickou chemo(imuno)terapií, a to s ohledem na nepříznivou cytogenetiku (delece p17/mutace TP53) nebo na celkový zdravotní stav pacienta (komorbidity, vysoký věk).
- v monoterapii u nemocných s folikulárním lymfomem, který je refrakterní na dvě předchozí linie léčby

Lenalidomid

Lenalidomid je indikován:

- v monoterapii k léčbě relapsu dospělých pacientů s lymfomem z plášťových 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 Hodgkinova 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 progrese 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

Venetoklax 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 chemo-imunoterapii; (d) je u nich prokázaná mutace TP53 nebo del17p
- v monoterapii pro léčbu pacientů s CLL/SLL, u kterých selhala léčba inhibitorem dráhy B-buněčného receptoru
- 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 progrese onemocnění či výskytu nepřijatelné toxicity, dle toho, co nastane dříve.
- Venetoclax prokázal svoji efektivitu i u nemocných s relapsem MCL a FL

Nivolumab

Nivolumab je indikován:

- k léčbě relabujícího nebo rezistentního klasického Hodgkinova lymfomu po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a po ní následující léčbě brentuximab vedotinem nebo po autologní transplantaci u nemocných dosud brentuximab vedotinem nepředléčených.

- Existují data o efektivitě nivolumabu v kombinaci s brentuximab vedotinem u nemocných s relabujícím primárním mediastálnálním B lymfomem

Pembrolizumab
Pembrolizumab je indikován:
- pro nemocné s relabujícím/refrakterním Hogkinským 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

Copanlisib
Copanlisib je indikován
- v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem, který byl léčen minimálně dvěma předchozími liniemi léčby.

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 nově diagnostikovaných nemocných se CLL/SLL s prokázanou mutací TP 53, resp. delecí 17p-
- u pacientů s relabujícím/refrakterním onemocnění typu CLL/SLL
- 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 leukemií (CLL/SLL)

Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním 90Yttriem
Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním 90Yttriem je indikován
- k léčbě relabujícího/refrakterního folikulárního lymfomu při selhání předchozí léčby chemoterapie s rituximabem (relaps, nedostatečná odpověď na léčbu 1. linie) dospělých pacientů.

Dostupnost: Podání je v současnosti možné pouze v CIHP. Pro nemocné pojištěné u VZP je podáván pouze ve FN Olomouc (Hematoonkologická klinika) a VFN Praha (1. interní klinika).

26.7. Doporučení pro léčbu CAR-T lymfocyty u pacientů s nehodgkinovým lymfomy

V současné době jsou v EU registrovány 3 přípravky obsahující CAR-T lymfocyty pro terapii lymfomů:
- tisagenlecleucel (Kymriah®, Novartis)
- axicabtagen ciloleucel (axi-cel, Yescarta®, Gilead/Kite)
- brexucaptagene 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 léčby CAR-T lymfocyty podléhá schválení 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 dvojí přestavbou c-myc/bcl-2 nebo bcl-6 a včetně DLBCL transformovaných z původně folikulárního lymfomu), po dvou či více liniích systémové léčby.

Logistika přípravy a podání:

- Pro výrobu LPMTKymriah® 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 $<1\times10^9$/l v průběhu 1 týdne před podáním.

Axicel (axicaptagene ciloleucel)

Indikace k podání:

- Relabující/refrakterní systémový **difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL** včetně B-lymfomů blíže neurčených s dvojí 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.

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 (brexucaptagene autoleucel)

Indikace k podání:

- relabující nebo refrakterní lymfomem z plášťových buněk (MCL) po dvou či více liniích systémové léčby, které zahrnovaly léčbu inhibitorem 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®.

26.8. 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.

26.8.1. 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.

26.8.2 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 1x 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 rezidua po léčbě ke kontrole aktivity nemoci v čase.

26.9 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.

26.9.1. 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/m^2

léčivo	dávka (mg/m²)	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 +				à 2 týdny
G-CSF **obligatorně** – filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4×10^9/l				
nebo pegfilgrastim 6 mg 1 ampule 2. den cyklu jednorázově s.c.				
R-CHOEP 14 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
Stejně jak**o R-CHOP 14 (včetně G-CSF) +**				
etoposid	100	i.v.	1.–3. den	à 2 týdny
R-megaCHOP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cyklofosfamid	1. cyklus 2000, 2. a 3.cyklus 3000	i.v.	1. den	à 3 týdny
doxorubicin	75	i.v.	1. den	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1. den	
prednison	60	p.o.	1.–5. den	
rituximab	375	i.v.	1. den (první dva cykly i 14. den)	
Pozn.: u pacientů ve špatném klinickém stavu (ECOG 2-4) či s velkou nádorovou náloží zvážit				
prefázi Vinkristin 1 mg – Prednison – max. 100 mg/den po 1–7 dní				
Uromitexan 1,5g/m² i.v. : 0,5 hodiny před a 2 hodiny po zahájení cyklofosafamidu				
G-CSF **obligatorně** – filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4×10^9/l				
nebo pegfilgrastim 6 mg 1 ampule 2. den cyklu jednorázově s.c.				
FCR i.v. při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
fludarabin	25	i.v.	1.–3. den	à 4 týdny
cyklofosfamid	250	i.v.	1.–3. den	
rituximab*	375	i.v.	1. den	
** u SLL se od druhého cyklu podává dávka 500 mg/m²*				
FCR p.o. při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
fludarabin	40	p.o.	1.–3. den	à 4 týdny
cyklofosfamid	250	p.o.	1.–3. den	
rituximab*	375	i.v.	1. den	
** u SLL se od druhého cyklu podává dávka 500 mg/m²*				
ABVD				
doxorubicin	25	i.v.	1. a 15. den	à 4 týdny
bleomycin	10	i.v.	1. a 15. den	
vinblastin	6	i.v.	1. a 15. den	
dacarbazin	375	i.v.	1. a 15. den	

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
BEACOPP eskalovaný				
cyklofosfamid	1250	i.v.	1. den	à 3 týdny
doxorubicin	35	i.v.	1. den	
etoposid	200	i.v.	1.–3. den	
prokarbazin	100	p.o.	1.–7. den	
vinristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8. den	
bleomycin	10	i.v.	8. den	
prednison	40	p.o.	1.–14. den	
G-CSF obligatorně				
Filgrastim – 48 µg s.c. od 4. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 1,5× 10^9/l				
nebo				
Pegfilgrastim 6 mg s. c. jednorázově 4. den cyklu (další cyklus podat až klesne počet leukocytů <15× 10^9/l).				
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 infuse, kontinuální podání 96 hod. Dávky jsou uvedeny vždy na jeden den (tj. celková dávka etoposidu je 200 mg/m², atd.
Pozn.: Výše uvedenou infusi nutno podávat do centrální kanyly.
Pozn.: Cyklofosfamid v 1hodinové infusi.
Pozn.: filgrastim 300 µg ode dne 6 do ANC >5×10^9/l nebo pegfilgrastim 6 mg den 6.
Pozn.: kontrola KO+diff 2× týdně.
Pozn.: 6–8 cyklů (2 cykly nad dosažení kompletní remise). ***U HIV-pozitivních pacientů:*** *Rituximab 375 mg/m² den 1+5, Methotrexát 12 mg intrathekálně den 1+5 od 3. cyklu (6 dávek), 3–6 cyklů (2 cykly nad dosažení kompletní remise).*
Úpravy dávkování:
Nadir ANC nepoklesne pod 0.5x10^9/l = v následujícím cyklu zvýšení dávky etoposidu, cyklofosfamidu a doxorubicinu o 20 %.
Nadir ANC <0.5x10^9/l při jednom či dvou měřeních = stejná dávka jako v předchozím cyklu.
Nadir ANC <0.5x10^9/l při třech a více měřeních nebo nadir trombocytů <25×109 alespoň při jednom měření = v následujícím cyklu snížení dávky etoposidu, cyklofosfamidu a doxorubicinu o 20 %.
Úpravy dávkování u HIV-pozitivních pacientů:
Nadir ANC <0.5x10^9/l nebo nadir trombocytů <25x10^9/l po 2-4 dny: v následujícím cyklu snížení dávky cyklofosfamidu o 25%
Nadir ANC <0.5x10^9/l nebo nadir trombocytů <25x10^9/l po ≥5 dní: v následujícím cyklu snížení dávky cyklofosfamidu o 50%

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
RCD pro Waldenstromovu makroglobulinémii				
rituximab	375	i.v.	1. den	à 3 týdny 6–8 cyklů
cyklofosfamid	100 2× denně	p.o.	1.–5. den	
dexametazon	20 mg fixní dávka	i.v.	1. den	
BR (bendamustin)				
rituximab	375*	i.v.	1. den	à 4 týdny 6 cyklů
bendamustin	90 (v relapsu 70)	i.v.	1.–2. den	
** V případě SLL je dávka rituximabu od 2. cyklu 500 mg/m²*				
SMILE pro NK/T lymfomy (mladší pacienti)				
metotrexát	2000	i.v		à 4 týdny
leukovorin	4× 15 mg	i.v. nebo p.o.		
ifosfamid	1500	i.v		
Mesna	3× 300	i.v.		
dexametason	40 mg/den	i.v. nebo p.o.		
etoposid	100	i.v.		
L-asparagináza	6000 U/m²	i.v.		
obligatorně G-CSF s.c. onebo i.v. ode 6. dne do vzestupu leuko > 0,5×10⁹/l 4–6 cyklů, **lokální radioterapie 50 Gy** po 2.–4. cyklu				

26.9.2 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	

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

Výpočet dávky karboplatiny:

1) výpočet glomerulní filtrace (GFR)

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

(u žen: vypočtená × 0,85)

2) výpočet dávky karboplatiny v mg

5 mg/ml/min × (GFR + 25) ml/min

G-CSF obligatorně

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

nebo

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

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
R-DHAP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cisplatina	100	i.v. 24 hod	1. den	à 3 týdny
cytosin-arabinosid	2000 2× denně	i.v.	2. den	
dexametazon	40	i.v.	1.–4. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
G-CSF obligatorně				
filgrastim 5 µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4×10^9/l				
nebo				
pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 5. den jednorázově s.c.				
R-ESAP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
etoposid	60	i.v.	1.–4. den	à 3 týdny
cisplatina	25	i.v.	1.–4. den	
cytosin-arabinosid	2000	i.v.	5. den	
methylprednisolon	500 mg/den	i.v.	1.–4. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
G-CSF obligatorně				
filgrastim 5 µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4×10^9/l				
nebo				
pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 6. den jednorázově s.c.				
R-GDP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
gemcitabin	1000	i.v.	1. a 8. den	à 3 týdny
dexametason	40 mg fixní dávka	i.v.	1.–4. den	
cisplatina	75	i.v.	1. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
R-GD při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
gemcitabin	1000	i.v.	1. a 8. den	à 3 týdny
dexametason	40 mg fixní dávka	i.v.	1.–4. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
R-GIFOX při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
gemcitabin	1000	i.v.	2. den	à 3 týdny
ifosfamid	5000	i.v.	3. den*	
Mesna	5000	i.v.	3. den**	
oxaliplatina	130	i.v.	1. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
+ obligatorně G-CSF				
filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie nebo				
pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den s.c.				
**) u nemocných > 65 let frakcionovaně 3.–5. den*				
***) podání zahájit 30 min před ifosfamidem*				
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/m² 1–2× denně (dle stavu pacienta)				
dexametazon 10 mg/den				

léčivo	dávka (mg/m²)	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/m²/24 hod	i.v.	1.–3. den	à 3 týdny
Mesna	1,8 g/m²	i.v.	Před 1. infuzí ifosfamidu	
	3 g/m²/d	i.v.	1.–3. den	
	5,4 g/m²	i.v.	12 hodin po ifosfamidu	
etoposid	200 mg/m²/2 hod	i.v.	1.–3. den	
epirubicin	50	i.v.	1. den	
Profylaxe phenytoin 300 mg/den den – 1 až den 8 Profylaxe ciprofoxacin + acyclovir + fluconazol až do vzestupu Neu 1,0×10⁹/l **Nemobilizační cykly:** G-CSF 100 µg denně s.c. ode dne 7 **Mobilizační cykly:** G-CSF 300 µg denně s.c. ode den 5				
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/m²	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/m²)	způsob podání	den podání
R-CODOX-M/IVAC pro pacienty do 65 let při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny.			
a) R-CODOX-M			
rituximab	375	i.v.	1.+10. den
cyklofosfamid	800	i.v.	1.–2. den
doxorubicin	50	i.v.	1. den
vinkristin	2 mg fixní dávka	i.v.	1. a 10. den
cytosin-arabinosid	50 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	1. den, 3. den pouze u vysokého rizika
hydrocortison	50 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	1. den 3. den pouze u vysokého rizika
metotrexát	12 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	1. den
leukovorin	15 mg fixní dávka	24 hod po i.t. MTX	
metotrexát	3000 mg	i.v. kontinuálně/24 hod.	10. den
leukovorin	200 mg	i.v.	po skončení aplikace MTX
leukovorin	15	i.v. každých 6 hodin do poklesu hladiny MTX <0,05 µmol/l	
G-CSF obligatorně filgrastim 5 µg/kg od 3. do 8. dne nebo pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 3. den			
kúra se podává se cestou **centrálního žilního katetru**, nutná **alkalizace moči** (pH > 7,5) po celou dobu podávání MTX až do ukončení rescue fáze, kontroly pH po 2 hod. kontroly hladiny MTX ve 24. a 48. hod. po skončení MTX – pokud je hladina MTX > 3 µmol/l ve 24. hod. nebo > 0,3 µmol/l ve 48. hod., nutno podat Leucovorin 50 mg i.v. po 6 hod., dokud hladina MTX neklesne < 0,05 µmol/l			
b) R-IVAC			
rituximab	375	i.v.	1. a 10. den
etoposid	60	i.v.	1.–5. den
ifosfamid	1500	i.v.	1.–5. den
uromitexan	1500	i.v. společně s ifosfamidem a poté každé 3 hod., celkem 7dávek	1.–5. den
metotrexát	12 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	5. den
hydrocortison	50 mg fixní dávka		5. den
cytosin-arabinosid	2000	i.v. 2× denně (à12 hod.)	1. a 2. den (celkem 4 dávky)
G-CSF obligatorně filgrastim 5 µg/kg od 6. dne do vzestupu leukocytů > 4 tis., nebo pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 6. den Nutno aplikovat oční kapky jako prevence poškození (kortikoid, umělé slzy)			
Další cyklus v rámci protokolu CODOX-M/IVAC bude zahájen po vzestupu granulocytů >3× 10^9/l a trombocytů >100× 10^9/l. **Redukce dávek nejsou přípustné!** Pacienti s CNS infiltrací při diagnóze dostávají další dávky intrathékální terapie v prvním cyklu: – v R-CODOX-M: ARA C 50 mg i.t. den 5 a Metotrexát 12 mg i.t. den 10 – v cyklu R-IVAC: ARA C 50 mg i.t. den 3 a 5 a Metotrexát 12 mg i.t. den 5			

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání
R-maxiCHOP/R-HD araC (Nordický MCL2 protokol) Při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny. Oba režimy se podávají střídavě **à 21 dní** (každý režim 3×, celkem tedy 6 cyklů).			
a) R-maxiCHOP			
rituximab	375	i.v.	1. den
cyklofosfamid	1200	i.v. ve 2hod. infuzi	1. den
doxorubicin	75	i.v.	1. den
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1. den
prednison	100 mg fixní dávka	i.v.	1.–5.
G-CSF obligatorně filgrastim 5 µg/kg přibližně od 8. dne (dle aktuálního KO) **Mesna** – 1200 mg/m² v bolusech při podávání cyklofosfamidu (CFA): 400 mg i.v. před CFA, dále 400 mg i.v. 2, 4, (6), 8 a 12 hodin po CFA **Hydratace při CFA:** p.o. cca 6 litrů za den, kontrola bilance tekutin, případná podpora diurezy furosemidem. Kontrola moče a sedimentu (hemoragická cystitida)			
b) R-HD araC			
rituximab	375	i.v.	1. den
cytarabin	3000 nebo 2000 (pacienti > 60 let či v horším klinickém stavu)	i.v. à 12 hodin (celkem 4 dávky)	1. a 2. den
G-CSF obligatorně filgrastim 5 µg/kg přibližně od 8. dne (dle aktuálního KO)			
HyperCVAD-HD MTX/Ara-C (+ rituximab u CD20 pozitivních lymfomů) Při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny (Thomas DA, et al. J Clin. Oncol. 2010; 28: 3880-3889).			
a) 1. část (cyklus 1,3,5,7)			
rituximab	375	i.v.	1. a 11. den v cyklu 1 a 3
cyklofosfamid	300 mg	i.v. 2× denně po 12 hodinách	1.–3. den
uromitexan	600 mg	i.v. kontinuálně v průběhu aplikace cyklofosfamidu	1.–3. den
doxorubicin	50 mg	i.v. kontinuálně 24 hod	4. den
vinkristin	2 mg fixní dávka	i.v. 12 hodin po cyklofosfamidu	4. a 11. den
dexametazon	40 mg fixní dávka	i.v.	1.–4. den + 11.–14. den
G-CSF obligatorně filgrastim 10 µg/kg od 6. dne do vzestupu leukocytů > 3 tis., nebo pegfilgrastim 6 mg s.c.jednorázově 6. den			
b) 2. část (cyklus 2,4,6,8)			
rituximab	375	i.v.	2. a 8. den v cyklu 2 a 4
metotrexát	1000 mg	i.v. kontinuálně 24 hod.	1. den
leukovorin	50 mg	i.v. 12 hod. po MTX a dále 15 mg i.v. à 6 hod. celkem 8× nebo do poklesu hladiny MTX < 0,1umol/L	
cytosin-arabinosid	3000 mg	i.v. 2× denně po 12 hodinách	2.–3. den (celkem 4 dávky)
G-CSF obligatorně filgrastim 5 µg/kg od 4. dne do vzestupu leukocytů > 4 tis., nebo pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den			

Poznámky k léčbě Burkittova lymfomu

- i.v. hydratace, alkalizace moči, allopurinol, bikarbonát sodný,
- podává se cestou centrálního žilního katetru,
- Rituximab celkem 8 dávek podaných v prvních 4 cyklech léčby,
- CNS profylaxe – MTX i.t. 12 mg den 2 a AraC 100 mg i.t. den 7 nebo 8 každého cyklu

Počet profylaktických i.t. aplikací dle rizika (Vysoké LDH a vysoký prolif. index S+G2M ≥14 %)	Počet aplikací
Vysoké riziko (elevace LDH a/nebo S+G2M)	8
Intermediární riziko (1 RF neznámý)	8
Nízké riziko (bez rizikových faktorů)	6

- další cyklus zahájit při leuko > 3000 a trombo > 50 tis.,
- další cyklus à 21 dní, nebo dříve pokud je KO zreparován (od 14. dne) při leukocytech > 3000 a trombocytech > 50 tis.,
- redukce AraC na 1 g/m^2 u pacientů > 60 let, při kreatininu > 132 µmol/l či hladině metotrexátu >20 µmol/l na konci 24hodinové infúze,
- redukce vincristinu na 1 mg i.v. při hladině bilirubinu >2 mg/dl, nebo při perif. neuropatii gr. 2+,
- redukce doxorubicinu na 50 % při bilirubinu >2–3 mg/dl, redukce doxorubicinu o 75 % při bilirubinu >5 mg/dL,
- redukce MTX na 50 % při clearance kreatininu 10–50 ml/min. a při pleurálních výpotcích nebo ascitu,
- profylakticky se RT neaplikuje, pouze z indikace intrakraniální masy (odstup od i.t. a systémového MTX minimálně 2 týdny),
- profylaxe: Biseptol 2× 1 tbl 3× týdně **od začátku terapie**, acyklovir, zvážit ciprofloxacin v průběhu prvních dvou cyklů, flukonazol.

Poznámky k léčbě lymfoblastového lymfomu

- celkem 8 cyklů léčby à 21dní, nebo dříve pokud KO umožňuje (od 14. dne),
- CNS profylaxe: při CNS postižení jako u Burkittova lymfomu, jinak 8 dávek (střídavě MTX a AraC),
- aktinoterapie mediastina: 30 Gy (15 frakcí a 2 Gy) bez ohledu na to, zda je v mediastinu reziduum.

Udržovací terapie POMP

- Prednison 200 mg p.o. denně den 1–5, Vincristin i.v. 2 mg den 1, Methotrexát 20 mg/m^2 p.o. nebo i.v. **v jediné dávce 1× týdně**, 6-Merkaptopurin 50 mg 3× denně, cykly à 28 dní, podání v měsících 1–5, 8–17, 20–30, **s 6–MP se nesmí podávat Milurit,**
- úprava dávek udržovací medikace: granulocyty kolem 1×10^9/l, trombocyty > 40×10^9/l, bilirubin < 30 µmol/l, ALT, AST < 4násobek normy,
- profylaxe: Biseptol 2×1 tbl 3× týdně **od začátku terapie do skončení udržovací léčby**, acyklovir, zvážit ciprofloxacin v průběhu prvních dvou cyklů.

Intenzifikace

- **HyperCVAD** v měsících 6 a 18
- **Rituximab** 375 mg/m^2 i.v. dny 1 a 11 (pokud CD20 ≥ 20%)
- **Metotrexát** 100 mg/m^2 i.v. den 1, 1× týdně, 4× v měsících 7 a 19
- **L-asparagináza** 20 000 IU i.v. den 1, 1× týdně, 4× v měsících 7 a 19

26.9.4 Režimy pro CNS lymfomy

Inovované schéma kombinující chemoterapii a radioterapii dle DeAngelisové

léčivo	dávka (mg/m²)	podání
5× R-MPV (po 14 dnech)		
rituximab	500	den 1
metotrexát	3500 ve 2 hod infúzi	den 2
leukovorin	20–25 mg à 6 hod	24 hod. po podání MTX nejméně 72 hodin nebo do poklesu hladiny MTX po 1× 10–8 mg/dL
	40 mg à 4 hod	při toxických hladinách MTX
vinkristin	1,4 (max 2,8)	den 2
prokarbazin	100	7 dní v 1., 3. a 5. cyklu (liché cykly léčby)
metotrexát	**12 mg i.t.**	mezi dnem 5 a 12 každého cyklu u pacientů s pozitivní cytologií likvoru

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

G-CSF obligatorně:

filgrastim 5µg/kg/den:

• 24 hodin po poslední dávce prokarbazinu (liché cykly) nebo

• 96 hodin po infuzi MTX nebo po poklesu hladin MTX < 1× 10^{-8} mg/dL (sudé cykly)

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

G-CSF: filgrastim 5 µg/kg/den: zahájit 48 hodin po po infuzi cytarabinu den 2, aplikace 5–10 dní dle vývoje KO.

Radioterapii zahájit za 3–5 týdnů po skončení R-MPV

Pacienti s postižením oka budou ozářeni bez orbitálního zastínění plnou dávkou 23,4 Gy u kompletní remise a 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 HDT+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 (neutrofily <500/mm^3, trombocyty pod 25 000/mm^3) a pouze v případě, že je tato komplikována infekcí:
   - redukce dávky AraC či ifosfamidu o 25 % vůči předchozímu cyklu.

2. Jiná toxicita:

Toxicita	Grade 3		Grade 4	
	MATRIX	R-ICE	MATRIX	R-ICE
Kardiovaskulární	Přerušit	Přerušit	Přerušit	Přerušit
Koagulace	Beze změny	Beze změny	25% redukce araC	25% redukce ifosfamid
Gastrointestinální	Beze změny	Beze změny	25% redukce metotrexát a araC	25% redukce všech cytostatik
Renální	25% redukce methotrexát	25% redukce všech cytostatik	25% redukce metotrexát a araC	25% redukce všech cytostatik
Hepatální	25% redukce všech cytostatik	25% redukce všech cytostatik	25% redukce všech cytostatik	25% redukce všech cytostatik
Plicní	Beze změny	Beze změny	25 % redukce metotrexát a araC	25% redukce všech cytostatik

Seznam Center intenzivní hematologické péče (CIHP):

1. I. interní klinika VFN, U nemocnice 2, Praha 2
2. Interní hematologická klinika FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
3. ÚHKT Praha, U nemocnice 1, Praha 2
4. Hematoonkologické oddělení, FN Plzeň, Alej Svobody 80, Plzeň
5. IV.interní hematologická klinika, FNHK, Sokolská 581, Hradec Králové 5
6. Interní hematoonkologická klinika, FN Brno-Bohunice, Jihlavská 20, Brno
7. FN Ostrava, 17. listopadu
8. Hemato-onkologická klinika FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, Olomouc

Literatura:

1 .Mclaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol. 1998;16:2825-2833.

2. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2005;106:3725-3732.

3. Van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non- Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood. 2006;108:3295-3301.

4. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002;346:235-242.
5. Geisler CH, Elonen E, Kolstad A et al. Nordic Mantle Cell Lymphoma (MCL) Project: Prolonged Follow-Up of 86 Patients Treated with BEAM/BEAC + PBSCT Confirms That Addition of High-Dose Ara-C and Rituximab to CHOP Induction + In-Vivo Purging with Rituximab Increases Clinical and Molecular Response Rates, PCR-Neg. Grafts, Failure-Free, Relapse-Free and Overall Survival. ASH Annual Meeting Abstracts. 2004;104:8.
6.Salles G et al: Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial, Lancet 2011 Jan 1;377(9759):42-51
7. Ardeshna KM et al: An Intergroup Randomised Trial of Rituximab Versus a Watch and Wait Strategy In Patients with Stage II, III, IV, Asymptomatic, Non-Bulky Follicular Lymphoma (Grades 1, 2 and 3a). A Preliminary Analysis, Blood 2010 116: Abstract 6
8. Pott C., Delftu-Laurue M et al.- R-CHOP vs. R-FC followed by maintenance with rituximab or IFN: first results of MRD assessment within the randomized trial for elderly patients wit MCL – Ann of Oncol 2011, Volume 22, Suppl 4, abstract 233.
9.Pro B., Advant R.et al.: Brentuximab vedotin (SGN-35) in Patients WIth Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma: Results of Phase II Study. J Clin Oncol. 2012 Jun 20;30(18):2190-6.
10. Younes A et al.: Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refracotry Hodgkin´s Lymphoma. J Clin Oncol. 2012 Jun 20;30(18):2183-9.
11. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, Steinberg SM, Grant C, Wright G, Varma G, Staudt LM, Jaffe ES, Wilson WH. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013 Apr 11;368(15):1408-16. doi: 10.1056/NEJMoa1214561.
12. Gopal AK. PI3K-Delta Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. N Engl J Med 2014;370:1008-18.
13. Wang.M. - The Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 is Highly Active As Single- Agent Therapy in Previously-Treated Mantle Cell Lymphoma (MCL): Preliminary Results of a Phase II Trial, ASH 2013, abstrakt
14. Janikova A, Bortlicek Z, Campr V et al. Radiotherapy with rituximab may be better than radiotherapy alone in first line treatment of early-stage follicular lymphoma. Is it time to change the standard strategy? Leuk Lymphoma. 2014 Nov 26:1-26. [Epub ahead of print]
15. Craig H. Moskowitz, MD1,et al.: The Aethera Trial: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin in the Treatment of Patients at Risk of Progression Following Autologous Stem Cell Transplant for Hodgkin Lymphoma
16. Ferreri A.J., Cwynarski K.e at.: Addition of thiotepa and rituximab to amtimetabolits significantly improves outcome in primary CNS lymphoma: first randomization of the IELSG32 trial. Hematol Oncol 2015; 33: 103, abstract 009
17. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al: Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. Journal of Clinical Oncology 32:3059-3067, 2014
18. Sykorova A, Pytlik R, Belada D, et al: Určování klinického stadia a hodnocení léčebné odpovědi u nemocných s maligními lymfomy - doporučení Kooperativní lymfomové skupiny na základě revidovaných kritérií z roku 2014 (Luganská klasifikace) Klin Onkol 2016
19. Bartlett et al. - Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies .Journal of Hematology & Oncology 2014, 7:24
20. Armand P et al.: Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. J Clin Oncol. 2018 May 10;36(14):1428-1439. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0793. Epub 2018 Mar 27.
21. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Lancet. 2017 Aug 5;390(10094):555-566. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31266-7. Epub 2017 Jun 7.
22. Fermé C, Thomas J, Brice P, Casasnovas O et.al.: ABVD or BEACOPP along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) H9-U intergroup randomised trial. Eur J Cancer. 2017 Aug;81:45-55. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.005. Epub 2017 Jun 8.
23. André et al. - Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin. Oncol. 2017; 35(16):1786-1794.
24. Borchmann P et al. - PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group.
25. Hiddeman W et al.- Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. J Clin Oncol. 2018 Aug 10;36(23):2395-2404. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8960. Epub 2018 Jun 1.
26. Cheson B et al. - Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. J Clin Oncol. 2018 Aug 1;36(22):2259-2266. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3656. Epub 2018 Mar 27.
28. Horwitz S et al.- Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2018 Dec 3. pii: S0140-6736(18)32984-2. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32984-2. [Epub ahead of print]
29. Sehn LH, Herrera AF et al.: Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2020 Jan 10;38(2):155-165. doi: 10.1200/JCO.19.00172. Epub 2019 Nov 6.
30. Tam CS, Anderson MA et al. Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2018 Mar 29;378(13):1211-1223. doi: 10.1056/NEJMoa1715519.
31. Treon SP, Tripsas CK, Meid K. et al.: Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2015 Apr 9;372(15):1430-40. doi: 10.1056/NEJMoa1501548.
32. Witzig TE, Inwards D et al.: Acalabrutinib for mantle cell lymphoma. Blood. 2019 Jun 13;133(24):2570-2574. doi: 10.1182/blood.2019852368. Epub 2019 Apr 9. Review.
33. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al.: Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017 Dec 28;377(26):2531-2544. doi: 10.1056/NEJMoa1707447. Epub 2017 Dec 10.
34. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al.: Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):45-56. doi: 10.1056/NEJMoa1804980. Epub 2018 Dec 1.
35. Salles G, Duell J, González Barca E et al.: Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020 Jul;21(7):978-988. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30225-4. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32511983
36. Wang M.et al.: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma N Engl J Med 2020; 382:1331-1342

27. NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY

Neuroendokrinní nádory mohou vznikat z neuroendokrinních tkání, jako je epifýza, příštitná tělíska, paraganglia a dřeň nadledvin. Častěji se vyskytují neuroendokrinní nádory vycházející z difúzních neuroendokrinních buněk diseminovaných v různých orgánech a systémech, jako je respirační, gastrointestinální, biliární a urogenitální trakt, pankreas, štítná žláza, kůže aj. Bližší informace na www.neuroendokrinni-nadory.cz, kde jsou i kontakty na specializovaná pracoviště.

27.1 Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory

Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory by měly být patologem zařazeny podle nově platné WHO klasifikace 2017. Kromě jiných změn byla posunuta arbitrární hranice mezi NET G1 a G2. NET G1 je nádor s Ki67 <3 %.

27.1.1 Neuroendokrinní nádor appendixu

Apendektomie je dostačující u: NEN menší než 2 cm, G1/2, v distální části appendixu, s R0 resekcí, infiltrace mesoappendixu pod 3 mm.
Hemikolektomie včetně uzlin je nutná u: NEN větší než 2 cm s G1/2, G3, infiltrace mesoappendixu nad 3 mm.
Hemikolektomie včetně uzlin je vhodná u: NEN 1–2 cm s R1 , v basi appendixu, s angio- či lymfangioinvazí, infiltrací mesoappendixu nad 3 mm.
Po radikální resekci náhodně zjištěných dobře diferencovaných NET appendixu velikosti < 1cm (apendektomie), po R0 resekci není nutné další pravidelné sledování. U diferencovaných NET appendixu velikosti 1–2cm po R0 resekci je vhodné zvážit další sledování. Pacienti s NET appendixu velikosti > 2 cm by měli být sledováni (2× v 1. roce po resekci, pak ročně).

27.1.2 Neuroendokrinní neoplázie (NEN) žaludku

Při určování léčebného postupu u NEN žaludku má zásadní význam správná klasifikace onemocnění, proto je uvedena podrobněji. V terapii se uplatňuje převážně léčba endoskopická a chirurgická. Až u pokročilých onemocnění je indikace k protinádorové farmakoterapii.

27.1.2.1 Klasifikace, charakteristiky

U NEN žaludku má prognostický význam dělení na 3 typy podle geneze:

Typ 1 – NEN vznikající v terénu achlorhydrie a chronické atrofické gastritidy (CAG) a hypergastrinémie.
Typ 2 – NEN vznikající v souvislosti s odpovědí na hypergastrinémii a spojené se Zollinger-Ellisonovým syndromem (ZES)
Typ 3 – NEN sporadické, bez jasných souvislostí.

Cave:
- NEN typu 1 a 2 jsou léze grade 1 a 2 a v nomenklatuře jim přísluší označení „NET“ (resp. „NET typu 1 a 2“.)
- NEN typu 3 je téměř vždy léze grade 3, a proto označení „NET“ užít nelze.
- Klasifikace NEN podle **typů** je klinická. Nelze zaměnit s klasifikací NEN podle **gradingu**, která je patologická. Byť NET typu 1 je nejčastěji grade 1, zatímco NET typu 2 je grade 1 i 2.

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

	NEN (NET) typu 1	NEN (NET) typu 2	NEN typu 3
Podíl na celkovém počtu NEN žaludku	70–80 %	5–6 %	14–25 %
Dispozice vzniku	Chronická atrofická gastritida	Gastrinom, MEN-1	Neznámé, sporadický výskyt
Typizace/nomenklatura	Nejčastěji NET G1	NET G1 nebo NET G2	NEN G3 (neuroendokrinní ca, NEC)
Běžný rozměr **Multiplicita** **Vzhled**	< 1–2 cm 65 % vícečetné 78 % polypoidní	< 1–2 cm Vícečetné Polypoidní	> 2 cm Solitární Polypoidní, infiltrující, exulcerované
Hladiny gastrinu	Zvýšené	Zvýšené	Normální
Acidita žaludeční sekrece	Snížená	Zvýšená	Normální
Riziko metastáz	2–5 %	10–30 %	50–100 %
Riziko úmrtí	0%	< 10%	25–30 %

27.1.2.2 Zásady terapie NEN žaludku v tabulce 2

Typ NET/NEN	Stádium, charakteristika	Postup 1. volby	Specifikace	Pozn.
NET typu 1+2	T1N0, Grade 1, < 1 cm, bez 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 ca G3	CDDP + etoposid

Komentář k tabulce 2:

a) U miniaturních lézí o velikosti do 1 cm bez angioinvaze a gradingu 1 (Ki-67 do 2 %) indikována endoresekce a v případě její rizikovosti endoskopické sledování.

b) NET typu 1 lze také léčit somatostatinovými analogy nebo antrektomií se záměrem omezit v terénu CAG hypergastrinémii jako příčinu NET a příčinu rekurencí. U malých lézí byla po aplikaci somatostatinových analog popsána i kompletní regrese a snížení hladiny gastrinu. Podobné výsledky byly popsány i po antrektomii . Hypergastrinémie vzniká u CAG mechanismem zpětné vazby. Lze ji proto jednoduše (a levně) omezit i perorální aplikací pepsinu s HCl, tzn. kompenzací deficitu při CAG.*

c) U G-NET typu 2 v rámci MEN-1 a vícečetných nádorových lézích v oblasti žaludku, event. duodena zvažovat chirurgickou léčbu. Pro radikální resekční výkon není dostatek podporujících dat. Jasná indikace je pouze k EMR, kromě výjimečných případů lézí gradingu 3.

d) Léčba pokročilých stádií G-NET typu 1 a 2 podléhá standardům terapie NET ostatních lokalizací – tenkého a tlustého střeva, event. pankreatu. V léčbě metastazujících onemocnění se uplatňují somatostatinová analoga s předpokladem antiproliferativního efektu. V dalších řadách terapie má efekt radioizotopová cílená terapie – PRRT (Peptide Receptor Radiation Therapy) a cílena biologická terapie (everolimus).*

27.1.2.3 Zásady sledování

NET typu 1:

- Opakovaná endoskopie. U nemocných s rekurencí je interval 12 měsíců, bez rekurence 24 měsíců.
- Endoskopie musí konsistentně revidovat žaludeční sliznici v celém rozsahu. Riziko makroskopicky neviditelného NET (mikrokarcinoid) vyžaduje i systematické biopsie z celého povrchu.
- Sledování CgA. Při dyspepsii sledování hladin železa a vitaminu B12 k prevenci důsledků malabsorbce.
- Zobrazovací vyšetření nejsou indikována, riziko vzdálených metastáz je nízké.

NET typu 2:

- Interval endoskopie 1 rok.
- Sledování CgA.
- Zobrazovací vyšetření (CT event. MRI) v intervalu 1 rok (riziko metastáz 10 %–30 %).

NEN typu 3:

- Vycházet ze zásad pro sledování po resekci adenokarcinomu.

27.1.3 Neuroendokrinní nádory tenkého, tlustého střeva, rekta a pankreatu

27.1.3.1 Neuroendokrinní tumory grade 1 a grade 2:

Radikální chirurgický výkon je metodou volby, adjuvantní léčba se nepodává. U generalizovaných metastazujících nádorů je snaha o maximální chirurgickou cytoredukci, RFA, embolizaci nebo chemoembolizaci jaterních metastáz. V přísně selektovaných případech (Ki 67 < 5 %) může být zvažována transplantace jater při vyloučení extrahepatálních metastáz a resekovaném primárním nádoru.

K léčbě hormonálně podmíněných symptomů u funkčních nádorů (karcinoidový syndrom, glukagonomový syndrom, pankreatická cholera, Zollinger-Ellisonův sy, méně u insulinomu) mohou být indikována **analoga somatostatinu:** oktreotid (Sandostatin LAR) nebo lanreotid (Somatuline Autogel) v intervalu obvykle 4 týdny (interval u Somatuline Autogel 120 mg může být 4–8 týdnů). Terapii oktreotidem je vhodné zahájit nedepotním octreotidem s.c., který je vhodný i při karcinoidové krizi v 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 kriteria do registračních studií u obou léků byla rozdílná a terapeutické indikace uvedené v SPC Somatuline Autogel a Sandostatin LAR z těchto studií vycházejí.

Indikace analog somatostatinu jako protinádorových léků, adaptováno podle SPC:

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

Somatuline Autogel 120 mg: Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 až do 10 %) středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.

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

Interferon alfa 2b: obvykle 5 mil. jednotek 3× týdně s.c., rovněž tlumí dobře hypersekreční syndromy, antiproliferativní efekt až po delším podávání. V individuálních případech lze kombinovat podání analoga somatostatinu a interferonu alfa při rezistenci na některý z těchto léků. Na základě současných poznatků není interferon alfa obvykle vhodný do 1 linie léčby pokročilých neuroendokrinních nádorů, jeho místo je až v dalších liniích systémové léčby.

Systémová chemoterapie NET G1,G2
Streptozotocin, 5-fluorouracil, dakarbazin, doxorubicin, kapecitabin, temozolomid a jejich kombinace. T.č. streptozotocin v ČR bez registrace, capecitabin a temozolomid nemají registraci pro tuto indikaci. U nádorů pankreatu NET G1, G2 dobrá odpověď, RR 20–30 % (v některých souborech i více), medián OS 2 roky. U nádorů tenkého střeva horší výsledky, medián OS 11 měsíců. Chemoterapii rezervovat pouze pro rychle progredující nádory. Asymptomatické nádory často dlouhodobě stabilní i bez terapie.

Cílená (biologická) léčba
Sunitinib* může být indikován k léčbě dospělých pacientů s inoperabilním NET pankreatu G1, G2 lokálně pokročilým nebo metastatickým, musí být dokumentována progrese nemoci (dynamika růstu).
Dávkování: sunitinib 37,5 mg/den p.o. kontinuálně do progrese.
Raymondova studie fáze III prokázala efekt sunitinibu v dávce 37,5 mg kontinuálně versus placebo v prodloužení času do progrese 11,4 versus 5,5 měsíce [HR = 0,418 (95% CI 0,263, 0,662) p = 0,0001] u dobře diferencovaných progredujících pankreatických NET.

Everolimus je indikován k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, pankreatických NET G1, G2 u dospělých pacientů s progresí onemocnění.(Progresí se rozumí radiologicky dokumentovaná dynamika růstu nádoru nezávisle na předchozí léčbě, tedy i u dosud neléčených pacientů)
Dávkování: everolimus (Afinitor) v dávce 10 mg/den p.o.
Ve studii fáze III Radiant- 3 (Yao et al.) byla prokázána účinnost everolimu v dávce 10 mg oproti placebu v prodloužení času do progrese onemocnění 11 versus 4,6 měsíce [HR = 0,35 (95% CI 0,27;0,45), p < 0,0001] u dobře nebo středně diferencovaných pankreatických NET.
Účinnost everolimu byla prokázána jak u hormonálně funkčních, tak u hormonálně nefunkčních nádorů. Podle analýzy předem definovaných podskupin nebyla účinnost everolimu vázána na předléčenost chemoterapií, imunoterapií nebo analogy somatostatinu, nebyla ani vazba na grade nádoru. Optimální sekvence léčebných modalit u pokročilého a metastazujícího G1a G2 neuroendokrinního nádoru pankreatu dosud nebyla stanovena na podkladě dat z klinických studií fáze III.
Léčba everolimem u neuroendokrinních nádorů pankreatu již není vázána jen na vybraná centra, úhradový dodatek může s pojišťovnami nasmlouvat každý KOC.
Ve studii Radiant -4 (Yao et al) bylo prokázáno staticky signifikantní a klinicky významné prodloužení mediánu PFS u nemocných s progredujícími, pokoročilými, dobře diferencovanými, nefunkčními NET plicního a gastrointestinálního

původu při podávání everolimu oproti placebu. Došlo k 52% snížení rizika progrese nebo úmrtí, rozdíl v mediánu PFS při centrálním hodnocení byl 7,1 měsíců ve prospěch everolimu, při lokálním hodnocení byl tento rozdíl 8,5 měsíce. Prodloužení PFS bylo zaznamenáno konzistentně u všech předem definovaných podskupin. Celkové přežití v obou interim analýzách vykazovalo lepší trend pro everolimus, avšak bylo statisticky nesignifikantní. Definitivní výsledky OS jsou očekávány. Bezpečnost podávání everolimu byla v souladu s jeho známým bezpečnostním profilem.*

27.1.3.2 Neuroendokrinní karcinomy G3

Vysoce maligní, chemoterapie léčbou volby, kombinace cisplatina + etoposid, RR 67%.
Pro méně agresivní neuroendokrinní karcinomy (KI67 20–50 %) jsou vhodnější režimy FOLFOX, FOLFIRI nebo CAPTEM. Režimy FOLFOX a FOLFIRI jsou uvedeny v kapitole 4. Zhoubné nádory kolorekta.

27.2 Plicní neuroendokrinní nádory

27.2.1 Typický karcinoid a atypický karcinoid

Terapie je obdobná jako u dobře diferencovaných neuroendokrinních karcinomů zažívacího traktu: radikální chirurgický výkon bez adjuvance, paliativní cytoredukční výkony včetně RFA a embolizace.
U karcinoidového syndromu bioterapie analogy somatostatinu a interferonem alfa. U rychle progredujících nádorů (více u atypického karcinoidu) chemoterapie streptozotocin, 5-fluorouracil, dakarbazin,doxorubicin, kapecitabin, temozolomid a jejich kombinace.
Na základě klinické studie RADIANT-4 je indikován everolimus v léčbě hormonálně nefunkčních dobře diferencovaných (grade 1,2) neresekovatelných nebo metastazujících plicních neuroendokrinní tumorů s progresí onemocnění*. Everolimus je jediný protinádorový lék, u kterého byla v této indikaci prokázána účinnost studií III. fáze.

27.2.2 Neuroendokrinní karcinom G3 (velkobuněčný a malobuněčný)

Chemoterapie metodou volby: pro vysoce agresivní nádory s vysokým Ki 67: režim cisplatina + etoposid.

Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
dakarbazin	800	inf.	1.	à 3 týdny
kapecitabin	2500	p.o. ve 2 dávkách	1.–14.	à 3 týdny
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. 2022 rozhodnuto.

27.3 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 177Lu-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 a Klinika nukleární medicíny FN Olomouc. 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 (např. NET ovaria) 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 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 ml/min
- narušená hematologická funkce: Hb < 80 g/l), trombocyty < 75x103/mm3 nebo leukocyty < 2000/mm3 (s výjimkou lymfopenie)
- porucha funkce jater: buď celková bilirubinémie > trojnásobek horní hranice normálu nebo
- albuminémie < 30 g/l a poměr protrombinového času snížený pod 70 %
- pacienti s negativním průkazem dostatečné přítomnosti somatostatinových receptorů nebo se smíšenými viscerálními lézemi (skóre záchytu 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 ≥ 50 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 131I 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.*
4. *Öberg K, Hellman P, Ferolla P et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii120–vii123, 2012 doi:101093/an.*
5. *Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011; 364 :501-13.*
6. *Yao JC, Shah MH, Ito T, et al.: Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2011; 364 :514-523.*
7. *Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al:. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2014;371:224-33.*
8. *Fine RL, Gulati AP, Tsushima D et al.: Prospective phase II study of capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for progressive, moderately, and well-differentiated metastatic neuroendocrine tumors. J Clin Oncol 2014;32(suppl3):179.*
9. *Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology 2016;103:139–143*
10. *Pape UF, Niederle B, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas) Neuroendocrinology 2016;103:144–152*
11. *Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology 2016;103:119–124.*
12. *Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E et al.: ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas Neuroendocrinology 2016;103:186–194.*
13. *Pavel M, O'Toole D, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site Neuroendocrinology 2016;103:172–185.*
14. *Yao JC, Fazio N, Singh S et al.: RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group: Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2016 Mar 5;387(10022):968-77.*
15. *Niederle B, Pape UF, Costa F et al.: ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum Neuroendocrinology 2016;103:125–138.*
16. *Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors Neuroendocrinology 2016;103:153–171.*
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.*

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

Nevolnost a zvracení způsobené onkologickou terapií můžou zásadním způsobem ovlivnit kvalitu života pacientů a mít dopad na další léčbu. Zvracení, a zvlášť nevolnost, patří k nejčastějším nežádoucím účinkům léčby. Moderní antiemetická terapie může zásadním způsobem snížit riziko výskytu nevolnosti a zvracení, např. snižuje riziko u vysoce emetogenní terapie z 90 % až na 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, prodělává určitý vývoj v čase a nemusí proto být definitivní. V našich podmínkách preferujeme společná guidelines mezinárodní a evropská, vypracovaná odbornými společnostmi MASCC a ESMO s poslední aktualizací v roce 2021, přihlížíme však i k americkým každoročně aktualizovaným guidelines NCCN.

Emetogenita jednotlivých intravenózních protinádorových léků podle MASCC/ESMO 2016, doplněno podle klasifikace NCCN 2019

Vysoká	**Střední**	**Nízká**	**Minimální**
(riziko emeze > 90 %)	***(30–90 %)***	***(10–30 %)***	***(< 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	eribulin	bortezomib
ifosfamid ≥2 g/m^2	cytarabin > 1000 mg/m^2	etoposid	
karboplatina (≥4 AUC)	dactinomycin	fluorouracil	cetuximab
karmustin >250 mg/m^2	daunorubicin	gemcitabin	cladribin
kombinace AC	doxorubicin	kabazitaxel	cytarabin <100 mg/m^2
mechloretamin	epirubicin	metotrexat 50–250 mg/m^2	decitabin
sacituzumab govitekan	idarubicin	mitomycin	fludarabin
streptozotocin	ifosfamid	mitoxantron	ipilimumab
	Irinotekan (+lipozomální)	Paclitaxel (nab)	metotrexat <50 mg/m^2
	karboplatina	pemetrexed	nelarabin
	karmustin <250 mg/m^2	pentostatin	nivolumab
	melphalan	trastuzumab-emtansin	pembrolizumab
	metotrexat >250 mg/m^2	topotekan	pertuzumab
	oxaliplatina		rituximab
	trabektedin		trastuzumab
	thiotepa		vinblastin
	trastuzumab deruxtekan		vincristin
			vinorelbin

Emetogenita jednotlivých perorálních protinádorových léků podle MASCC/ESMO 2021, doplněno podle klasifikace NCCN 2022

Střední a vysoké riziko zvracení	busulfan p.o, ceritinib, crizotinib, cyklofosfamid, dabrafenib, enkorafenib, lomustin, niraparib, olaparib, prokarbazin, rokuparib, temozolomid, vinorelbin
Nízké a minimální riziko zvracení	abemaciklib, afatinib, alpelisib, dasatinib, dabrafenib, entrektinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, imatinib, kapecitabin, lapatinib, larotrektinib, palbociklib, pazopanib, pemigatinib, regorafenib, selperkatinib, sorafenib, sunitinib, trifluridin/tipiracil, trametinib, vemurafenib, vismodegib

Doplňující komentář

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

Individuální faktory nemocného, ovlivňující riziko zvracení po protinádorové léčbě

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

Přehled dávkování antimetik

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

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 5-denním režimu s cisplatinou
- jednotlivá doporučená dávka granisetronu i.v. je pouze 1 mg (1/3 ampule běžně dostupné síly)
- aprepitant je podáván ve standardním 3-denním režimu (1. den 125 mg, další 2 dny po 80 mg, obsaženo v jednom balení), je však možné i prodloužené podání v 5-denním režimu s dávkami 80 mg den 4 a 5, nebo je zejména při ambulantním podání možná i jednorázová dávka všech tří tablet (285 mg)
- aprepitant, fosaprepitant a netupitant jsou středně silnými inhibitory CYP3A4 a proto mají potenciál interakcí s léky, které jsou také metabolizovány tímto enzymem; nebyl však prokázán žádný klinicky významný vliv na metabolismus současně podávaných cytotoxických léků
- aprepitant signifikantně zvyšuje hladiny kortikosteroidů, proto při jejich vzájemné kombinaci je doporučeno snížit obvyklou dávku dexametazonu o 40 %

- netupitant/palonosetron je fixní kombinace dvou účinných látek v jedné 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 2022

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

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

Palonosetron v tabletě je se zvýšenou úhradou hrazen 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 sníženou úhradou hrazen v prevenci nauzey a zvracení při středně emetogenní chemoterapií 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 cisplatiny, v další linii po selhání léčby setrony; - s nauzeou a zvracením v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou terapií kombinací cyklofosfamid a antracyklin (AC kombinace), v další linii po selhání léčby setrony.

Olanzapin je při předpisu na recept s úhradou pojišťovny vázán na odbornost psychiatra. Pokud je hrazen nemocným, může být předepsán kterýmkoliv lékařem.

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 účinná, zvlášť 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 2–4
± inhibitor H_2 receptorů nebo inhibitor protonové pumpy		

Doplňující komentář

- palonosetron je ze setronů u MEC upřednostněn pro vyšší účinnost proti opožděnému zvracení
- v případě potřeby je možné u MEC podávat setrony i den 2 a 3 pokud není aplikován NK1 inhibitor
- pokud profylaxe není dostačující, je možné použít režimy jako u HEC
- je možné použít trojkombinaci olanzapin, palonosetron, dexametazon

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 5-HT_3 inhibitor	ondansetron 8 mg p.o. nebo 8 mg i.v. 1× denně nebo granisetron 2 mg p.o. nebo 1 mg i.v.	0
nebo D_2 inhibitor	metoklopramid 10 mg p.o. nebo i.v. 3× denně	0
± inhibitor H_2 receptorů nebo inhibitor protonové pumpy		

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

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

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

Antiemetická profylaxe při vícedenní aplikaci chemoterapie
- terapie se odvíjí od emetogenního potenciálu jednotlivých cytostatik s ohledem na to, ve kterých dnech a v jakém režimu jsou aplikovány
- často může docházet k překryvu akutní a opožděné nevolnosti a zvracení
- u vysoce emetogenní terapie, jakou je například vícedenní aplikace u testikulárních nádorů, vzniká maximum potíží až ve 3.–5. dnu opožděná potíže můžou trvat až do 8. dne
- u režimu vícedenní aplikace cisplatiny se doporučuje kombinace NK1 inhibitor + 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 ozáření, total body irradiation, TBI	ondansetron 8 mg p.o. nebo granisetron 2 mg p.o. vždy + dexametazon 4 mg p.o.	2× denně 1× denně 2× denně
Střední 60–90 %	horní oblast břicha kraniospinální oblast	ondansetron 8 mg p.o./i.v ± dexametazon 4 mg p.o.	1× denně 1× denně
Nízká 30–60 %	hrudník, pánev, kranium, hlava a krk	ondansetron 8 mg p.o. (preferenčně při kraniu) nebo 5HT3 inhibitor nebo dopaminový antagonista (nebo léčba až při potížích)	1× denně
Minimální <30 %	prs, končetiny	léčba až při potížích metoklopramid 10 mg p.o./ i.v.	 1–4× denně

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

Zásady léčby anticipačního zvracení
- prodělaná nevolnost a zvracení mohou být zdrojem vzniku anticipační nevolnosti a zvracení, výskyt se pohybuje kolem 10 %
- při již rozvinutém anticipačním zvracení má většina antiemetik, včetně inhibitorů 5-HT3 receptorů, minimální nebo žádný efekt
- nejdůležitější zásadou je předcházení akutnímu i opožděnému zvracení plně účinnou profylaxí od prvního cyklu protinádorové léčby.
- doporučen je alprazolam v počáteční dávce 0,5 mg 3–4× denně, první dávka večer před podáním chemoterapie; u starých a velmi oslabených pacientů je počáteční dávkou 0,25 mg 2–3× denně
- úspěch přináší behaviorální terapie (hypnóza aj.) s cílem postupně snížit citlivost k chemoterapii

Léčba průlomového zvracení

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

Zásady léčby průlomového zvracení

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

Úprava profylaxe v dalším cyklu chemoterapie po předcházejícím selhání antiemetické léčby

- přidat antiemetikum s odlišným mechanismem účinku, zejména NK1 inhibitor (pokud nebyl použit v předchozím cyklu), nebo metoklopramid
- změna 5-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 průvodné dyspepsii je na místě zvážit léčbu blokátorem kyselé žaludeční sekrece (někteří nemocní nedokáží rozlišit nevolnost po chemoterapii od jiných dyspeptických potíží).
- pokud nejde o chemoterapii kurativní, měl by být zvažován alternativní cytostatický režim s nižší emetogenitou.

Nežádoucí účinky antiemetik

- volba antiemetického režimu může být ovlivněna i nežádoucími účinky antiemetik
- nežádoucí účinky setronových antiemetik, především bolesti hlavy a zácpa, jsou většinou mírné a vyskytují se u 10 % léčených, včetně léčby palonosetronem
- setronová antiemetika (zejména ve vyšší i.v. dávce) prodlužují QT interval na EKG a mohou vyvolávat závažné arytmie; riziko narůstá u pacientů se srdečním onemocněním, s vrozeným prodloužením QT intervalu a při kombinaci s léky prodlužujícími QT interval
- palonosetron má významně nižší riziko prodloužení QT intervalu než starší setrony
- pro riziko závažných arytmií byl vyřazen z používání i.v. dolasetron a snížena maximální jednotlivá i.v. dávka ondansetronu na 16 mg (denní 24 mg)
- 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 imunosupresívní působení a riziko zvýšení hladin glykémie

- nemocným s hyperglykémií po dexametazonu (>10 mmol/l před jídlem, typicky v odpoledních a večerních hodinách) je třeba dát přechodně diabetickou dietu nebo i insulin, volit snížené dávky dexametazonu a při vícedenní kortikoterapii zvažovat podání perorálních antidiabetik
- vzhledem k riziku zvýšení glykémie v odpoledních a večerních hodinách po dopoledním podání dexametazonu je u většiny nemocných po dobu léčby doporučeno omezit jednoduché cukry ve stravě; u špatně kompenzovaných diabetiků je možno snížit dávku dexametazonu na polovinu a zkrátit jeho podávání, pokud je v profylaxi použit palonosetron nebo aprepitant nebo olanzapin
- dalšími nežádoucími účinky dexametazonu jsou škytavka, nespavost, agitovanost, gastroesofageální refluxní choroba, akné
- při kontraindikaci k dexametazonu je možno nahradit kortikosteroidy aprepitantem nebo metoklopramidem
- při extrapyramidových vedlejších účincích metoklopramidu lze zvolit jiný inhibitor D2 receptorů (haloperidol).
- metoklopramid a haloperidol také zvyšují riziko prodlužení QT intervalu
- vedlejším účinkem olanzapinu je sedace, v případě výraznější sedace při aplikace 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. *Tomíška M. Aprepitant. Remedia 2009; 19:3-8.*
3. *Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. Support Care Cancer 2009.*
4. *Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with broad spectrum of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double blind study. Support Care Cancer 2009; DOI 10.1007/s00520-009-0680-9.*
5. *Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v119-v133.*
6. *Bash E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2011; DOI 10.1200/JCO.2010.34.4614.*
7. *Navari RM1, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. J Support Oncol. 2011; 9:188-195.*
8. *Grunberg S, Clark-Snow RA, Koeller J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: contemporary approaches to optimal management. Support Care Cancer 2010; 18 (Suppl 1): S1-S10.*
9. *Schwartzberg L, Szabo S, Gilmore J et al. Likelihood of a subsequent chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) event in patients receiving low, moderately and highly emetogenic chemotherapy (LEC, MEC, HEC). Curr Med Res Opinion 2011; 27:837-845. ¨*
10. *Botrel TE, Clark OA, Clark L et al. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT3R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. Support Care in Cancer 2011; 19:823-32.*
11. *Ettinger DS and Pannel Members. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf*
12. *JinY, Sun W, Gu D et al. Comparative efficacy and safety of palonosetron with the first 5-HT3 receptor antagonists for the chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta analysis. Eur J Cancer Care 2013; 22:41-50.*
13. *Roila F, Ruggeri B, Ballatori E et al. Aprepitant versus dexametazone for preventing chemotherapy-induced delayed emesisin patients with breast cancer: a randomized double-blind study. J Clin Oncol 2014; 32:101-106.*
14. *Schmitt T, Goldschmidt H, Neben K et al. Aprepitant, granisetron, and dexametazone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after high-dose melphalan in autologous transplantation for multiple myeloma: results of a randomized, plabeco controlled phase III trial. J Clin Oncol 2014; 32:3413-3420.*
15. *Tomíška M. Úloha aprepitatu v antiemetické profylaxi z perspektivy doporučených postupů a úhadového omezení. Antiemetics News 2014; 4(1):11-14.*
16. *Popovic M, Warr DG, DeAngelis C et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Support Care Cancer 2014; 22:1685-1697.*
17. *Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. Ann Oncol 2014; 25:1340-1346.*
18. *Aapro M, Rugo H, Rossi G et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. Ann Oncol 2014; 25:1328-33.*
19. *Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. Ann Oncol 2014; 25:1333-39.*
20. *Navari RM, Qin R, Ruddy KJ er al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med. 2016 Jul 14;375(2)*
21. *Cawston H, Bourhis F, Eriksson J, et al. NEPA, a new fixed combination of netupitant and palonosetron, is a cost-effective intervention for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in the UK. Drugs in Context 2017; 6:212298 DOI: 107573/dic212298.*
22. *Clemons M, Bouganim N, Smith S, et al. Risk model-guided antiemetic prophylaxis vs physician´s choice in patients receiving chemotherapy for early-stage breast cancer. A randomized clinical trial. JAMA Oncol 2016; 2:225-31.*
23. *Dranitsaris G, Molassiotis A, Clemons M, et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. Ann Oncol 2017; 28:1260-7.*
24. *Hesketh PJ, Aapro M, Jordan K et al. A review of NEPA, a novel fixed antiemetic combination with the potential for enhancing guideline adherence and improving control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. BioMed Res International 2015; dx.doi.org/10.1155/2015/651879.*
25. *Natale JJ, Spinelli T, Calcagnile S et al. Drug-drug interaction profile of components of s fixed combination of netupitant and palonosetron: Review of clinical data. J Oncol Pharm Practice 2015; DOI:10.1177/1078155215586824.*

26. Navari RM. Profile of netupitant/palonosetron (NEPA) fixed dose combination and its potential in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Drug Design Developement Therapy 2015; 9:155-61.

27 Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, Mizutani H, Uchitomi Y, Yamaguchi T, Hoshina Y, Sakata Y, Takahashi TY, Nakashima K, Nakao M, Takei D, Zenda S, Mizukami K, Iwasa S, Sakurai M, Yamamoto N, Ohe Y. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):242-249. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30678-3.

29. FARMAKOTERAPIE KOSTNÍ NÁDOROVÉ NEMOCI

29.1 Kostní nádorová nemoc

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

29.2 Léčba kostní nádorové choroby

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

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

Efektivita BMA u jednotlivých typů nádorů

29.2.1 Karcinom prsu

Na základě metaanalýzy Cochrane 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 %. Pero- rální BF snižují riziko SRE o 16 %, parenterální BF o 17 %. Snížení relativního rizika vzniku SRE ve srovnání s placebem pro jednotlivé BF je následující: ZOL: 41 %, PAM 23 %, IBA i.v.: 20 %, IBA p.o.: 14 %; KLO p.o.: 15 %, u všech statisticky významně kromě IBA p.o. Statisticky a klinicky významný efekt na bolest skeletu byl prokázán u všech BF. Srovnání ZOL a PAM ukazuje 20 % redukci relativního rizika SRE ve prospěch ZOL.

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

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

29.2.2 Karcinom prostaty

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

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

29.2.3 Bronchogenní karcinom

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

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

29.2.4 Ostatní solidní tumory

Jsou dostupná data ze studii se solidními nádory, kde byly zahrnuty diagnózy karcinom ledviny, karcinom hlavy a krku, plicní karcinom, karcinom štítné žlázy a jiné) a ZOL oproti placebu redukovala riziko vzniku SRE o 31 % a prodloužila čas do vzniku prvé SRE.
Efektivita DMAB byla srovnávána se ZOL ve studii fáze III12 zahrnující pacienty s jinými solidními nádory než karcinom prsu nebo prostaty.[13] Monoklonální protilátka DMAB ve srovnání se ZOL oddálila vznik první SRE o 6 měsíců (21,4 vs. 15,4 měsíce) a o 19 % snížila riziko první SRE (p = 0,034). Riziko první a další SRE snížil DMAB ve srovnání se ZOL o 15 %, p = 0,048.

29.3 Aplikační forma

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

Tab. 1: Obvyklé dávkování BMA[15]

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

29.4 Nežádoucí účinky

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

29.4.1 Renální toxicita

29.4.1.1 Bisfosfonáty

U perorálních BF klinicky významná renální toxicita nebyla popsána. Toxicita intravenózních BF závisí na druhu, dávce, rychlosti a frekvenci podání. Snížení dávky a zpomalení rychlosti aplikace snižuje akutní toxicitu, prodloužení intervalu

mezi jednotlivými aplikacemi snižuje chronickou toxicitu.[16] U pacientek léčených IBA se významná renální toxicita nevyskytla.[17] Tabulka č. 2 uvádí doporučenou redukci dávek nebo úpravu rychlosti aplikace BMA při zhoršení renálních parametrů.
U zoledronátu a pamidronátu se doporučuje kontrola renálních funkcí před zahájením léčby a před každou aplikací. U ibandronátu je vhodná kontrola renálních funkcí na začátku léčby; průběžné kontroly před jednotlivými aplikacemi nejsou nutné.

29.4.1.2 Denosumab

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

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

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

29.4.2 Reakce akutní fáze

Souhrnné označení „reakce akutní fáze" zahrnuje celou řadu symptomů podobných chřipce: subfebrilie až febrilie, leukocytóza, svalová a kostní bolest, pocit únavy a vyčerpání.
Tato reakce se vyskytuje pouze po parenterálně podaných dusíkatých BF (PAM, ZOL, IBA), nejčastěji po aplikaci první dávky. Při opakovaném podání se vyskytuje výjimečně. Symptomy většinou odeznívají do 48 hod. a obvykle dobře reagují na nesteroidní antiflogistika. Frekvence tohoto syndromu je u BF v rozmezí 20–30 %[1], u denosumabu se vyskytla u 8,7%.[18]

29.4.3 Nežádoucí účinky na GIT

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

29.4.4 Osteonekróza čelisti (ONJ)

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

29.4.5 Hypokalcémie

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

Tab. 3: Nejčastější nežádoucí účinky BF

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

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

29.5 Zahájení a trvání léčby

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

30. INDIKACE NUTRIČNÍ PODPORY ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH

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

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

Cíle včasné a systematicky prováděné nutriční podpory:

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

Diagnostika nutričního rizika

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

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

GRADING ZTRÁTY HMOTNOSTI
všechny nádory, n = 8160

Grade 1–4 postupně zhoršuje prognózu v onkologii

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

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

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

Tab. 1

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

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

Stupňovitý systém nutriční podpory

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

Tab. 2: Stupňovitý systém nutriční podpory

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

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

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

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

Nutriční intervence má být prováděna individuálně, paralelně s protinádorovou léčbou, systematicky a za monitorování nutričního stavu.
Údaje o nutričním stavu a nutriční podpoře by měly být viditelnou součástí onkologické dokumentace. Ve složitějších vybraných případech může být přínosem vedení samostatného nutričního dekurzu, což může být optimálně zajištěno kontrolami v nutriční ambulanci, pokud je dostupná.

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

Praktické informace pro provádění nutriční podpory onkologických pacientů
Odhad potřeby živin na žádoucí (ideální) hmotnost pacienta:

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

Doporučení pro zahájení nutriční podpory
Při rozvinuté nádorové kachexii je nutriční podpora málo účinná nebo neúčinná, u nemocných s rizikem podvýživy je proto nezbytné zahájit nutriční intervenci včas. Riziko podvýživy je obecně vysoké u nemocných s nádory GIT, pokročilými nádory, relabujícími nádory, někdy vzniká až v průběhu léčby a dalšího vývoje choroby.
Lékař-onkolog by měl vést léčbu každého pacienta se znalostí jeho nutričního rizika.
Vstupní nutriční riziko má být zhodnoceno a dokumentováno současně s vyšetřením rozsahu nádorového postižení, ještě před zahájením protinádorové léčby, nejlépe pomocí **rutinního používání nutričního rizikového screeningu u všech hospitalizovaných a u všech rizikových ambulantních pacientů**.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10 bodů pro praxi

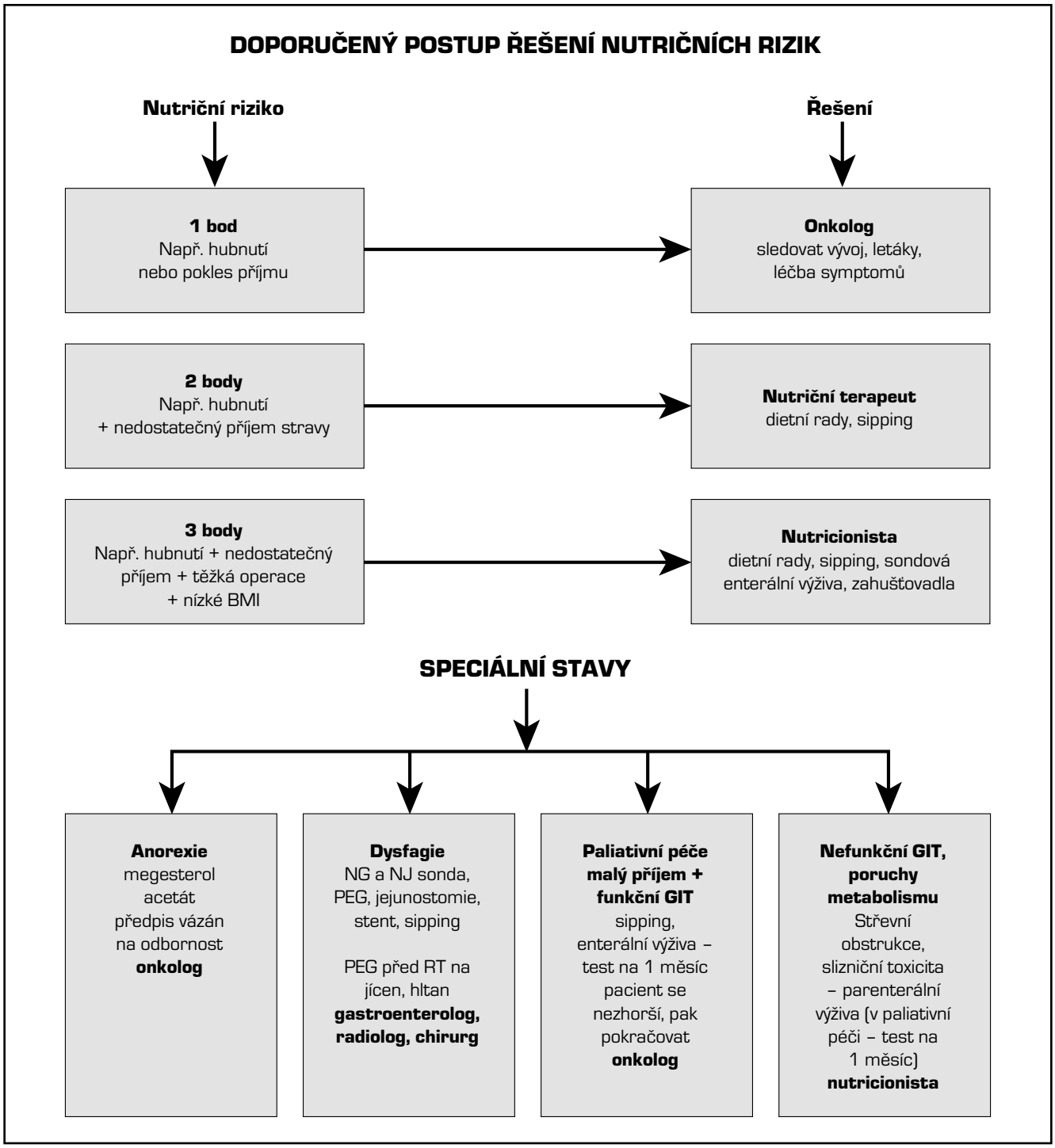
- jejichž reflexe na onkologických pracovištích může pozdvihnout nutriční péči na žádoucí úroveň.

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

Literatura:

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

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



31. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU HEMATOLOGICKÝCH TOXICIT

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

Úvod

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

Dle WHO se rozlišují čtyři stupně anémie:

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

31.1.1 Zahájení léčby anémie

Před zahájením léčby anémie je nezbytné vyhodnocení klinické symptomatologie a současně se vyskytujících komorbidit s cílem určit, zda stav pacienta a/nebo závažnost anémie vyžadují její rychlou korekci krevní transfúzí. Pro léčbu symptomatické mírné až střední anémie pacientů s maligním onemocněním nemyeloidního typu, kteří podstupují chemoterapii, jsou v současnosti jako alternativa krevních převodů k dispozici ESP. V posledních letech došlo na základě systematického zhodnocení přínosu a rizik spojených s podáním ESP k výraznému zúžení indikace k jejich podání.
Přestože poslední metaanalýza studií s ESP neprokázala statisticky významný vliv na progresi nádoru a zvýšení mortality nemocných (7), zůstávají 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 léčených chemoterapií.
2. ESP by neměly být podávány pacientům léčeným radioterapií.
3. ESP by měly být podávány nemocným s cílem snížit počet krevních převodů a zlepšit kvalitu života.
4. Racionální je ESP podávat onkologickým pacientům s Hb < 90–100 g/dl, a/nebo anemií symptomatickou.
5. Cílová hladina Hb by neměla přesáhnout 120 g/l.
6. Léčba by měla probíhat za p.o. nebo i.v. suplementace železa s kontrolou saturace transferinu (ferritin může být ovlivněn základní chorobou) a solubilních transferinových receptorů (STR).
7. V průběhu léčby by měl lékař pamatovat na zvýšené riziko TEN – tromboembolické nemoci (7,5% vs. 4,9%).
8. Pokud je léčba ESP zahájena, měla by být podávána nejnižší účinná dávka, jež zabrání nutnosti podávání krevních převodů. Léčba by měla být ukončena u pacientů bez jednoznačné léčebné odpovědi po 6 týdnech.
9. Léčebná odpověď by měla být v závislosti na zvoleném přípravku pravidelně kontrolována po 4 až 6 týdnech léčby.

Před nasazením ESP by měl být pacient náležitě poučen o přínosech a rizicích ESP a podání krevních převodů a konečné léčebné rozhodnutí by mělo vycházet z pacientovy preference.

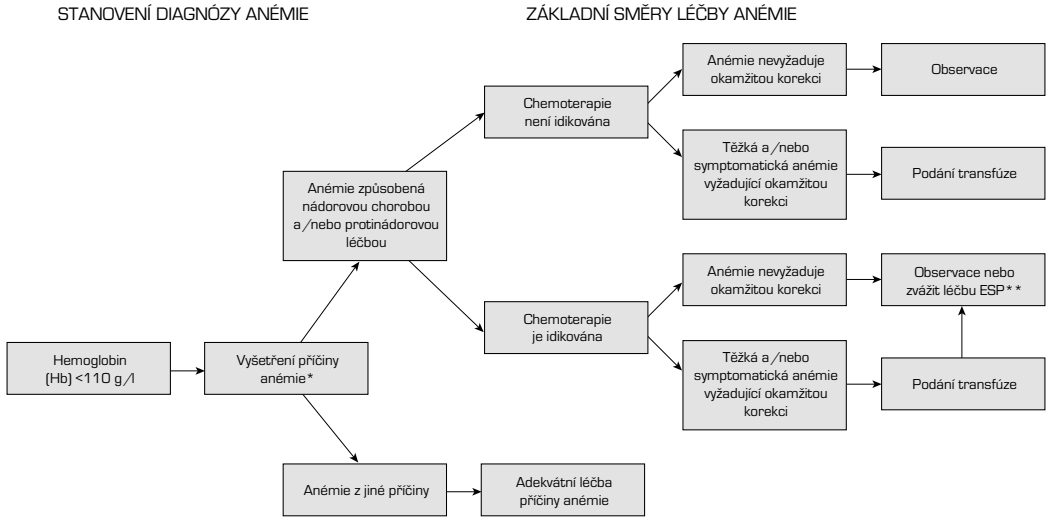
Data srovnávající jednotlivé preparáty s obsahem ESP neprokázala v souhrnu jednoznačnou přednost kteréhokoliv z přípravků v otázce účinnosti a bezpečnosti.

31.1.2 Suplementace železa

Při 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.

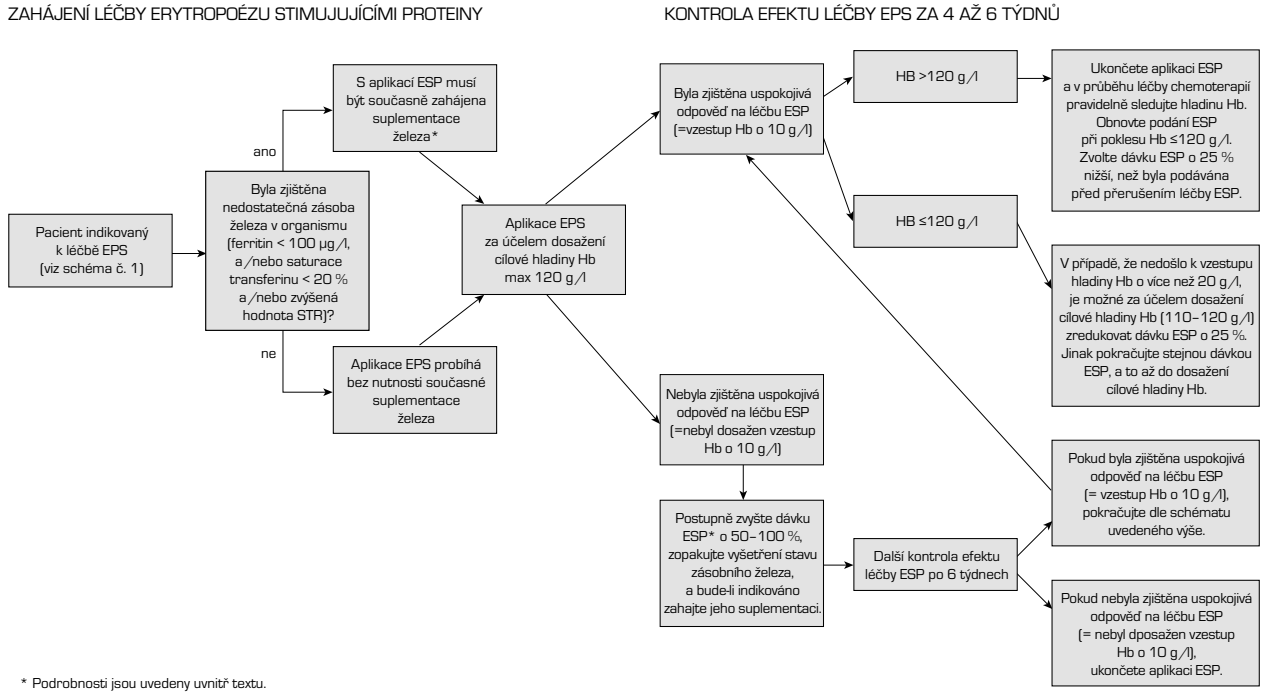
DOPORUČENÍ PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU ANÉMIE U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ



* Doporučená klinická a laboratorní vyšetření jsou uvedena uvnitř textu.

** Léčba ESP je indikována u symptomatických pacientů, jejichž stav nevyžaduje okamžitou korekci anémie podáním krevní transúze. Léčbu ESP je možné zahájit rovněž u asymptomatických pacientů s mírnou (Hb 95–109 g/l) až střední (Hb 80–94 g/l) anémií, u kterých se nevyskytují některé u rizikových faktorů (ICHS s/bez anginy pectoris, arytmie, CHOPN, cévní onemocněné mozku). Před zahájením léčby ESP zvažte její přínosy a rizika. Podrobně viz text.

DOPORUČENÍ PRO LÉČBU ANÉMIE ZPŮSOBENÉ NÁDOROVOU CHOROBOU A/NEBO CHEMOTERAPÍ ERYTROPOEZU STIMULUJÍCÍMI PROTEINY (ESP)



* Podrobnosti jsou uvedeny uvnitř textu.

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 patiens with cancer: 2006 update. Eur J Cancer, 2007, 43, str. 258-270.*
3. *Buliková A. Anémie z poruchy syntézy hemu. In: Penka M, Buliková A, Matýšková J., et al. Hematologie I - neonkologická hematologie. Grada 2001, 1. vydání, 201 stran, str. 18-19.*
4. *Rizzo, D., J., Brouwers, M., Hurley, P. et al. ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients with Cancer. JCO, 28(33), 2010. str. 4996-5010.*
5. *Kleinová J. Anémie onkologicky nemocného. Interní medicína pro praxi, 2011;13 (Suppl.C), str. C20-C26.*
6. *Aapro M, Jelkmann W, Constantinescu SN, Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer.,Br J Cancer. 2012 ;106(7):1249-58.*

31.2 Doporučení pro prevenci a léčbu neutropenie u pacientů léčených chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění

Úvod a definice pojmů

Neutropenie je závažný nežádoucí účinek systémové protinádorové léčby, limitující její podávání. Komplikace vzniklé v důsledku neutropenie jsou spojeny s nárůstem morbidity, mortality, finančních nákladů na podpůrnou léčbu a při kurativním záměru protinádorové léčby mohou nepříznivě ovlivnit její celkový výsledek. Za komplikace neutropenie považujeme: I) febrilní neutropenii (FN), II) snížení relativní intenzity dávky (RDI) chemoterapie. Za určitých okolností je vhodné těmto stavům předcházet použitím růstových faktorů myelopoézy (G-CSF). Cílem tohoto doporučení je definovat racionální použití G-CSF pro prevenci a léčbu neutropenie u pacientů léčených chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (mimo myeloproliferativní choroby).

Dle WHO se rozlišují čtyři stupně neutropenie:
- G1 neutrofily v rozmezí 1,5–1,9 $\times 10^9$/l
- G2 neutrofily v rozmezí 1,0–1,5 $\times 10^9$/l
- G3 neutrofily v rozmezí 0,5–1,0 $\times 10^9$/l
- G4 neutrofily v rozmezí < 0,5 $\times 10^9$/l

I) Febrilní neutropenie je definována jako stav, kdy dochází ke vzniku teploty a/nebo jiných známek infekce v době poklesu počtu neutrofilů v periferní krvi pod 0,5x10^9/l (nebo 1,0x10^9/l s předpokladem dalšího poklesu). Teplotou se rozumí vzestup tělesné teploty na nejméně 38,3 °C (orální teplota); nebo teplota 38° C a vyšší, přetrvávající déle než 1 hodinu; nebo vzestup teploty na nejméně 38 °C dvakrát během 24 hodin.

II) Snížení relativní intenzity dávky (RDI) chemoterapie. Ke snížení RDI dochází v důsledku redukce intenzity dávky chemoterapie (i jednotlivých cytostatik) a/nebo prodloužení intervalů mezi jednotlivými aplikacemi chemoterapie oproti původnímu plánu. Intenzita dávky = mg/m^2/týden, relativní intenzita (%) je poměr mezi dosaženou (skutečnou) intenzitou dávky a plánovanou intenzitou dávky.

31.2.1 Použití G-CSF v profylaxi a léčbě febrilní neutropenie

Profylaktické použití G-CSF je racionální pouze v případě protinádorové léčby s kurativním záměrem nebo paliativní léčby prokazatelně prodlužující celkové přežití pacientů nebo dobu do progrese onemocnění. I v případě použití G-CSF k profylaxi FN by nemělo být opomenuto realizovat režimová opatření vedoucí ke snížení rizika výskytu infekce v době neutropenie, včetně sanace infekčních fokusů.

31.2.2 Primární profylaxe febrilní neutropenie

Riziko vzniku FN je individuální, výrazně však narůstá s výskytem rizikových faktorů, které mohou být spjaty s pacientem nebo souviset s aplikovanou léčbou. Profylaktickým použitím G-CSF je možné snížit riziko vzniku těžké neutropenie G4 a zkrátit dobu jejího trvání. V důsledku použití G-CSF může být celková incidence FN významně snížena. Relativní riziko vzniku FN u pacientů, jenž měli v primární profylaxi G-CSF, je oproti kontrolní skupině nižší, a pohybuje se nejčastěji v rozmezí 0,43 až 0,67. S tím souvisí i omezení nutnosti hospitalizace pacienta, aplikace empirické antibiotické léčby a další podpůrné léčby a v neposlední řadě i vznik život ohrožujících komplikací. Na straně druhé není rutinní použití G-CSF za účelem primární profylaxe FN opodstatněné, a to z několika důvodů: a) většina běžně používaných chemoterapeutických režimů není spojena s vyšším rizikem vzniku FN než 20 %, b) riziko vzniku FN je možné individualizovat na základě riziko-

vých 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 ≥ 20 % (nebo neutropenie G4 ≥ 70 % – režimy, kde není známé riziko FN). Naopak primární profylaxe FN pomocí G-CSF se nedoporučuje u nerizikových pacientů nebo při aplikaci chemoterapie s nízkým výskytem FN. Odkaz na podrobný seznam chemoterapeutických režimů s údaji o incidenci FN a neutropenie G3 a G4 naleznete na konci této kapitoly v seznamu literatury. Při rozhodování o zahájení primární profylaxe FN je nezbytné hodnotit všechny rizikové faktory. S ohledem na cíl a možnosti onkologické léčby je racionálním řešením využít v primární profylaxi neutropenie u paliativní léčby, zejména klade-li si za cíl pouze zmírnit symptomy nemoci, i jiné prostředky, např. redukci dávky chemoterapie nebo její odklad, použití jiného chemoterapeutického režimu s ekvivalentní protinádorovou účinností, ale s nižším rizikem vzniku FN.

Rizikové faktory vzniku febrilní neutropenie:
a) související s protinádorovou léčbou:
- myelotoxické chemoterapeutické režimy vedoucí k nadiru neutrofilů <0,5×10^9/l a k délce trvání neutropenie G4 > 5 dní (pravděpodobnost vzniku teploty stoupá o přibližně 10 % s každým dnem, kdy je hodnota neutrofilů < 0,5×10^9/l),
- předpokládaný pokles neutrofilů < 0,1×10^9/l,
- samostatným rizikovým faktorem je nadir neutrofilů < 0,25×10^9/l a lymfocytů < 0,7×10^9/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.

31.2.3 Sekundární profylaxe febrilní neutropenie
Proběhlá epizoda FN je samostatným rizikovým faktorem k výskytu dalších epizod FN v průběhu dané chemoterapie. S novou epizodou FN se zvyšuje i pravděpodobnost vzniku komplikací jejího průběhu, včetně dalšího prodloužení intervalů mezi jednotlivými aplikacemi chemoterapie a/nebo redukce intenzity dávky chemoterapie. Obecně platí doporučení použít G-CSF k sekundární profylaxi FN v případě kurativní léčby nebo paliativní léčby prokazatelně prodlužující celkové přežití pacientů nebo dobu do progrese onemocnění. U paliativní léčby by mělo použití G-CSF předcházet komplexním zvážení situace, kdy bereme v úvahu dobu do restituce myelopoézy, komorbidity pacienta, možnosti další protinádorové léčby, včetně zodpovězení si otázky, zda lze od redukce dávky hematotoxického cytostatika reálně očekávat zkrácení délky trvání a závažnosti neutropenie. S ohledem na cíl a možnosti onkologické léčby je racionálním alternativním řešením využít v sekundární profylaxi FN u paliativní léčby redukci dávky chemoterapie nebo její změnu za režim s nižší myelotoxicitou. Toto řešení je primárně voleno u paliativní chemoterapie, která si klade za cíl pouze zmírnit symptomy nemoci.

31.2.4 Léčba febrilní neutropenie

Není doporučeno rutinní užívání G-CSF v léčbě nekomplikované FN. Randomizované studie prokázaly, že podání růstových faktorů myeloidní řady zkracuje délku trvání neutropenie, zvyšuje léčebnou odpověď na antibiotický režim a v některých studiích také zkracuje délku hospitalizace. Nesnižuje úmrtnost na FN a nezkracuje dobu podávání antibiotik. Z aplikace G-CSF v době vzniku nebo v průběhu FN má prospěch pouze skupina nemocných s přítomností závažných komplikací nebo s rizikovými faktory jejich rozvoje.

Jedná se o nemocné s:

1) FN komplikovanou:
- multiorgánovým selhávaním při septickém syndromu,
- kardiopulmonálním selháváním,
- generalizovanou mykotickou infekcí,
- zánětlivým plicním infiltrátem.

2) rizikovými faktory morbidity a mortality FN (v době vzniku/v průběhu FN):

a) související s protinádorovou léčbou:
- protrahovaná ($\geq$10 dnů) neutropenie $<0{,}5\times10^9$/l,
- pokles neutrofilů $<0{,}1\times10^9$/l,
- pokles CD4+ lymfocytů $\leq 0{,}2\times10^9$/l.

b) související se stavem pacienta:
- přítomnost dvou a více závažných komorbidit (CHOPN, diabetes mellitus, špatný nutriční stav, přítomnost anemického syndromu, nízký PS – performance status, primární imunodefekt, zmatenost),
- věk $\geq$ 65 let,
- vznik FN v průběhu hospitalizace,
- přítomnost otevřené rány, dočasných katetrů a/nebo akutní infekce,
- závažné poškození slizničních bariér (toxicity G3 a G4),
- nedostatečná compliance,
- renální selhání,
- hemodynamická nestabilita (hypotenze, arytmie),
- krvácení, DIC.

Poznámka:

Pokud febrilní neutropenie vznikne v době profylaktického podávání G-CSF, pak je-li podáván filgrastim pokračuje se dál v jeho aplikaci, pokud byl profylakticky použit pegfilgrastim, další G-CSF se již neaplikují.

31.2.5 Použití G-CSF v primární a sekundární profylaxi snížení relativní intenzity dávky aplikované chemoterapie (RDI)

Použití G-CSF v primární i sekundární profylaxi redukce RDI je racionální v případě protinádorové léčby s kurativním záměrem, a to pouze u těch diagnóz a/nebo chemoterapeutických režimů, kde již byla prokázána závislost mezi výsledkem léčby (délkou OS – celkové přežití, DFS – čas do progrese choroby) a dodržením plánované RDI (včetně dávkově-denzních režimů). Za účelem hodnocení intenzity dávky chemoterapie byl vytvořen projekt DIOS, který je dostupný na internetové adrese: http://dios.registry.cz. Projekt DIOS nabízí mimo jiné i možnost správně spočítat RDI.

31.2.6 Dávkování a způsob podání přípravků G-CSF

Výběr přípravku faktoru G-CSF závisí na rozhodnutí lékaře. V případě biosimilars byla u všech registrovaných přípravků (Accofil®, Biograstim®, Grastofil®, Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim®, Zarzio®) prokázána stejná biologická účinnost a zaměnitelnost s originálním přípravkem. Filgrastim (originální přípravek Neupogen®) a biosimilars G-CSF: 0,5 MIU (5 µg)/kg/ den. Z důvodů růstové stimulace myeloidních buněk by první dávka filgrastimu neměla být podána v rozmezí 24 hodin před a 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. Filgrastim může být podáván denně, upřednostňována je aplikace pod- kožní 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 doporučená jednorázová podkožní apli- kace 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.

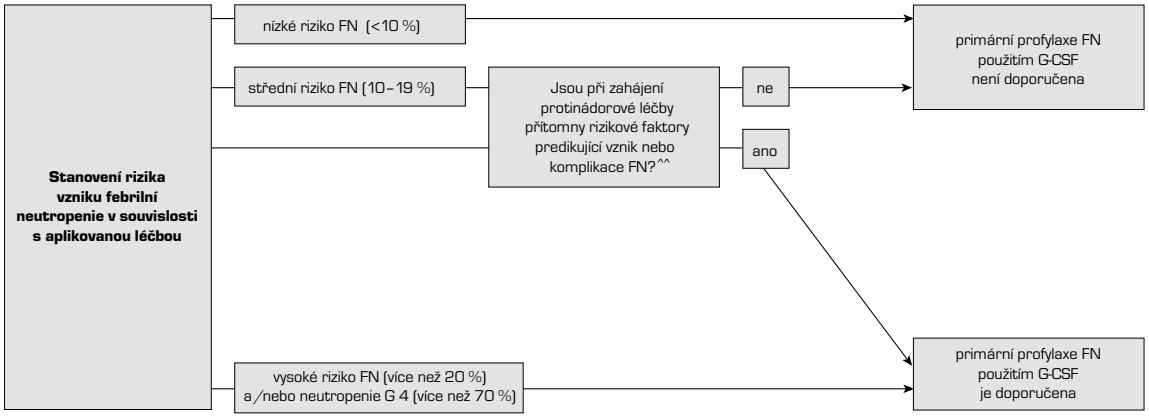
31.2.7 Nežádoucí účinky a kontraindikace použití G-CSF

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. *Tomíška M, Burgetová D, Ráčil Z, Adam Z. Léčba infekcí u pacientů s maligními chorobami. In: Adam Z, et al. Obecná onkologie a podpůrná léčba, Grada 2003, pp 437-497.*
5. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Myeloid Growth Factors, V. 2. 2016. Dostupné z: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf.*
6. *Doporučený postup léčby febrilní neutropenie v Masarykově onkologickém ústavu v Brně.. http://www.mou.cz/file.html?id=103.*
7. *Projekt DIOS: Hodnocení zdravotních technologií (HTA) v onkologii - intenzita dávky chemoterapie. http://dios.registry.cz.*
8. *Doorduijn JK, Buijt I, van der Holt B, et al. Economic evaluation of prophylactic granulocyte colony stimulating factor during chemotherapy in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2004 Sep;89(9):1109-17.*
9. *Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, etl. al. First and Subsequent Cycle Use of Pegfilgrastim Prevents Febrile Neutropenia in Patients With Breast Cancer: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. J Clin Oncol 2005;23:1178-1184.*
10. *Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis., BMC Cancer. 2011 Sep 23;11:404.*

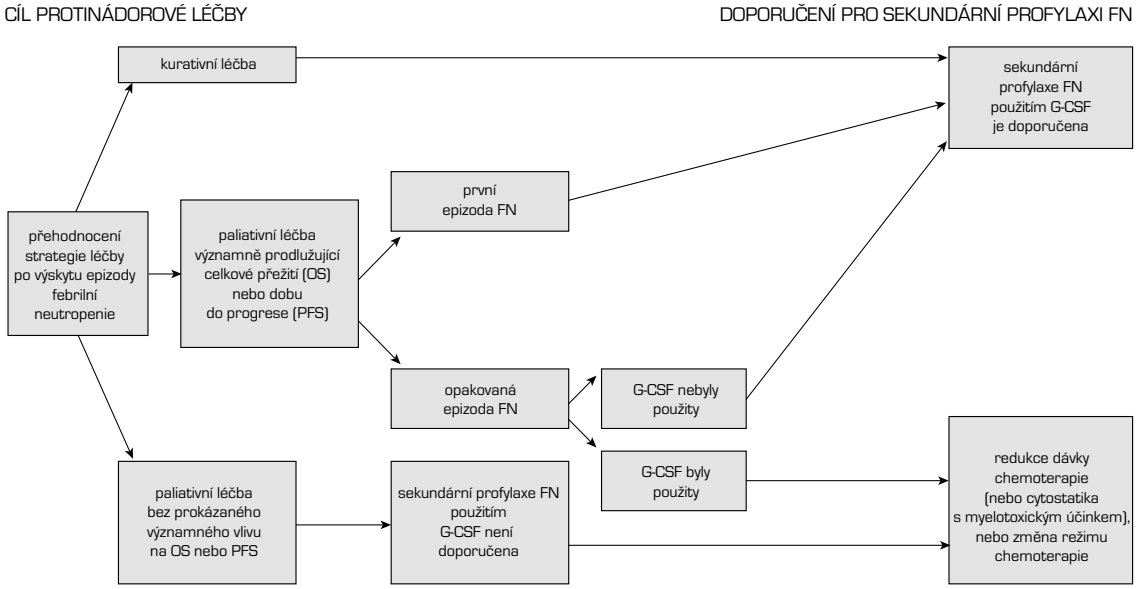
DOPORUČENÍ PRO PRIMÁRNÍ PROFYLAXI FEBRILNÍ NEUTROPENIE RŮSTOVÝMI FAKTORY MYELOPOÉZY (G-CSF)



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)



Vybrané klinické studie

autor	design	schéma	pacientská populace	n	režim	riziko FN	primární cíl	incidence FN G-CSF vs. placebo		p-value/RR	
								všechny cykly	1. cyklus	všechny cykly	1. cyklus
Crawford	multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie f.III	filgrastim d.4-17 vs. placebo, podání 24 h po CT	SCLC limited nebo extensive disease, PS 0-2	211	CDE:cyklofosfamid 1000 mg/m² - d1, doxorubicin 50 mg/m² - d1, etoposid 120 mg/m² d1-3	≥ 40%	incidence FN	40% vs. 77%	28% vs. 57%	p<0,001	p<0,001
Trillet-Lenoir	randomizovaná,dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie f.III	G-CSF d.4-17 vs. placebo; filgrastim230 µg/m²	SCLC	130	CDE	≥ 40%	incidence FN	26 vs. 53%	20 vs. 41%	p<0,002	p<0,012
Vogel	multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie f.III	pegF vs. placebo; pegfilgrastim 6 mg d.2	karcinom prsu: st.IV 62% pac., PS 0-2	928	docetaxel 100 mg/m² Q3W	10–20%	incidence FN	1 vs. 17%		p<0,001	
Timmer-Bonte	multicentrická, randomizovaná studie f.III	G-CSF+ATB vs. ATB;G-CSF 300 µg/d (<75 kg) nebo 480 µg/d (>75kg) d.4-13	SCLC : limitované n. extenzivní onemocnění, PS 0-3	175	CDE	29-53%	incidence FN v cyklu 1	18 vs. 32%	10 vs. 24%	RR=0,57	RR=0,47; p=0,01
Gatzemeier	multicentrická randomizovaná studie f.III	lenograstim vs. placebo; lenograstim 150µg/d; d4-13	SCLC	280	ACE	24-32%	odpověď neutrofilů, incidence infekcí, odklad a redukce dávky				
Gisselbrecht	multicentrická, prospektivní, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie f. III	lenograstim vs. placebo; lenograstim 5µg/kg/d; d 6-13	NHL: intermediární nebo pokročilé stádium, PS 2-4	162	ACVB: doxorubicin 75mg/m² d.1, cyklofosfamid 1200 mg/m² d.2, vindesin 2mg/m² d.1 a 5, bleomycin 10 mg d.1 a 5	82,50%	incidence neutropenie a infekcí				
Fossá	prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná studie f.III	filgrastim vs. bez G-CSF; filgrastim 5µg/kg/d; d.3-9 nebo 6-19	nádory ze zárodečných buněk, stádium 4	259	BEP/EP;BOP/VIP-B	10-46%	dávková intenzita, toxicita	20 vs. 30%			
Martin	multicentrická, otevřená, kontrolovaná studie, metaanalýza	G-CSF vs. bez G-CSF(ATB); lenograstim 263 µg/d nebo filgrastim300µg/d d.4-10	karcinom prsu T1-3, PS 0-1	1059	adjuvantní TAC:TAC: docetaxel 75 mg/m² doxorubicin 50 mg/m² cyklofosfamid 500 mg/m²	>20%	toxicita a HRQOL	7,5 vs. 27,2%		p<0,0001	
Kuderer	17 RKS, metaanalýza	G-CSF (filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim) vs. placebo; podání G-CSF 1-3 dny po CT	ST, NHL, HL	3493		10-46%	incidence FN	22,4%vs.39,5%		p<0,001; RR=0,54	
Lyman	8RKS, metaanalýza	filgrastim nebo lenograstim vs.placebo n. bez G-CSF	ST, NHL	1144	CAE, VAPEC-B, VNCOP--B,FEC, MAID, ACVB n. NCVB, BEP/EP n. BOP/VIP-B	0-63%	incidence FN, infekcí,mortalita z důvodu infekce, bolest kostí	32 vs. 51%; OR=0,38; RR=0,63		p=0,001	
Hackshaw	6RKS a 1KS (nerandomizovaná), metaanalýza	G-CSF vs. bez G-CSF; G-CSF 5 µg/kg/d nebo 230 µg/m² nebo GM-CSF2 5,6 µg/kg/d	NHL pokročilé stádium	779	VAPEC-B, COP-BLAM, ESAP, m-BECOD, MVPP-Bleo, P-VEBEC, CEOP/IMVP-dexa, LNH-84, VNCOP-B	30-44%	účinnost G-CSF aGM-CSF v PP				
Sung	148 RKS	G-CSF(57,6%) n.GM-CSF vs. bez G-CSF n. placebo	ST, lymfomy, leukemie, transplantace kmen.b.	16839		25-44%	mortalita	25,3 vs. 44,2%; RR=0,71		p<0,001	

Vybrané klinické studie – *pokračování*

autor	design	schéma	pacientská populace	n	režim	riziko FN	primární cíl	incidence FN G-CSF vs. placebo		p-value/RR	
								všechny cykly	1. cyklus	všechny cykly	1. cyklus
Balducci	multicentrická, prospektivní randomizovaná otevřená placebem kontrolovaná studie	pegF vs. placebo; PPP vs. SP	pac. >65 let s karcinomem plic (46%), prsu (22%), vaječníků (14%), NHL (18%), PS 0-2	852	carbo+paklitaxel n. etoposid n. docetaxel; a cyklofosfamid+doxorubicin; docetaxe;CHOP-R	21-47%	incidence FN	ST 4 vs.10%; NHL 15 vs. 37%	ST 3 vs. 7%; NHL 7 vs. 25%	ST p=0,001; NHL p= 0,004	
Shayne	prospektivní studie	G-CSF 96%	pacienti s ≥ 70 let; s karcinomem plic, vaječníků, s lymfomy, s kolorektálním a uroteliálním karcinomem a lymfomy	976		17-48%	závažná neutropenie a FN (4 cykly)	2,2% vs. 7,1%	1,5% vs. 3,7%	p=0,02	p=0,14
Papaldo	prospektivní studie	filgrastim 300 µg/d n. 480 µg/d d. 8-14 n. d. 8,10, 12 a 14	karcinom prsu stádium I,II	506	epirubicin 120 mg/m² + cyclofofamid 600 mg/m² d.1 ± filgrastim; à 21 dní; 4 cykly	7%	bezpečnost a účinnost filgrastimu 2x/cyklus vs. prolongované podání filgrastimu	1 vs. 7%		p=0,004	

Vysvětlivky: pegF – pegfilgrastim, CT – chemoterapie, NHL – non Hodgkinský lymfom, ST – solidní nádory, PPP – primární profylaxe pegfilgrastimem, CDE – cyklofosfamid, doxorubicin, etoposid, RKS - randomizovaná kontrolovaná studie

Literatura:

1. *Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I,Kris M, Grous J, Picozzi V, Rausch G et al (1991) Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropeniainduced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer,N Engl J Med 325:164–170.*
2. *Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, Von Pawel J, GatzemeierU, Lebeau B, Depierre A, Johnson P, Decoster G, Tomita D et al(1993) Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. Eur J Cancer 29A:319–324.*
3. *Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol 2005;23:1178–83.*
4. *Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch randomised phase III study. J Clin Oncol 2005;23:7974–84.patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:727–31.*
5. *Gatzemeier U, Kleisbauer JP, Drings P, et al. Lenograstim as support for ACE chemotherapy of small-cell lung cancer: a phase III, multicenter, randomised study. Am J Clin Oncol 2000;23:393–400.*
6. *Gisselbrecht C, Haioun C, Lepage E, et al. Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Leuk Lymphoma 1997;25:289– 300.*
7. *Fossá S, Kaye SB, Mead GM, et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular CancerWorking Party, Cambridge, United Kingdom. J Clin Oncol 1998;16:716–24.*
8. *Martin M, Lluch A, Segui MA, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, Rodríguez-Lescure A, Grosse R, Calvo L, Fernandez-Chacón C, Roset M, Antón A, Isla D, del Prado PM, Iglesias L, Zaluski J, Arcusa A, López-Vega JM, Muñoz M, Mel JR (2006) Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocytecolony stimulating factor to the TAC regimen. Ann Oncol 17:1205–1212¨.*
9. *Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH (2007) Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. J Clin Oncol 25:3158–3167.*
10. *Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. AmJMed 2002, 112, 406– 411.*
11. *Hackshaw A, Sweetenham J, Knight A. Are prophylactic haematopoietic growth factors of value in the management of patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma?. Br J Cancer 2004;90:1302–5.*
12. *Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J (2007) Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. Ann Intern Med 147:400–411*
13. *Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, Tam J, Shahin S, Dreiling L, Erchler WB (2007) Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. Oncologist 12:1416–1424.*
14. *Shayne M, Culakova E, Poniewierski MS, et al. Dose intensity and hematologic toxicity in older cancer patients receiving systemic chemotherapy. Cancer 2007;110:1611–20.*
15. *Papaldo P, Lopez M, Marolla P, et al. Impact of five prophylactic filgrastim schedules on hematologic toxicity in early breast cancer patients treated with epirubicin and cyclophosphamide. J Clin Oncol 2005;23:6908–18.*

32. FARMAKOTERAPIE NÁDOROVÉ BOLESTI

Úvod

Bolest představuje jeden z nejzávažnějších projevů nádorového onemocnění. Léčba bolesti je nedílnou součástí onkologické péče. Úleva od bolesti obvykle neznamená úplnou bezbolestnost, ale zmírnění bolesti na dobře snesitelnou míru. Cílem je, aby bolest pacienta neomezovala v jeho aktivitách a negativně neovlivňovala jeho prožívání.

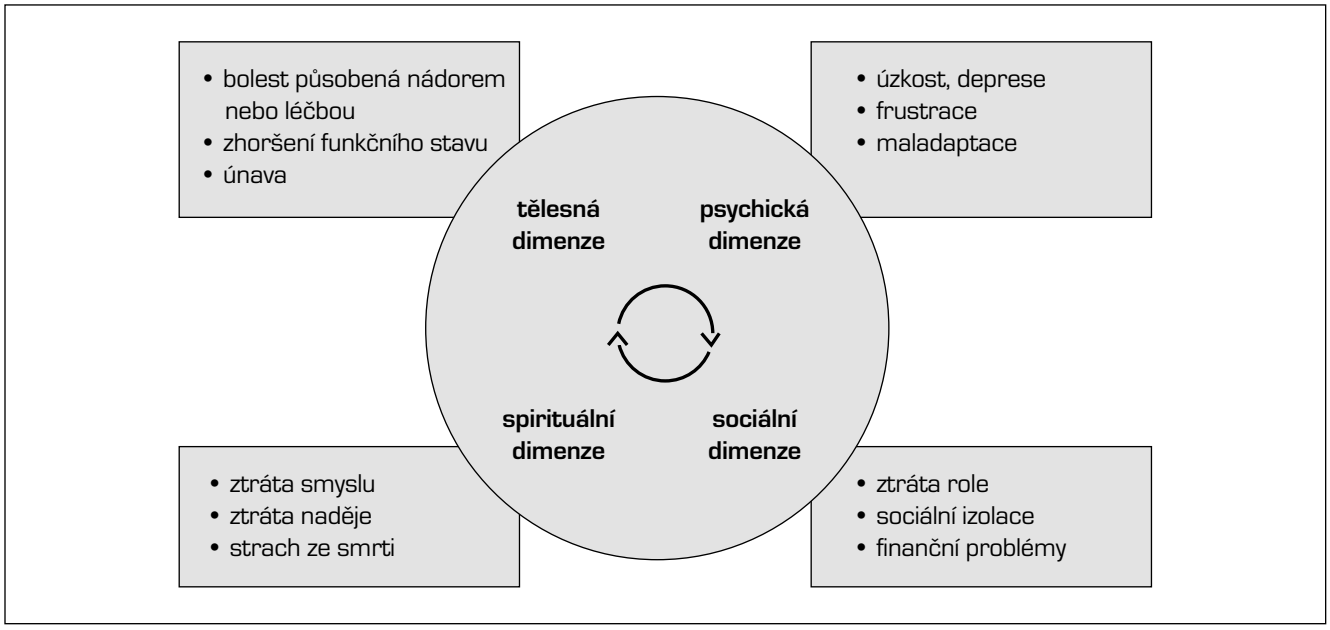
Hodnocení bolesti

Má-li být léčba bolesti racionální, je nutné bolestivý stav správně zhodnotit. Základní hodnotící kriteria jsou:

- příčina bolesti (je bolest vyvolána nádorem, protinádorovou léčbou, nemá souvislost s nádorem?),
- typ bolesti: somatická, viscerální, neuropatická, smíšená,
- časový průběh bolesti: trvalá stabilní, trvalá s kolísavou intenzitou, intermitentní,
- intenzita bolesti,
- vliv úzkosti, deprese nebo deliria na vnímání a způsob vyjádření bolesti.

Bolest onkologických pacientů mě 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

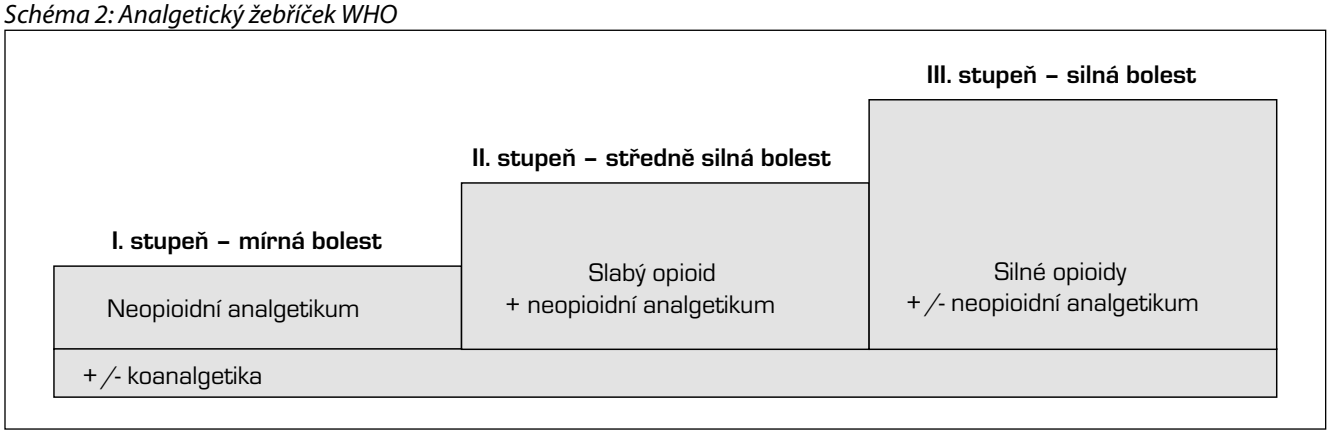


Základním pilířem léčby nádorové bolesti je farmakoterapie

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 (antikonvulziva, antidepresiva) a v případě nedostatečného efektu přidáváme analgetika (obvykle 2. nebo 3. stupně).
4. Při trvalé bolesti podáváme analgetika v pravidelných časových intervalech. Délka intervalu závisí na farmakokinetických vlastnostech jednotlivých léků a lékových forem.
5. K zajištění dostatečné kontroly bolesti při její kolísavé intenzitě je někdy třeba kombinovat lékové formy opioidů s dlouhým účinkem s lékovými formami s rychlým uvolňováním.
6. Dávku analgetika stanovujeme vždy individuálně podle analgetického účinku a nežádoucích účinků.
7. Pravidelně hodnotíme výskyt nežádoucích účinků. Výskyt nežádoucích účinků není důvodem k přerušení podávání analgetik, ale k léčbě a řešení těchto nežádoucích účinků.

Schéma 2: Analgetický žebříček WHO



Analgetika I. stupně žebříčku WHO

- jsou indikována v monoterapii k léčbě mírné a středně silné nocicepční somatické a viscerální bolesti, pro léčbu silné bolesti je třeba vždy kombinace s opioidy,
- pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce není během 1–2 dní dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru, je indikován přechod na analgetika II. nebo III. stupně žebříčku WHO,
- zvyšování dávek neopioidních analgetik nad uvedenou maximální denní dávku obvykle nevede k posílení analgetického účinku, ale ke zvýšení rizika závažných nežádoucích účinků,
- kombinace paracetamolu a metamizolu s nesteroidními antiflogistiky (NSA) 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	6× 1000	Není vhodný k dlouhodobé léčbě – riziko závažné agranulocytózy.
COX 2 neselektivní NSA					
Ibuprofen	p.o.	15-20 min	4× 400	4× 600	Při dlouhodobém užívání NSA je vhodné současně podávat inhibitory protonové pumpy k redukci rizika žaludečního vředu (např. omeprazol 2× 20mg).
Diclofenac	p.o., p.r., i.m., i.v.	30 min	3× 50	3× 50	U všech NSA je ve vyšším věku významné riziko nefrotoxity 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 a silné bolesti, výhodné je podání v kombinaci s neopioidními analgetiky a koanalgetiky,
- pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce (v kombinaci s neopioidními analgetiky) není do několika dnů dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru, je třeba zvážit přechod na analgetika III. stupně dle WHO (silné opioidy),
- v případě silné bolesti působené nádorem (např. kostní metastázy, prorůstání nádoru do měkkých tkání a nervových pletení) je obvykle indikováno podání silných opioidů (analgetika III. stupně dle WHO) bez předchozí léčby slabými opioidy.

Tab. 2: Přehled slabých opioidů

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)
Dihydrokodein	p.o.	2–3 h	2× 60	240 mg
Tramadol	p.o., p.r., i.v., i.m., s.c.	20–30 min	4× 50	400 mg

Analgetika III. stupně analgetického žebříčku WHO („silné“ opioidy)

- silné opioidy jsou základní lékovou skupinou pro léčbu silné nádorové bolesti,
- silné opioidy jsou indikovány vždy, když se bolest nepodaří v přijatelně krátké době zmírnit slabšími analgetiky (tj. slabými opioidy a neopioidními analgetiky), a to bez ohledu na prognózu základního onemocnění,
- dávku postupně zvyšujeme („titrujeme“) podle analgetického účinku a míry nežádoucích účinků, rychlost zvyšování dávky závisí na intenzitě bolesti a farmakologických vlastnostech léku. Obvyklé počáteční dávky u pacientů, kteří dosud nebyli léčení silnými opioidy, uvádí tabulka č. 3. Pokud při dané dávce není bolest dostatečně tlumena, zvýšíme dávku o 30–50 %,
- k počátečnímu nalezení účinné dávky jsou výhodnější lékové formy s rychlým uvolňováním, při použití lékových forem s pomalým uvolňováním je třeba k posouzení účinnosti dané dávky a rozhodnutí o případném zvýšení vyčkat dosažení vyrovnané plazmatické hladiny (u retardovaného morfinu, hydromorfonu a oxycodonu 3 dny, u transdermálního fentanylu a buprenorfinu 5–7 dní),
- je výhodné kombinovat silné opioidy s neopioidními analgetiky a koanalgetiky,
- není vhodné kombinovat v dlouhodobé pravidelné medikaci silné a slabé opioidy. Slabé opioidy (především tramadol) mohou být použity v léčbě průlomové bolesti u pacientů léčených silnými opioidy,
- někdy je výhodné kombinovat lékové formy s pomalým uvolňováním (podávané pravidelně) a lékové formy s rychlým uvolňováním (podávané „dle potřeby“ v případě průlomových bolestí),
- je třeba pravidelně hodnotit a léčit nežádoucí účinky silných opioidů (zácpa, nevolnost, sedace),
- mezi pacienty existuje velká variabilita účinku (a nežádoucích účinků) jednotlivých opioidů. Při nevýhodném poměru analgezie a nežádoucích účinků, nebo vzniku tolerance na určitý opioid, je výhodné zkusit jiný opioid (tzv. „rotace opioidů“),
- při stanovení dávky nového opioidu vycházíme z tzv. ekvianalgetické dávky (dávky se stejným analgetickým účinkem) – viz tabulka č. 4. Přepočet má orientační hodnotu a je nutno brát v úvahu individuální charakteristiky pacienta (např. věk, přidružená onemocnění, orgánové dysfunkce atd.). Podle toho je vhodné vypočtenou dávku ještě přizpůsobit. Vypočítanou dávku obvykle na začátku redukujeme o 30–50 %.

Tab. 3: Přehled silných opioidů

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Trvání účinku	Obvyklá počáteční dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)	Poznámka
Morfin s rychlým uvolňováním	p.o., p.r., s.c., i.m., i.v.	20–30 min	4–6 h	10 mg à 4 h	Není stanovena	Ekvianalgetické poměrné dávky: p.o.: p.r. = 1 : 1 p.o.: s.c. = 2–3 : 1 p.o.: i.v. = 3 : 1
Morfin s řízeným uvolňováním	p.o., p.r.	3–5 h	12 h	30 mg à 12 h	Není stanovena	
Fentanyl TTS	náplast	8–12 h	72 h	25 µg/h	Není stanovena	
Fentanyl citrát k transmukózní aplikaci	Tablety k bukální a sub-lingvální aplikaci, spray k nasální aplikaci bukální film	5–15min	3–4h	Individuální: 50–800 µg (viz poznámka)	viz poznámka	Nejvyšší jednotlivá dávka pro léčbu epizody průlomové bolesti: nasální sprej 400 µg, tablety k bukální a sublingvální aplikaci a bukální film 800 µg
Oxycodon s řízeným uvolňováním	p.o.	1–3 h	8–12 h	10 mg à 12 h	Není stanovena	U pacientů s výraznou zácpou vyvolanou opioidy je možné podat kombinovaný přípravek oxycodon + naloxon (TARGIN).
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)
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) s rychlým uvolňováním nastupuje účinek po 20–40 minutách, dosahuje maxima až za 60 minut a trvá 4–6 hodin. U velmi krátkých epizod průlomové bolesti v délce několika minut až půl hodiny nejsou perorální lékové formy účinné. U pacientů dlouhodobě léčených silnými opioidy je v této situaci indikované podání preparátů transmukózního fentanylu – TMF: sprej k intranazální aplikaci a tablety k sublingvální aplikaci nebo bukální aplikaci nebo bukální film. Volba preparátu záleží na rozhodnutí lékaře, celkovém klinickém kontextu a individuálních preferencích pacienta. Účinná dávka TMF se musí individuálně titrovat neboť není v korelaci s celkovou denní dávkou opioidů.

Pomocná analgetika (koanalgetika)

Jako pomocná analgetika označujeme lékové skupiny, které se podávají současně s analgetiky v léčbě určitých specifických bolestivých stavů. Podle toho bývají dělena na koanalgetika k léčbě:

- kostní bolesti,
- neuropatické bolesti,
- viscerální bolesti (při maligní střevní obstrukci),
- centrální neuropatické bolesti a bolesti při intrakraniální hypertenzi.

Kostní nádorová bolest

Jedná se obvykle o převážně nocicepční somatickou bolest. Někdy je přítomná neuropatická složka. Při léčbě užíváme kombinaci opioidních a neopioidních analgetik. Při vyjádřené neuropatické složce přidáváme antikonvulziva nebo antidepresiva (viz tab. č. 5). Analgetický efekt bisfosfonátů a denosumabu (viz tabulka č. 5) byl prokázán u kostního postižení při nádoru prsu, prostaty, plic, ledvin a mnohočetného myelomu. U pacientů s bolestmi při rozsáhlém metastatickém postižení skeletu bývají analgeticky účinné kortikoidy (např. prednisolon 20–40 mg, dexametazon 4–8 mg).

Viscerální bolest

Při léčbě viscerální bolesti používáme kromě analgetik také spasmolytika (viz tab. č. 5). V případě bolesti z distenze pouzdra jater nebo sleziny bývají účinné kortikoidy.

Neuropatická bolest

Maligní neuropatická bolest bývá dělena na bolest vyvolanou útlakem nervových struktur a poškozením nervových struktur. Přechod mezi oběma typy je plynulý.

- U bolestí vyvolaných kompresí nervových struktur (např. akutní fáze maligní míšní komprese, útlak nervových pletení tumorozní expanzí v pánvi) obvykle zahajujeme léčbu kombinací analgetik a kortikoidů. Při nedostatečném efektu přidáváme koanalgetika ze skupiny antikonvulziv a antidepresiv.
- U bolesti vyvolané poškozením nervových struktur (např. infiltrace brachiálního plexu Pancoastovým tumorem, interkostobrachiální neuralgie po mastektomii) zahajujeme léčbu antikonvulzivy a/nebo antidepresivy a v případě nedostatečného účinku přidáváme analgetika (nejčastěji opioidní).
- Existuje poměrně málo klinických dat o účinnosti koanalgetik v léčbě bolestivé neuropatie vyvolané chemoterapií (tzv. CIPN). Léčebné strategie vycházejí z postupů ověřených u nenádorové neuropatické bolesti (např. diabetické neuropatie). Nejvíce dat o účinnosti v léčbě CIPN existuje pro duální antidepresivum duloxetin, méně pro pregabalin, gabapentin a tricyklická antidepresiva.

Bolest při nitrolební hypertenzi

Farmakologická léčba spočívá v antiedemové 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.
	Denusumab	120mg/4 týdny sc.
Viscerální bolesti	Butylscopolamin	60–120

Konopí pro léčebné účely

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 2022 dostupné druhy konopí s obsahem THC v rozmezí 6–22 % a CBD v rozmezí <1 % –8,1 %.

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). Konopí je vhodné užívat v příjemném prostředí například při poslechu oblíbené hudby. Zvyšuje to celkový terapeutický účinek.

Inhalační podání (vaporizace)

- Pacient si připraví do spaceru vaporizéru dávku z 0,25–0,5 g sušeného konopí. Poté provede 1 nádech (3sekundy 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 nalezli 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

- ři 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 tobolku 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.

Management nežádoucích účinků opioidních analgetik

Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s dlouhodobou léčbou opioidy jsou nevolnost a zvracení, celkový útlum a zácpa.

Nevolnost a zvracení. Častý NÚ v prvních 3–7 dnech po nasazení. Na začátku léčby je proto vhodné podávat profylakticky běžná antiemetika (např. metoklopramid 10 mg p.o. 3–4× denně, Haloperidol 0,5–1 mg (5–10 kapek) 3–4× denně. Po prvním týdnu nevolnost obvykle ustupuje. V případě přetrvávání nevolnosti je vhodná rotace opioidů.

Celkový útlum (sedace). Častý NÚ v prvních 3–7 dnech po nasazení a především při podávání vyšších dávek. Po prvním týdnu užívání sedace obvykle ustupuje. Riziko dlouhodobé sedace významně narůstá při současném podávání benzodiazepinů, antidepresiv a některých antipsychotik. Neexistuje specifická farmakologická intervence. Existují data z klinických studií fáze II. a III. o účinnosti psychostimulacia methylfenidát (RITALIN) v dávce 20–30 mg/den v léčbě opiody navozené sedace. V případě přetrvávání sedace je vhodná rotace opioidů.

Zácpa. U onkologických pacientů se často setkáváme s více faktory, které mohou vést k rozvoji zácpy (omezená pohyblivost, dieta s nízkým obsahem vlákniny a zbytků, dehydratace, anticholinergní působící medikace). Opioidy mohou závažnost zácpy dále zhoršit. V léčbě využíváme perorální stimulační a osmotická laxativa nebo rektální osmotická a stimulační laxativa. Transdermální opioidy působí zácpu méně než perorální. V případě přetrvávání zácpy je možné přidat peroráního periferního antagonistu opioidních receptorů naloxegol (MOVENTIG) nebo provést rotaci na kombinovaný preparátu oxycodon+naloxon (TARGIN).

Předpoklady úspěšné léčby onkologické bolesti

- správné zhodnocení bolestivého stavu (podle intenzity, charakteru, časového průběhu),
- využití farmakologických a nefarmakologických postupů v léčbě,
- pravidelné sledování analgetického účinku, nežádoucích účinků a řešení těchto nežádoucích účinků,
- zasazení léčby bolesti do komplexního plánu onkologické léčby s optimálním využitím postupů protinádorové léčby,
- podpůrná komunikace a psychologická podpora, která zohledňuje v jaké fázi nemoci se pacient nachází a jak se na svou situaci adaptoval,
- včasné odeslání nemocného na specializované pracoviště léčby bolesti v případě nedostatečné odpovědi na analgetickou léčbu.

Literatura:

1. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti, Praha: Bolest, supplementum 1/2017.

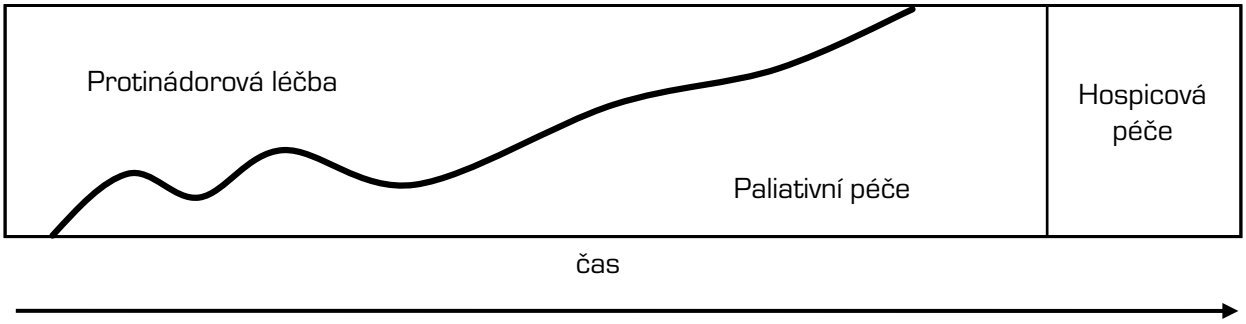
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Practice guidelines in oncology. Adult cancer pain, version 1.2021. www.nccn.org.

33. PALIATIVNÍ PÉČE

Definice paliativní péče

Paliativní péče je komplexní péče orientovaná na kvalitu života u pacienta, který trpí onemocněním v pokročilém nebo konečném stadiu. Cílem paliativní péče je zmírnit bolest a další tělesná a duševní strádání, při tvorbě plánu péče respektovat pacientova přání a preference, chránit jeho důstojnost a poskytnout podporu jeho blízkým.
Dle doporučení ASCO a NCCN by komplexní paliativní péče měla být dostupná všem pacientům s pokročilým onemocněním současně se všemi modalitami nekurativní onkologické léčby zaměřenými na ovlivnění nádorové nemoci a na pro- dloužení 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 a multiprofesním týmem (sestra, sociální pracovník, psychoterapeut, kaplan). Specializovaná paliativní péče může mít organizační formu ambulance paliativní medicíny, konziliárního týmu paliativní péče, lůžkového oddělení paliativní péče nebo mobilní specializované paliativní péče. Paliativní péče poskytovaná pacientům v terminálním stádiu bývá označována jako péče hospicová.

Paliativní péče je součástí komplexní onkologické péče
- Včasné zapojení paliativní péče do komplexní onkologické péče má významný vliv na kvalitu ale i délku života.
- U všech onkologických pacientů je třeba aktivně zjišťovat potřebu paliativní péče (viz Identifikace pacientů s potřebou paliativní péče).
- Za zajištění náležité paliativní péče je zodpovědný ošetřující lékař-onkolog. Podle komplexnosti pacientových potřeb by měl onkolog rozhodnout, zda je pro pacienta dostatečná obecná paliativní péče nebo vyžaduje jednorázové vyšetření nebo pravidelnou specializovanou paliativní péči.
- Ošetřující lékař onkolog by se měl podílet na zajištění paliativní péče i v situaci, kdy byly možnosti protinádorové léčby vyčerpány nebo je pacient odmítl. Onkologická centra (OC) by měla pacientům garantovat dostupnost specializované paliativní péče v rámci OC a rozvíjet spolupráci s ostatními poskytovateli obecné a specializované paliativní péče v rámci následné péče na místní a regionální úrovni (např. lůžkové a mobilní hospice).

Identifikace pacientů s potřebou paliativní péče
Potřebu paliativní péče je třeba předpokládat u pacientů s pokročilým onemocněním v následujících klinických situacích:
1. obtížně zvládnutelné tělesné symptomy,
2. závažný psychický distres,
3. výrazné interní a psychiatrické komorbidity,
4. pacient odmítá protinádorovou léčbu a žádá výhradně symptomatickou paliativní péči,

5. opakované akutní ambulantní kontroly nebo hospitalizace pro komplikace pokročilého onemocnění,
6. předpokládaná prognóza přežití ≤ 1 rok
7. specifičtí pacienti – 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≤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 specifickou klinickou situaci. Významným cílem se stává udržení dobré kvality života.** Ošetřující lékař by měl pacienta přiměřeným způsobem informovat o dalším předpokládaném průběhu onemocnění a společně s ním stanovit priority a cíle další léčby a péče.
- Před zahájením nekurativní (paliativní) systémové protinádorové léčby je pacienta třeba otevřeně informovat (na základě publikovaných studií a dostupné evidence), jaký může mít léčba vliv na délku a kvalitu života ve srovnání s komplexní symptomatickou paliativní péčí.
- V případě předpokládané prognózy délky přežití v řádu týdnů obvykle není pokračování v protinádorové léčbě pro pacienta prospěšné. Výlučným cílem léčby a péče by se mělo stát zmírnění symptomů a zajištění celkového komfortu v závěru života.
- U pacientů s předpokládanou prognózou přežití v řádu týdnů až několik měsíců je třeba pacienty aktivně informovat o možnostech specializované paliativní péče (např. ambulance paliativní medicíny, mobilní nebo lůžkový hospic, oddělení paliativní péče atd.).
- Ošetřující lékař by měl pravidelně hodnotit způsob pacientovy adaptace na závažné onemocnění a otevřenou komunikací by měl podporovat adaptivní strategie zvládání nemoci. Současně by měl u pacienta pravidelně hodnotit přítomnost psychických symptomů např.:
  – úzkosti, deprese, poruch spánku a deliria a aktivně je léčí s využitím nefarmakologických a farmakologických postupů (viz Úzkost, Deprese, Delirium).
- U pacienta by mělo být provedeno komplexní zhodnocení sociální situace a sociálních potřeb a plán paliativní péče by měl tyto potřeby efektivně řešit.
- U každého pacienta by mělo být provedeno zhodnocení jeho spirituálních potřeb a role spirituální dimenze při zvládání závažného onemocnění. Plán paliativní péče musí tyto potřeby zohledňovat a s potenciálem spirituální dimenze pracovat.

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 reálně 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 ošetřovné, možnost zapůjčení pomůcek
- Plán využití život prodlužujících léčebných postupů v závěru života, které pro pacienty obvykle nejsou prospěšné (např. KPR, intubace, umělá plicní ventilace, přiklad do intenzivní péče, hemodialýza atd.) Preference ohledně nezáhájení 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. Intenzita nemusí korelovat s objektivními parametry ventilace ani pO2, 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 O_2 lze aplikovat O2 nosními brýlemi nebo maskou.

Farmakologická léčba

1. Opioidy

- Čisté agonisty μ receptorů (morfin. fentanyl. hydromorfon) mají při mírnění dušnosti podobný účinek. Nejvíce zkušeností je s morfinem.
- Morfin snižuje nadměrné respirační úsilí a podstatně snižuje ventilační reakce na hypoxii a hyperkapnii a také úzkost.
- Morfin nezpůsobuje retenci CO2 nebo klinicky významnou depresi dechového centra, pokud je správně dávkován.

Dávkování:

- U pacientů, kteří dosud opioidy neužívají Morfin 5–10 mg s. c. nebo 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 10–20 mg p.o. 3–4× 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: midazolam 20–100 mg/24 h s.c. nebo i.v.v kontinuální infuzi. Dávku titrujeme do dosažení dechového komfortu. Problematika paliativní sedace a podmínky pro její bezpečné a legální provedení je uvedena s samostatném odstavci.

3. Kortikosteroidy

Podáváme tam, kde předpokládáme bronchokonstrikci, edém, karcinomatosní lymfangoitidu

• Dexamethason (např. Dexona) 8–16 mg s.c., i.v nebo p.o.
• Methylprednisolon (např. Solumedrol) 40 mg i.v., (Medrol) 16–32 mg p.o.
• Prednisolon (Prednison) 20–40 mg p.o.

Při dosažení klinického zlepšení dávku postupně snižujeme na nejnižší ještě účinnou dávku. Pokud není zřetelný klinický efekt do 7 dní od zahájení, léčbu kortikoidy ukončíme.

4. Bronchodilatancia

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.aklidinium, glykopyrronium) 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 terapuetický pokus s krátkodobě působícími bronchodilatancii

Beta 2 – sympatomimetika

• Salbutamol (např.Ventolin) 250–500 µg inhalačně nebo s.c. – možné opakovat
• Fenoterol (např.Berotec) 200–400 µg inhalačně 2–4× denně

Anticholinergika

• Ipratropiumbromid (např. Atrovent) 20–40 µg inhalačně 2–4× denně

5. Methylxantiny

• Aminophyllin (např. Syntophylin) 240 mg i.v. 1–3× denně;
• Theophyllin (např. (Euphyllin) 100-400 mg p.o. 2× denně

6. Mukolytika

Přítomné obtížné vykašlávání a/nebo poslechový nález svědčící pro přítomnost hlenu v dýchacích cestcáh

• Acetylcysteinum (např. ACC, Mucobene) 200–400 mg p.o. 3× denně
• Erdostein (např.Erdomed) 300 mg p.o. 2–3x denně
• Ambroxol (např. Ambrobene) 30 mg p.o. 3× denně, 15–22 mg inhalačně 2× denně

7. Diuretika

Je přítomná retence tekutin nebo kardiální selhávání

• Furosemidum (např. 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. 3–4× denně p.o., i.v., s.c. snižuje tvorbu bronchiální sekrece

3. Anorexia kachexie

Nádorová anorexie a kachexie (CACS) je komplexní syndrom charakterizovaný nechutenstvím a progresivní, nedobrovolnou ztrátou hmotnosti. Vyskytuje se u více než 80 % pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním.

• Dochází ke ztrátě tukové i svalové hmoty.
• Dochází k poklesu serového albuminu a celkové bílkoviny.
• Často spojen s psychickou i fyzickou únavou a snížením mentální kapacity pacienta, zhoršuje výkonnostní stav (performance status). Může vyústit v apatii a depresi.
• Významně zvyšuje psychologický stres pacienta i rodiny.
• Snižuje možnost podstoupit paliativní onkologickou léčbu, zhoršuje odpověď a toleranci léčby.
• Zvyšuje morbiditu i mortalitu.

Terapie

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.

- Časný pocit sytosti – metoclopramid 10 mg 3× denně p.o.
- Xerostomie – dostatek tekutin, umělé sliny, pilokarpin 2–3 kapky.
- Dysgeusie – anestetika do dutiny ústní (např. Procain gel).
- Mucositida – antiseptické roztoky (např. Caphosol, Gelclair).
- Soor – antimykotika (ketokonazol, flukonazol, clotrimazol)..
- Deprese – režimová opatření, antidepresiva, např. mirtazapin 15–30 mg p.o.
- Bolest – viz kapitola 32 Farmakoterapie nádorové bolesti.

Nefarmakologická intervence

- Zrušit neúčelná dietní opatření.
- Jíst po malých porcích 6–8× denně.
- Upravit konzistenci stravy podle typu převažujících obtíží, zlepšit atraktivitu jídla.
- Omezit intenzivní vůně teplé stravy při přípravě a konzumaci.
- Jíst v klidu, pomalu nejlépe ve společnosti blízkých nebo personálu.
- Udržet přiměřenou fyzickou aktivitu během dne.

Farmakoterapie k ovlivnění chuti k jídlu

Kortikosteroidy: rychlý nástup účinku během 2–3 dní, efekt přetrvává 4–6 týdnů, poté obvykle klesá

- Dexamethason (Fortecortin) 4–8 mg denně p.o.
- Prednisolon (Prednison) 20–40 mg denně.

Megestrolacetát: 500–800 mg (3–5 tbl nebo 15–20 ml orální soluce) denně v ranních a dopoledních hodinách, vede ke zlepšení apetitu u 70 % nemocných, neprodlužuje ale přežití a zvyšuje riziko tromembolických komplikací.ˇučike na apetit je dlouhodobý. U pacientů s delší prognózou přežití (v řádu měsíců až let) by měl mít přednost před kortikoidy.

Terapie anorexie u pacientů v terminálním stadiu (prognóza dny–několik týdnů)

- Pacient obvykle nemá hlad ani žízeň. Při volbě diety se řídíme zcela pacientovými preferencemi. Neplatí žádná dietní omezení.
- Nutná citlivá komunikace s pacientem a rodinou: nepřítomnost hladu a žízně je přirozeným projevem umírání a sondová enterální ani parenterální výživa nemají významný vliv na délku ani kvalitu života. Umírající pacient není schopen dodané živiny utilizovat.
- Vhodné je podávání tekutin po lžičkách, pokud má pacient pocit žízně.
- Někdy lze zvážit bazální parenterální hydrataci (500–1000 ml fyziologického roztoku) podávaného i.v. nebo s.c. (hypodermoklýza).
- Péče o dutinu ústní čištění a svlažování má významný vliv na pocit celkového komfortu.

Nevolnost a zvracení

Nejčastější příčiny

- Gastrointestinální – střevní obstrukce, zpomalená evakuace žaludku, tenzní ascites.
- Metabolické – hyperkalcémie, renální selhání.
- Nitrolební hypertenze – metastatické postižení mozku.
- Toxicita léků – opioidy, antibiotika, antimykotika, NSAID, dioxin.
- Komplikace léčby – radioterapie, chemoterapie.
- Algický syndrom.
- Psychosomatické faktory – úzkost, strach.

Management – obecné principy
Hledat příčinu a kauzálně řešit.

Nefarmakologická terapie
• Vyhýbat se intenzivním vůním a pachům.
• Jíst často a menší porce, poloha vsedě, volný oděv netěsnící na krku a břiše.
• Omezit tučná, smažená a kořeněná jídla.

Farmakologická terapie
viz tabulka č. 1.

Tabulka č. 1: Farmakologické léčba nevolnosti a zvracení

Příčina zvracení	Medikace	Obvyklá denní dávka
Nespecifické	haloperidol (Haloperidol) levopromazin (Tizercin) thiethylperazin (Torecan) olanazapin (Zyprexa)	0,5–2 mg p.o., s.c., i.v. 5–25 mg p.o., s.c. 20 mg p.o., p.r., s.c., i.v. 5–20 mg p.o.
Hyperkalcémie	zoledronát (Zometa)	4 mg i.v. à 28 dní
Nitrolební hypertenze	dexamethason (Dexona) manitol 20%	8–24 mg i.v.,p.o. 250 ml i.v.
Chemoterapie **Radioterapie**	Viz kapitola 28 Zásady prevence a léčby nevolnosti a zvracení po protinádorové léčbě	
Zpomalená evakuace žaludku	metoclopramid (Cerucal, Degan) itoprid (Kinito)	40–120 mg p.o., 30–120 mg s.c. 150 mg p.o.
Iritace žaludku	omeprazol (Helicid)	20 mg p.o., i.v.
Psychosomatické faktory	alprazolam (Neurol,Frontin) diazepam (Apaurin, Seduxen) mirtazapin (Mirzaten)	0,5–1 mg à 8 hodin p.o. 5–10 mg à 12 hodin p.o. 7,5–30 mg p.o.
Střevní obstrukce	metoclopramid (Cerucal, Degan) butylscopolamin (Buscopan) dotaverin (No-Spa) metamizol (Novalgin) haloperiol nebo olanzapin (viz výše) dexametazon	40–120 mg p.o., s.c. 20 mg s.c., i.v., s.c. à 4 hodiny 40 mg s.c., i.v. à 8 hodin 500–1000 mg i.v., i.m. à 6 hodin viz výše viz výše

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.
• **$MgSO_4$** 1 polévková lžíce (2–4 g) do 100 ml vody denně p.o., CAVE průjem s následným minerálovým rozvratem, neužívat dlouhodobě.
• **Macrogol (Forlax)** – 1 sáček (10 g) do 100 ml vody 1 až 3 × denně.

Stimulační projímadla: Stimulují myenterickou pleteň ve střevě, aktivují peristaltiku.
- **List senny** (Sennagran) 1–2 kávové lžičky p.o. 1× denně večer.
- **Bisakodyl** (Fenolax) 5–10 mg p.o. 1× denně večer.
- **Pikosulfát sodný** (Guttalax) 5 mg p.o. 1× denně večer.

Změkčovadla stolice k rektální aplikaci
- **Glycerinový čípek**
- **Bisacodylový čípek (Dulcolax)**
- **Docusatum natricum + Sorbitol (Yal)**

Specifické postupy v léčbě zácpy navozené opioidy
- Naloxegol (Moventig) – periferní antagonista opioidních receptorů, který neprostupuje přes hematoencefalickou bariéru. Doporučené dávkování: 1 tbl à 25 mg denně.
- Rotace z původního opioidu na ekvianalgetickou dávku kombinovaného preparátu oxycodon a naloxon (Targin).

Léčba rezistentní zácpy
- Aplikace olivového oleje 10–15 cm do konečníku cestou katetru, ponechat několik hodin.

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).
- Kombinace osmotických a stimulačních laxativ a rektálních projímadel. Pokud není efekt, je třeba zvážit podání rektálního nálevu.

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.
- ruhým 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 myopathii). 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. 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, antiemetika, kofein) nebo syndromy z odnětí (např. hypnotika, benzodiazepiny, opioidy, alkohol, nikotin).

Nefarmakologická léčba
- Nefarmakologická léčba zahrnuje 3 základní přístupy – spánkovou hygienu, kontrolu stimulů a spánkovou restrikci. Nezbytná je léčby všech rušivých nočních stimulů (např. bolest, dušnost, svědění). Spánková restrikce znamená snahu o minimalizaci pobytu na lůžku a spánku v denní době. Velmi významný efekt na nespavost prokázala pravidelná denní fyzická aktivita. Je však vždy nutné zohlednit aktuální možnosti pacienta.

Farmakoterapie

- U pacientů s prognózou týdnů až měsíců jsou nejčastěji používaná nebenzodiazepinová hypnotika nebo benzodiazepiny. Užití sedativních antidepresiv (mirtazapin, amitriptylin) a antipsychotik (olanzapin, quetiapin) je vyhrazeno rezistentním stavům, dále v případě že je pacienti potřebují z jiného důvodu (deprese, bolest, delirium).

Psychické poruchy u pacientů s pokročilým onemocněním

Smutek, zklamání, strach a obavy jsou častými reakcemi pacientů s nevyléčitelným nádorovým onemocněním. U části pacientů dochází k rozvoji poruchy adaptace, úzkosti a deprese. Základem úspěšné prevence a terapie psychických poruch je získání důvěry pacienta.

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 č. 2 Přehled nejčastěji užívaných antidepresiv, anxiolytik a antipychotik

Látka	Počáteční dávka (mg)	Obvyklá dávka	Výhody	Nežádoucí účinky
Antidepresiva				
SSRI				
escitalopram	5	10 mg 1× denně	Minimum NÚ	
citalopram	10	20 mg 1× denně	Lehce sedativní	
sertralin	25–50	100 mg 1× denně		
SNRI				
venlafaxin	75	150–225 mg 1–2× denně	Ovlivnění návalů	Tachykardie, suchost v ústech, retence moče
jiné				
mirtazapin	7,5	30–45 mg 1× denně večer	Zlepšení spánku, chuti k jídlu, nevolnosti, úzkosti	
trazodon	25	50–150 mg 1× denně večer		Sedativní
dosulepin	25	50–75 mg 1–2× denně		Sedativní
Psychostimulancia				
Metylfenidát (užití „off label“)	2,5–5	10 mg 1–2× denně (ráno a v poledne)	Rychlý nástup účinku	Úzkost, třes, nespavost, suchost v ústech, palpitace, dráždivost, arytmie
Anxiolytika a sedativa				
benzodiazepiny				
diazepam	5–10 mg	5–10mg 1–2× denně p.o. p.r., i.m.	Výrazně sedativní	dlouhý poločas účinku
alprazolam	0,25	0,5 mg 2–3× denně p.o.	Minimálně sedativní	
clonazepam	0,5	0,5–2 mg 2–3× denně p.o., i.v., s.c.	Antidepresivní účinek, zmírňuje neuropatickou bolest	
Antipsychotika				
olanzapin	2,5–5	5–10 mg 1× denně večer	Dobrá snášenlivost, zlepšení chuti k jídlu	Sedativní ve vysokém dávkování
quetiapin	25	25–50 mg 1× denně večer	Sedativní	Sedativní
haloperidol	0,5	0,5–1 mg 2× denně	Málo sedativní	Extrapyramidová symptomatologie (dystonie, akatizie)

Poznámka k nežádoucím účinkům:

- *Všechna SSRi a SNRi – gastrointestinální potíže, nevolnost, anorexie, nespavost, ospalost, bolesti hlavy, třes, sexuální dysfunkce, mohou vyvolávat úzkostné stavy.*
- *Všechny benzodiazepiny – sedativní, zmatenost, tolerance, abusus, nestabilita chůze, ztráta sebekontroly (disinhibice).*

Delirium

Delirium je charakterizované náhle vzniklou poruchou vědomí, pozornosti, kognice a vnímání, které se mění během dne. Delirium dělíme na hyperaktivní, hypoaktivní a smíšené. Hypoaktivní je charakterizované psychomotorickým útlumem, letargií a sníženým vnímáním okolí. Hyperaktivní delirium se projevuje neklidem, 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. 6) a farmakologickými postupy (viz tabulka č. 7). Cílem léčby je obnovení výchozího psychického stavu: pacient při vědomí, klidný, bdělý, bez bolestí, kognitivně bez omezení, bez psychotických projevů a koherentně komunikující s okolím. U pacientů s refrakterním neklidem a pacientů v terminálním stavu bývá nezbytnou součástí léčby výrazná celková sedace.

Možnosti farmakologické léčby shrnuje tabulka č. 7. Jako první linie léčby jsou doporučována antipsychotika. Mezi nimi zůstává stále zlatým standardem haloperidol. V poslední době jsou stále častěji užívána novější antipsychotika (např. olanzapin, quetiapin, která byla při porovnání s haloperidolem stejně účinná, ale lépe tolerovaná. Dávky haloperidolu nad 5mg/den vedly k většímu výskytu extrapyramidových příznaků a dysforie. Pokud je delirium provázené výraznou úzkostí a agitací, je vhodné doplnit antipsychotika benzodiazepiny (clonazepam nebo midazolam).

Tabulka č. 3: Nefarmakologické postupy prevence a léčby deliria

- Zhodnocení medikace k vyloučení polypragmázie.
- Kontrola bolesti.
- Zlepšení spánkových návyků a spánková hygiena.
- Monitorace a odstranění dehydratace a minerálové dysbalance.
- Kontrola výživy a prevence malnutrice.
- Monitorace senzorických deficitů a jejich korekce (sluch, zrak).
- Vyhnout se imobilizaci, podpora časné a časté mobilizace a její udržení/zlepšení (minimalizace zbytných katetrizací a vstupů, vyloučit zábrany a omezující prostředky).
- Kontrola a podpora správné funkce gastrointestinálního a močového traktu.
- Reorientace pacienta.
- Podpora pomůcek k orientaci pacienta (hodiny, televize) a příjemné prostředí.
- Podpora kognitivně stimulujících aktivit a pomůcek.
- Podpora rodiny a blízkých, vysvětlení důvodů, příznaků a povahy deliria.

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 vyjádřil svou vůli ohledně rozsahu léčebné péče formou dříve vysloveného přání, je toto třeba respektovat.

Pokud si pacient přeje (nebo dříve vyslovil přání), aby péče probíhala v domácím prostředí, je třeba toto přání zohlednit. Pokud je pacient v terminálním stavu v lůžkovém zařízení, je třeba umožnit v maximální možné míře přítomnost pacientových blízkých u lůžka.

U všech umírajících pacientů musí být pravidelně hodnocena a mírněna bolest, dušnost, úzkost a delirium.

Tabulka č. 5: Řešení nejčastějších symptomů u pacienta v terminálního stavu

Symptom	Terapie	Poznámka
Bolest	Metamizol 1–2,5 g, i.v., 2–3× denně Diclofenac 50–100 mg, i.v., i.m., p.r. 2–3× denně Morfin 5–10 mg, à 4–6 h, i.v, s.c., nebo formou kontinuální infuze 30 mg/24 h s.c. nebo i.v.	Neopioidní analgetika jsou někdy výhodná pro svůj antipyretický účinek. K mírnění samotné bolesti je v terminální fázi obvykle nahrazujeme opioidy. Uvedené dávky morfinu jsou počáteční. Při nedostatečném účinku je třeba dávku zvýšit o 30–50 % denně. Pacienti dosud neléčení silnými opioidy potřebují v terminální fázi pouze výjimečně dávky vyšší než 60 mg/24h s.c. Pacienti léčení opioidy pro chronickou bolest vyžadují někdy dávky mnohem vyšší (500–1000 mg/24h). U pacientů léčených perorálními opioidy (morfin, hydromorfon, oxycodon, dihydrocodein) podáváme vypočítanou ekvianalgetickou dávku morfinu parenterálně. U pacientů léčených transdermálními opioidy obvykle v zavedené léčbě pokračujeme a přidáváme podle potřeby parenterální morfin.
Dušnost	Morfin 2,5–10 mg, à 4–8 h, s.c., i.v. 10–20 mg, à 4–6 h, p.o., p.r. Oxygenoterapie, obvykle stačí 3–5 O_2/min kyslíkovými brýlemi V případě úzkosti je indikované podání benzodiazepinů – viz Úzkost	U pacientů , kteří již morfin nebo jiný silný opioid užívají pro bolest, zvyšujeme v případě dušnosti denní dávku o 20–30 %. Podání kyslíku má pro pacienta i jeho rodinu velký symbolický význam a pacienti udávají úlevu od dušnosti, přestože objektivní ventilační parametry ani saturace O_2 se nemění. V domácím prostředí lze využít přenosných koncentrátorů kyslíku.
Úzkost	midazolam 2,5 mg, i.v., s.c., à 2 h nebo 20 mg/24 h kontinuálně s. c. nebo i. v. diazepam 5–10 mg, à 12 h, i.m., i.v., p.r. alprazolam 0,5–1 mg, 2–3 denně p.o.	Intenzita úzkosti bývá velmi různá. Dávky benzodiazepinů potřebné k dosažení komfortu jsou velmi variabilní: anxiolytické až silně sedativní. Uvedené počáteční dávky je někdy třeba několikanásobně zvýšit. Někdy je na místě pouze nefarmakologická léčba: blízkost příbuzných, empatický přístup zdravotníků či náboženské rituály.
Delirium	haloperidol 0,5–2 mg p.o., i.v., s.c., lze opakovat po 30 min až je dosaženo efektu levomepromazin 25–50 mg, à 6 h, i.v., s.c., i.m.	Lze kombinovat s benzodiazepiny – viz Úzkost a Delirium. Antipsychotika jsou indikována především u agitovaného deliria. Využíváme také jejich antiemetického účinku. Podrobněji viz kapitola Delirium.

Paliativní sedace u pacientů v terminálním stavu

Jako paliativní sedaci (PS) označujeme farmakologické utlumení pacienta s cílem zmírnit refrakterní dyskomfort při umírání. Hloubka navozené sedace je vždy individuální a závisí na intenzitě symptomů a celkovém klinickém kontextu. U některých pacientů je třeba pacienta utlumit až do hloubky soporu-komatu.

- Nejčastější indikací PS jsou refrakterní dušnost, úzkost, agitované delirium. Bolest lze většinou účinně zmírnit bez výrazného ovlivnění stavu vědomí.
- K zajištění 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., dle intenzity bolesti nebo dušnosti). Při selhání midazolamu lze přidat levomepromazin (12,5–100 mg s.c./ i.v. / 24 hodin). V nemocničním prostředí pak lze užít také propofol. Při selhání midazolamu / levomepromazinu 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. 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, 2.2021. 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. *Sochor M., Závadová I., Slámo O. Paliativní péče v onkologii. Mladá fronta a. s., 2019, 446s.*

34. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU KOŽNÍCH ZMĚN V DŮSLEDKU TERAPIE INHIBITORY EGFR

Úvod

- Kožní změny v důsledku protinádorové léčby na podkladě blokády EGFR patří k nejčastějším nežádoucím účinkům. Objevují se většinou již během prvních týdnů léčby. Projevy tzv. kožní toxicity u inhibitorů EGFR zahrnují především akneiformní exantém papulopustulózního typu. Dále pak suchost kůže (xeróza), tvorbu fisur a ragád, paronychia, poruchy růstu vlasů, pruritus, pozánětlivé hyperpigmentace, teleangiektazie a slizniční změny. V terapii těchto komplikací se nemůžeme obejít bez úzké spolupráce onkologa s dermatologem, a proto doporučení k léčbě nežádoucích kožních změn při léčbě inhibitory EGFR mohou být pouze obecná. Vždy je nutné odeslat pacienta k dermatologovi, který se této problematice věnuje.
- Pro nežádoucí kožní změny vyvolané inhibitory EGFR se používá také název **PRIDE syndrom** (z angl. **P**apulopustules and/or paronychia, **R**egulatory abnormalities of hair growth, **I**tching, **D**ryness caused by **E**pidermal growth factor inhibitors).
- U většiny pacientů s těmito kožními nežádoucími účinky není nutné do anti-EGFR léčby zasahovat a ke zvládnutí kožních změn stačí vhodná lokální, popřípadě celková léčba.
- U závažnějších nálezů lze dočasně redukovat dávku EGFR inhibitoru, vysazení je nutné jen u nejzávažnějších reakcí.

Preventivní opatření

- \nevhodné je používání běžných sprchových gelů, alkoholových roztoků a dalších přípravků, které vysušují kůži,
- k promazání kůže pravidelně používat krémy, mastné krémy, masti (tzv. emoliencia), např. Infadolan, Bepanthen, Vitella, obsah 2–5 % močoviny v přípravku je výhodou – široký sortiment je dostupný v lékárnách,
- na podrážděnou kůži aplikovat hojivé 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 výskytů prvních kožních projevů (viz stadium 2).

Stupeň 2 (papuly a/nebo pustuly) – rozsah postižení mezi 10–30 % BSA – aplikace zevních léčiv 1–2× denně na postižené lokality vždy ve spolupráci s dermatologem:

- lékem volby je lokální metronidazol 2× denně (např. Rozex®, Rosalox®), přípravek je vázán na odbornost dermatovenerologa,
- lokální antibiotika jsou indikována v případě impetiginizace (sekunádnrí 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., Elocom crm., Afloderm crm.

Stupeň 3 (papuly a/nebo pustuly) – rozsah postižení ≥ 30 % BSA – kombinace lokální léčby (viz stadium 2) a léčby celkové vždy ve spolupráci s dermatologem:

- celkově tetracyklinová antibiotika dlouhodobě (Doxybene, Deoxymykoin 100–200 mg denně),
- při superinfekci **Staphylococcus aureus** protistafylokoková antibiotika (peniciliny, cefalosporiny),
- při neúspěchu této terapie snížení dávky EGFR inhibitoru.

Stupeň 4 (generalizovaná exfoliativní bulózní nebo ulcerózní dermatitida, často se sekundární infekcí)

- přerušení léčby EGFR inhibitoru po nezbytně dlouhou dobu,
- celkově tetracykliny ve vyšších dávkách (např. Doxybene 200 mg denně),
- při superinfekci **Staphylococcus aureus** protistafylokoková antibiotika,
- v lokální léčbě kombinovat se vzdušnými obklady s antiseptickými roztoky např. Cyteal 3× denně po dobu 15 minut,
- systémové kortikosteroidy (metylprednisolon v krátkém pulzu), dávku a dobu trvání přizpůsobit aktuálnímu 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, Elocom crm) po dobu 1 týdne 1× denně na noc.

C. Fisury, ragády

- do ragád lokální antibiotika (např. Framykoin®, Fucidin ung., Bactroban ung.) 2× denně,
- masti s 5% ureou (např. Kerasal ung.),
- masti s 2% kyselinou salicylovou,
- přípravky pro vlhké hojení ran (např. hydrokoloidní krytí).

D. Paronychia – při neúspěchu konzultace dermatovenerologa

- preventivní opatření (např. volné boty),
- antiseptické roztoky k obkladům či koupeli (hypermangan, povidonum iodinatum, Cytèal), antiseptické masti (např. Betadine ung.),
- kortikosteroidní krémy, masti pod okluzívní obvaz, vhodné přípravky s obsahem antibiotika (Fucidin H crm., 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.

35. PREVENCE A LÉČBA HLUBOKÉ ŽILNÍ TROMBÓZY PACIENTŮ S MALIGNÍM ONEMOCNĚNÍM

Hluboká žilní trombóza (VTE) a její život ohrožující komplikace, plicní embolie, jsou u pacientů se zhoubnými nádory velmi časté (2–8× častější než v obecné populaci). Proto je třeba hlubokou žilní trombózu včas léčit a u rizikových nemocných zaměřit se na prevenci.

35.1 Operační zákrok u pacientů s malignitou

Ve shodě s evropskými a americkými doporučeními jsou všichni pacienti, kteří se podrobili chirurgickému zákroku při onkologickém onemocnění, indikováni k prevenci tromboembolických komplikací:
• nízkomolekulárním heparinem (LMHW),
• nefrakcionovaným heparinem (UFH),
• fondaparinuxem.
K této terapii je možné přidat mechanické metody, jako je bandáž dolních končetin, ty ale samotné k prevenci nepostačují (vyjma stavů, kdy je farmakologická prevence kontraindikována pro přítomnost„aktivního“ krvácení) (level evidence 1A)..

Doba trvání prevence
Malé chirurgické výkony (laparoskopie, laparotomie či thorakotomie do 30 minut) – profylaxe nejméně 10 dní. Větší chirurgické zákroky – profylaxe až 1 měsíc (level 2A).

35.2 Hospitalizace pacientů s onkologickou diagnózou

Na základě výsledků tří významných studií srovnávajících antikoagulační léčbu s placebem u interních pacientů, je doporučováno rutinní užití UFH, LMWH nebo fondaparinuxu u hospitalizovaných pacientů s nádorem upoutaných na lůžko s akutní komplikací (kardiální selhávání, renální insuficience, septický stav atp.) (level 1A).

35.3 Prevence hluboké žilní trombózy ambulantních nemocných s malignitou

Plošná profylaxe pacientů, kteří jsou léčeni ambulantně pro zhoubný nádor není doporučována. K úvaze je indikace antikoagulační léčby u pacientů s myelomem léčeným thalidomidem s dexamethazonem nebo chemoterapií (level 2B).
Plošná prevence u pacientů léčených adjuvantní chemoterapií nebo hormonoterapií není doporučovaná (1A).
Také rutinní profylaxi u pacientů s centrálním žilním katétrem nelze paušálně doporučit (1A).

Nicméně vždy je nutno individuálně zvážit riziko vzniku tromboembolických komplikací na základě podrobných znalostí anamnézy a přítomných rizikových faktorů (předchozí anamnéza trombózy, trombofilie atd).
U nejčastějších nádorových diagnóz spojených s vysokým rizikem hluboké žilní trombózy (karcinom pankreatu, ovaria, mozkové nádory), nebo při léčbě výrazně zhoršující toto riziko (anti VEGF léčba, terapie erytropoetinem, hormonální léčba atd.), je třeba riziko hluboké žilní trombózy monitorovat klinicky, popřípadě laboratorně (D dimery) za účelem zahájení včasné léčby. Při vyhodnocení vysokého rizika vzniku trombózy (Khorana, Blood 2009), je třeba podávat pacientovi preventivně LMHW nebo fondaparinux v doporučených dávkách po dobu onkologické léčby (viz studie CLOT s dalteparinem vs. VKA – redukce RR 49 %).

35.4 Některé rizikové faktory pro vznik tromboembolických komplikací u onkologických pacientů s chemoterapií

Typ nádoru

Vysoké riziko – karcinom pankreatu, žaludku, karcinom plic, ovaria, močového měchýře, lymfomy, testikulární a mozkové nádory.

Hodnota **trombocytů** před zahájením chemoterapie > 350 × 10^9/l.

Hodnota **leukocytů** před zahájením chemoterapie > 11 × 10^9/l.

Anémie (Hgb < 100 × 10^{12}/l) nebo použití erytropoézu stimulujících faktorů.

Obezita (BMI > 35 kg/m^2).

35.5 Antikoagulační léčba žilních tromboembolických příhod

Standardní zahájení léčby:

- LMWH s.c. v dávce dle tělesné hmotnosti (cca 200 j./kg těl. hm. a 24 hod.),
- UFH.

Dlouhodobá léčba

- Antagonisté vitaminu K (VKA) – (cílová INR 2–3). Nicméně p.o. antikoagulace VKA může být u onkologických pacientů problematická (kolísání INR pro lékové interakce, malnutrici, poruchy jaterních funkcí, obtížné p.o. podání při nauzee/zvracení atd.). U onkologických pacientů je při užívání VKA vyšší riziko recidivy tromboembolické příhody i krvácivých komplikací spojených s užíváním VKA v porovnání s neonkologickými pacienty (většinou z důvodu vyšší exprese tkáňového faktoru – TF u některých solidních tumorů, která může převýšit antikoagulační účinek warfarinu. Na rozdíl od warfarinu LMWH stimulují uvolnění inhibitoru tkáňového faktoru – TFPI, proto jsou považovány za výhodnější alternativu léčby – viz níže).
- Výsledky randomizovaných klinických studií ukázaly, že použití LMWH (v dávce která činí 3/4 iniciální dávky, aplikované 1× denně) je bezpečné a účinnější než podávání VKA (toto doporučení je u onkologických pacientů upřednostňováno (level 1A).

Krátkodobá léčba: 3–6 měsíců. Poté dle individuálního zvážení přínosu prevence rekurence tromboembolických příhod možno pokračovat v antikoagulaci u vybraných pacientů (po dobu přítomnosti aktivního maligního onemocnění, jeho léčby, výskytu závažnějších komplikací – jako sepse, šok, metabolický rozvrat apod., a destabilizace koagulace).

Rekurence trombotické události může být známkou recidivy/progrese nádorového onemocnění.

35.6 Léky pro prevenci a léčbu hluboké žilní trombózy a jejich dávkování

1. **Miniheparinizace UFH** – 5000 j. s.c. a 8–12 hod.
2. **Středně-dávkovaný UFH** – subkutánní aplikace dvou denních dávek dosahujících cílového nastavení antiXa aktivity 0,1–0,3IU/ml.
3. **Adjustovaná dávka UFH** – subkutánní aplikace dvou denních dávek dosahujících cílového nastavení terapeutických hodnot APTT.
4. **Profylaktické dávkování LMWH** – dalteparin 5000 j. s.c. a 24 hod.denně či enoxaparin 40 mg s.c. a 24 hod., nadroparin 0,3 ml s.c. a 24 hod. (event. modifikace dávky zmíněných LMWH přepočtem na kg tělesné hmotnosti – 100 j./kg těl. hm. a 24 hod.).
5. **Středně-dávkovaný LMWH** – dalteparin 5000 j.s.c. a 12 hod.denně či enoxaparine 40 mg s.c. a 12, nadroparine 0,3 ml s.c. a 12 hod. (event. modifikace dle tělesné hmotnosti – 100–150 j./kg těl. hm. a 24 hod.).
6. **Adjustovaná dávka, či plná léčebná dávka LMWH** – dalteparin 200 j./kg tělesné hmotnosti za 24 hod., enoxaparin 100 j. (1 mg)/kg tělesné hmotnosti za 12 hod.nebo 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti 1× denně, nadroparin 100 j. /kg tělesné hmotnosti za 12 hod.
7. **Fondaparinux** – v profylaxi v dávce 2,5 mg 1× denně s.c, indikace alergie na heparin a alternativní řešení heparinem indukované trombocytopenie.

35.7 Přehled dávkování LMWH

přípravek	dávka antikoagulační	dávka preventivní (přibližně dle váhy pacienta)
dalteparin (fragmin)	100 IU anti Xa j/kg váhy 2 denně nebo 200 IU anti Xa j/kg váhy 1× denně	5000 IU 1× denně
enoxaparin (clexan)	1 mg /kg váhy 2x denně nebo 1,5 mg /kg váhy 1× denně	20–40mg 1× denně
nadroparin (fraxiparin)	100 IU anti Xa j/kg váhy 2× denně	0,3–0,4 ml 1× denně

Pozn.: při renálním selhávání úprava dávek dle doporučení výrobců jednotlivých léčivých přípravků, zvážit monitoraci anti-Xa aktivity (při kalibraci přístroje na měření anti-Xa aktivity nutno zohlednit typu použitého antikoagulancia (LMWH, fondaparinux)..

35.8 Antikoagulační léčba při léčbě bevacizumabem

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

Literatura:

1. *Gary H. Lyman, Alok A. Khorana, Anna Falanga, Daniel Clarke-Pearson, Christopher Flowers, Mohammad Jahanzeb, Ajay Kakkar, Nicole M. Kuderer, Mark N. Levine, Howard Liebman, David Mendelson, Gary Raskob, Mark R. Somerfield, Paul Thodiyil, David Trent, and Charles W. Francis American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer J Clin Oncol (2007)25:5490-5505.*
2. *M. Mandalà, A. Falanga,F. Roila On behalf of the ESMO Guidelines,Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Recommendations Ann Oncol (2009) 20 (suppl 4): iv182-iv184.*
3. *http://www.nccn.org/about/news/newsinfo.asp?NewsID=69.*
4. *Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W., Harrington R., Schünemann H.J.: Antithrombotic and thrombolytic therapy. Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), Chest 2008; 133:71-109.*
5. *Suenaga M, Mizunuma N, Kobayashi K, et al. Management of venous thromboembolism in colorectal cancer patients treated with bevacizumab. Med Oncol (2010) 27:807–814.*
6. *NB Leighl NB, Bennouna J, Yi J, et al. Bleeding events in bevacizumab-treated cancer patients who received full-dose anticoagulation and remained on study. British Journal of Cancer (2011) 104, 413–418.*
7. *Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA 2008; 300(19):2277–85.*
8. *Hambleton J, Skillings J, Kabbinavar F, et al: Safety of low-dose aspirin (ASA) in a pooled analysis of 3 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 23:259s, 2005 (suppl 16S, abstr 3554).*
9. *Hambleton J, Novotny WF, Hurwitz H, et al: Bevacizumab does not increase bleeding in patients with metastatic colorectal cancer receiving concurrent anticoagulation. J Clin Oncol 22:252s, 2004 (suppl 14S, abstr 3528).*
10. *Byun JY, Mousa SA, Thromboprophylaxis in Cancer Patients Receiving Bevacizumab. J Appl Hem 2011, Vol 2, Issue 4, s. 273-279.*

36. PREDIKTIVNÍ VYŠETŘENÍ SOLIDNÍCH NÁDORŮ

Hormonální léčba karcinomu prsu

Nepodkročitelné minimum:

- HC vyšetření ER a PR v nádorové tkáni u všech nově diagnostikovaných invazivních karcinomů, hranice nukleární positivity je 1 % nádorových buněk. Predikce hormonální léčby při 1–10 % pozitivitě ER je nejistá. Negativita PR indikuje horší odpověď na hormonální léčbu.
- Stanovení proliferačního indexu Ki67. Nádory s nízkým proliferačním indexem (hranice stanovena vyšetřující laboratoří v rozmezí 10–20 %) mají nižší senzitivitu k chemoterapii a lepší dlouhodobou prognózu,

Doporučená vyšetření:

- Vyšetření amplifikace genu pro cyklin D1 – pozitivní nádory mají preferenční účinnost inhibitorů aromatázy – na vyžádání onkologa.
- IHC vyšetření ER a PR v nádorové tkáni duktálních karcinomů in situ – na vyžádání onkologa.

Cílená léčba anti-Her2 u karcinomu prsu; k indikaci anti-HER2 léčby (trastuzumab, lapatinib, pertuzumab) je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Nepodkročitelné minimum:

- vyšetření HER-2/neu se provádí automaticky u všech nově diagnostikovaných invazivních karcinomů metodou IHC/ ISH:

HER2 core cut

Primární laboratoře provádějí standardní IHC; případy 2+ a 3+ a případy negativní (0, 1+) se zvýšenou pravděpodobností diskordantního fenotypu* se zasílají do RL:

- Nádory se ztrátou exprese jednoho z receptorů (ER nebo PR) a současně jiné než tubulární, lobulární, mucinózní nebo papilární jsou zaslány do referenční laboratoře na základě indikace onkologa.
- Nádory se ztrátou exprese obou receptorů (ER a PR) – tj. triple negativní a současně jiné než tubulární, lobulární, mucinózní nebo papilární jsou zaslány do referenční laboratoře automaticky.

Referenční laboratoře – vždy IHC certifikovaným kitem, další postup závisí na výsledku tohoto vyšetření:

a) případy 3+ jsou považovány za pozitivní a dále se ISH netestují,

b) případy 2+ se automaticky vždy došetří ISH

c) případy negativní (0 a 1+) se zvýšenou pravděpodobností diskordantního fenotypu dle histologického nálezu se došetří ISH:

c1) nádory se ztrátou exprese jednoho z receptorů (ER nebo PR) na základě indikace onkologa.

c2) nádory se ztrátou exprese obou receptorů (ER a PR) – tj. triple negativní – automaticky.

HER2 resekáty

Pokud je výsledek z core cut znám a je „definitivně pozitivní“ (tj. z RL 3+ nebo ISH+), vyšetření se neopakuje.

Pokud je výsledek z core cut znám a je negativní/sporný, platí totéž, co pro core-cut, tj: automaticky IHC v primární laboratoři, případy 2+ a 3+ a případy 0 či 1+ se zvýšenou pravděpodobností diskordantního fenotypu se automaticky zasílají do RL a zde se postupuje identicky jako u core cut. Pokud výsledek z core cut znám není, vyšetření je provedeno na žádost onkologa. Jiné metody pro stanovení HER2 (např. RT-PCR) nejsou indikovány. Výsledek vyšetření HER2 má vždy v závěru obsahovat explicitní vyjádření, zda nádor splňuje či nesplňuje současná kritéria HER2 pozitivity.

Cílená léčba anti-EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib) u nemalobuněčného plicního karcinomu – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Nepodkročitelné minimum:

- Provádí se vyšetření mutací v exonech 18-21 genu EGFR. Z malých vzorků, kde je předpoklad nemožnosti vyšetření doplnit v budoucnu vzhledem k jeho malému rozměru (bronchoskopické odběry, transparietální biopsie, apod.) automaticky v RL u definovaných morfologických subtypů (adenokarcinom, NSCLC spíše adenokarcinom, NSCLC NOS) v momentě stanovení dg.
- EGFR v resekátech nebo ostatních histologických typech je testováno na vyžádání onkologem
- Liquid 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 bioptického materiálu u NSCLC při prvotním stanovení diagnózy
  2) u nemocných s recidivou/progresí nádoru při léčbě TKI - detekce rezistenční mutace T790M. Zde závisí na rozhodnutí ošetřujícího onkologa, zda jako metodu první volby pro identifikaci T790M provede novou biopsii nádoru nebo odběr pro liquid 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, stejnou metodou.

Poznámky:

a) prokázaná mutace v plazmě má stejnou prediktivní váhu pro indikaci léčby TKI, jako průkaz mutace ve tkáni

b) negativní výsledek v plazmě nevylučuje přítomnost mutace v nádoru. V případě, že lze provést intervenci a odebrat tkáň, mělo by následovat vyšetření ze tkáně.

Cílená léčba inhibitory ALK resp. ROS1 kinázy (crizotinib, ceritinib, alectinib, lorlatinib, cabozantinib, entrectinib apod.) u nemalobuněčného plicního karcinomu – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Nepodkročitelné minimum:

- **ALK**

Standardní IHC v RL u definovaných morfologických subtypů (adenokarcinom a spol.) v momentě stanovení dg – automaticky u malých vzorků: případy 3+ jsou pozitivní, dále se neověřují FISH. Případy 0 jsou negativní, dále se neověřují FISH.

Případy 1 + a 2+ jsou nejisté (cca 5% všech testovaných), dále se automaticky ověřují FISH či molekulárními metodami (NGS, PCR). V resekátech nebo u jiných histologických typů je testování možné na vyžádání onkologem.

- **ROS1**

Standardní IHC v RL u definovaných morfologických subtypů (adenokarcinom a spol.) v momentě stanovení dg – automaticky u malých vzorků. Případy s jakoukoli pozitivitou 1+, 2+, 3+ se dále ověřují FISH či molekulárními metodami (NGS, PCR). Jen cytogeneticky (FISH) či molekulárně potvrzené pozitivní případy jsou považovány za definitivně pozitivní. V resekátech nebo u jiných histologických typů je testování možné na vyžádání onkologem.

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 prokázána mutace genu KRAS v kodonech 12, 13, 59, 61, 117, 146 a genu NRAS v kodonech 12,13, 59, 61, 117, 146 a zda tak nádor je či není RAS wild type ve smyslu aktuálně platných indikačních kritérií anti-EGFR cílené léčby.
- 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.

- vyšetření mikrosatelitní instability (MSI) analýzou DNA nebo „mismatch repair (MMR)“ proteinů imunohistochemicky: pacienti s CRC v klinickém stadiu II s nádory s vysokou MSI (defektní MMR) mají lepší prognózu, pacienti s vysokou MSI (defektní MMR) ve stádiu IV mohou být léčení imunoterapií. Vyšetření má také screeningový význam s ohledem na Lynchovu chorobu. Vyšetření se provádí na žádost onkologa.
- Doporučuje se, vzhledem ke komplexnosti plánování strategie léčby (a též z technicko-laboratorních příčin), indikovat všechna uvedená vyšetření ze vzorku kolorektálního karcinomu vždy současně.

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.

Biologická léčba gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST)

Doporučená vyšetření:

- vyšetření mutací c-kit v exonech 9, 11, 13, 17,
  - nádory s mutacemi v exonu 11 jsou nejvíce senzitivní k terapii imatinibem,
  - nádory s mutacemi v exonu 9 jsou méně senzitivní k terapii imatinibem, ale mohou odpovídat na léčbu vysokými dávkami imatinibu a na léčbu sunitinibem (v druhé linii).
- vyšetření mutací PDGFRa v exonech 12, 14, 18,
  - nádory s mutací D842V v exonu 18 jsou rezistentní k terapii imatinibem.
- nádory wild-type – jsou méně senzitivní k terapii imatinibem.

Cílená léčba anti-HER-2 (trastuzumab) u karcinomu žaludku – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Nepodkročitelné minimum:

- vyšetření HER-2/neu se provádí na vyžádání onkologem pouze v referenční laboratoři. IHC výsledek 3+ musí být vždy konfirmován in situ hybridizační metodou (ISH - tj. FISH, CISH nebo SISH). Případy 2+ se ISH zatím nevyšetřují.

Cílená léčba anti-PDL-1 napříč diagnózami – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Testování PD-L1 NSCLC

Z malých vzorků, kde je předpoklad nemožnosti vyšetření doplnit v budoucnu vzhledem k jeho malému rozměru (bronchoskopické odběry, transparietální biopsie, apod.), automaticky v RL u všech typů NSCLC imunohistochemický průkaz exprese PD-L1 v době diagnózy.
Resekáty se testují na vyžádání onkologem.

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.

- Testování bude provedeno 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. Cesk Patol 2021; 57(3):179-180 nebo webové stránky SČP ČLS JEP http://patologie.info/standardy/46) s použitím skórovacích systémů (TPS, CPS nebo IC) a hraničních hodnot pozitivity příslušných pro danou diagnózu.

Testování somatických mutací BRCA ve tkáních karcinomu ovaria nebo pankreatu – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Nepodkročitelné minimum:
Je prováděno v referenčních laboratořích na podkladě indikace onkologem k indikaci léčby PARP inhibitory.

Cílená léčba solidních nádorů, u kterých je prokázána přestavba v genech NTRK (larotrektinib, entrektinib) – 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 sekvenování nové generace (NGS), vzhledem k velmi nízké frekvenci mutací je 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 výhradně na vyžádání onkologem KOC (indikace multidisciplinárním týmem) pouze v referenční laboratoři. Volba metody je v kompetenci laboratoře.

Cílená léčba nádorů prsu, u kterých je prokázána mutace v genu PI3K (alpelisib) - je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

- vyšetření PI3K mutací se provádí výhradně na vyžádání onkologem pouze v referenční laboratoři. LP však nemá k 1. 1. 2022 stanovenu úhradu z prostředků zdravotního pojištění, ani samostatné testování PI3K mutací z nádorové tkáně tedy aktuálně není hrazeno z prostředků zdravotního pojištění.

Vysvětlivky:
EGFR1 – receptor pro epidermální růstový faktor 1; ER – estrogenový receptor; ISH – in situ hybridizace; FISH – fluorescenční in situ hybridizace; CISH – chromogenní in situ hybridizace; SISH – in situ hybridizace s impregnací stříbrem; IHC – imunohistochemie; PCR – polymerázová řetězová reakce; PR – progesteronový receptor; GIST – gastrointestinální stromální tumor; NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic; NOS – blíže nezařazený (not otherwise specified); ALK – kináza anaplastického lymfomu.

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 (viz seznam na konci kapitoly), a to validovanou a externím hodnocení 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.
Na základě dohody SČP a ČOS ČLS JEP a plátců péče lze od 1. 3. 2021 u vybraných diagnóz (karcinom plic, prsu, kolorekta, nádory neznámého primárního zdroje a další solidní nádory) a na základě indikace multidisciplinárním týmem KOC provádět komplexní molekulární testování (DNA a RNA) metodou NGS. Toto testování nenahrazuje stávající algoritmy prediktivního testování a nejedná se o vyšetření určené pro plošné vyšetřování všech nádorů. Podrobnosti viz http://www.patologie.info/soubory/all/NGS.pdf
Tato komplexní NGS vyšetření u ca prsu nelze kombinovat s výkonem 99959 – (VZP) ROZVAHA OŠETŘUJÍCÍHO LÉKAŘE KOC PŘI STANOVENÍ DALŠÍHO TERAPEUTICKÉHO POSTUPU U PACIENTŮ S ČASNÝM HORMONÁLNĚ POZITIVNÍM A HER2 NEGATIVNÍM KARCINOMEM PRSU NA ZÁKLADĚ PROVEDENÍ PREDIKTIVNĚ-PROGNOSTICKÉHO GENOMICKÉHO TESTU, tedy vyšetřením Oncotype DX či MammaPrint.

* Seznam referenčních laboratoří pro vyšetřování prediktivních markerů

Bioptická laboratoř, Plzeň
Fingerlandův ústav patologie, Hradec Králové
Referenční laboratoř LF UP, Olomouc
Oddělení onkologické patologie, MOÚ Brno
Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha
Ústav patologie 1. LF UK a VFN v Praze
Ústav patologie a molekulární medicíny 3.LF UK, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha
AeskuLab Patologie
FN Brno
Laboratoře Agel, Nový Jičín
CGB Ostrava
Centrum PATHOS, Krajská nemocnice Liberec
Ústav klinické patologie a lékařské genetiky FN Ostrava

Pozn.: *Spektrum vyšetřovaných markerů může být u každé laboratoře jiné, pro informaci, jestli konkrétní testování nabízejí, je nutno kontaktovat příslušnou RL*

Redakční poznámky:
Upozorňujeme, že jednotlivé laboratoře mají nasmlouvány různé prediktory a že seznam laboratoří se může v průběhu času měnit. Informujte se v laboratořích, nebo sledujte stránky VZP (https://www.vzp.cz/poskytovatele/informace-pro-praxi/seznamy-center-a-szz/referencni-laboratore-pro-provadeni-vykonu-prediktivni-diagnostiky), Společnosti českých patologů (www.patologie.info) a České onkologické společnosti (www.linkos.cz).

37. 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 aneuryzmat, embolizace portální žíly před rozsáhlými resekcemi jater 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 nejcíleněji 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 déledobější 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 instrumentáriem 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 pacienta.

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 naslepo 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 zaváděním 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 klíšťkovou 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 urogenní sepse 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

Ablací 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 ablace, 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 (neurolýza, 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 roztrhá 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 vícerých jehel, které zákrok prodražují. Obvykle kryoablaci používáme u menších lézí 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 nejdynamičtěji 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, neurolýzy 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 instrumentárium, 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 vícerých jehel, případně dalšími technikami, Riziko poškození okolních orgánů je možné omezit aplikací elektricky nevodivých roztoků, plynu apod.

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 instrumentárium 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, neurolýzám 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.

Literatura:

1. *Válek VA.: Percutaneous treatment of malignant stenoses of the biliary tract. Cas. Lek. Cesk., 2002; 141: s. 388–392.*
2. *Nelsen KM., Kastan DJ., Shetty PC., et al.: Utilization Pattern and Efficacy of Nonsurgical Techniques to Establish Drainage for High Biliary Obstruction. J. Vascul. Intervent. Radiol., 1996, 7, s. 751–756.*
3. *Soehendra N.: Common Areas of Interest Between Interventional Biliary Radiology and Endoscopy. AJR, 1995, 164, s. 547–551.*
4. *Golfieri R., Giampalma E., Muzzi C., et al:Unresectable hilar cholangiocarcinoma: combined percutaneous and radiotherapic treatment. Radiol Med., 2001;101: 495–502.*
5. *Eschelman DJ., Shapiro MJ., Bonn J., et al: Malignant biliary duct obstruction: long-term experience with Gianturco stents and combined-modality radiation therapy. Radiology. 1996; 200: 717–724.*
6. *Válek V, Kysela P, Kala Z, Kiss I, Tomášek J, Petera J.: Brachytherapy and percutaneous stenting in the treatment of cholangiocarcinoma: a prospective randomised study. Eur. J. Radiol., 2007; 62: s. 175–179.*
7. *Tanaka N, Yamakado K, Nakatsuka A. et al: Arterial chemoinfusion therapy through an implanted port system for patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma-initial experience. Eur. J. Radiol., 2002; 41: 42–48.*
8. *Burger I., Hong K., Schulick R., et al: Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution. J. Vasc. Interv. Radiol., 2005; 16: 353–361.*
9. *Chan SY., Poon RT., Ng KK., et al: Long-term survival after intraluminal brachytherapy for inoperable hilar cholangiocarcinoma: a case report. World. J. Gastroenterol., 2005; 11: 3161–3164.*
10. *Becker G., Momm F., Schwacha H., et al: Klatskin tumor treated by inter-disciplinary therapies including stereotactic radiotherapy: a case report. World. J. Gastroenterol., 2005; 11: 4923–4926.*
11. *Kiss I., Marková J., Tomášek J., et al. Naše zkušenosti s intraarteriálním lokoregionální chemoterapií metastatického kolorektálního karcinomu do jater. Vnitř. Lék., 2001, 47, s. 829–833.*
12. *Černá M., Köcher M., Švébišová H., et al. Dvouleté zkušenosti s chemoembolizací inoperabilních maligních tumorů jater. Čes. Radiologie, 2002, 56, s. 151–157.*
13. *Gates J., Hartnell GG., Stuart KE., et al. Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications, and when to worry. RadioGraphics, 1999, 19, p. 399–414.*
14. *Válek VA., Boudný J. Intervenční metody v léčbě maligních procesů jater. Čas. Lék. Čes., 2002, 141, s. 471–478.*
15. *Gillams AR, Lees WR.: Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. Eur. Radiol., 2009;19: 1206–1213.*
16. *Llovet JM, Burroughs A, Bruix J.: Hepatocellular carcinoma. Lancet, 2003; 362: 1907–1917.*
17. *Matsui O: Interventional oncology: new options for interstitial treatments and intravascular approaches : Superselective TACE using iodized oil for HCC: rationale, technique and outcome. J. Hepatobiliary Pancreat. Surg., 2009; 3: [Epub ahead of print].*
18. *Lammer J., Malagari K., Vogl T., et al: Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. Cardiovasc. Intervent. Radiol., 2009; 12: [Epub ahead of print].*
19. *Laspas F., Sotiropoulou E: Computed tomography-guided radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment efficacy and complications. J. Gastrointestin. Liver Dis., 2009; 18: 323–328.*
20. *Huang X., Lü B., Meng LN: A meta-analysis of radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. Zhonghua Nei Ke Za Zhi., 2008;47: 217–220.*
21. *Yamakado K., Nakatsuka A., Takaki H., et al: Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. Radiology, 2008; 247: 260–266.*
22. *Bruix J., Sherman M., Llovet JM., et al: Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J. Hepatol., 2001; 35: 421–430.*
23. *Černá M., Köcher M., Dlouhý M., et al: FerX Ella esophageal covered stent. Acta Univ. Palacki Olomuc Fac. Med., 2000;143:79–80.*
24. *Válek V, Hrobař P, Mrázová J, et al: Metal stents in patients with malignant and benign esophageal stenoses. Rozhl. Chir., 1997; 76: 319–324.*
25. *Zagoria RJ., Traver MA., Werle DM., et al: Oncologic efficacy of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas. Am. J. Roentgenol., 2007; 189: 429–436.*
26. *Clark TW., Malkowicz B., Stavropoulos SW., et al: Radiofrequency ablation of small renal cell carcinomas using multitined expandable electrodes: preliminary experience. J. Vasc. Interv. Radiol., 2006; 17: 513–519.*
27. *Neeman Z., Sarin S., Coleman J., et al.: Radiofrequency ablation for tumor-related massive hematuria. J. Vasc. Interv. Radiol., 2005;16: 417–421.*
28. *Ahrar K., Matin S., Wood CG., et al: Percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors: technique, complications, and outcomes. J. Vasc. Interv. Radiol., 2005; 16: 679–688.*
29. *Zagoria RJ., Hawkins AD., Clark PE., et al: Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation of renal neoplasms: factors influencing success. Am. J. Roentgenol., 2004; 183: 201–207.*
30. *Onishi T., Oishi Y., Suzuki Y., Asano K.: Prognostic evaluation of transcatheter arterial embolization for unresectable renal cell carcinoma with distant metastasis. BJU Int., 2001; 87: 312–315.*
31. *Lee JM., Jin GY., Goldberg SN.: et al: Percutaneous radiofrequency ablation for inoperable non-small cell lung cancer and metastases: preliminary report. Radiology, 2004; 230: 125–134.*

38. CYTOREDUKČNÍ CHIRURGIE A HIPEC V TERAPII PERITONEÁLNÍ KARCINOMATÓZY

Cytoredukční chirurgie (CRS) společně s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (HIPEC) se používají k léčbě peritoneální karcinomatózy různých nádorů. Úroveň důkazů o účinnosti metody a stupeň doporučení se u různých nádorů významně liší. Indikace CRS a HIPEC je projevem vysoce individualizovaného a personalizovaného kombinovaného onko-chirurgického přístupu léčby pokročilého nádorového onemocnění, který indikovaný ve správný čas u vybraných pacientů může vést k výraznému prodloužení celkového přežití a u některých diagnóz k vyléčení.

Nejvyšší úroveň důkazů pro indikaci metody je u pseudomyxomu peritonea a peritoneálního mezoteliomu. V těchto případech lze dosáhnout dlouhodobé kompletní remise a prodloužení přežití, nejsou jiné srovnatelné alternativy. Vysoká úroveň důkazů je také u karcinomu ovaria.

Určitá úroveň důkazů je kolorektálního karcinomu a u primárního peritoneálního karcinomu. V těchto případech jsou léčebné alternativy (chemoterapie, cílená léčba).

V individuálních případech může být metoda vhodná u ca žaludku, sarkomatózy peritonea a u jiných malignit.

Základní podmínkou pro indikaci výkonu je dobrý interní stav umožňující chirurgický výkon (někdy rozsáhlý, mnohahodinový), laboratorní parametry umožňující podání chemoterapie. Je nutné vyloučení extraperitoneálních metastáz, případně jejich radikální resekabilita při oligometastatickém postižení.

Metoda se provádí jen na specializovaných pracovištích, indikace k výkonu probíhá cestou multidisciplinárního týmu na pracovišti, kde je metoda prováděna.

Ve specializovaných centrech se celosvětově postupně zvyšují počty léčených pacientů touto metodou a rozšiřují se indikační možnosti.

Pracoviště v ČR, kde je metoda zavedena

FN Bulovka, Praha

FN Olomouc

Masarykův onkologický ústav, Brno

Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

39. VAKCINACE U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ SE SOLIDNÍMI NÁDORY A PROFYLAXE INFEKCÍ 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 tomograf pozitronovou tomografií.

Registrované očkovací látky

V České republice jsou aktuálně pro sezónu 2021/2022 registrovány následující inaktivované tetravalentní očkovací látky proti chřipce: Influvac Tetra® a Vaxigrip Tetra® a nově 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. 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

Na začátku roku 2021 nebyly dostupné data o efektivitě vakcín proti COVID-19 u onkologických pacientů a naše doporučení se opíraly o poznatky ze studií s vakcinací proti chřipce. Naštěstí dnes, na konci téhož roku, máme již k dispozici velké množství studií konzistentně prokazujících účinnost a bezpečnost očkování proti COVID-19 u onkologických pacientů. Pravděpodobně nejdůležitějším poznatkem je, že míra sérokonverze je výrazně nižší, pokud je podána pouze jedna dávka mRNA vakcíny, a naopak po dokončeném očkování (obě dávky) byla míra sérokonverze srovnatelná se zdravou populací. To zvyšuje důležitost dokončení očkování a případného přeočkování onkologických pacientů. I přesto, že ohledně efektivity přeočkování onkologických pacientů třetí tzv. „booster“ dávkou není zatím dostatek dat, mnoho nepřímých důkazů naznačuje, že třetí dávka by mohla zvyšovat úroveň ochrany proti infekci COVID-19 u této populace pacientů. Ve studiích totiž onkologičtí pacienti, kteří překonali COVID-19 a dokončili očkování, měli vyšší hladiny neutralizačních protilátek jako pacienti po dokončené vakcinaci ale bez překonaného COVID-19 onemocnění.

Očkovací látky

K prosinci 2021 je v EU registrováno pět vakcín proti COVID-19:

- Comirnaty® (Pfizer/BioNTech) – mRNA obalená lipidovými nanočásticemi
- Spikevax® (Moderna) – mRNA obalená lipidovými nanočásticemi
- Vaxzevria® (AstraZeneca) – vektorová (adenovirus ChAdOx1)
- Janssen® (Johnson & Johnson) -– vektorová (adenovirus Ad26)
- Nuvaxovid® (Novavax) – proteinová, adjuvovaná

U vektorových vakcín je adenovirus obsažený v očkovací látce upraven takovým způsobem, že se v těle nedokáže množit a nevyvolá onemocnění.

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 provedená 2 týdny před zahájením protinádorové léčby. U pacientů, kde již probíhá onkologická léčba zatím neexistuje konktrétně 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 restituci krevního obrazu. Ani pro pacienty léčené imunoterapií není jednotní 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 bakteriemie. Cílovými skupinami jsou především osoby ve věku 60 let a starší, zvláště imunitně oslabené nebo s doprovázejícími chronickými onemocněními a kuřáci. Účinnost vakcinace byla prokázána zejména v prevenci invazivních onemocnění. V případě pneumonií bez bakteriemie a otitis media, což jsou neinvazivní pneumokokové infekce, studie prokázaly nižší účinnost než u invazivních pneumokokových infekcí.

Registrované očkovací látky
V současnosti jsou v ČR registrované 2 vakcíny: polysacharidová pneumokoková vakcína Pneumovax® a konjugovaná pneumokoková vakcína Prevenar 13®. Podle publikovaných údajů vykazuje pneumokoková konjugovaná vakcína vyšší imunogenicitu než polysacharidová vakcína. Současně ale platí, že konjugovaná vakcína chrání proti 13 sérotypům pneumokoka, zatímco polysacharidová vakcína poskytuje ochranu proti 23 sérotypům. Ideální očkovací schéma u hyposplenických/asplenických pacientů zahrnuje tedy jednu dávku konjugované vakcíny (Prevenar 13®) a následně v odstupu minimálně 8 týdnů jednorázovou aplikaci polysacharidové vakcíny (Pneumovax®) 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 radioterapie. Pokud to není možné, vakcinaci je doporučeno podat až 3 měsíce od ukončení imunosupresivní terapie (chemoterapie, kortikoterapie, radioterapie s možností myelosuprese, některé typy cílené léčby). Vakcinace během imunosupresivní léčby není doporučována. 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 dispenzarizováni 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 současná imunosupresivní terapie. Antibiotika se pak podávají preemptivně na krytí období těžkého imunodeficitu. Profylaxe 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 pneumokokovým onemocněním	Prevenar 13® (konjugovaná vakcína) Pneumovax 23® (Polysacharidová vakcína)	1 dávka	je vhodné obě vakcíny kombinovat (viz text)
Vakcína proti meningokokovým onemocněním	proti séroskupině A, C,W,Y: Menveo® nebo Nimenrix®	- 2 dávky v odstupu minimálně 2 měsíců - po 5 letech přeočkování 1 dávkou proti séroskupině A,C,W,Y	Nutné očkovaní proti všem séroskupinám Aplikace obou vakcín je doporučena v odstupu minimálně 14 dnů, v případě potřeby lze aplikovat současně, avšak do odlišných míst.
	proti séroskupině 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 onemocněním vyvolaným *Haemophilus influenzae* b	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. *Kosina, P. & Rumlarová, Š. Vakcinace u imunokompromitovaných osob. Remedia 5, 363–369 (2014).*
2. *Chlíbek, R. Nové možnosti použití konjugované pneumokokové vakcíny v dospělosti – indikace od 50 let věku. Remedia 4, 298–301 (2012).*
3. *Melcher, L. Recommendations for influenza and pneumococcal vaccinations in people receiving chemotherapy. Clin. Oncol. 17, 12–15 (2005).*
4. *Chlíbek Roman et al. Očkování dospělých. (2018).*
5. *Sommer, A. L., Wachel, B. K. & Smith, J. A. Evaluation of vaccine dosing in patients with solid tumors receiving myelosuppressive chemotherapy. Journal of Oncology Pharmacy Practice 12, 143–154 (2006).*
6. *Kline, R. M. PET scan hypermetabolism induced by influenza vaccination in a patient with non-Hodgkin lymphoma [3]. Pediatric Blood and Cancer 46, 389 (2006).*
7. *Ganz, P. A., Shanley, J. D. & Cherry, J. D. Responses of patients with neoplastic diseases to influenza virus vaccine. Cancer 42, 2244–2247 (1978).*
8. *Stiver, H. G. & Weinerman, B. H. Impaired serum antibody response to inactivated influenza A and B vaccine in cancer patients. Can. Med. Assoc. J. 119, 733–738 (1978).*
9. *Büchler, T. & Abrahámová, J. Influenza vaccination for adult patients with solid malignancies | Vakcinace proti chřipce u dospělých pacientů se solidnými nádory. Klin. Onkol. 22, 264–267 (2009).*
10. *Cooksley, C. D. et al. Epidemiology and outcomes of serious influenza-related infections in the cancer population. Cancer 104, 618–628 (2005).*
11. *Polák, P. et al. Doporučený postup péče o pacienty s porušenou či zaniklou funkcí sleziny (hyposplenismem/asplenií). Vakcinologie 7, 102–107 (2013).*
12. *\ESMO. ESMO Statements for vaccination against COVID-19 in patients with cancer. https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination.*
13. *COVID-19 Vaccine & Patients with Cancer. ASCO https://www.asco.org/asco-coronavirus-resources/covid-19-patient-care-information/covid-19-vaccine-patients-cancer (2020).*

40. SCREENINGOVÝ PROGRAM V ČR

Cílem screeningových programů je zvýšení časnosti záchytu zhoubných nádorů a přednádorových stavů, zvýšení podílu časných stadií malignit na úkor pokročilých stadií nádorových onemocnění, což povede k poklesu úmrtnosti na tato onemocnění.

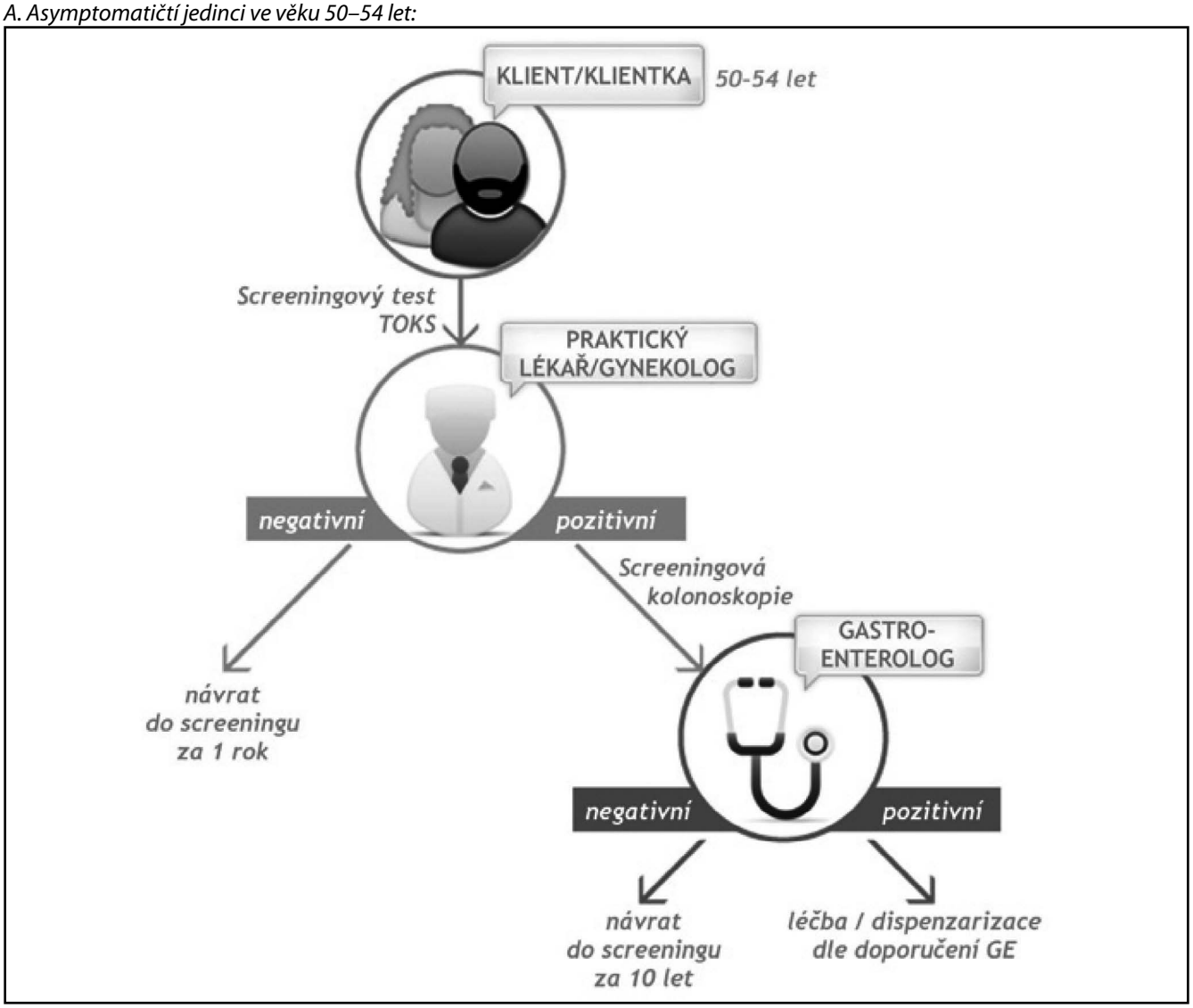
Mamární screening: jedná se o organizované, kontinuální a vyhodnocované úsilí o časný záchyt zhoubných nádorů prsu u populace žen, které nepociťují žádné přímé známky přítomnosti karcinomu prsu.
– screening je prováděn z důvodů radiační ochrany a zabezpečení optimální kvality pouze ve screningových centrech,
– screening je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění včetně případných doplňujících vyšetření z indikace praktického lékaře registrujícího gynekologa, onkologa,
– **pro nerizikovou ženskou populaci od věku 45 let ve dvouletých intervalech**,

Pro ženy s velmi vysokým rizikem vzniku zhoubného nádoru prsu existují speciální dispenzární programy. Pro ně je interval mezi jednotlivými vyšetřeními stanoven individuálně na základě míry rizika a dle věkové skupiny.

Ženy s vysokým rizikem vzniku zhoubného nádoru prsu:
– ženy se zárodečnou mutací genů spojených s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu (s mutací v genu BRCA1, BRCA 2, p53, dědičné syndromy způsobené mutací jiného genu: Peutz-Jeghersův sy, Cowdenův sy, Lynchův syndrom),
– ženy bez prokázané zárodečné mutace, u nichž je vzhledem k rodinné a osobní anamnéze empirické riziko vzniku karcinomu prsu vyšší než 20% (riziko stanovuje zpravidla genetik),
– ženy s histologickým nálezem atypické duktální a lobulární hyperplazie,
– ženy po radioterapii na oblast hrudníku, kterou prodělaly před 18. rokem věku.

Screening kolorektálního karcinomu
Jedinci zahrnuti do screeningového programu nesmí splňovat kritéria osoby s vysokým rizikem vzniku kolorektálního karcinomu – s pozitivní rodinnou či osobní anamnézou pro vznik kolorektálního karcinomu.
Screeningový test okultního krvácení do stolice (TOKS) lze získat u praktického lékaře či gynekologa.
Program je rozdělen do dvou kategorií.

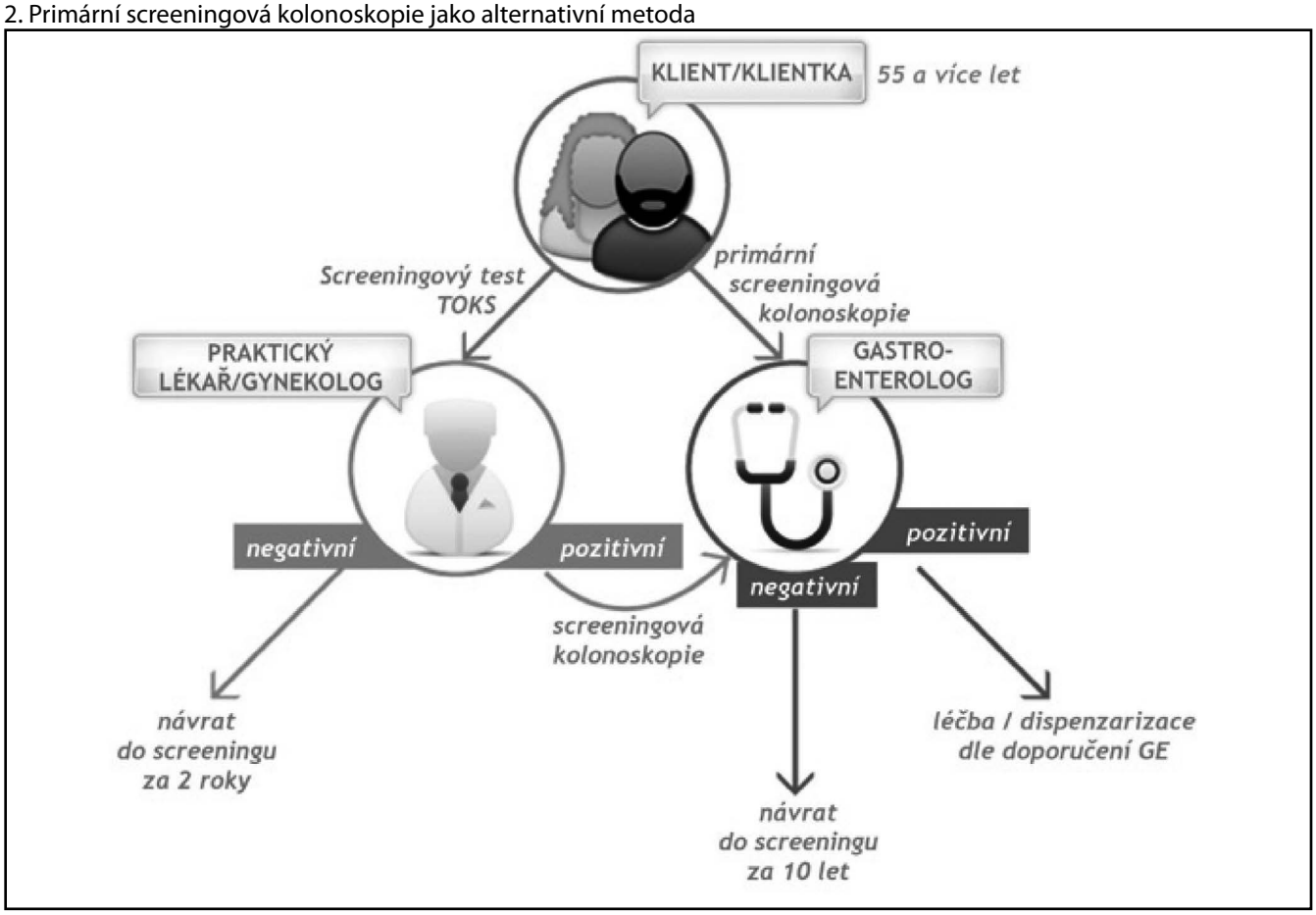
A. Asymptomatičtí jedinci ve věku 50–54 let:



B. Asymptomatičtí jedinci ve věku 55 let a starší:

V tomto případě jsou 2 možnosti postupu screeningu:

1. Opakovaný TOKS
2. Primární screeningová kolonoskopie jako alternativní metoda



Screening karcinomu hrdla děložního

Screeningem je míněno organizované, kontinuální a vyhodnocované úsilí o časný záchyt zhoubného nádoru děložního hrdla a jeho předstupňů prováděním preventivních cytologických vyšetření v celé populaci dospělých žen, které nepociťují žádné přímé známky přítomnosti nádorového onemocnění, se zvláštním zřetelem k těm, jež nenavštěvují pravidelně nebo vůbec ambulanci gynekologa.

Záměrem screeningu je nabídnout ženám v České republice kvalifikovaná preventivní (screeningové) vyšetření děložního hrdla v laboratořích splňujících kritéria moderní diagnostiky.

Cílem screeningu je zvýšit časnost záchytu zhoubných nádorů děložního hrdla a přednádorových stavů a tím snížit úmrtnost na rakovinu děložního hrdla v České republice.

Na preventivní vyšetření karcinomu děložního hrdla v referenční laboratoři má právo každá dospělá žena. Screeningovým vyšetřením se rozumí cytologické vyšetření navazující na preventivní prohlídku u registrujícího gynekologa, které je hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění ženám 1x za rok.

Ženy ve věku 25-60 let, které 2 roky nebyly v rámci gynekologické prevence vyšetřeny, obdrží od zdravotní pojišťovny, u které jsou ze zákona pojištěny, oznámení s doporučením gynekologického vyšetření. Nedostaví-li se, bude jim uvedená výzva zasílána každý následující rok.

Úhrada screeningu je prováděna v cytologické laboratoři, která byla schválena Komisí Ministerstva zdravotnictví pro screening karcinomu děložního hrdla.

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

41. STUPNĚ DOPORUČENÍ LÉČEBNÝCH POSTUPŮ

Stupně doporučení léčebných postupů

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

ČOS: Stupně evidence a doporučení

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

Poznámka:

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

42. KINÁZOVÉ INHIBITORY A JEJICH NEJBĚŽNĚJŠÍ FARMAKOKINETICKÉ INTERAKCE

Jan Juřica[a,b,c], Roman Goněc[b]
[a]*Farmakologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity*
[b]*Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav*
[c]*Ústav farmakologie a toxikologie Farmaceutické fakulty Masarykovy univerzity*
jurica@med.muni.cz

Inhibice kinázy, která je součástí signální dráhy v buňce, ovlivní se 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.
Přehled v Česku registrovaných inhibitorů kinázových receptorů a jejich cílových struktur uvádí následující tabulka.

Tabulka 1. Kinázové inhibitory [1, 2]

Léčivo	EGFR	HER2	HER4	ErbB3	ErbB4	VEGFR1	VEGFR2	VEGFR3	Proteasom 26S	Bcr-Abl	MET	VEGF	RET	Receptor GA56	SCF receptor	FLT-3	ALK	HGFR	RAF	BRAFV600	SRC	C-Kit	Kináza EPH receptoru	PDGFRα	PDGFRβ	mTOR	BTK	PI3Kα	PI3Kδ	KIT	DDR1	DDR2	CSF-1R	RTK	FGFR1	FGFR2	FGFR3	Lck	Lyn	TIE2	JAK1	JAK2	Hedgehog	MEK1,2	NTRK	ROS-1	CDK4	IGF1 R
abemaciklib																																															■	
afatinib	■	■		■	■																																											
alectinib													■				■																																
alpelisib																												■																				
axitinib						■	■	■																																								
binimetinib																																											■					
bortezomib									■																																							
bosutinib										■																																						
brigatinib																	■																													■		■
cabozantininb											■	■	■	■	■	■																																
carfilzomib									■																																							
ceritinib																	■																													■		■
cobimetinib																																											■					
crizotinib																	■	■																														
dabrafenib																			■	■																												
dasatinib										■											■	■	■		■																							
encorafenib																																																
erlotinib	■																																															
everolimus																										■																						
gefitinib	■																																															
ibrutinib																											■																					
idelalisib																													■																			

Léčivo	EGFR	HER2	HER4	ErbB3	ErbB4	VEGFR1	VEGFR2	VEGFR3	Proteasom 26S	Bcr-Abl	MET	VEGF	RET	Receptor GAS6	SCF receptor	FLT-3	ALK	HGFR	RAF	BRAFV600	SRC	C-Kit	Kináza EPH receptoru	PDGFRα	PDGFRβ	mTOR	BTK	PI3Kα	PI3Kδ	KIT	DDR1	DDR2	CSF-1R	RTK	FGFR1	FGFR2	FGFR3	Lck	Lyn	TIE2	JAK1	JAK2	Hedgehog	MEK1,2	NTRK	ROS-1	CDK4	IGF1 R
imatinib										■																				■			■																
lapatinib		■																																															
larotrektinib																																													■				
lenvatinib								■					■											■						■																			
lorlatinib																	■																														■		
neratinib			■																																														
nilotinib										■																																							
nintedanib								■								■					■				■										■	■	■		■	■									
osimertinib									■																																								
palbociklib																																																	
pazopanib								■					■		■										■											■														
ponatinib								■		■			■			■									■						■					■	■	■												
regorafenib								■					■						■																														
ribociklib																																											■						
ruxolitinib																																										■							
sonidegib																																												■					
sorafenib								■								■				■		■																											
sunitinib								■					■			■								■						■																			
temsirolimus																									■																								
trametinib																																													■				
vandetanib							■						■																																				
vemurafenib																				■																													
vismodegib																																												■					

Farmakokinetické interakce kinázových inhibitorů

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.

Nejčetnější jsou interakce na úrovni cytochromu P450 (CYP). Všechna léčiva mohou být substráty, induktory a inhibitory izoforem 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 tabuce 2 jsou uvedeny enzymy, které metabolizují jednotlivé látky.

Tabulka 2: Kinázové inhibitory jako substráty enzymů CYP, P-glykoproteinového BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) efluxního transportéru dle: [1, 2] *(tmavá barva – dominantní cesta biotransformace, světlá barva – minoritní cesta biotransformace)*

CYP/léčivo	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	PgP	BCRP
abemaciclib									
afatinib									
alectinib									
alpelisib									
axitinib									
binimetinib									
bortezomib									
bosutinib									
brigatinib									
cabozantininb									
carfilzomib									
ceritinib									
cobimetinib									
crizotinib									
dabrafenib									
dasatinib									
encorafenib									
erlotinib									
everolimus									
gefitinib									
ibrutinib									
idelalisib									
imatinib									
lapatinib									
larotrektinib									
lenvatinib									
lorlatinib									
neratinib									
nilotinib									
nintedanib									
osimertinib									
palbociklib									
pazopanib									
ponatinib									
regorafenib									
ribociklib									
ruxolitinib									
sonidegib									
sorafenib									
sunitinib									
temsirolimus									
trametinib									
vandetanib									
vemurafenib									
vismodegib									

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 (sunitinib + dexametazon/rifampicin/třezalka tečkovaná). To pak může projevit nižší intenzitou efektu a/nebo selháním terapie.

Tabulka 3: Typické induktory enzymů cytochromu P450 [3-5]

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 (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 P450 [3-5]

CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2E1	CYP3A4,5,7
amiodaron	klopidogrel	gemfibrozil	amiodaron	cimetidin	cimetidin	indinavir
efavirenz	thiotepa	montelukast	efavirenz	esomeprazol	esomeprazol	nelfinavir
fluorochinolony	tiklopidin		flukonazol	felbamát	felbamát	ritonavir
fluvoxamin	vorikonazol		isoniazid	fluoxetin	fluoxetin	klaritromycin
tiklopidin			metronidazol	fluvoxamin	fluvoxamin	itrakonazol
			paroxetin	isoniazid	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 kinázových inhibitorů na jiná léčiva (farmakokinetické interakce)

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, 3-5]
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*		
axitinib									
binimetinib	potenciální induktor*								
bortezomib									
bosutinib									
brigatinib				potenciální induktor*			induktor	potenciální induktor*	
cabozantininb									
carfilzomib									
ceritinib									
cobimetinib									
crizotinib									
dabrafenib									
dasatinib									
encorafenib									
erlotinib									
everolimus									
gefitinib									
ibrutinib									
idelalisib									
imatinib									
lapatinib									
larotrektinib									
lenvatinib									
lorlatinib		slabý induktor		slabý induktor			induktor	induktor	
neratinib									
nilotinib									
nintedanib									
osimertinib									
palbociklib									
pazopanib									
ponatinib									
regorafenib									
ribociklib									
ruxolitinib									
sonidegib									
sorafenib									
sunitinib									
temsirolimus									
trametinib									
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*

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).

Přinejmenším u některých kinázových inhibitorů (např. imatinib, sunitinib) je dostatečná evidence pro výhodnost 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 [33].

Literatura:

1. UpToDate: UpToDate, Waltham, MA.; 2021.

2. InfoPharm. AISLP; 2021.

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.

43. MOLEKULÁRNÍ TUMOR BOARD

Spektrum nových cílených léků spojených se specifickými genetickými změnami ve stále menších podskupinách pacientů 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, si vyžadují hodnotit tyto výsledky komplexně a ideálně pomocí multidisciplinárního týmu. Takovýmto týmem v rámci precizní onkologie je molekulární tumor board (MTB) neboli indikační komise pro precizní molekulární onkologii. Součástí MTB je klinický onkolog, patolog, molekulární biolog, genetik, bioinformatik, farmakolog a eventuálně další odbornosti. Vznik a fungování MTB přináší sebou 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 patologů ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP s plátci 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 indikce 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 dalších solidní nádory ve vzácných indikacích

Vyšetření by mělo provedeno na pracovišti, které je zařazeno v síti referenčních laboratoří prediktivní diagnostiky.

V rámci výsledku genomického vyšetření byl měl MTB zhodnotit, které varianty jsou významné a podstatné pro rozvoj a progresi onkologického onemocnění (tzv. řídíce mutace) a které varianty nesou menší klinický význam. Doporučuje se reportování dle konsensu Asociace molekulární patologie (Association for Molecular Pathology), kdy jsou varianty rozdělení do 4 úrovní (Tiers, Tier I jsou varianty s výrazným klinickým významem, Tier II – varianty s potenciálním významem, Tier III - varianty s nezmámím klinickým významem, Tier IV – varianty benigní nebo pravděpodobně benigní)[1]. Výsledek genomického vyšetření byl měl ideálně obsahovat popis jednotlivých variant, včetně fúzních genů, nádorové mutační nálože a mikrosatelitní ne/stability.

Zásadním krokem je pak 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. U první kategorie 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, naopak u kategorie 4 byl pozorován efekt jen na základě preklinických testů a úroveň klinických dat je generovaná pouze v rámci časných fází klinického hodnocení. V procesu rozhodování dále můžou napomoct na internetu dostupné rozsáhlé databáze genetických variant a některé obsahují hodnocení jejich prognostického a prediktivního významu, případně i doporučovanou terapii. Mezi nejvýznamnější databáze patří OncoKB, My Cancer Genome, Project GENIE, ClinVar, COSMIC, cBioPortal, CiVIC a další.

Rozsah toho textu neumožňuje podrobný popis variant a doporučované terapie, navíce se jedná o oblast velice dynamicky se rozvíjející se stále se rozrůstajícími možnosti 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*