2023

MODRÁ KNIHA

ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

29. aktualizace

Česká onkologická společnost ČLS JEP

Platnost od 1. 3. 2023

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, 2023

978-80-86793-55-9 pro formát pdf
978-80-86793-56-6 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
prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
MUDr. Helena Čoupková
MUDr. Radana Dymáčková, Ph.D.
prof. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.
MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.
MUDr. Petra Fialová
MUDr. Peter Grell, Ph.D.
doc. MUDr. Marián Hajdúch, CSc.
MUDr. Jana Halámková, Ph.D.
MUDr. Miloš Holánek, Ph.D.
MUDr. Lenka Jakubíková, Ph.D.
doc. MUDr. Václav Jedlička, Ph.D.
MUDr. Andrea Jurečková
doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA
doc. MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.
MUDr. Marta Krásenská
MUDr. Jan Křístek, Ph.D.
MUDr. Aleš Kudláček
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. Vladislava Novosadová
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

prof. 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 Kopečková, Ph.D.
doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
MUDr. Michaela Matoušková
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.
MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
MUDr. Tomáš Pokrivčák
doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
doc. MUDr. Jana Prausová, CSc., MBA
doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.
MUDr. Hana Šiffnerová
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.
doc. MUDr. Iveta Kolářová, PhD.
doc. MUDr. Radka Lohynská, Ph.D.
prof. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová, Ph.D.
MUDr. Radka Obermannová, Ph.D.
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
MUDr. Petr Pospíšil, Ph.D.
doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA
doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

Pracovní skupina pro nádory kůže a uveální melanom

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

Pracovní skupina pro nádory CNS

MUDr. Michal Hendrych
doc. MUDr. Pavel Fadrus, Ph.D.
doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
MUDr. Petr Pospíšil, Ph.D.

MUDr. Markéta Pospíšková, Ph.D.
prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.
MUDr. Ferdinand Třebický

Pracovní skupina pro GIT kromě CRC

MUDr. Beatric Bencsiková, Ph.D.
prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
MUDr. Petr Hříbek
MUDr. Petr Karásek, Ph.D.
doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D. MBA
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, Ph.D.
PharmDr. Jindřiška Voláková

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 pro sarkomy a GIST

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D.
MUDr. Beatric Bencsíková, Ph.D.
prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
MUDr. Kateřina Kopečková, Ph.D.
MUDr. Zdeněk Linke

Pracovní skupina nutriční péče v onkologii

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

Pracovní skupina pro onkogynekologii

MUDr. Markéta Bednaříková, Ph.D.
prof. MUDr. David Cibula, CSc.
prof. MUDr. Daniela Fischerová, Ph.D.
MUDr. Filip Frühauf, Ph.D.
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.
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

Pracovní skupina pro řešení imunitně podmíněných vedlejších účinků po checkpoint inhibitorech

MUDr. Ondřej Bílek
MUDr. Simona Bořilová
MUDr. Šárka Divišová, Ph.D.
MUDr. Miloš Holánek, Ph.D.
MUDr. Dagmar Husáková
MUDr. Lenka Jakubíková, Ph.D.
MUDr. Andrea Jurečková
MUDr. Lenka Kristková

doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.
MUDr. Vladislava Novosadová
MUDr. Ján Podhorec
MUDr. Tomáš Pokrivčák
doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
MUDr. Radoslav Roman
doc. MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.
MUDr. Mária Zvaríková

Brno 1. 3. 2023

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

„Modrá kniha" České onkologické společnosti vychází v roce 2023 již jako 29. aktualizace doporučení pro léčbu onkologických onemocnění. Tato doporučení vznikají konsensuálně na základě doplnění nejnovějších údajů dílčích odborností, které na léčbě jednotlivých nádorových onemocnění participují. Představuje léčebné algoritmy a sekvence léčebných metod, stejně jako aktuální možnosti farmakoterapie včetně aktuálního stavu úhrad ze strany plátců.

V posledním roce byl zaznamenán významný nárůst především v oblasti indikací imunoterapií. Možnosti imunoterapie se v paliativní péči rozšířily o nové diagnózy, např. MSI-H kolorektální karcinom, adenokarcinom žlučníku a žlučových cest v kombinaci s chemoterapií se posouvá. Indikace imunoterapie se posouvá i do časnějších stadií onkologických onemocnění. Příkladem je adjuvance u maligního melanomu. Současně pokračoval trend v personalizaci onkologické léčby na základě molekulární charakteristiky nádorů. Klinická interpretace výsledků a doporučení pro léčbu daného pacienta probíhá na formátu molekulárních tumor boardů (MTB) a stále častěji představuje standard při zajišťování multidisciplinární péče. Příkladem je trastuzumab deruxtekan (T-DXd) u HER2 pozitivních adenokarcinomů GEJ a žaludku.

Doporučení vypracovaná pro rok 2023 zahrnují **2 nové kapitoly** – UVEÁLNÍ MELANOM, LÉČEBNÉ ALGORITMY IMUNITNĚ PODMÍNĚNÝCH VEDLEJŠÍCH ÚČINKU PO CHECKPOINT INHIBITORECH. V aktuální verzi jsou i podstatně **přepracované kapitoly** – PREVENCE, DIAGNOSTIKA A LÉČBA TROMBÓZY (VTE – venous thrombembolic event) SPOJENÉ SE ZHOUBNÝM NÁDOREM (CAT – cancer associated thromboembolism).

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

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

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

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

V době mezi dvěma vydáními Modré knihy přistoupila Česká onkologická společnost nově k průběžné online novelizaci na svých webových stránkách Linkos.cz.
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) 13
2. Zhoubný novotvar jícnu a gastroezofageální junkce (C15, C16.0) 24
3. Zhoubný novotvar žaludku (C16) 31
4. Zhoubný novotvar kolorekta (C18-20) 43
5. Zhoubný novotvar řiti a řitního kanálu (C21) 58
6. Primární nádory jater, žlučníku a žlučových cest (C22-24) 60
7. Zhoubný novotvar slinivky břišní (C25) 67
8. Zhoubný novotvar bronchu, plíce, pleury a thymu (C34, C33, C37) 72
9. Zhoubný novotvar měkkých tkání (C38, 47-49) 95
10. Zhoubný novotvar kosti (C40-41) 102
11. Zhoubné novotvary kůže (C43-44) 105
12. Zhoubný novotvar prsu (C50) 114
13. Zhoubný novotvar vulvy (C51) 143
14. Zhoubný novotvar pochvy (C52) 145
15. Zhoubný novotvar hrdla děložního (C53) 146
16. Zhoubný novotvar těla děložního (C54) 151
17. Zhoubný novotvar ovarií a tuby (C56-57) 159
18. Gestační trofoblastická nemoc (C58) 173
19. Zhoubný novotvar prostaty (C61) 178
20. Zhoubný novotvar varlete (C62) 186
21. Zhoubný novotvar ledviny (C64) 193
22. Zhoubný novotvar močového měchýře (C67) 200
23. Uveální melanom (C69.3, C69.4) 208
24. Zhoubný novotvar mozku (C71) 212
25. Zhoubný novotvar štítné žlázy (C73) 220
26. Zhoubný novotvar bez určení lokalizace (C80) 225
27. Zhoubné novotvary lymfatických tkání (C81-86) 233
28. Neuroendokrinní nádory 270
29. Zásady prevence a léčby nevolnosti a zvracenípo protinádorové léčbě 277
30. Farmakoterapie kostní nádorové nemoci 286
31. Indikace nutriční podpory onkologicky nemocných 291
32. Doporučení pro léčbu hematologických toxicit 298
33. Farmakoterapie nádorové bolesti 307
34. Paliativní péče 316
35. Doporučení pro léčbu kožních změn v důsledku terapie inhibitory EGFR 329
36. Prevence, diagnostika a léčba trombózy (VTE – venous thrombembolic event) spojené se zhoubným nádorem (CAT – cancer associated thromboembolism) 331
37. Prediktivní vyšetření solidních nádorů 339
38. Radiologické onko-intervenční metody 343
39. Cytoredukční chirurgie a HIPEC v terapii peritoneální karcinomatózy 348
40. Vakcinace u dospělých pacientů se solidními nádory a profylaxe infekcí u nemocných po splenektomii 349
41. Screeningový program v ČR 352
42. Stupně doporučení léčebných postupů 355
43. Kinázové inhibitory a jejich nejběžnější farmakokinetické interakce 356
44. Péče o zdravé nositele mutací spojených se zvýšeným rizikem nádorů 365
45. Molekulární tumor board 370
46. Imunitně podmíněné vedlejší účinky po moderní imunoterapii s checkpoint inhibitory 371

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 1.3.2023 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), rehabilitaci po léčbě atd.
Doporučení zahrnuje strategii léčby jednotlivých nádorů hlavy a krku a onkologickou léčbu s důrazem na léčbu systémovou. Podrobná doporučení pro jednotlivé indikace a provádění chirurgického výkonu a radioterapie jsou v kompetenci České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku a Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky.
Nádory hlavy a krku zahrnují především karcinomy vycházející z epitelu horních dýchacích a polykacích cest – skvamózní karcinomy s různým stupněm diferenciace. Nově se významně oddělují od skupiny skvamózních 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 1016 a DeEscalate) prokázaly nižší účinnost radioterapie s cetuximabem ve srovnání se standardní chemoradioterapií,
– indukční chemoterapie + s následnou radioterapií samotnou nebo v konkomitanci s chemoterapií či cetuximabem. Tento postup nutno 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 radioterapie
Indukční chemoterapie (ve vybraných případech)	docetaxel 75 mg/m^2 i.v. den 1 + cisplatina 75 mg/m^2 inf. den 1 + fluorouracil 750 mg/m^2 kont. inf, den 1–5, à 3–4 týdny, 2–3 cykly nebo cisplatina 80–100 mg/m^2 inf. den 1 + fluorouracil 800–1000 mg/m^2 kont. inf, den 1–5, à 3–4 týdny, 2–3 cykly

1.1.3 Recidivující a metastatické karcinomy

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

Lokální a/nebo regionální recidiva:

– operační řešení (kurativní možnost),
– paliativní operační řešení (např. zavedení tracheostomie),
– radioterapie nebo chemoradioterapie (kurativní možnost, pokud nebyla indikována v rámci primární léčby),
– reiradiace (kurativní nebo paliativní) má smysl, pokud je relativně malý rozsah recidivy, recidiva se objeví minimálně 12 měsíců po primární radioterapii, není závažná pozdní toxicita po primární radioterapii, je spojeno s výraznými riziky pozdní toxicity,
– paliativní chemoterapie,
– paliativní cílená léčba/chemoterapie,
– paliativní imunoterapie nebo imunoterapie/chemoterapie,
– symptomatická léčba..

Metastatické postižení

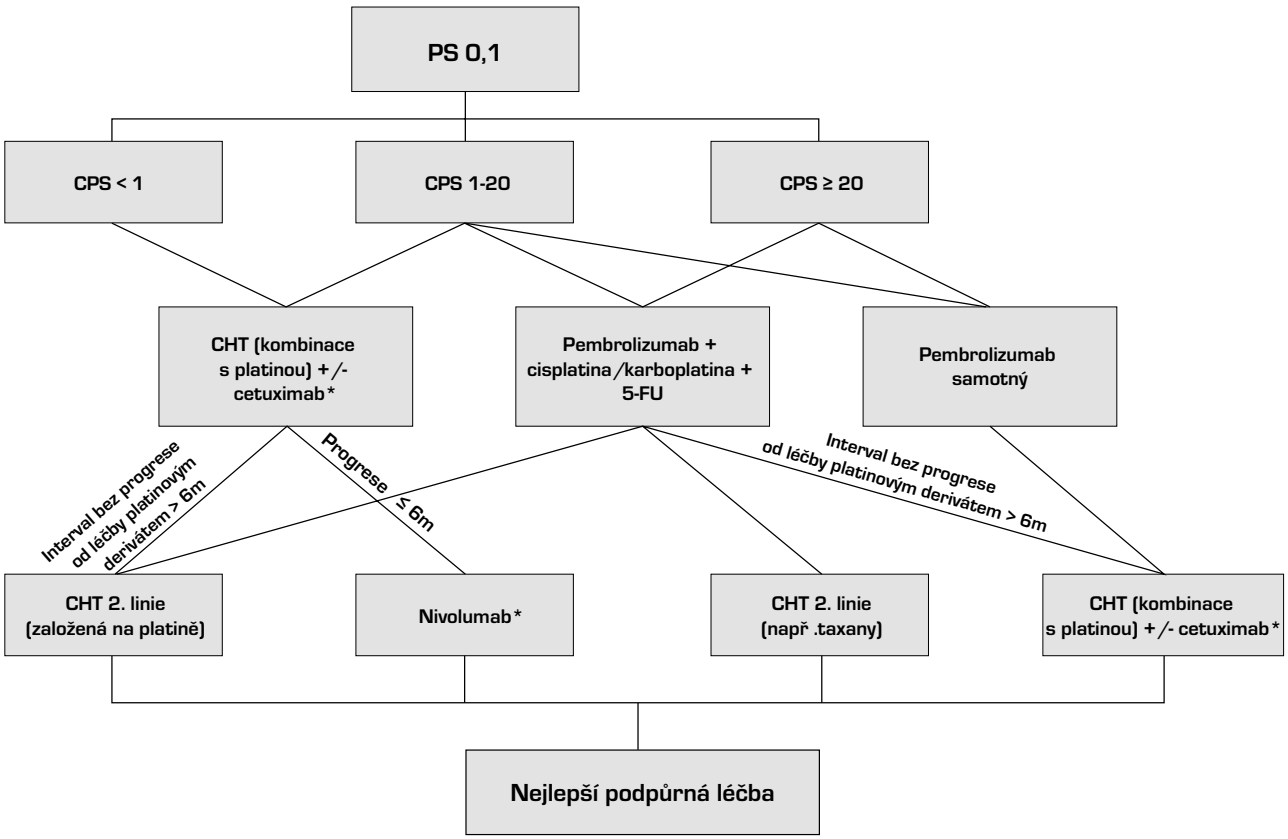
Kombinace chemoterapie a imunoterapie, imunoterapie, cílená léčba/chemoterapie, paliativní chemoterapie, operační řešení, radioterapie (např. stereotaktické ozáření u oligometastatického postižení), paliativní zákroky, symptomatická léčba.

Systémová léčba rekurentního a metastatického onemocnění

Studie Keynote 048 prokázala efekt imunoterapie v léčbě metastatického onemocnění a vedla k úhradě pembrolizumabu v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií založenou na platině a fluoruracilu (5-FU) v první linii léčby metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku u dospělých pacientů s ECOG je 0-1, a to v případě exprese PD-L1 s CPS ≥1. Maximální délka léčby je 24 měsíců. V případě CPS ≤1 či kontraindikace imunoterapie je léčebnou alternativou režim studie EXTREME (kombinace cisplatina (nebo karboplatina) – 5-fluorouracil – cetuximab), jehož použití vede k prodloužení celkového přežití proti samostatné chemoterapii, (medián OS 10,1 vs 7,4 měsíce). Alternativou je režim TPEx (cisplatina + docetaxel + cetuximab), který má srovnatelnou účinnost s režimem EXTREME při lepší kompliance 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 (požadavek PD-L1 exprese v 1. linii CPS ≥ 1)	dávka 200 mg	i.v.	à 3 týdny	maximální délka podávání 24 měsíců

Kombinovaná léčba (pro PS 0 nebo 1)

kombinace	dávka (mg/m²)	způsob podání	režim podání	trvání léčby
5-fluorouracil	800–1000	i.v. kont. inf.	den 1.–4.	à 4 týdny, 6×
cisplatina	80–100	i.v. inf.	den 1.	
5-fluorouracil	800–1000	i.v. kont. inf.	den 1.–4.	à 4 týdny, 6×
karboplatina	AUC 5-6	i.v. inf.	den 1.	
cisplatina	75	i.v. inf.	den 1.	à 3–4 týdny
paklitaxel	175	i.v. 3 hod.	den 1.	4–6×
karboplatina	AUC 5-6	i.v. inf.	den 1.	à 3–4 týdny
paklitaxel	175	i.v. inf. 3 hod.	den 1.	4–6x
cisplatina	75	i.v. inf.	den 1.	à 3–4 týdny
docetaxel	75	i.v. inf. 1 hod.	den 1.	4–6×
karboplatina	AUC 5-6	i.v. inf.	den 1.	à 3–4 týdny
docetaxel	75	i.v. inf. 1 hod.	den 1.	4–6×
cisplatina	100	i.v. inf.	den 1.	à 3–4 týdny, 6×
5-fluorouracil	1000	i.v. kont. inf.	den 1.–4.	à 3–4 týdny, 6×
#cetuximab	400 a pak 250	i.v. inf.	den 1.	týdně, do progrese či toxicity
karboplatina	AUC 5	i.v. inf.	den 1.	à 3–4 týdny, 6×
fluorouracil	1000	i.v. kont. inf.	den 1.–4.	à 3–4 týdny, 6×
#cetuximab	400 a pak 250	i.v. inf.	den 1.	à 1 týden, do progrese či toxicity
cisplatina	75	i.v. inf.	den 1.	à 3 týdny, 4×
docetaxel	75	i.v. inf.	den 1.	à 3 týdny, 4×
#cetuximab	400 a pak 250	i.v. inf.	den 1.	à 1 týden, do progrese či toxicity
cisplatina	100	i.v. inf.	den 1.	à 3 týdny, 6×
fluorouracil	1000	i.v. kont. inf.	den 1.–4.	à 3 týdny, 6×
pembrolizumab	dávka 200 mg	i.v. inf.	den 1.	à 3 týdny, do progrese či toxicity maximální délka podávání 24 měsíců
karboplatina	AUC 5	i.v. inf.	den 1.	à 3 týdny, 6×
fluorouracil	1000	i.v. kont. inf.	den 1.–4.	à 3 týdny, 6×
pembrolizumab	dávka 200 mg	i.v. inf.	den 1.	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 Časná stádia

– pro stádium T1 N0 M0 a low risk T2 N0 M0 je dostatečná léčba samostatnou radioterapií.
Pozn. low risk T2 N0 M0 = non-bulky tumor, nízké hodnoty EBV-DNA před léčbou.
– pro high risk stádium (bulky tumor, vysoké hodnoty EBV-DNA před léčbou) T2 N0 M0 konkomitatní chemoradioterapie.

1.2.2 Lokálně pokročilé nádory

– neoadjuvantní (indukční) chemoterapie T1-2 N1-3 a T3-T4, jakékoliv N, s následnou konkomitantní chemoradioterapií (preferovaný postup),
– konkomitantní chemoradioterapie následovaná adjuvantní chemoterapií (pokud nebyla primárně indikována neoadjuvantní chemoterapie),
– konkomitantní chemoradioterapie bez adjuvantní chemoterapie, případně samostatná radioterapie – lze akceptovat u pacientů s horší tolerancí chemoterapie.

1.2.3 Lokálně recidivující a metastatické nádory

Postup se určuje individuálně podle rozsahu a lokality postižení, celkového stavu pacienta a předchozí léčby:
– paliativní chemoterapie,
– chemoradioterapie s paliativním záměrem, pokud již nebyla použita,
– reiradiace,
– záchranná chirurgie.
Preferovaným režimem první linie u metastatického nádoru nosohltanu je kombinace cisplatina-gemcitabine. V druhé linii neexistuje standardní léčebný režim. K dispozici jsou následující cytostatika v monoterapii či vybraných kombinacích: paklitaxel, docetaxel, 5-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
Neoadjuvantní (indukční) chemoterapie
cisplatina 80 mg/m^2 den 1 + gemcitabine 1000 mg/m^2 den 1 a 8, à 3 týdny, 3 cykly (preferováno)
nebo
docetaxel 60 mg/m^2 i.v. den 1 + cisplatina 60 mg/m^2 inf. den 1 + fluorouracil 600 mg/m^2 kont. inf, den 1–5, à 3 týdny, 3 cykly
Adjuvantní chemoterapie
cisplatina 80–100 mg/m^2 i.v. den 1 + fluorouracil 800–1000 mg/m^2 kont. inf. den 1–4 à 4 týdny (preferováno)
nebo
karboplatina AUC 5–6 i.v. den 1 + fluorouracil 800–1000 mg/m^2 kont. inf. den 1–4 à 4 týdny
nebo
kapecitabin 1000 mg/m^2 2× denně den 1–14, á 3 týdny, 8 cyklů
nebo
kapecitabin 650 mg/m^2 2× denně po dobu 1 roku (metronomický režim)

Systémová léčba rekurentních a metastatických nádorů 1. linie

cisplatina 80 mg/m^2 den 1 + gemcitabine 1000 mg/m^2 den 1 a 8, opakování à 3 týdny (preferováno)
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 je u nádorů slinných žláz 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 Časná stádia

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

1.3.2 Lokálně pokročilé nádory

U lokálně pokročilých stadií (T3, T4 a T1-4 N+) je pro postup určujícím faktorem operabilita:
– resekce včetně krční disekce a následně radioterapie,
– kurativní radioterapie: inoperabilní nemetastatický nádor (rozsahem nebo pro komorbidity).

1.3.3. Recidivující či metastatické onemocnění

– při operabilní solitární metastáze či oligometastatickém onemocnění (např. játra, plíce, mozek) je preferována resekce metastázy/metastáz, případně stereotaktická radioterapie,
– při inoperabilním postižení – paliativní postupy, vycházející z rozsahu a lokality postižení, histologické charakteristiky nádoru i celkového stavu pacienta,
– kostní diseminace je negativním prognostickým faktorem,
– pro zvažování paliativní systémové léčby je doporučeno vyšetření molekulárně biologických prediktorů, které zahrnuje vyšetření NGS DNA a RNA panelů, imunohistochemické vyšetření hormonálních receptorů a HER2,
– při indikaci systémové terapie nejsou jednoznačně doporučené režimy vzhledem k nedostatku studií a heterogenitě jednotlivých nádorů, obvykle jsou zvažovány režimy na bázi cisplatiny a/nebo antracyklinů,
– u pacientů s pomalu progredujícím inoperabilním metastatickým postižením (např. u adenoidně cystického karcinomu) je zvažováno dlouhodobé sledování s indikací paliativní léčby při symptomech či hrozících symptomech, metastázy mohou být asymptomatické i několik let,
– v případě kostních nebo jaterních metastáz je doporučeno započít systémovou léčbu co nejdříve,
– u pacientů s rychle progredujícím nebo symptomatickým inoperabilním metastatickým postižením je indikována včasná systémová léčba, jejíž výběr se odvíjí od průkazu prediktorů, histologického subtypu a proliferačních markerů (grade, proliferace…),
– u nádorů adenoidně cystických lze zvážit i cytostatickou léčbu cisplatinou nebo i kombinovaný režim CAP (RR 13–25 %),

zvážit lze i inhibitory angiogeneze jako sorafenib, lenvatinib nebo axitinib,
– u adenokarcinomů NOS a salivarního duktálního karcinomu prokázal efekt paklitaxel a vinorelbin v kombinaci s karboplatinou,
– u HER2 pozitivních metastatických tumorů je možno indikovat *trastuzumab. Dle literatury je nejvyšší HER2 pozitivita zachycena u salivárního duktálního karcinomu (až 55 %) s podobnou senzitivitou k trastuzumabu jako u karcinomu prsu. Je možno zvážit kombinaci trastuzumabu a taxanu (ORR 70,2 % medián OS 39,7 měsíce), dobré zkušenosti jsou i s *TDM1 a *pertuzumabem.
– v případě pozitivity androgenního receptoru jsou publikována data o účinnosti *bicalutamidu nebo totální androgenní blokády (kombinace *bicalutamidu a *LHRH),
– u pacientů s karcinomy slinných žláz, zejména u sekrečních karcinomů, je vhodné testování NTRK fúze a zvážení podání TRK inhibitoru (*larotrectinib, *enctrectinib).

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

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

1.4 Vybrané informace k biologické léčbě

1.4.1 Cetuximab v léčbě karcinomu hlavy a krku

Cetuximab je indikován k léčbě pacientů se skvamózním karcinomem hlavy a krku
– v kombinaci s radioterapií k léčbě lokálně pokročilého onemocnění,
– v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění (pro skupinu pacientů s relabujícím anebo metastatickým nádorem ústní dutiny, jejichž Karnofsky performance skóre je 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. 2023 rozhodnuto.

1.5 Nádory hlavy a krku – follow up

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

Klinické kontroly:

Frekvence klinických kontrol kromě výše uvedených faktorů ovlivňuje také možnost provedení záchranné kurativní léčby, např. v případě těsných/pozitivních resekčních okrajů s možností reoperace jsou doporučovány klinické kontroly častěji. Obecné doporučení pro frekvenci kontrol je v tabulce. Klinické kontroly by měly být prováděny ve spolupráci s 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 klo-níme v případě oblasti nepřístupné klinickému vyšetření (např. primární nádor v oblasti nepřístupných vedlejších dutin nosních).
Pro skvamózní karcinomy N+ po radikální chemoradioterapii je vhodné provedení PET/CT 3 měsíce po léčbě kvůli zvá-žení případné krční disekce. V ostatních případech jsou diagnostické zobrazovací metody voleny individuálně, obvykle v případě symptomů či jiného podezření na relaps nemoci.

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

1.5 Nádory slinných žláz – follow up

Neexistují jednoznačná data pro závazné doporučení sledování pacientů. Sledování by mělo být zaměřeno na časný záchyt rekurence a disseminace, kromě klinického vyšetření doporučujeme zvážit i MRI krku (nebo jiné lokality prima) a CT plic, zejména v prvních 2 letech od kurativní léčby.
U pacientů s reziduálním, rekurentním nebo metastatickým onemocněním individuálně upravit frekvenci vyšetření dle aktivity růstu nádoru, podané léčby a hodnocení jejího efektu.

Literatura:

1. *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. EURACAN. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diag-nosis, 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, Even C, Machiels JP; ESMO Guidelines Committee. ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment for recurrent/metastatic disease. Ann Oncol. 2022, S0923-7534(22)04759-7. Available online 15 December 2022.*
10. *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.*
11. *Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004; 350:1937-1944.*
12. *Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. Radiother Oncol 1992; 25:231-241.*

13. *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.*
14. *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.*
15. *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.*
16. *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*
17. *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.*
18. *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*
19. *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.*
20. *Národní radiologické standardy – radiační onkologie (revize 2016).*
21. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers, Version 1.2023.*
22. *Pignon JP, le Maítre 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.*
23. *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.*
24. *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.*
25. *van Herpen C, Vander Poorten V, Skalova A, et al.; ESMO Guidelines Committee. Salivary gland cancer: ESMO-European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Open 2022; 7:100602.*
26. *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.*
27. *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.*
28. *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*
29. *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.*
30. *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 skvamozní karcinom (lokalizován zejména v proximálních 2/3 jícnu) a adenokarcinom (v distálním jícnu a gastroezofageální junkci). U všech pacientů s karcinomem jícnu je nutné věnovat zvýšenou pozornost podpůrné léčbě, zejména zajištění nutriční podpory. Posouzení strategie léčby probíhá cestou multidisciplinární komise. Primární léčba je založena na lokalizaci a rozsahu nádoru, histologickém typu, komorbiditách/PS pacienta. Doporučené léčebné postupy jsou kategorie 1, není-li uvedeno jinak.

Chirurgická léčba:

Chirurgická resekce karcinomu jícnu (ezofagektomie) je indikována ve stadiu I-IVa vždy po individuálním posouzení multidisciplinární komise. Chirurgická léčba se týká všech oddílů jícnu s výjimkou krčního jícnu, kde je preferována definitivní chemoradioterapie, i zde lze však ve výjimečných případech volit chirurgické řešení. Klíčovým faktorem úspěšnosti chirurgické resekce je vzhledem k náročnosti výkonu a zátěže pro pacienta optimální selekce pacientů schopných prodělat extenzivní chirurgický výkon. Důležitá je adekvátní předoperační příprava včetně rehabilitace a nutriční intervence.
Rozsah resekce jícnu a typ výkonu je dán lokalizací nádoru a rozsahem nádorového postižení včetně uzlin. Dále zde hraje roli i expertíza operatéra. V případě karcinomu kardie, je indikace ezofagektomie jednoznačná u nádoru typu Siewert I, většinou u nádorů Siewert II tam, kde orální konec nádorů zasahuje více jak 3 cm nad gastroezofageální junkci, v tomto stadiu ale není optimální postup vyjasněn (je možná ezofagektomie i gastrektomie). Nádory typu Siewert III jsou léčeny jako primární nádory žaludku. Ve výjimečných případech rozsáhlých nádorů postihujících žaludek i jícen bez významného postižení uzlin je možná ezofagogastrektomie. Operace se liší typem přístupu (pravostranná či levostranná torakotomie a laparotomie, torakofrenolaparotomie, ezofagektomie bez torakotomie), volbou štěpu – náhrady jícnu a jeho umístěním (žaludek, tlusté střevo, jejunum v původní lokalizaci v zadním mediastinu či retrosternálně), technikou anastomosy a její lokalizací (nitrohrudní, krční). Nedílnou součástí operačního výkonu je lymfadenektomie, jedná se o standardní či rozšířenou (en bloc) lymfadenektomii, zahrnující spádové oblasti jícnu v celém jeho nitrohrudním a nitrobřišním průběhu. V indikovaných případech se může jednat o tzv. lymfadenektomii 3 polí, tj. včetně krční disekce.
V určité části případů lze jícen resekovat miniinvazivně (MIE), jedná se buď o čistě miniivazivní či kombinovanované (hybridní) výkony, totéž se týká robotických ezofagektomií (RAMIE), jejichž podíl celosvětově narůstá. Miniinvazivní výkony jsou spojeny s nižší perioperační morbiditou, kratší délkou hospitalizace, dle některých studií i prodlouženým přežíváním pacientů.

„Limitované onemocnění“ (cT1-T2cN0M0)

Základem je chirurgická léčba. U pacientů s T1a adenokarcinomem je preferována endoskopická resekce. U pacientů s nádorem T1/T2N0 je primární léčba chirurgická, bez neoadjuvantní léčby. Není-li operace možná z důvodu komorbidit nebo nesouhlasu pacienta, je preferována kombinovaná chemoradioterapie, která má lepší výsledky než radioterapie samotná.
Doporučení pro endoskopickou léčbu premaligních a časných maligních lézí jícnu jsou zpracovány a dostupné na www.endoskopiste.cz/wp-content/uploads/2021/06/barrett-guidelines.pdf .

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

Neoadjuvantní léčba je indikována u operabilních pacientů.
U pacientů se skvamozním karcinomem je preferována chemoradioterapie než pouze chemoterapie (dosažení vyššího počtu radikálních resekcí a lepší lokální kontroly). Standardem léčby je tedy neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie, následně operace. Preferovaným chemoterapeutickým režimem je režim studie CROSS (paklitaxel/karboplatina podávaný 1× týdně s radioterapií o dávce 41.4 Gy aplikované ve 23 frakcích).
Definitivní kurativní chemoradioterapie (CHTRT) se doporučuje v případě krční lokalizace nádoru a je volbou u pacientů bez možnosti chirurgické léčby (T4b, neresekabilní nádor, komorbidity, odmítnutí pacientem). Po definitivní che-

moradioterapii 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 (CHT) 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).

Dle retrospektivní metaanalýzy dat z pěti randomizovaných studií f. III vedla perioperační chemoterapie založená na dvojkombinaci 5-fluorouracilu a platinového derivátu u skupiny s MSI-H/MMR-D k horším výsledkům než samostatná chirurgie, proto je ke zvážení samostatný chirurgický výkon nebo chemoterapie FLOT.

Neoadjuvantní chemoradioterapie: je preferovaným postupem 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.

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

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

Léčba inoperabilního lokálně pokročilého/metastatického onemocnění

Systémová léčba pro pokročilý a metastatický karcinom jícnu

- Výběr chemoterapeutického režimu v první linii závisí na celkovém stavu pacienta, komorbiditách, profilu nežádoucích účinků léčby. Terapie adenokarcinomu jícnu a GEJ je analogická léčbě adenokarcinomu žaludku. U skvamozního karcinomu je preferována kombinace na bázi fluorouracilu a platinového derivátu (1). Většina režimů u skvamozního 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). Starší a křehcí pacienti mohou být na základě dat ze studie fáze III GO2 léčeni režimem XELOX, případně FOLFOX, s redukcí dávky na 60 %. Tento režim prokázal stejnou účinnost s nižší toxicitou (1). Podobně, stejná studie prokázala benefit pro skupinu pacientů, u nichž byla zvažována pouze symptomatická terapie, OS byl nesignifikantně delší při použití chemoterapie versus BSC.
- U adenokarcinomu je standardem 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.
- U HER2 pozitivních adenokarcinomů GEJ a žaludku je po progresi po předchozí léčbě režimem založeném na trastuzumabu indikován *trastuzumab deruxtekan.

- 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 a metastatického karcinomu jícnu a GEJ

Imunoterapie je v **první linii** účinná u obou histologických typů s lehce lepším efektem u skvamózního karcinomu.
Studie fáze III KEYNOTE-590* hodnotila efekt anti-PD-1 protilátky *pembrolizumabu v kombinaci s fluorouracilem a cisplatinou proti samotné chemoterapii. Většina pacientů (73 %) měla nádor typu skvamozního karcinomu. Nejdelšího přežití bylo dosaženo u pacientů se skvamózní 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 skvamozním 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 zaznamenáno 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.*
U skvamozního 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 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% confidence interval (CI): 0,71-1,00] pro mikrosatelitně stabilní nádory. Pacienti s tumory MSI high/dMMR jsou kandidáty léčby *imunoterapií.
Pacienti, u nichž byla diagnostikována fúze NTRK genu jsou kandidáty terapie NTRK inhibitory *entrektinibem a larotrektinibem.

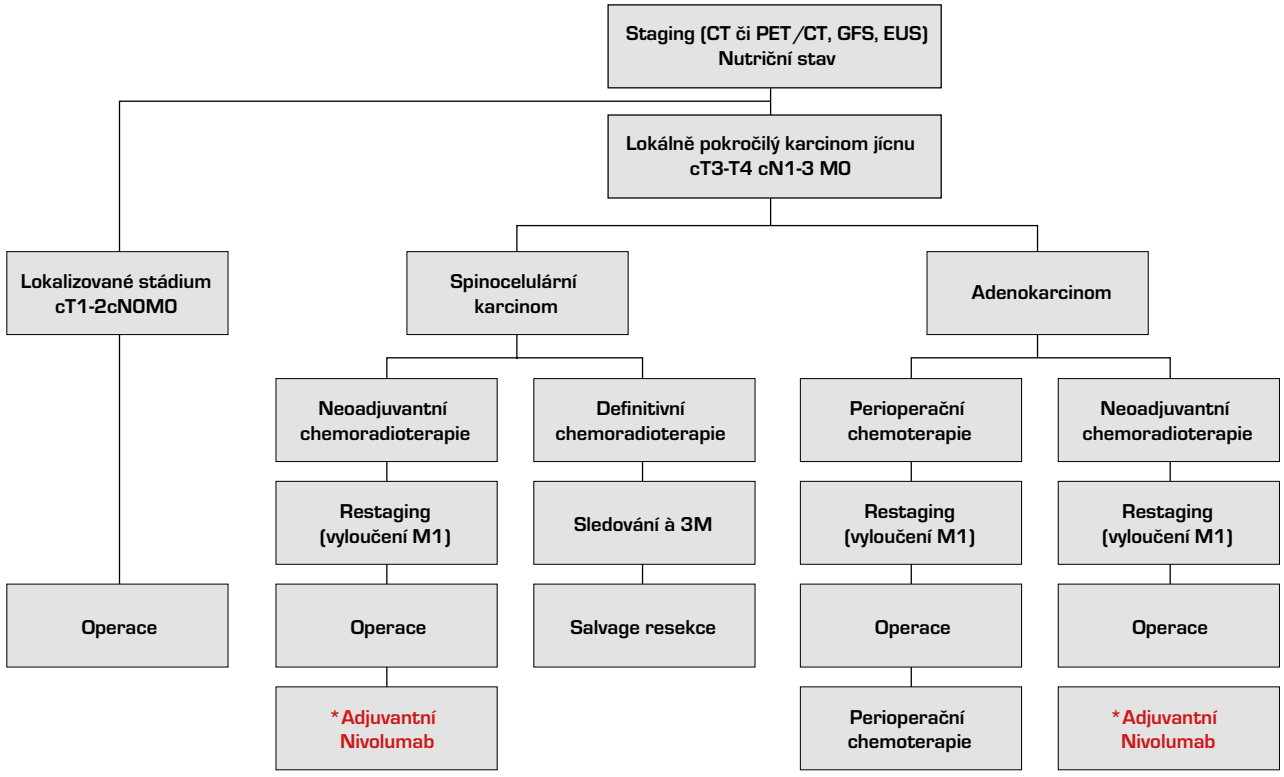
Prediktivní vyšetření

U všech pacientů ve IV. klinickém stadiu je před zahájením první linie systémové léčby indikováno vyšetření PD-L exprese. Hodnocení PD-L exprese se liší dle histologického typu a použitého checkpoint inhibitoru. Pro skvamozní karcinom je podmínkou léčby *pembrolizumabem hodnota PD-L exprese vyjádřena CPS≥10, pro léčbu *nivolumabem, případně kombinací *nivolumab/ipilimumab pak hodnota TPS≥1. U adenokarcinomu je indikací k léčbě *nivolumabem CPS≥5.

U adenokarcinomu je standardním prediktivním testem stanovení HER2. Dále doporučujeme u všech nemocných u s lokálně pokročilým či metastatickým adenokarcinomem vyšetřit MSI-H/MMR-D před stanovením strategie léčby, v (neo) adjuvantním záměru před zahájením chemoterapie.
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 a vyšetření TMB.
Dále je doporučováno vyšetření DPYD k predikci toxicity chemoterapie fluoropyrimidiny.

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo v této indikaci k 1. 3. 2023 rozhodnuto.

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



CT počítačová tomografie; PET pozitronová emisní tomografie; GFS gastroduodenoskopie, EUS endoskopický ultrazvuk, M+ metastatické onemocnění

Adaptováno dle ESMO guidelines 2022

* adjuvantní nivolumab je indikován u pacientů, kteří nedosáhli kompletní remise

Příklady léčebných schémat
(pro adenokarcinom více v kapitole karcinomu žaludku)

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.		

Karcinom jícnu – follow up po kurativní léčbě

Všichni pacienti by měli být sledováni systematicky, nicméně konsensus pro standardní follow-up neexistuje. Naše doporučení vychází z evropských(ESMO) a amerických (NCCN) guidelines.
PET/CT a ezogagoduodenoskopie může být součástí follow-up, je-li klinické podezření na recidivu/relaps onemocnění.
U všech pacientů doporučujeme zvážit nutnost nutriční podpory.

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

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

Literatura:

1. *André T, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. J Clin Oncol. 2022 Aug 15:JCO2200686. doi: 10.1200/JCO.22.00686. Epub ahead of print. PMID: 35969830.*
2. *Angeramo CA, Bras Harriott C, Casas MA, Schlottmann F. Minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy: Robot-assisted versus laparoscopic-thoracoscopic technique. Systematic review and meta-analysis. Surgery. 2021 Dec;170(6):1692-1701. doi: 10.1016/j.surg.2021.07.013. Epub 2021 Aug*
3. *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).*
4. *Bona D, Lombardo F, Matsushima K, Cavalli M, Lastraioli C, Bonitta G, Cirri S, Danelli P, Aiolfi A. Three-field versus two-field lymphadenectomy for esophageal squamous cell carcinoma: A long-term survival meta-analysis. Surgery. 2022 Apr;171(4):940-947. doi: 10.1016/j.surg.2021.08.029. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34544603.*
5. *Booka E, Takeuchi H, Kikuchi H, Hiramatsu Y, Kamiya K, Kawakubo H, Kitagawa Y. Recent advances in thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer. Asian J Endosc Surg. 2019 Jan;12(1):19-29. doi: 10.1111/ases.12681. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30590876.*
6. *Cunningham D, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for resectable gatroensophageal Cancer. N Engl J Med. 2006;355(1):11-20.*
7. *Datrino LN, Orlandini MF, Serafim MCA, Dos Santos CL, Modesto VA, Tavares G, Tristão LS, Bernardo WM, Tustumi F. Two- versus three-field lymphadenectomy for esophageal cancer. A systematic review and meta-analysis of early and late results. J Surg Oncol. 2022 Jul;126(1):76-89. doi: 10.1002/jso.26857. PMID: 35689575.*
8. *Devaud N, Carroll P. Ongoing Controversies in Esophageal Cancer II: Gastrectomy versus Esophagectomy for Siewert Type II Esophageal Adenocarcinoma. Thorac Surg Clin. 2022 Nov;32(4):553-563. doi: 10.1016/j.thorsurg.2022.07.004. PMID: 36266040.*
9. *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.*
10. *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.*
11. *Gantxegi A, Kingma BF, Ruurda JP, Nieuwenhuijzen GAP, Luyer MDP, van Hillegersberg R. The Value of Paratracheal Lymphadenectomy in Esophagectomy for Adenocarcinoma of the Esophagus or Gastroesophageal Junction: A Systematic Review of the Literature. Ann Surg Oncol. 2022 Feb;29(2):1347-1356. doi: 10.1245/s10434-021-10810-8. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34845567; PMCID: PMC8724204.*
12. *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.*
13. *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.*

14. *Hall PS, et al. Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021;7(6):869-877.*
15. *Hsu PK, Lee YY, Chuang LC, Wu YC. Lymph Node Dissection for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Thorac Surg Clin. 2022 Nov;32(4):497-510. doi: 10.1016/j.thorsurg.2022.07.001. PMID: 36266036.*
16. *Chau I, 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.*
17. *Chen D, Mao Y, Xue Y, Sang Y, Liu D, Chen Y. Does the lymph node yield affect survival in patients with esophageal cancer receiving neoadjuvant therapy plus esophagectomy? A systematic review and updated meta-analysis. EClinicalMedicine. 2020 Jul 31;25:100431. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100431. PMID: 32775970; PMCID: PMC7397690.*
18. *Janjigian YY, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jul 3;398(10294):27-40*
19. *Kato K et al. Lancet Oncol. 2019 Nov;20(11):1506-1517*
20. *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.*
21. *Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, Kato K, Kato H, Kawakubo H, Kawamura O, Kusano M, Kuwano H, Takeuchi H, Toh Y, Doki Y, Naomoto Y, Nemoto K, Booka E, Matsubara H, Miyazaki T, Muto M, Yanagisawa A, Yoshida M. Correction to: Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 1 and Part 2. Esophagus. 2022 Oct;19(4):726. doi: 10.1007/s10388-022-00935-4. Erratum for: Esophagus. 2019 Jan;16(1):1-24. Erratum for: Esophagus. 2019 Jan;16(1):25-43. PMID: 35759119.*
22. *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.*
23. *Li B, Zhang Y, Miao L, Ma L, Luo X, Zhang Y, Ye T, Li H, Zhang J, Li Y, Zhao K, Fan M, Zhu Z, Wang J, Xu J, Deng Y, Lu Q, Li H, Zhang Y, Pan Y, Liu S, Shao L, Sun Y, Xiang J, Hu H, Chen H. Esophagectomy With Three-Field Versus Two-Field Lymphadenectomy for Middle and Lower Thoracic Esophageal Cancer: Long-Term Outcomes of a Randomized Clinical Trial. J Thorac Oncol. 2021 Feb;16(2):310-317. doi: 10.1016/j.jtho.2020.10.157. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33307192.*
24. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 5.2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf*
25. *Obermannová R et al. ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2022, S0923-7534(22)01850-6.*
26. *Okines AF,et al. Multimodality treatment for localized gastro-oesophageal cancer. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 7: vii286-93.*
27. *Patel DC, Yang CJ, Liou DZ, Berry MF. Treatment and Outcomes of Proximal Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2023 Feb;30(2):818-827. doi: 10.1245/s10434-022-12683-x. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36305985.*
28. *Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, Chen LQ, Schipper PH, Kesler KA, Law S, Lerut TE, Reed CE, Salo JA, Scott WJ, Hofstetter WL, Watson TJ, Allen MS, Rusch VW, Blackstone EH. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. Ann Surg. 2010 Jan;251(1):46-50. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b2f6ee. PMID: 20032718.*
29. *Reynolds JVet 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*
30. *Shen T, Zhang Y, Cao Y, Li C, Li H. Robot-assisted Ivor Lewis Esophagectomy (RAILE): A review of surgical techniques and clinical outcomes. Front Surg. 2022 Nov 4;9:998282. doi: 10.3389/fsurg.2022.998282. PMID: 36406371; PMCID: PMC9672456.*
31. *Shitara K, 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.*
32. *Schlottmann F, Casas MA, Molena D. Evidence-based approach to the treatment of esophagogastric junction tumors. World J Clin Oncol. 2022 Mar 24;13(3):159-167. doi: 10.5306/wjco.v13.i3.159. PMID: 35433293; PMCID: PMC8966513.*
33. *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.*
34. *Soriano C, Wee J. Advances in conduits and anastomotic techniques employed in esophageal cancer resections: A review. J Surg Oncol. 2023 Feb;127(2):228-232. doi: 10.1002/jso.27179. PMID: 36630091.*
35. *Sun JM, 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.*
36. *TNM klasifikace zhoubných novotvarů 8. vydání, 2017.*
37. *van der Horst S, Weijs TJ, Braunius WW, Mook S, Mohammed NH, Brosens L, van Rossum PSN, Weusten BLAM, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Safety and Feasibility of Robot-Assisted Minimally Invasive Esophagectomy (RAMIE) with Three-Field Lymphadenectomy and Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients with Resectable Esophageal Cancer and Cervical Lymph Node Metastasis. Ann Surg Oncol. 2023 Jan 27. doi: 10.1245/s10434-022-12996-x. Epub ahead of print. PMID: 36707482.*
38. *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 .

Chirurgická léčba

Chirurgická resekční léčba má kurativní potenciál, tento se ale plně uplatňuje pouze ve velmi časných stádiích nemoci, většina pacientů relabuje, proto je chirurgie součástí multimodalitní léčby a chirurgický výkon je vždy konsultován v multidisciplinárním týmu. Chirurgická resekce (gastrektomie) může být parciální (distální, proximální, segmentální, lokální), subtotální či totální. O rozsahu resekce rozhoduje velikost nádoru, jeho lokalizace, stadium onemocnění, nádorová histopatologie, ale také celkový stav pacienta. Standardním typem resekčního výkonu je subtotální gastrektomie v případě distálního typu nádoru a totální gastrektomie u orálněji lokalizovaných karcinomů. U vybraných typů proximálních nádorů resp. nádorů kardioezofageálního přechodu (Siewert 3 popřípadě 2) je možné zvážit proximální gastrektomii. U lokálně pokročilých nádorů žaludku a distálního jícnu je možná (výjimečně) ezofagogastrektomie. Dle posledních ESMO doporučení (ve shodě s poslední verzí Japonské asociace pro karcinom žaludku) by v případě expanzivního typu nádorového růstu (včetně intestinálních histotypů) měl být proximální okraj resekce lokalizován nejméně 3 cm od okraje nádoru, v případě infiltrativního růstu (špatně kohezivní/diffuzní typ nádoru) nejméně 5 cm. Nelze-li tyto parametry naplnit, je doporučeno vyšetření resekční linie v celé tloušťce „na zmrzlo" (k potvrzení R0 resekce)
Nedílnou součástí operačního výkonu je lymfadenektomie, standardním výkonem je D2 lymfadenektomie (v případě T1 nádorů je možná D1+), zvláště v lokálně pokročilejších stadiích přináší benefit v délce přežívání a přesnějším stagingu nádorového onemocnění ve srovnání s D1 resekcí. Ve speciálních případech (lokální šíření nádoru) je možné zvážit extenzi lymfadenektomie v některém z D3 kompartmentů, tento postup ale není standardem. U nádorů s lokálním šířením bez známek generalizace, je možná přidružená orgánová resekce (slezina, slinivka, játra), morbidita rozšířených resekcí je ovšem vyšší proti standardnímu výkonu.
V určitých (symptomatických) případech může být po indukční léčbě indikována gastrektomie současně s oligometastatickým postižením, dlouhodobý efekt je však nejistý. Rovněž nadějně se jeví efekt gastrektomie, cytoredukční chirurgie a HIPEC u limitované formy peritoneálního metastatického postižení, jednoznačné důkazy pro dlouhodobý efekt uvedených postupů zatím nejsou k dispozici.
Standardem v operativě žaludku zatím zůstává operace z laparotomického přístupu, je však možný i laparoskopický přístup, častěji při distální resekci žaludku, v rukách zkušeného laparoskopického chirurga je možná i totální gastrektomie s D2 lymfadenektomií s dlouhodobými výsledky srovnatelnými s otevřenou operací. Velmi perspektivní se jeví robotická chirurgie gastrektomie, ve východní Asii je již plně etablována, je ale frekventována již i v EU (Německo), v ČR se začíná rozvíjet. Miniinvazivní výkony je možné kombinovat s částečně otevřeným přístupem (hybridní operace).

Tis, T1a

– primární léčba je endoskopická, případně chirurgická.

T1b N0, M0

– primární léčba je chirurgická (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 randomi-

zovaných 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 starší pacienty s komorbiditami je alternativou dvojkombinace 5-fluorouracilu s oxaliplatinou (1),
- infuzní fluorouracil a kapecitabin jsou v použití rovnocenné stejně jako cisplatina s oxaliplatinou. S ohledem na toxicitu bolusového fluorouracilu se doporučuje jeho náhrada infuzním fluorouracilem či kapecitabinem.
- primární chirurgický výkon by měl být indikován jenom ve zvláštních případech jako je krvácející nádor a obstrukce způsobená tumorem.

Chemoradioterapie po radikální operaci,

- studie f.III CRITICS srovnávala perioperační chemoterapii s předoperační chemoterapií a pooperační chemoradioterapií. Přidání pooperační radioterapie neprodloužilo celkové přežití pacientů po D1 lymfadenektomii,
- podobně po D2 lymfadenektomii nepřináší adjuvantní chemoradioterapie prodloužení celkového přežití a pacienti by měli být 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 (1) 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.

Malá francouzská multicentrická studie fáze II NEONIPIGA dokladovala na 32 pacientech s primárně operabilním lokálně pokročilým dMMR/MSI-H adenokarcinomem žaludku/GEJ léčených neoadjuvantní imunoterapií – kombinací *nivolumab/ipilimumab (27 pacientů dokončilo všechny cykly) – dosažení R0 resekce u všech pacientů, kteří podstoupili operaci, navíc u 17/29, tedy u 58,6 % bylo dosaženo pCR (pT0N0). Léčba checkpoint inhibitory nabízí do budoucna možnost orgán záchovného postupu této skupiny pacientů. Podobné výsledky, pCR až 60 %, publikovala italská skupina GONO ve studii INFINITY. Data z obou studií však musí být potvrzena delším follow-up.

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, gimeracil a oteracil. Byl vyvinut a v praxi je již roky rutinně používán v Asii, převážně v Japonsku jak v adjuvanci, tak v paliativním podání. V Evropě jeho účinnost prokázala studie f. III FLAGS, na jejímž základě je i registrován a má úhradu k podání v I. linii paliativní chemoterapie v kombinaci s cisplatinou (2B). Pro příznivý toxický profil je vhodnou alternativou k fluorouracilu či kapecitabinu v případě kardiální, slizniční toxicity či hand and foot syndromu.

Irinotekan – efektivita a dobrá tolerance byla prokázána ve dvou studiích, 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. 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*.

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

Chemoimunoterapie 1. linie

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

Kombinace fluoropyrimidinu a oxaliplatiny s nivolumabem představuje evropský standard pro pacienty s PD-L1 expresi (CPS ≥ 5). Podobně, recentně publikovaná studie fáze 3 KEYNOTE-859 prokázala statisticky významné zlepšení přežití u pacientů léčených režimem pembrolizumab* plus chemoterapie fluoropyrimidinem a platinou oproti režimu chemoterapie/placebo v první linii léčby u HER2 negativního, lokálně pokročilého, neresekovatelného nebo metastazujícího

adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageálního spojení. Pembrolizumab plus chemoterapie přinesly 12měsíční a 24měsíční celkové přežití (OS) 52,7 %, resp. 28,2 % ve srovnání s 46,7 % a 18,9 % v rameni s placebem. Medián OS byl 12,9 měsíce (95% CI, 11,9-14,0) u pembrolizumabu oproti 11,5 měsíce (95% CI, 10,6-12,1) u placeba (**HR 0,78**; 95% CI, 0,70-0,87, P <,0001). Medián sledování byl 31,0 měsíce (rozmezí 15,3-46,3).
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. 2023 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*, podobně skupina pacientů, u nichž byla diagnostikována fúze NTRK genu jsou kandidáty terapie NTRK inhibitory entrektinibem* a larotrektinibem*.

Prediktivní vyšetření

U všech pacientů ve IV. klinickém stadiu je doporučeno před zahájením 1. linie systémové léčby vyšetřit HER 2 a PD-L expresi.
Hodnocení PD-L exprese se liší dle histologického typu a použitého checkpoint inhibitoru. U adenokarcinomu je indikací k léčbě nivolumabem CPS≥5. Dále doporučujeme u všech nemocných s lokálně pokročilým či metastatickým adenokarcinomem vyšetřit MSI-H/MMR-D před stanovením strategie léčby, v (neo)adjuvantním záměru před zahájením chemoterapie.
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 a vyšetření TMB.
Dále je doporučováno vyšetření DPYD k predikci toxicity chemoterapie fluoropyrimidiny.

Perioperační chemoterapie

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

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
FLOT				
docetaxel	50	i.v. inf.	1.	
oxaliplatina	85	i.v. inf.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf.	1.	
5-fluorouracil	2600	kont. i.v. inf. 24 hod.	1.	à 2 týdny
5-FU/cisplatina				
5-fluorouracil	750–1000	24 hodin i.v. inf. kont.	1.–4.	à 4 týdny
cisplatina	75	i.v. inf.	1.	à 4 týdny
5-FU/FA de Gramont/cisplatina				
cisplatina	50	i.v. inf.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf.	1.	
5-fluorouracil	2000	24 hodin i.v. inf. kont.	1.	à 2 týdny
FOLFOX 4				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf. 120 min.	1., 2.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1., 2.	
5-fluorouracil	600	i.v. inf. 22 hod.	1., 2.	à 2 týdny

Adjuvantní chemoradioterapie (nedostatečná lymfadenektomie či R1 resekce)

	dávka (mg/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		

Paliativní chemo(bio)terapie

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
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
*trastuzumab deruxtecan	6,4 mg/kg	i.v. inf.	1.	á 3 týdny
FLOT				
docetaxel	50	i.v. inf.	1.	
oxaliplatina	85	i.v. inf.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf.	1.	
5-fluorouracil	2600	kont. i.v. inf. 24 hod.	1.	à 2 týdny
FLO				
oxaliplatina	85	i.v. inf.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf.	1.	
5-fluorouracil	2600	kont. i.v. inf. 24 hod.	1.	à 2 týdny
Teysuno/DDP				
Teysuno	25	p.o. 2× denně	1.–21.	
cisplatina	75	i.v.	1.	à 4 týdny
paklitaxel	80	i.v. hodinová infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny
irinotekan	150	i.v. inf.	1.	à 2 týdny
docetaxel	75	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
FOLFIRI				
irinotekan	180	i.v. inf.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf.	1.–2.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.–2.	
5-fluorouracil	600	kont. i.v. inf. 22 hod.	1.–2.	à 2 týdny

Paliativní chemoimunoterapie

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
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.		
*__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. 2023 rozhodnuto.

Karcinom žaludku – follow up po kurativní léčbě

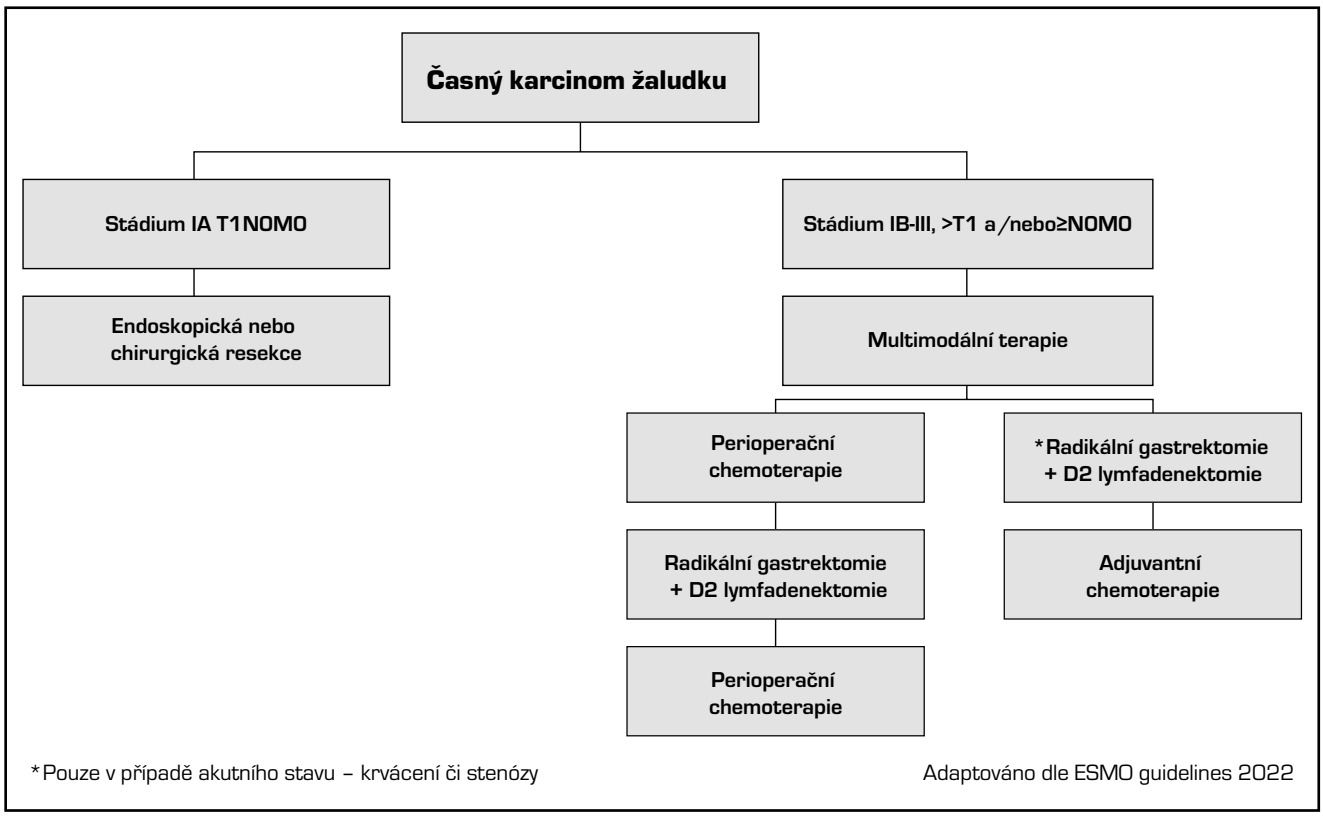
Všichni pacienti by měli být sledováni systematicky, nicméně konsensus pro standardní follow- up neexistuje. Naše doporučení vychází z evropských(ESMO) a amerických(NCCN) guidelines.
PET/CT a gastroskopie po totální gastrektomii může být součástí follow-up, je-li klinické podezření na recidivu/relaps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

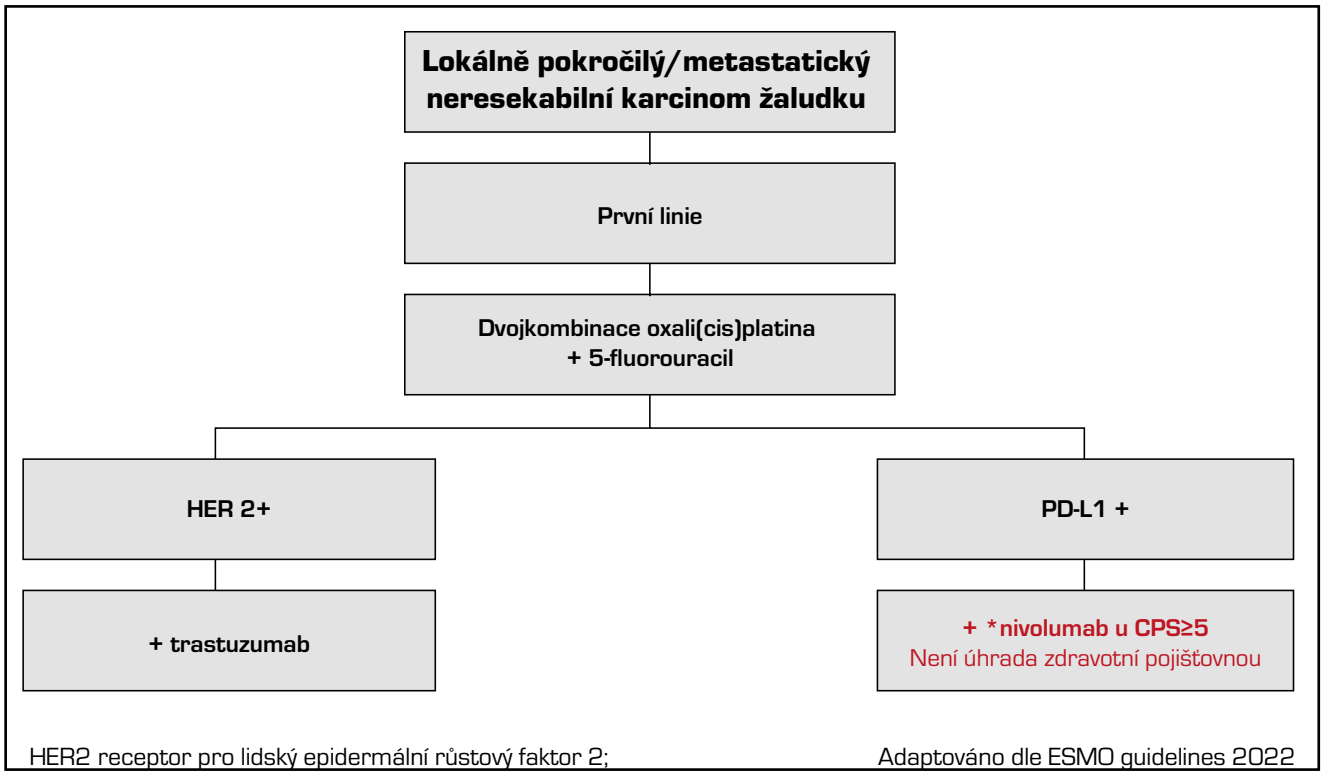
Vyšetření	**Klin. st.**	**Rok**				
		1	**2**	**3**	**4–5**	**6–10**
Klinická kontrola		4×	4×	1–2×	1–2×	1×
Laboratorní kontrola	Je-li klinicky indikováno					
Gastroskopie po endoskopické resekci	**Tis**	2× první rok	dále 1× ročně	dále 1× ročně	Je-li klinicky indikováno	Je-li klinicky indikováno
	T1a	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: NCCN2.2022, ESMO 2022

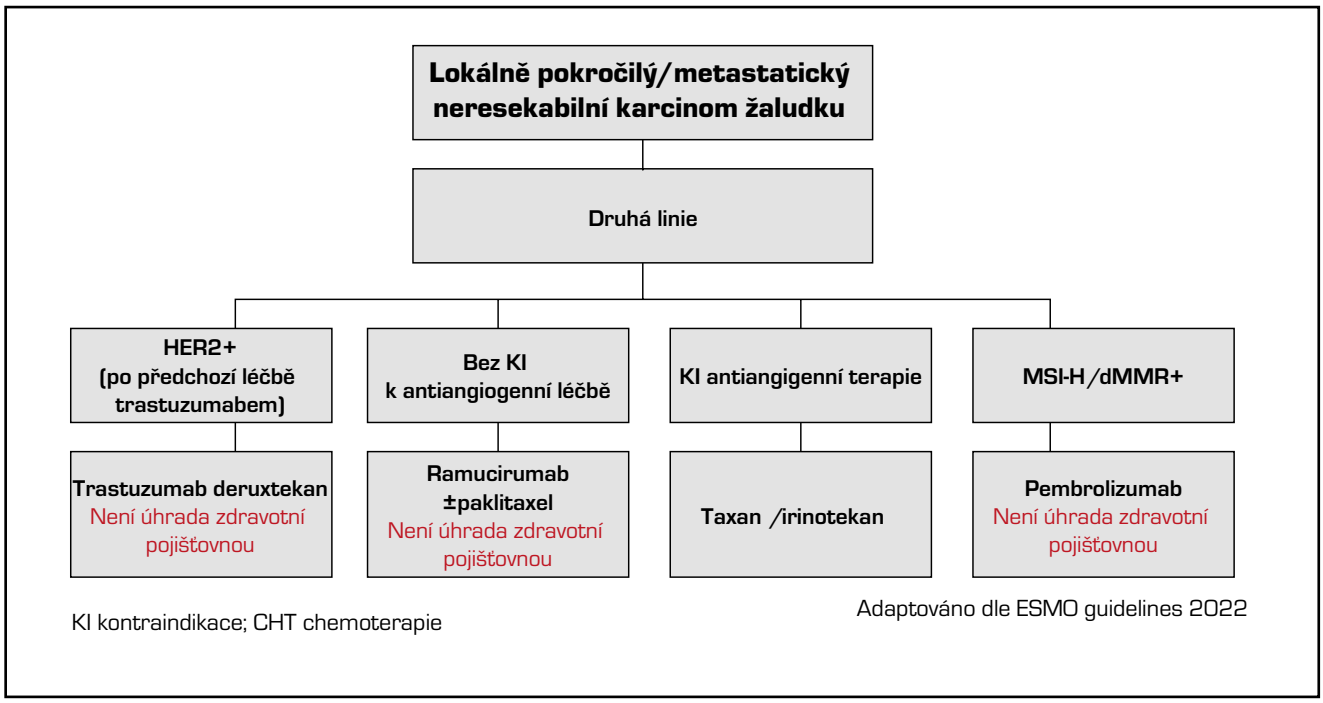
Obr. č. 1. Algoritmus léčby časného karcinomu žaludku



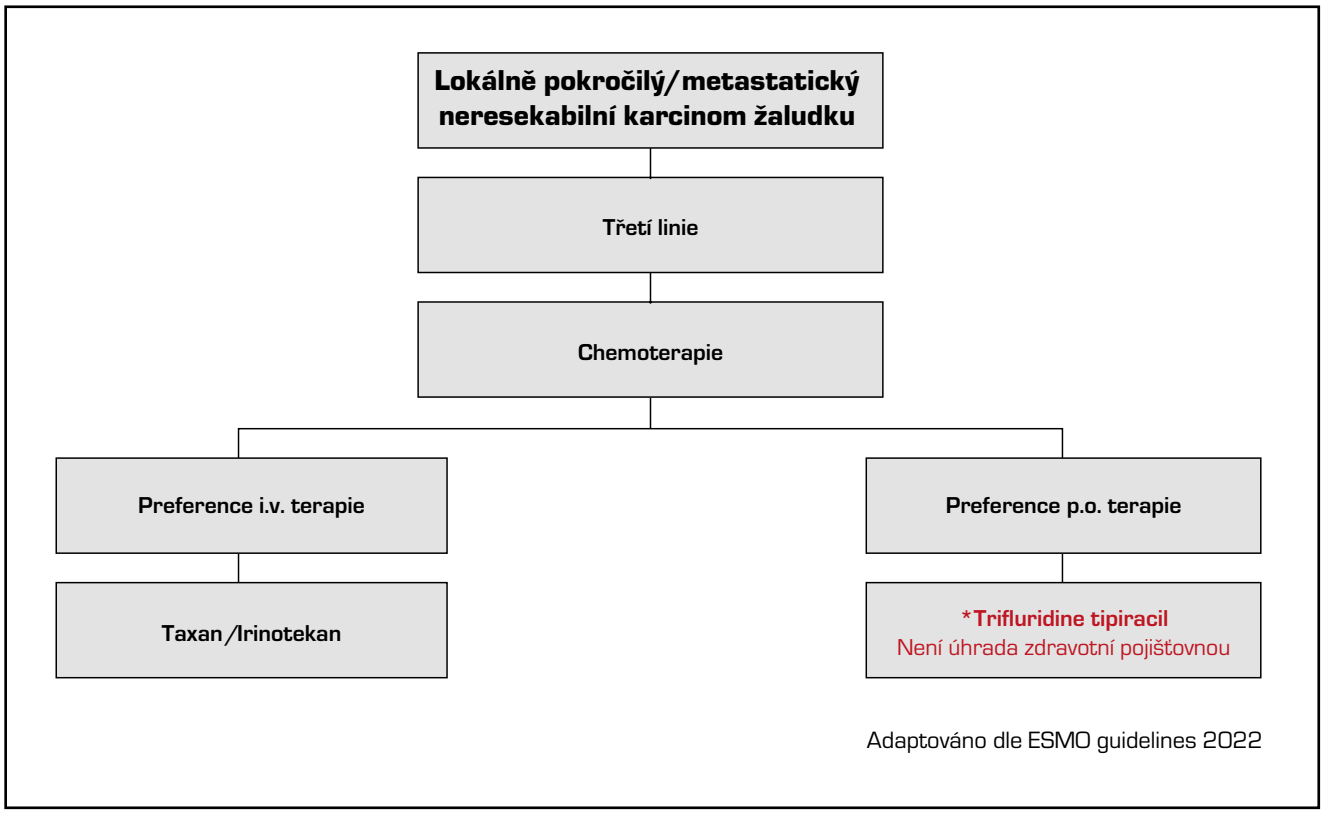
Obr. č. 2. Algoritmus první linie léčby lokálně pokročilého neresekabilního či metastatického karcinomu žaludku



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, 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, 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 ran- domised, phase 2/3 trial. Lancet 2019; http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1 [Epub ahead of print].*
3. *Aurello P, 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, 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. *Brenkman HJF, Päeva M, van Hillegersberg R, Ruurda JP, Haj Mohammad N. Prophylactic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Gastric Cancer-A Systematic Review. J Clin Med. 2019 Oct 15;8(10):1685. doi: 10.3390/jcm8101685. PMID: 31618869; PMCID: PMC6832700.*
6. *Cats A, 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, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355(1):11-20.*
7. *Dank M, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin com- bined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Ann Oncol. 2008;19(8):1450-1457.*
8. *Degiuli M, De Manzoni G, Di Leo A, D'Ugo D, Galasso E, Marrelli D, Petrioli R, Polom K, Roviello F, Santullo F, Morino M. Gastric cancer: Current status of lymph node dissection. World J Gastroenterol. 2016 Mar 14;22(10):2875-93. doi: 10.3748/wjg.v22.i10.2875. PMID: 26973384; PMCID: PMC4779911.*
9. *Degiuli M, Reddavid R, Tomatis M, Ponti A, Morino M, Sasako M; of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG). D2 dissection improves disease-specific survival in advanced gastric cancer patients: 15-year follow-up results of the Italian Gastric Cancer Study Group D1 versus D2 randomised controlled trial. Eur J Cancer. 2021 Jun;150:10-22. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.031. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33887514.*
10. *Devaud N, Carroll P. Ongoing Controversies in Esophageal Cancer II: Gastrectomy versus Esophagectomy for Siewert Type II Esophageal Adenocarcinoma. Thorac Surg Clin. 2022 Nov;32(4):553-563. doi: 10.1016/j.thorsurg.2022.07.004. PMID: 36266040.*
11. *Dominic JL, Kannan A, Tara A, Hakim Mohammed AR, Win M, Khorochkov A, Sultan W, Ahmed A, Kantamaneni K, Syzmanski MW, Singh R, Marquez RA, Asarian A, Thirunavukarasu P, Keckeisen G. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the prevention and control of peritoneal metastasis in patients with gastrointestinal malignancies: a systematic review of randomized controlled trials. EXCLI J. 2021 Aug 19;20:1328-1345. doi: 10.17179/excli2021-4108. PMID: 34650387; PMCID: PMC8495114.*
12. *Faiz Z, Hayashi T, Yoshikawa T. Lymph node dissection for gastric cancer: Establishment of D2 and the current position of splenectomy in Europe and Japan. Eur J Surg Oncol. 2021 Sep;47(9):2233-2236. doi: 10.1016/j.ejso.2021.04.019. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33910779.*
13. *Ford H, , 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).*
14. *Fuchs CHS, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcino- ma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial The Lancet Volume 383, No. 9911, p31–39, 4 2014*
15. *Gronau F, Feldbruegge L, Oberwittler F, Gonzalez-Moreno S, Villeneuve L, Eveno C, Glehen O, Kusamura S, Rau B. HIPEC in Peritoneal Metastasis of Gastric Origin: A Systematic Review of Regimens and Techniques. J Clin Med. 2022 Mar 7;11(5):1456. doi: 10.3390/jcm11051456. PMID: 35268546; PMCID: PMC8911234.*
16. *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.*
17. *Hall PS, 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*
18. *Janjigian YY, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jul 3;398(10294):27-40*
19. *Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). Gastric Cancer. 2021 Jan;24(1):1-21. doi: 10.1007/s10120-020-01042-y. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060757; PMCID: PMC7790804.*
20. *Ke B, Liang H. Current status of lymph node dissection in gastric cancer. Chin J Cancer Res. 2021 Apr 30;33(2):193-202. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2021.02.07. PMID: 34158739; PMCID: PMC8181876.*
21. *LBA55 Primary analysis of a phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after a trastuzumab-containing regimen, van Cutsem, E. et al. Annals of Oncology, Volume 32, S1332*
22. *Lee J, , 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.*
23. *Liang R, Bi X, Fan D, Du Q, Wang R, Zhao B. Mapping of lymph node dissection determined by the epicenter location and tumor extension for esophagogastric junction carcinoma. Front Oncol. 2022 Nov 28;12:913960. doi: 10.3389/fonc.2022.913960. PMID: 36518305; PMCID: PMC9743047. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, Vogel A, Smyth EC; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Oct;33(10):1005-1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914639.*
24. *Macdonald JS, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastro- esophageal junction.N Engl J Med 2001;345(10):725-730.*
25. *Noh SH, 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.*
26. *NCCN Guidelines-v.2.2022. Gastric Cancer.*
27. *Okines AFC NA,et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials comparing capecitabine with 5-FU in advanced oesofa- go gastric cancer. Annals od Oncology 2008;19 suppl8:viii169(Abstr513PD).*
28. *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*
29. *Pietrantonio F, 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.*
30. *Pietrantonio F, et al. ASCO Gastrointestinal Symposium; January 19-21, 2023; Abstract 358*

31. *Rha SY, Wyrwicz LS, Yañez-Weber PE, et al. Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: phase III KEYNOTE-859 study. Presented at ESMO Virtual Plenary; February 16-17, 2023. Accessed February 16, 2023.*
32. *Ribeiro U Jr, Dias AR, Ramos MFKP, Yagi OK, Oliveira RJ, Pereira MA, Abdalla RZ, Zilberstein B, Nahas SC, Cecconello I. Short-Term Surgical Outcomes of Robotic Gastrectomy Compared to Open Gastrectomy for Patients with Gastric Cancer: a Randomized Trial. J Gastrointest Surg. 2022 Dec;26(12):2477-2485. doi: 10.1007/s11605-022-05448-0. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36127557.*
33. *Shinya Uet 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).*
34. *Shitara K, 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.*
35. *Shitara, K. et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. New England Journal of Medicine 382, 2419–2430 (2020).*
36. *Siddiqi A, Johnston FM. The Perioperative and Operative Management of Esophageal and Gastric Cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2023 Jan;32(1):65-81. doi: 10.1016/j.soc.2022.07.006. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36410922.*
37. *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.*
38. *Smyth EC. Chemotherapy for resectable microsatellite instability-high gastric cancer? Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):204.*
39. *Thuss-Patience. ASCO2009, JCO Meeting Abstracts.2009; 27: 4540*
40. *Van Hagen,et al.Preoperative chemoradiothery for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012;366:2074-2084).*
41. *Wilke HJ, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial.The Lancet. Volume 15, No. 11, p1224–1235, 2014.*

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.

- 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.

- 2 randomizované studie III. fáze (RAPIDO a PRODIGE 23) 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 zařazováni pacienti cT3/cT4 s primárním nádorem do 15 cm od análního okraje, postižení uzlin nebo jiný rizikový faktor nebyly podmínkou.

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

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 chi-

rurga, 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.

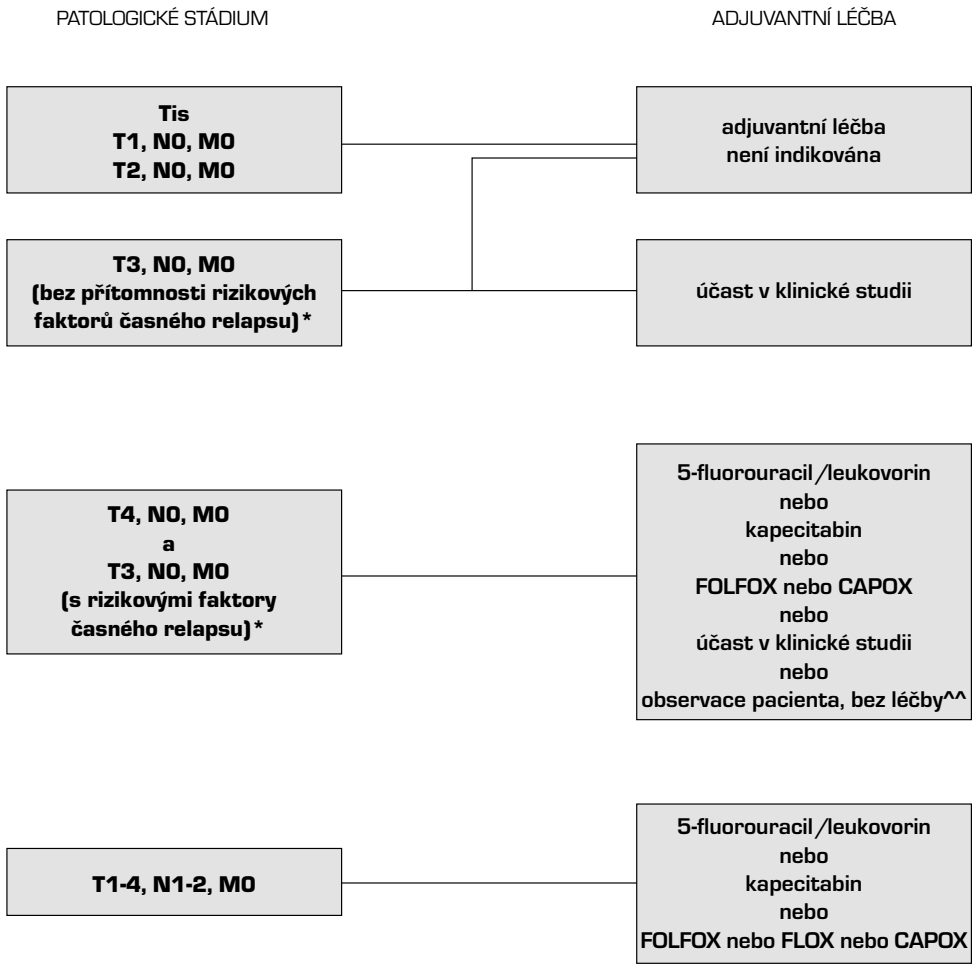
Pokud je po neoadjuvantní léčbě dosaženo kompletní odpovědi (klinicky, endoskopicky, MR), tak lze u dobře informovaných a motivovaných pacientů volit pečlivé sledování ve specializovaných centrech. Relativní riziko lokální a vzdálené rekurence oproti obvyklé chirurgické léčbě není přesně stanoveno.

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

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

Kolonoskopie během 1. a 4. roku sledování.

ADJUVANTNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA 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.

4.5.1 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	
*tegafur/gimeracil/ oteracil (Teysuno)	30 (dávka tegafuru)	2× denně p.o.	1.–14.	à 3 týdny

Kombinovaná léčba:

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

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

Cetuximab (v kombinaci s FOLFIRI nebo irinotekanem nebo FOLFOX nebo monoterapie, podle zvoleného režimu chemoterapie lze volit dávkování cetuximab à týden nebo à 2 týdny)				
cetuximab	úvodní dávka 400 následující 250	i.v. inf. 120 min, dále 60 min	1.	à 1 týden do progrese
cetuximab	500	i.v. inf. na 120 min.	1.	à 2 týdny
Panitumumab (v kombinaci s FOLFOX nebo FOLFIRI nebo v monoterapii)				
panitumumab	6 mg/kg	i.v. inf 60 min, při dávkách nad 1000 mg 90 min	1.	à 2 týdny
Aflibercept (jen v kombinaci s FOLFIRI)				
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., preferovány kontinuální režimy nebo CAPOX.				
FOLFOXIRI				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
irinotekan	165	i.v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	200 nebo 400*	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	3200	46 h. kont. inf.	1.	à 2 týdny
** 400 mg leukovorin racemát nebo 200 mg L-forma*				
***tegafur/gimeracil/oteracil (Teysuno) v kombinaci s oxaliplatinou nebo irinotekanem**				
	25	2× denně p.o.	den 1-14	à 3 týdny
Pembrolizumab	200 mg (absolutní dávka)	i.v. inf	1.	à 3 týdny
***Nivolumab + *ipilimumab**				
Nivolumab	3 mg/kg	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

4.5.2 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

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

4.6.1 Systémová paliativní terapie

Základním nositelem protinádorového účinku v časných liniích léčby je chemoterapie, cílená léčba tento účinek zvyšuje. Je možné použít režimy s bevacizumabem (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.

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

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

U pacientů, kteří byli dříve léčeni standardními režimy chemoterapie, anti-VEGF a anti-EGFR léčbou, ev. u pacientů kteří nejsou vhodní pro tyto dostupné terapie, lze použít 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 stav mikrosatelitové instability (MSI), resp. MMR (mismatch repair) v nádorové tkáni. mutační stav onkogenů rodiny RAS (KRAS, NRAS) a BRAF, ke zvážení je testování HER-2. 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, aflibercептem, ramucirumabem, regorafenibem a trifluridin/tipiracil (Lonsurf) prediktivní parametr v praxi zaveden není. Pokud není dostupná nádorová tkáň k testování RAS, lze využít tekuté biopsie.

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

4.6.2 Zvláštní podskupiny kolorektálního karcinomu ve IV. klinickém stadiu

4.6.2.1 Nádory dMMR/MSI-high

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

4.6.2.2 Nádory s mutací V600E BRAF

Prognosticky nepříznivou podskupinou jsou nádory s prokázanou BRAF mutací, kde je u pacientů ve velmi dobrém klinickém stavu upřednostňována jako úvodní léčba triplet FOLFOXIRI plus antiVEGF terapie. 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.
U nádorů s mutací BRAF V600E a zároveň dMMR/MSI-high je preferováno dřívější podání imunoterapie.

4.6.2.3 Nádory s fúzním genem NTRK

Pacienti s nádory s fúzním genem NTRK genu jsou kandidáty terapie NTRK inhibitory *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.
Lokalizace primárního nádoru je jedním z parametrů, které je potřeba brát v úvahu při volbě cílené léčby. Retrospektivní analýza několika velkých randomizovaných klinických studií prokazuje, že lokalizace primárního nádoru v pravé nebo levé části tračníku má silný prognostický a prediktivní význam. Nádory v pravé části mají prognózu výrazně horší a vyžadují proto agresivní léčbu. Hranice mezi pravou a levou částí tračníku je v oblasti distální třetiny příčného tračníku. Úsek od lienální flexury po rektum (včetně) tvoří levou část. Podkladem rozdílů je pravděpodobně nerovnoměrné zastoupení různých molekulárních subtypů kolorektálního karcinomu v pravé a levé části tračníku. Účinnost inhibitorů EGFR v první linii terapie je v případě nádorů (wt-RAS) v pravé části tračníku u většiny pacientů malá a nemáme v současnosti parame-

tr, který by identifikoval pacienty, kteří prospěch z léčby inhibitory EGFR mají. Naopak v levé části je účinnost inhibitorů EGFR ve srovnání s pravostrannou lokalizací vyšší. Anti-EGFR léčbu lze použít u pravostranných nádorů, pokud je cílem dosažení regrese, typicky před následnou resekcí nebo ablací metastáz. V případě mutace BRAF V600E nemá lokalizace primárního tumoru prediktivní význam pro léčbu kombinací 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).

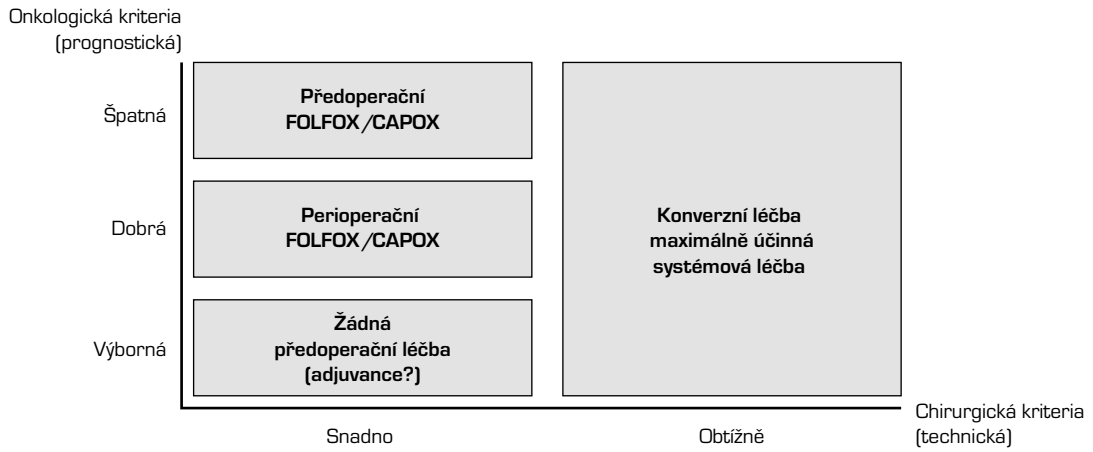
Přesné číselné pořadí dalších linii léčby nelze arbitrárně stanovit a volba léčebné sekvence musí vycházet z konceptu personalizovaného léčebného přístupu kontinuálně podávané léčby (continuum care). Je tak možný např. návrat k původnímu intenzivnímu režimu po progresi na udržovací chemoterapii nebo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

U vybraných pacientů Lze zvážit možnost rechallenge anti-EGFR na základě testování stavu RAS tekutou biopsií, tato indikace ale nemá stanovenu úhradu z prostředků zdravotního pojištění.

4.6.3 Komplexní léčba metastáz kolorektálního karcinomu

Optimální léčebný postup by měl být stanoven po projednání v multidisciplinárním týmu (MDT) se zápisem závěru v dokumentaci pacienta. U oligometastatického onemocnění a při metastázách pouze v játrech a/nebo v plicích je projednání v MDT nutné. O oligometastatické onemocnění se jedná, pokud jsou metastázy přítomny v jedné nebo dvou lokalizacích (orgánech) a pokud je počet metastáz maximálně 5 (výjimečně více). Cílem komplexní léčby metastáz je radikální 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.

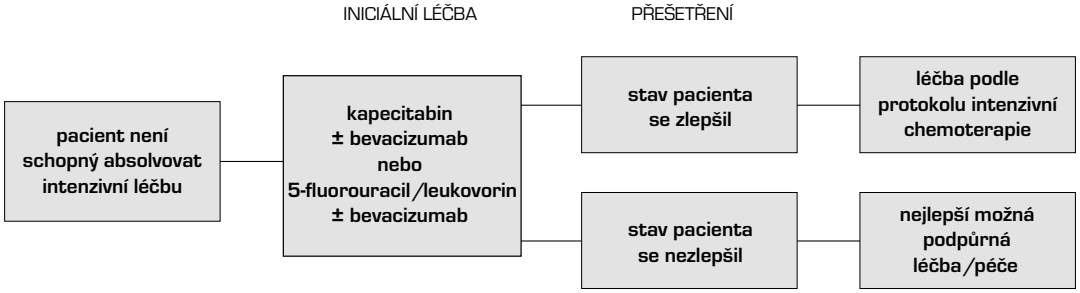
Neresekabilní metastázy
Agresivitu chemoterapie v kombinaci s cílenou léčbou volit podle léčebného záměru, zda je nebo není důležité dosažení cytoredukce.

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

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

PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

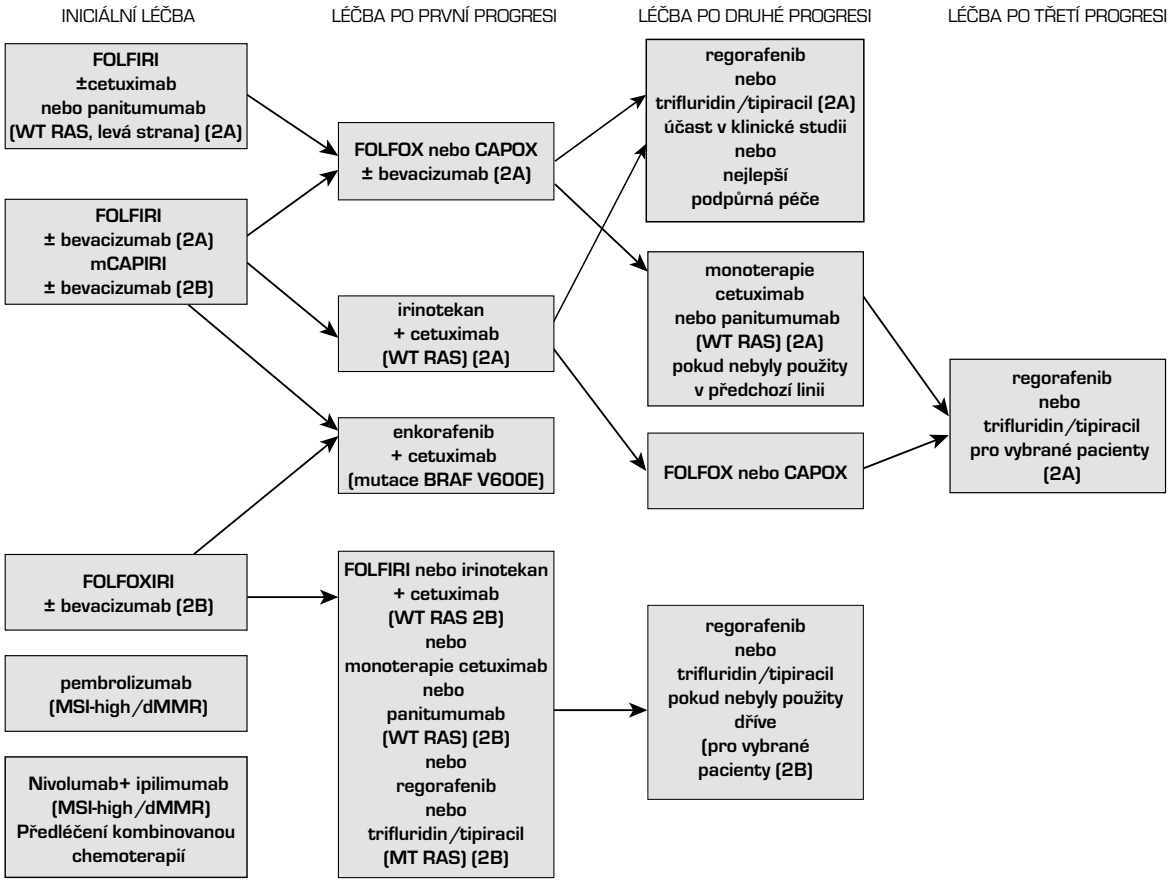
Pacient není schopen absolvovat intenzivní léčbu

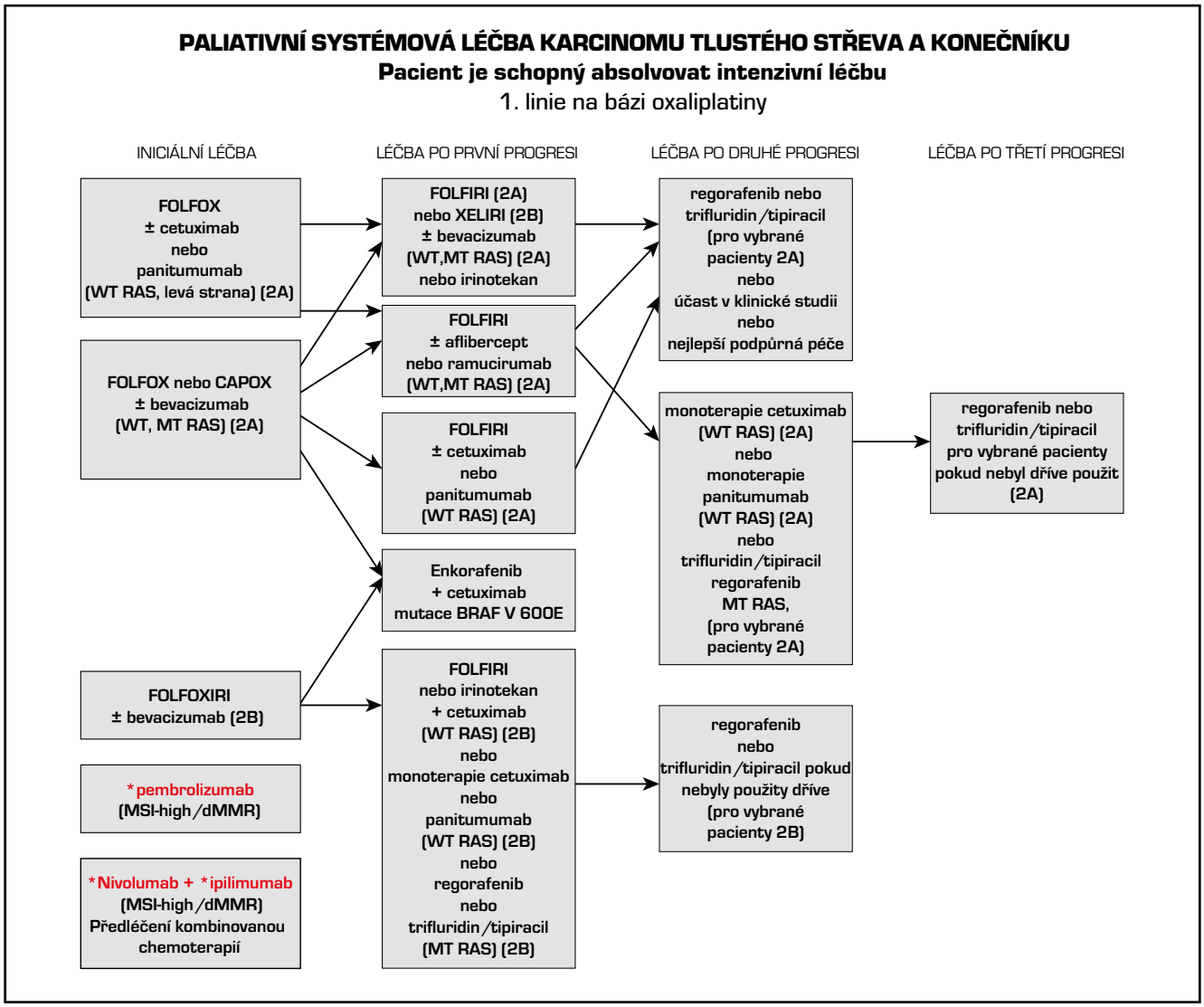


PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

Pacient je 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 nemá 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/MMR 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. Ke zvážení je testování HER-2.
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.

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

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)

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

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

Léčba dle klinického stadia

Nádory análního kanálu:

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

Nádory análního okraje:

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

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

Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/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				
Carboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 21 dnů
Paklitaxel	175mg/m²		1.	
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.				
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

Sledování pacientů v kompletní remisi:

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

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

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 stadiích. Pacienti s cirhózou a chronickou HBV i v precirhotických stadiích jsou proto indikováni k provádění surveillance HCC – ultrasonografickému vyšetření jater v pravidelném intervalu 6 měsíců. Za provádění surveillance rizikových pacientů odpovídá dispenzarizující specialista (nejčastěji hepatogastroenterolog). Při nálezu suspektního ložiska většinou následuje doplnění kontrastního CT břicha a/nebo MR jater s kontrastní látkou. V případě typického vzorce sycení a vymývání kontrastní látky v ložisku lze pouze u pacientů s cirhózou považovat diagnózu HCC za jistou. U nemocných bez cirhózy nelze tato neinvazivní radiologická kritéria uplatnit a ložisko by mělo být histologicky ověřeno cílenou biopsií. Alfa-fetoprotein (AFP) má spíše význam pro odhad biologického chování nádoru a sledování efektu léčby u pacientů, u kterých byl vstupně zvýšený. Pro surveillance není vhodný a nemá být rutinně používán.

Diagnostické metody:

Zobrazovací metody:

Ultrazvuk jater: Surveillance HCC u rizikových skupin pacientů.

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

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

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

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

Biopsie: 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:

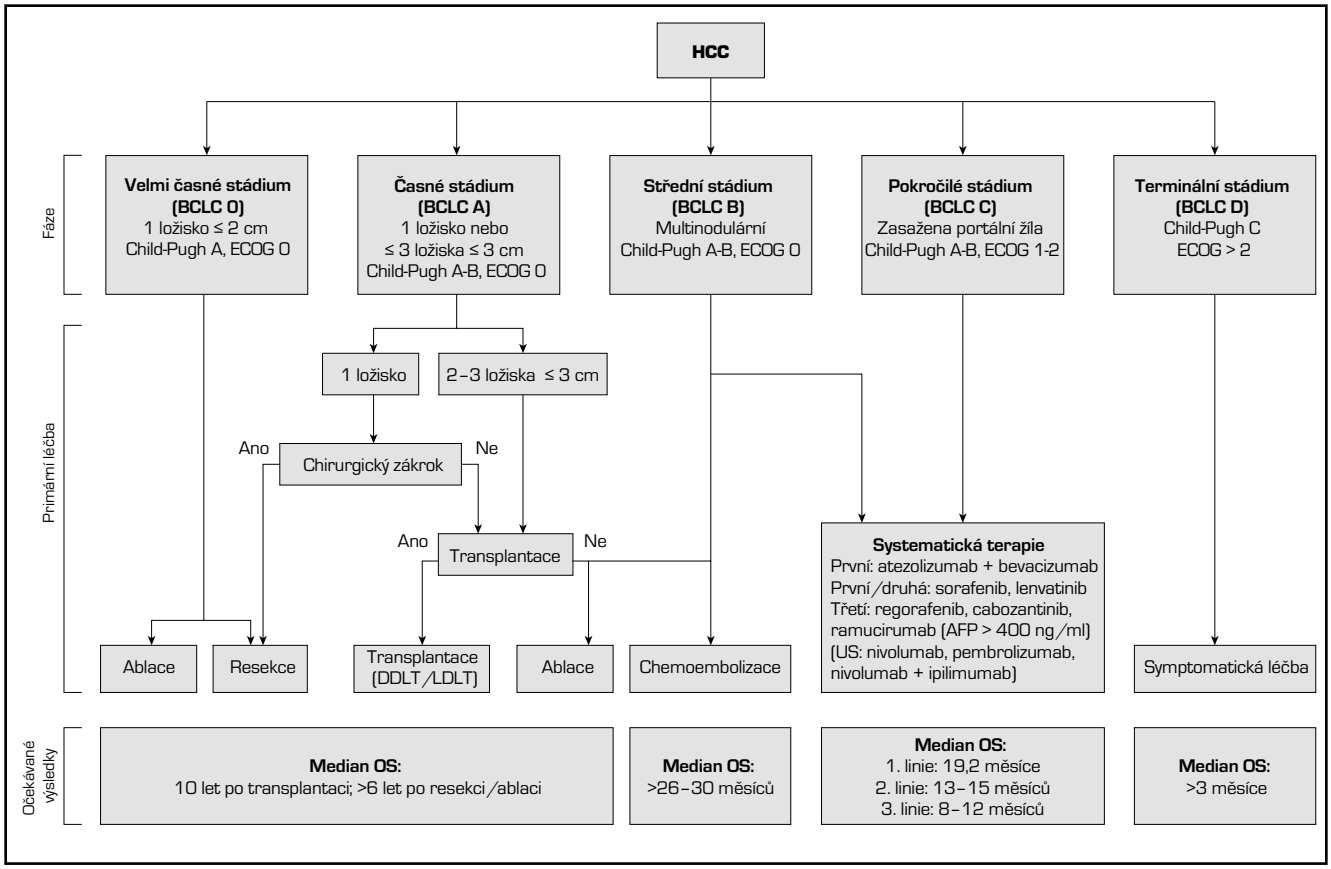
Při rozhodování o léčbě HCC je nutno zvažovat hledisko onkologické (rozsah a lokalizace postižení nádorem), funkční stav jaterního parenchymu (vyjádřeného třídou Child-Turcotte-Pugh klasifikace) a celkový stav pacienta (performance status). Všechny tyto parametry v sobě zahrnuje tzv. barcelonská klasifikace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

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

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

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

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



Možnosti radiologických onko-intervenčních metod jsou rozebrány v samostatné kapitole č. 37.
Kombinace atezolizumab/bevacizumab v první linii léčby stejně jako ramucirumab má stanovenou úhradu, zatímco o cabozantinib ve druhé linii léčby se o úhradu z prostředků zdravotního pojištění musí žádat.

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

Léčba

Chirurgická léčba

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

Resekce jater:

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

Transplantace jater:

Výhodou transplantace je zajištění maximální onkologické radikality a současného vyřešení chronického jaterního onemocnění. Nevýhodou je doživotní nutnost imunosuprese. Pro transplantaci jater při HCC v necirhotických játrech neplatí

BCLC staging. Tradičním nástrojem pro indikaci HCC k 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. 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 spolu- práce. 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

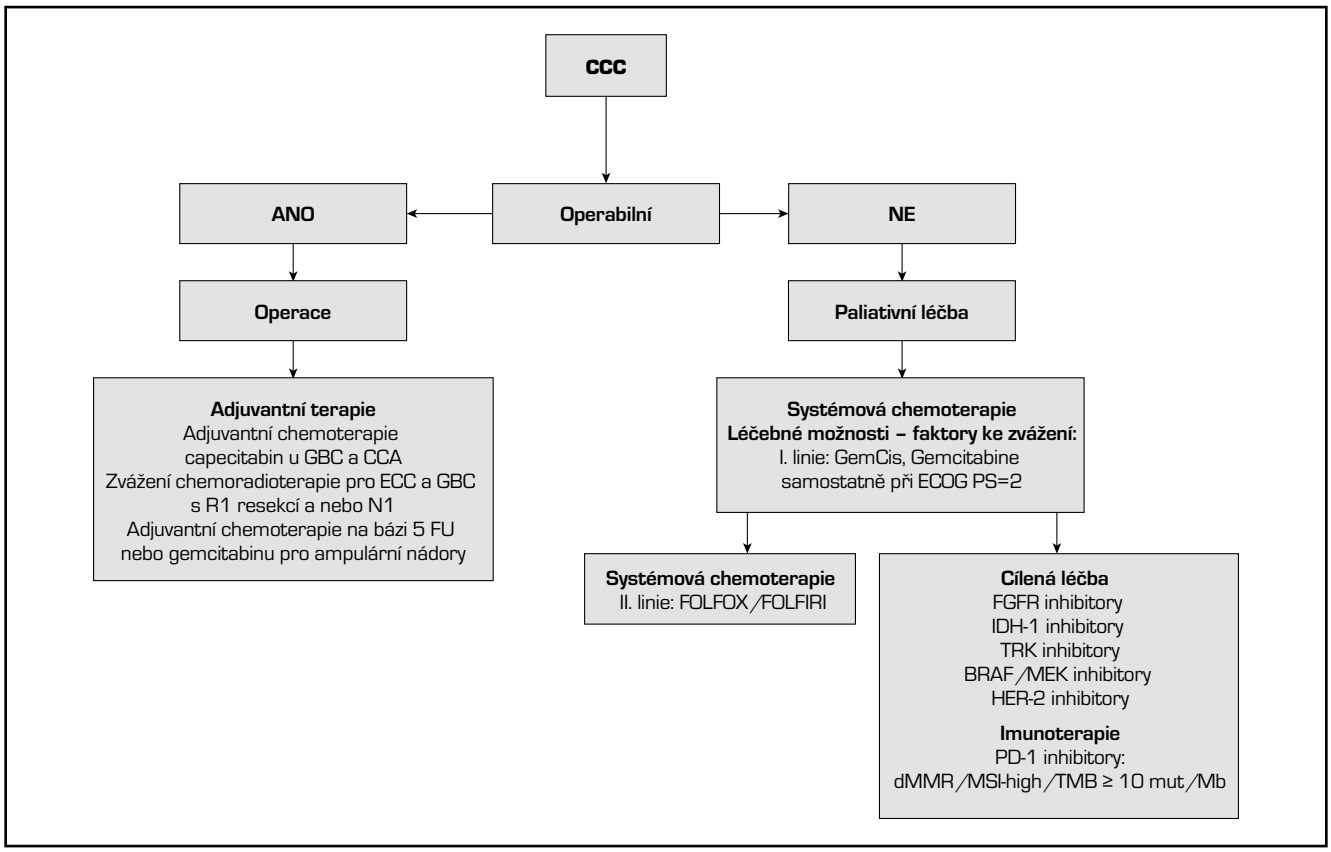
Nádory žlučníku jsou diagnostikovány často náhodně v resekátu po cholecystektomii, tj. po skončení operačního výkonu. U pacientů tohoto typu s nálezem pT1b a větším je indikována časná reoperace s doplněním lymfadenektomie, resekce jaterního lůžka se snahou o dosažení negativních resekčních okrajů. Před plánovaným resekčním výkonem u pacientů se známou diagnózou karcinomu žlučníku je doporučováno vyšetření jaterních funkcí, CT vyšetření břicha, CT vyšetření plic ke stanovení rozsahu onemocnění. Pro pacienty s ikterem či jako předoperační vyšetření u pacientů s operabilním nádorem žlučových cest je indikováno vyšetření MRCP k potvrzení operability. ERCP je metoda k získání vzorku tkáně k vyšetření či došetření stenoz nejasné etiologie, včetně řešení obstrukčního ikteru zavedením stentu. Diagnostické a terapeutické metody u nádorů žlučových cest byly v posledních letech rozšířeny o transpapilární cholangioskopii. Přímou endoskopickou vizualizací žlučových cest lze posoudit charakter stenozy, provést i cílenou biopsii suspektního nálezu apod. Předoperační stanovení markerů CEA a CA 19-9. U nádorů v rámci chirurgické léčby stagingová laparoskopie.

6.3. Léčba nádorů žlučníku a žlučových cest.

Jedinou potenciálně kurativní metodou léčby je léčba chirurgická. Benefit adjuvantní léčby byl prokázán hlavně u pacientů s R1 resekčním výkonem či pozitivními uzlinami (N+). Relativně novým přístupem je indikace nemocných s hilovým cholangiocelulárním karcinomem (též Klatskinův nádor) k transplantační léčbě. U vysoce selektovaných pacientů s tímto 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 Schéma léčby CCC



6.3.2 Stadium I

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

6.3.3 Stadium II

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

6.3.4 Stadium III

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

6.3.5 Stadium IV

U stadia IV je u pacientů v dobrém celkovém stavu indikovaná paliativní chemoterapie 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. Nově durvalumab v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou je nejefektivnější léčbou v první linii u dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem žlučových cest. 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.

6.3.6. 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.

6.3.7. Sledování

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

Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/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. *Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A et al. Hepatocellular carcinoma. Nature Reviews 2021.*
2. *Vogel A, Cervantes A, Chau I et al. ESMO Guidliness Committee. Updated treatment recommendation fo hepatocelular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidlines.*
3. *Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. Nature. 2021 Apr;592(7854):450-456.*
4. *Reig, M, Forner A., Rimola L, et al. (2022). "BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update." J Hepatol 76(3): 681-693.*
5. *Javle M, Bekaii-Saab T, Jain A, Wang Y, et al. Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management. Cancer. 2016 Dec 15;122(24):3838-3847.*
6. *Subbiah V, Lassen U, Élez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. Lancet Oncol. 2020 Sep;21(9):1234-1243.*
7. *Marin 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.*
8. *Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Nov 10:S0923-7534(22)04699-3.*
9. *Oh D.Y., He A.R., Qin S., et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1. J. Clin. Oncol. 2022, 40, 378.*

7. ZHOUBNÝ NOVOTVAR SLINIVKY BŘIŠNÍ (C25)

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

Primární resekce je indikována u pacientů s iniciálně resekabilním onemocněním (cca 10–15 % všech PDAC), přičemž definice resekability není zcela jednotná a vychází především ze vztahu nádoru k anatomicky blízkým cévním strukturám (vena portae a vena mesenterica superior, truncus coeliacus, arteria mesenterica superior a arteria hepatica communis). Mezi základní typy radikálních operačních výkonů patří u nádorů hlavy pankreatu hemipankreatoduodenektomie (HPDE nebo PDE) podle Whipplea, u nádorů těla a kaudy pankreatu tzv. radikální antegrádní modulární pankreatosplenektomie (RAMPS) a u pokročilejších nádorů pak totální pankreatektomie s lymfadenektomií a splenektomií (po které dochází ke kompletní endokrinní i exokrinní insuficienci pankreatu s rozvojem obtížně zvladatelného diabetu mellitu). RAMPS i totální pankreatektomie zahrnují splenektomii s nutností následné vakcinace proti obvyklým patogenům.

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

7.1 Resekabilní a hraničně resekabilní karcinom pankreatu

Stadium 0, IA, IB, IIA, IIB

- Po radikální operaci je doporučena adjuvantní chemoterapie po dobu 6 měsíců. U pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-1) je režimem první volby mFOLFIRINOX (dle výsledků studie PRODIGE 24/CCTG PA.6), který oproti gemcitabinu prokázal výrazné prodloužení mediánu celkového přežití (medián OS 54,4 vs 34,8 měsíců) a přežití bez známek onemocnění (medián DFS 21,6 vs 12,8 měsíců). U pacientů v horším celkovém stavu zůstává standardem gemcitabin v monoterapii, případně režim 5-fluorouracil (5-FU) + leukovorin (preferována je kontinuální aplikace 5-FU). Další možností adjuvantní léčby je kombinace gemcitabin plus kapecitabin.
- 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. Pooperační chemoradioterapii je možné indikovat u R1 resekcí.
- U hraničně resekabilních pacientů je doporučeno 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.
- Ke zvážení je podání chemoradioterapie případně stereotaktické radioterapie u vybraných pacientů bez progrese po minimálně 3měsíční léčbě iniciální chemoterapií.

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.

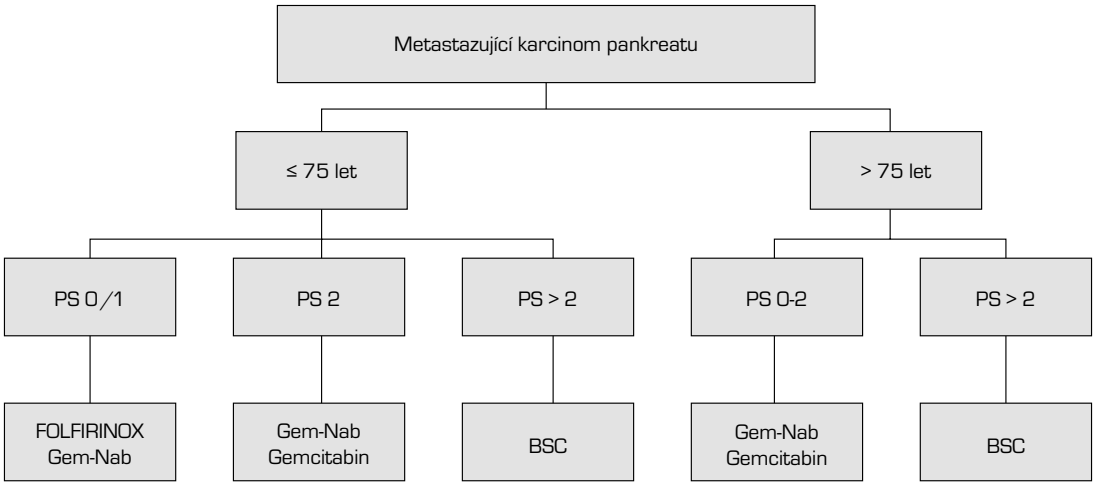
- Je doloženo prodloužení mediánu OS a QOL u nemocných PS 0-2.
- FOLFIRINOX je terapií volby u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-1) a bez limitujících komorbidit (1). V klinické studii režim FOLFIRINOX signifikantně prodlužuje přežití pacientů oproti gemcitabinu v monoterapii. Medián OS: 11,1 vs 6,8 měs. HR: 0,57 (95% CI: 0,45-0,73; P <0,001. Do klinické studie byli zařazováni pacienti do věkové hranice 75 let.
- Gemcitabin + nab-paclitaxel (paclitaxel vázaný na albumin) je terapií volby u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0–2, KPS ≥ 70 %). Kombinace signifikantně prodlužuje přežití oproti gemcitabinu v monoterapii a je terapií volby u pacientů v dobrém celkovém stavu (1). Medián OS: 8,5 vs 6,7 měs. HR: 0,72 (95% CI: 0,62-0,78; P < 0,001. Do klinické studie byli zařazováni pacienti bez věkového omezení.
- Gemcitabin v monoterapii se doporučuje u pacientů v horším celkovém stavu a/nebo s limitujícími komorbiditami (1). Ke zvážení je tzv. fixed-dose-rate (FDR) podání gemcitabinu rychlostí 10mg/m^2/min. (např. dávka 1000mg/m^2 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).
- Nali-IRI (pegylovaný lipozomální irinotekan – přípravek ONIVYDE) v kombinaci s 5-FU a leukovorinem prokázal benefit v přežití oproti chemoterapii 5-FU/leukovorin samotné a je indikován ve druhé linii léčby při progresi po terapii založené na gemcitabinu.
- 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.

Poznámky:

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

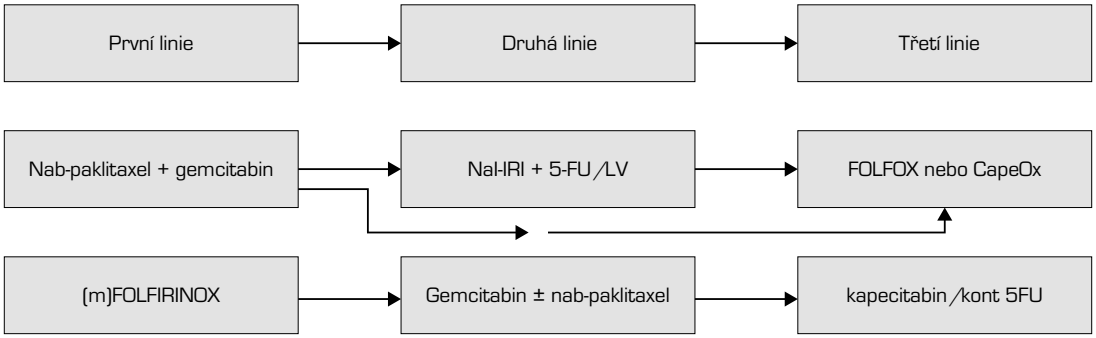
- při detekci MSI-H zvážit léčbu inhibitory PD-1,
- při detekci mutací BRCA1/2 (případně dalších DDR genů – např. PALB2) zahájit léčbu chemoterapií na bázi platiny a následně zvážit udržovací terapii PARP inhibitory (olaparibem),
- při detekci NTRK fůze zvážit léčbu NTRK inhibitory (entrectinib / larotrectinib).

Algoritmus léčby metastazujícího onemocnění v první linii



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

Algoritmus léčby metastazujícího onemocnění v dalších liniích:



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

- Hodnocení efektu léčby za 2–3 měsíce od inicializace systémové léčby.
- Kontrastní multifázová MDCT je 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				
nab-paklitaxel	125	30 min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny
gemcitabin	1000	30 (100) min. infuze	1., 8., 15.	
FU/FA kontinuální				
leukovorin	400	i. v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny
mFOLFOX 6				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny

	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. *Isaji S, Mizuno S, Windsor AJ et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. Pancreatology 2018 Jan;18(1):2-11*
2. *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)*
3. *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.*
4. *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.*
5. *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.*
6. *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.*
7. *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.*
8. *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.*
9. *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.*
10. *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*
11. *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*
12. *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.*
13. *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*
14. *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

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

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

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

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

Operabilní: Ve stadiu IIa je podobně jako ve stadiu I indikována anatomické resekce, nejčastěji lobektomie se systematickou mediastinální lymfadenektomií nebo mediastinální lymfadenektomií. V případě nutnosti resekce většího rozsahu je preferován parenchym šetřící výkon (sleeve lobektomie) před pneumonektomií. I v tomto případě je možné preferovat miniinvazivní přístupy. Stadium IIb T3N0M0 může zahrnovat resekci hrudní stěny s její náhradou (včetně Pancoastova tumoru v hrotu), perikardu, ale může zahrnovat i VATS či RATS lobektomii v případě malého satelitního tumoru ve stejném laloku, jako je primární nádor.
V případě R1 nebo R2 resekce je indikována reresekce, pokud je kontraindikace reresekce, pak je indikována v případě IIA radioterapie, v případě IIB chemoradioterapie (ev. sekvenční chemo-radioterapie).
Standardem je adjuvantní léčba chemoterapií, imunoterapií nebo cílená léčba osimertinibem. Ve výjimečných případech může být indikována neoadjuvantní chemoterapie.
EGFR mut NSCLC: Osimertinib je indikován po úplné resekci nádoru s průkazem delece exonu 19 EGFR nebo substituční mutace exonu 21 (L858R).
Imunoterapie v adjuvantní léčbě: Atezolizumab je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů po úplné resekci a chemoterapii na bázi platiny, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na ≥ 50 % nádorových buněk (TC) a kteří nemají NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK.

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

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

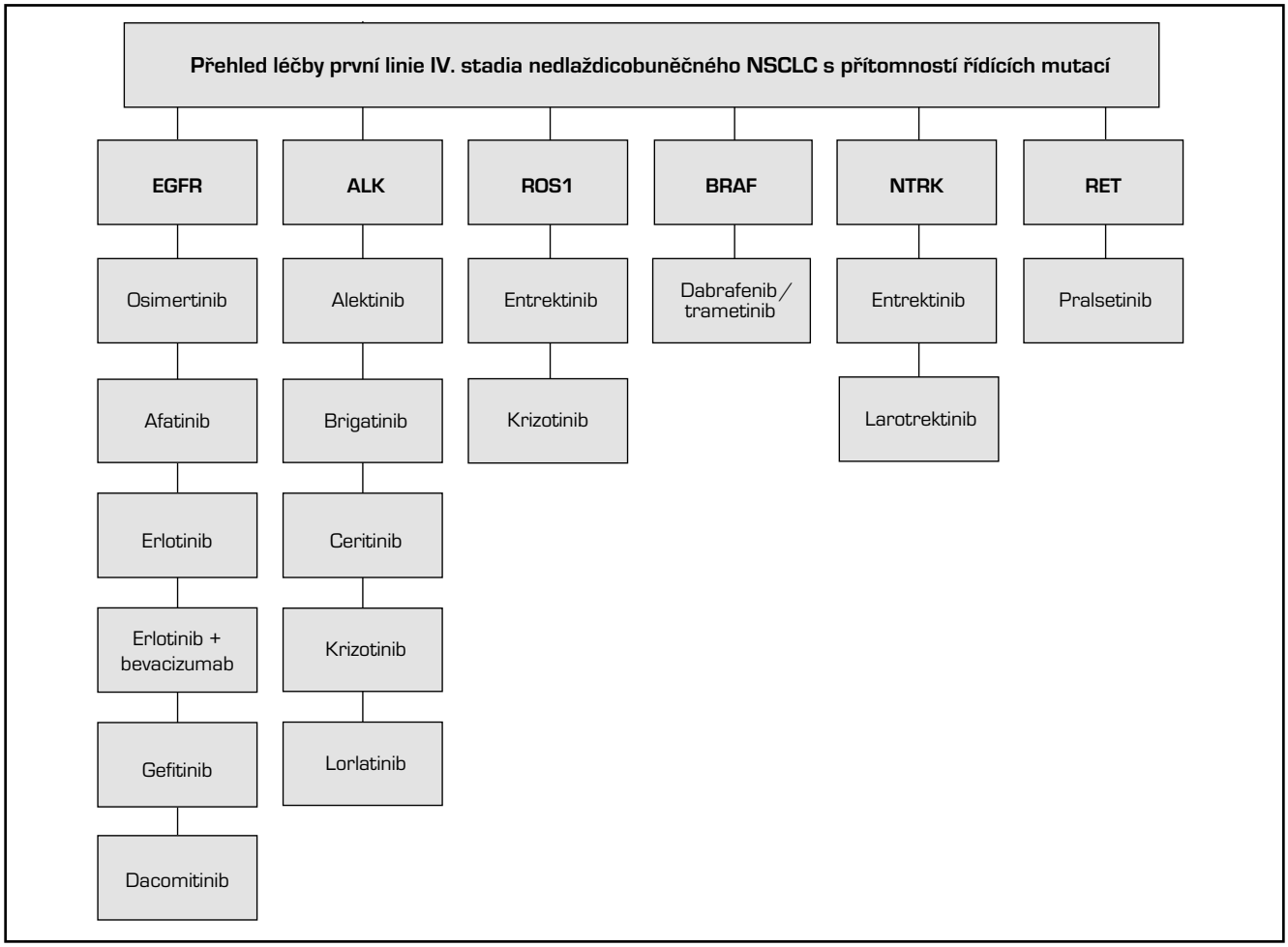
Ve stadiu T1-3 N2, eventuálně ve stadiu T3N1 není-li multimodální postižení mediastinálních uzlin, je opět dle individuálního posouzení komisí možná chirurgická léčba v podobě anatomické resekce, nejčastěji lobektomie se systematickou mediastinální lymfadenektomií. V případě nutnosti většího rozsahu resekce je preferován parenchym šetřící výkon (sleeve lobektomie, případně „double sleeve", tj. resekce bronchu i plicní tepny) před pneumonektomií, která je ovšem u lokálně pokročilého nádoru někdy nezbytná. Ve většině případů je přístup torakotomický, v expertních rukách lze ale i velmi komplexní výkony provést miniinvazivně (VATS či RATS). Operabilní stadium T4N0-1 patří do rukou velmi zkušeného týmu hrudních chirurgů s kompletním zázemím (ECMO, trysková ventilace, špičková intenzivní péče). Jedná se v takovém případě o plicní resekce kombinované s resekcemi velkých cév s jejich náhradou, srdeční síně, resekce průdušnice, kariny (sleeve pneumonektomie), obratlových těl atd. Pacienti ve stadiu IIIb nejsou indikováni k chirurgické léčbě.
Adjuvantní chemoterapie 4 cykly kombinace založené na cisplatině nebo karboplatině vždy (podle klinického stavu), adjuvantní imunoterapie podle PD-L1 exprese, adjuvantní osimertinib u nemocných s EGFR mutací, nebo:
Předoperační (neoadjuvantní) chemoterapie 3–4 cykly kombinace založené na cisplatině nebo karboplatině nebo:
Předoperační konkomitantní chemoradioterapie – zejména u nádorů horního sulku (Pancoast) nebo při T3N2 s víceetážovým „bulky" postižením mediastina histologicky verifikovaným. Aplikuje se dávka 40–50 Gy/20–25 frakcí.
Pooperační radioterapie je indikována v případě R1(R2) resekce. Dle radikality operace se aplikují dávky 50–66 Gy/25–33 frakcí.
Při postižení mediastinálních uzlin (N2+) není pooperační radioterapie mediastina paušálně indikována na podkladě negativního výsledku studií (79, 80), kde nebylo prokázáno prodloužení celkového přežití ani doby do progrese. Adjuvantní radioterapie může být individuálně zvažována při rizikových faktorech u N2+ jako jsou extrakapsulární extenze, víceetážové postižení, neadekvátní mediastinální lymfadenektomie nebo kontraindikace nebo intolerance adjuvantní systémové terapie.
EGFR mut NSCLC: Osimertinib je indikován po úplné resekci nádoru s průkazem delece exonu 19 EGFR nebo substituční mutace exonu 21 (L858R).
Imunoterapie v adjuvantní léčbě: Atezolizumab je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů po úplné resekci a chemoterapii na bázi platiny, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na ≥ 50 % nádorových buněk (TC) a kteří nemají NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK.

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 konkomitantní radioterapie se standardně aplikuje v dávce 60–66 Gy/30–33 frakcí. Konkomitance by měla být zahájena ideálně s 1–2 cyklem CHT. 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.
V případě samostatné (paliativní) nebo sekvenční radioterapie lze zvážit akcelerované režimy (např. 18–20×2,75 Gy, 20–22×2,5 Gy).
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.

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

8.1.4.1 Léčba pacientů s průkazem řídících mutací



8.1.4.1.1 Léčba pacientů s prokázanou aktivační mutací EGFR

<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, anebo k převedení na udržovací léčbu pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR a stabilizací nemoci po standardní chemoterapii první linie*.
- Erlotinib v kombinaci s bevacizumabem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nedlaždicovým nemalobuněčným plicním karcinomem s aktivující mutací receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR).
- Gefitinib v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR.
- Dacomitinib* je v monoterapii indikován k léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazují-

cím nemalobuněčným maligním karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR).

**** K 1. 3. 2023 nebylo v České republice 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)*

• **Inzerce exon 20:**

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

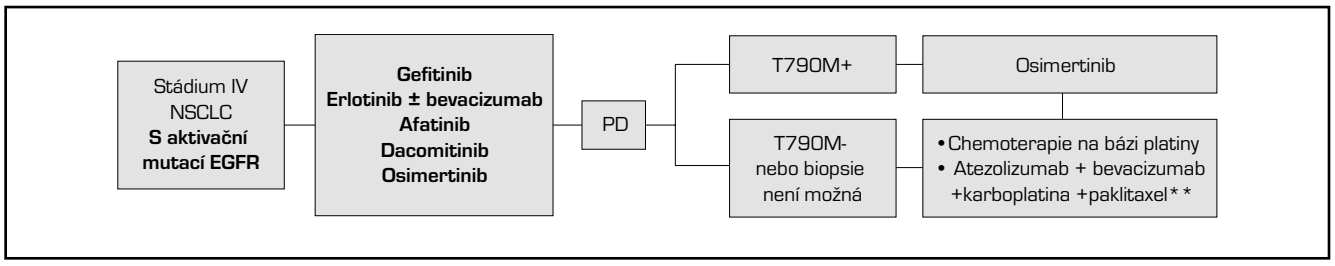
• **Po selhání cílené léčby:**

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

Pembrolizumab* v monoterapii je indikován u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % a pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK, kteří musí být předtím léčení cílenou terapii.

****K 1.3 2023 nebyla v ČR pro amivantamab po selhání systémové léčby stanovena úhrada.***

****K 1.3 2023 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. 2023 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 a v současné době hrazen v režimu VILP k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na anaplastickou lymfomovou kinázu (ALK), u nichž došlo k progresi onemocnění po léčbě alektinibem nebo ceritinibem jako první léčbě inhibitorem tyrozinkináz (TKI) ALK.

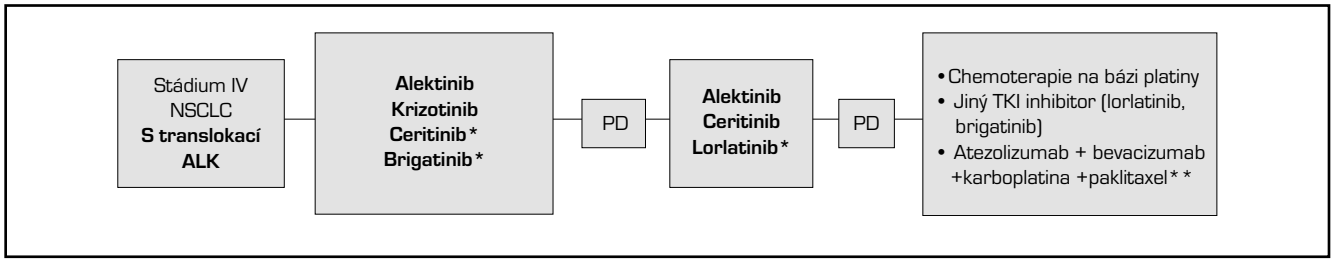
1. linie ALK + NSCLC	2. linie ALK + NSCLC	3. linie ALK + NSCLC
Alektinib	Lorlatinib	
Brigatinib		
Ceritinib*	Lorlatinib	
Krizotinib	Alektinib	Lorlatinib
Krizotinib	Ceritinib	Lorlatinib
Krizotinib	Brigatinib	Lorlatinib
Lorlatinib*		

• **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.

Volba preparátu ve 2. a vyšší linii dle předchozí léčby



K 1. 3. 2023 nebyla v ČR pro ceritinib a lorlatinib v první linii léčby ALK pozitivních nádorů stanovena úhrada.

K 1. 3. 2023 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. 2023 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. 2023 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. 2023 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. 2023 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 alespoň jedné předchozí linii systémové léčby.

K 1. 3. 2023 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.
- Kapmatinib* je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s prokázanou mutací METex14 po předchozí léčbě imunoterapií a/nebo chemoterapií založené na platině.

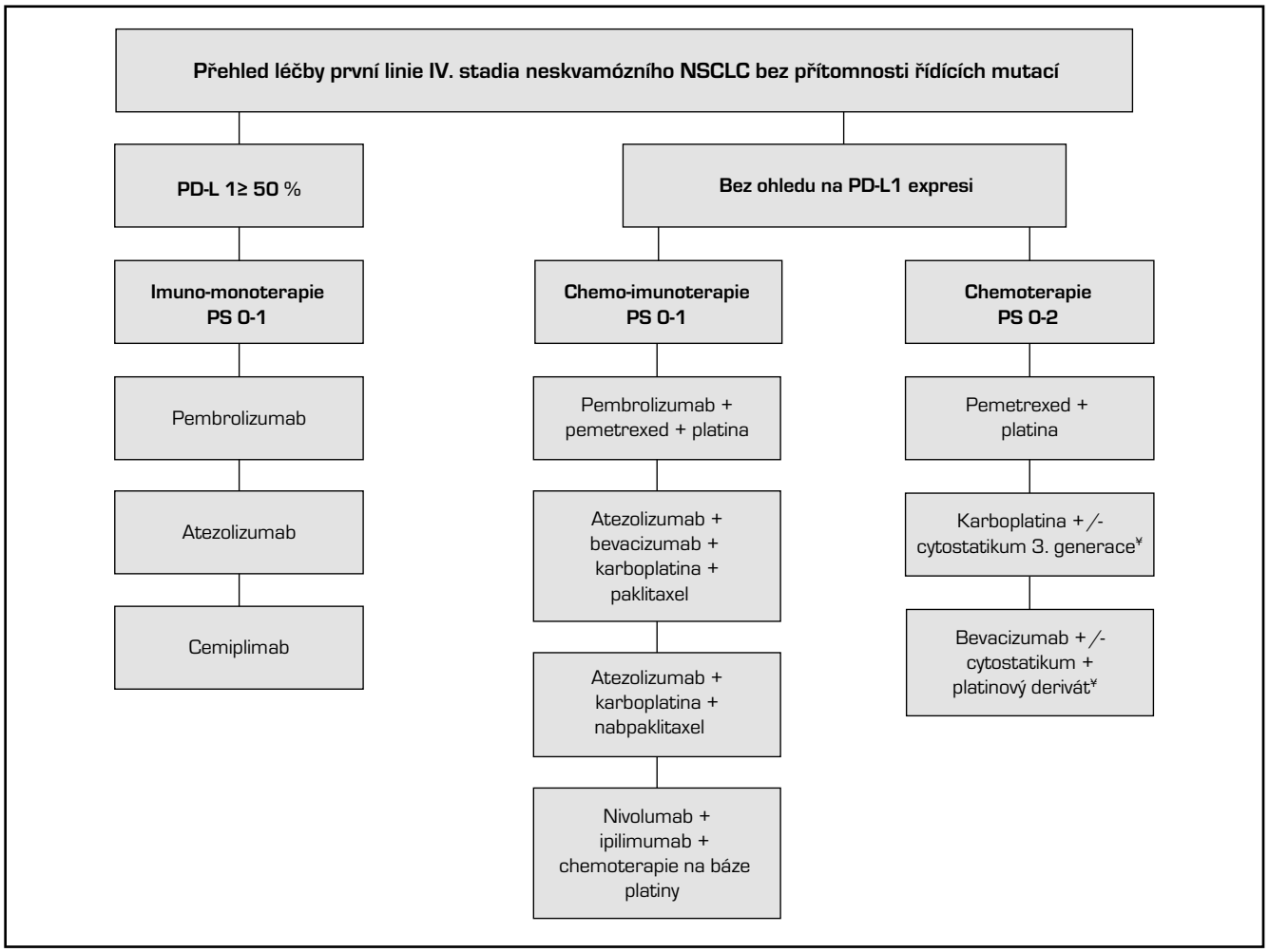
K 1. 3. 2023 nebyla v ČR pro léčbu tepotinibem a kapmatinibem stanovena uhrada.

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.

Imunochemoterapie bez ohledu na expresi PD-L1:

- Atezolizumab* v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC. U pacientů s aktivačními mutacemi EGFR nebo ALK pozitivním NSCLC je v této kombinaci indikován až po selhání vhodných možností cílené léčby.
- Atezolizumab* v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivačních mutací EGFR nebo bez přestavby ALK.
- Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou je indikován v první linii k léčbě metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK.
- Nivolumab** je indikován v kombinaci s ipilimumabem a dvěma cykly chemoterapie na bázi platiny k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic v první linii u dospělých s nádory bez senzitizující mutace EGFR nebo translokace ALK.
- Durvalumab v kombinaci s tremelimumabem*** a chemoterapií na bázi platiny je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastatickým NSCLC bez senzibilizujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK.

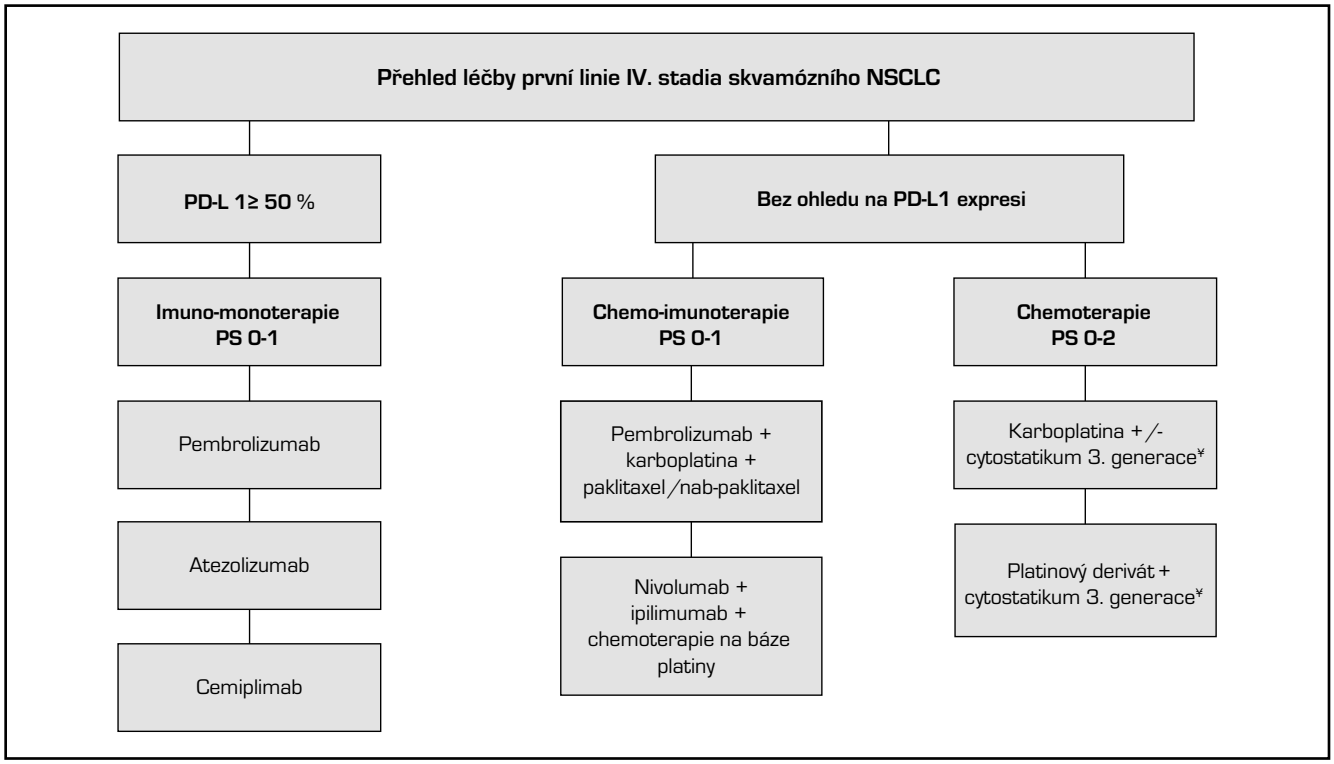
K 1. 3. 2023 v České republice nebylo o úhradě cemiplimabu v monoterapii nebo atezolizumabu v kombinaci s chemoterapií +/- bevacizumab v první linii rozhodnuto.

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

***** K 1. 3. 2023 v České republice nebylo o úhradě léčby durvalumabem s tremelimumabem rozhodnuto.***

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

Imunomonoterapie u PD-L1 exprese ≥50%:

- Pembrolizumab je v monoterapii indikován v první linii k léčbě metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score - TPS) ≥50 %, a u nichž 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.
- Durvalumab v kombinaci s tremelimumabem*** a chemoterapií na bázi platiny je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastatickým NSCLC bez senzibilizujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK.

K 1. 3. 2023 v České republice nebylo o úhradě cemiplimabu v monoterapii v první linii rozhodnuto.

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

***** K 1. 3. 2023 v České republice nebylo o úhradě léčby durvalumabem s tremelimumabem rozhodnuto.***

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. 2023 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.
Chirurgie: Za předpokladu vyloučení vzdálených metastáz (MR mozku, PET/CT) a vyloučení N+ uzlin extenzivním stagingovým bioptickým vyšetřením (EBUS, EUS ev. videomediastinoskopie) jsou k chirurgické resekci tj. lobektomii se systematickou lymfadenektomií indikováni vybraní pacienti ve stadiu I–IIA (T1–2,N0,M0). Následuje adjuvantní chemoterapie, při patologickém N1, N2 nálezu v kombinaci s radioterapií.

8.2.2 Použitá cytostatika a délka léčby

Léky s prokázanou účinností u malobuněčného karcinomu plic. Počet cyklů je zpravidla 4–6. Příklady doporučených kombinací:
• karboplatina + etopozid + atezolizumab s následnou monoterapií atezolizumabem*
• karboplatina/cisplatina + etopozid + durvalumab s následnou monoterapií durvalumabem**
• cisplatina + etopozid
• karboplatina + etopozid
• cisplatina + irinotekan
K 1. 3. 2023 nebyla v ČR pro kombinaci atezolizumabu s etopozidem a karboplatinou stanovena úhrada.
****** Kombinace durvalumab s etopozidem a platinou je hrazen v režimu VILP.***

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

Pečlivě selektovaní pacienti s maligním mesoteliomem pleury mohou být léčeni chirurgickou terapií se snahou o kompletní odstranění nádorové tkáně (jen jako součást multimodalitní terapie ve špičkových centrech). Operace není doporučována v případě TNM stadia IV, N2 nemoci, u nádorů se sarkomatoidní histologií (či predominantně sarkomatoidní). Operace spočívá buď v extrapleurální pneumonektomii (EPP) nebo peurektomii/dekortikaci (P/D). EPP spočívá v pneumonektomii současně s kompletní resekcí pleury, perikardu a příslušnou polovinou bránice doplněnou systematickou mediastinální lymfadenektomií. P/D znamená kompletní resekci viscerální i parietální pleury, v případě extenzivnějšího

výkonu (EP/D) ještě i s resekcí perikardu a poloviny bránice. Je preferována spíše P/D či EP/D, ale efektivita chirurgických metod je nejasná, slibně se jeví kombinace P/D s hypertermickou intraoperační chemoterapií (HITHOC).
Standardní kombinace pro 1. linii je cisplatina + pemetrexed.
Nivolumab* je indikován v kombinaci s ipilimumabem k léčbě neresekovatelného maligního mezoteliomu pleury u nepředléčených dospělých pacientů.
Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem je hrazen v režimu VILP.

8.4 Thymom, thymický karcinom

U časných stadií thyomomu s nebo bez myastenie je na prvním místě vždy zvažován resekční výkon, doporučována je totální thymektomie (s preferencí miniinvazivních technik – VATS či RATS). V případě pokročilých resekabilních stadií je nezbytný sternotomický přístup. V případě primárně inoperabilního resp. potenciálně hraničně operabilního thymomu či thymického karcinomu (Masaoka-Koga III-IV) je indikována neoadjuvantní chemoterapie s následnou snahou o kompletní resekci, v indikovaných případech včetně resekce velkých cév. Adjuvantní radioterapie je zvažována od II. stádia (transkapsulární invaze).
V případě R1 resekce je indikována pooperační radioterapie, ev. v kombinaci s chemoterapií u thymického karcinomu.
V případě R2 resekce je indikována definitivní chemo-radioterapie.
V případě lokálně pokročilých 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, imunoterapie a cílená léčba

Přípravek	dávka (mg/m²) nebo AUC	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu
NSCLC – neoadjuvantní				
karboplatina/paklitaxel				
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	3 týdny
paklitaxel	200	i.v.	1.	
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
Atezolizumab				
Atezolizumab	840 mg	i.v.	1	2 týdny
	1200 mg			3 týdny
	1680 mg			4 týdny
Osimertinib				
Osimertinib	80 mg	p.o.		1× denně

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	840 mg	i.v. C1 60, dále 30 min	1	2 týdny	do progrese
	1200 mg			3 týdny	
	1680 mg			4 týdny	
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	840 mg	i.v. C1 60, dále 30 min	1	2 týdny	do progrese
	1200 mg			3 týdny	
	1680 mg			4 týdny	
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/m^2)	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	10 mg/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
Amivantamab	1050 mg < 80kg	i.v.	1× týdně týden 1–4 každé 2 týdny od 5. týdne
	1400 mg ≥ 80kg	i.v.	1× týdně týden 1-4 každé 2 týdny od 5. týdne
Erlotinib	150 mg	p.o.	1× denně
Erlotinib/bevacizumab			
erlotinib	150 mg	p.o.	1× denně
bevacizumab	7,5mg/kg	i.v. 90→60→30min	cyklus 2 týdny
Erlotinib/ramucirumab			
erlotinib	150 mg	p.o.	1× denně
ramucirumab	10 mg/kg	i.v. 60 min	cyklus 2 týdny
Gefitinib	250 mg	p.o.	1× denně
Osimertinib	80 mg	p.o.	1× denně
Dacomitinib	45 mg	p.o.	1× denně
Alectinib	600 mg	p.o.	2× denně s jídlem
Brigatinib	90 mg 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
Pralsetinib	400 mg	p.o.	1× denně nalačno
Selpercatinib	120 mg < 50 kg	p.o.	2× denně
	160 mg ≥ 50kg	p.o.	2× denně
Tepotinib	450 mg	p.o.	1× denně
Capmatinib	400 mg	p.o.	2× denně s/bez jídla

Tab. 8. 6. 6 Malobuněčný karcinom

Přípravek	dávka (mg/m²)	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu a doba podávání
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)				**do progrese**
atezolizumab	840 mg	i.v. C1 60, dále 30 min	1	2 týdny
	1200 mg			3 týdny
	1680 mg			4 týdny
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 à 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 à 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	
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	100 mg/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, à 12–18 měsíců, byl-li v době stanovení diagnózy plicní nádor již diseminovaný. I přes výše uvedené údaje je vhodné sledování nemocných s karcinomem plic po ukončení léčby.

Sledování nemocných s karcinomem plic po ukončení onkologické léčby (dispenzarizace) se týká všech nemocných s karcinomem plic. Patří do rukou pneumologa, který se onkologické problematice věnuje dlouhodobě nebo do rukou klinického onkologa, který má nastavenou spolupráci s pneumologem. V průběhu sledování je potřebná spolupráce s praktickým lékařem, a pokud nebyl nemocný léčen v komplexním onkologickém centru i s klinickým onkologem a pneumologem. Sledování nemocných po ukončené léčbě má za cíl časně odhalit progresi v období, kdy je rozsah nádoru a stav výkonnosti takový, že je možná další léčba. Z publikovaných studií vyplývá, že k zachycení recidivy dochází většinou při klinickém vyšetření. Prodloužení života nebylo při pravidelném sledování prokázáno, ale včasné zahájení léčby při progresi vede k zamezení nebo zpomalení příznaků, které karcinom plic vyvolává. Včasné zachycení 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, Hornychova H a kol. Nadory plic. Doporučeny postup pro biopticke vyšetřeni. 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, Zemanova 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 Francais de Pneumo-Cancerologie 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. *Strom HH, Bremnes RM, Sundstrom 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 Third-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 Patients 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., Grohe, 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, Crino 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, Rodriguez-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, Rodriguez-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. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 Jan;23(1):104-114. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00606-9. Epub 2021 Dec 15. Erratum in: Lancet Oncol. 2022 Jul;23(7):e319. PMID: 34919827.
80. Lei T, Li J, Zhong H, et al. Postoperative Radiotherapy for Patients With Resectable Stage III-N2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2021 Jul 15;11:680615. doi: 10.3389/fonc.2021.680615. PMID: 34336667; PMCID: PMC8320322.
81. NCCN Gudelines version 1.2023 - Non-Small Cell Lung Cancer: www.nccn.org
82. NCCN Gudelines version 3.2023 - Small Cell Lung Cancer: www.nccn.org
83. NCCN Gudelines version 1.2023 - Malignant Pleural Mesothelioma: www.nccn.org
84. NCCN Guidelines version 1.2023 - Thymomas and Thymic Carcinomas: www.nccn.org
85. Singh A, Jaklitsch MT. Lymph node sampling-what are the numbers? J Surg Oncol. 2023 Feb;127(2):308-318.
86. Tosi D, Nosotti M, Bonitta G et al. Anatomical segmentectomy versus pulmonary lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer: patients selection and outcomes from the European Society of Thoracic Surgeons database analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2021 Apr 19;32(4):546-551.
87. Bousema JE, Heineman DJ, Dijkgraaf MGW et al. Adherence to the mediastinal staging guideline and unforeseen N2 disease in patients with resectable non-small cell lung cancer: Nationwide results from the Dutch Lung Cancer Audit - Surgery. Lung Cancer. 2020 Apr;142:51-58.
88. Brunelli A, Rocco G, Szanto Z et al. Morbidity and mortality of lobectomy or pneumonectomy after neoadjuvant treatment: an analysis from the ESTS database. Eur J Cardiothorac Surg. 2020 Apr 1;57(4):740-746.
89. Gelzinis TA. The 2019 ERS/ESTS/EACTS/ESTRO Guidelines on the Management of Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2021 Feb;35(2):378-388.
90. Zhou N, Yang L, Zhang B et al. Lobectomy versus sublobar resection for stage I (T1-T2aN0M0) small cell lung cancer: A SEER population-based propensity score matching analysis. Cancer Med. 2022 Dec 25.
91. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T el al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J. 2020 Jun 11;55(6):1900953.
92. Bongiolatti S, Mazzoni F, Salimbene O et al. Induction Chemotherapy Followed by Pleurectomy Decortication and Hyperthermic Intraoperative Chemotherapy (HITHOC) for Early-Stage Epitheliod Malignant Pleural Mesothelioma-A Prospective Report. J Clin Med. 2021 Nov 26;10(23):5542.

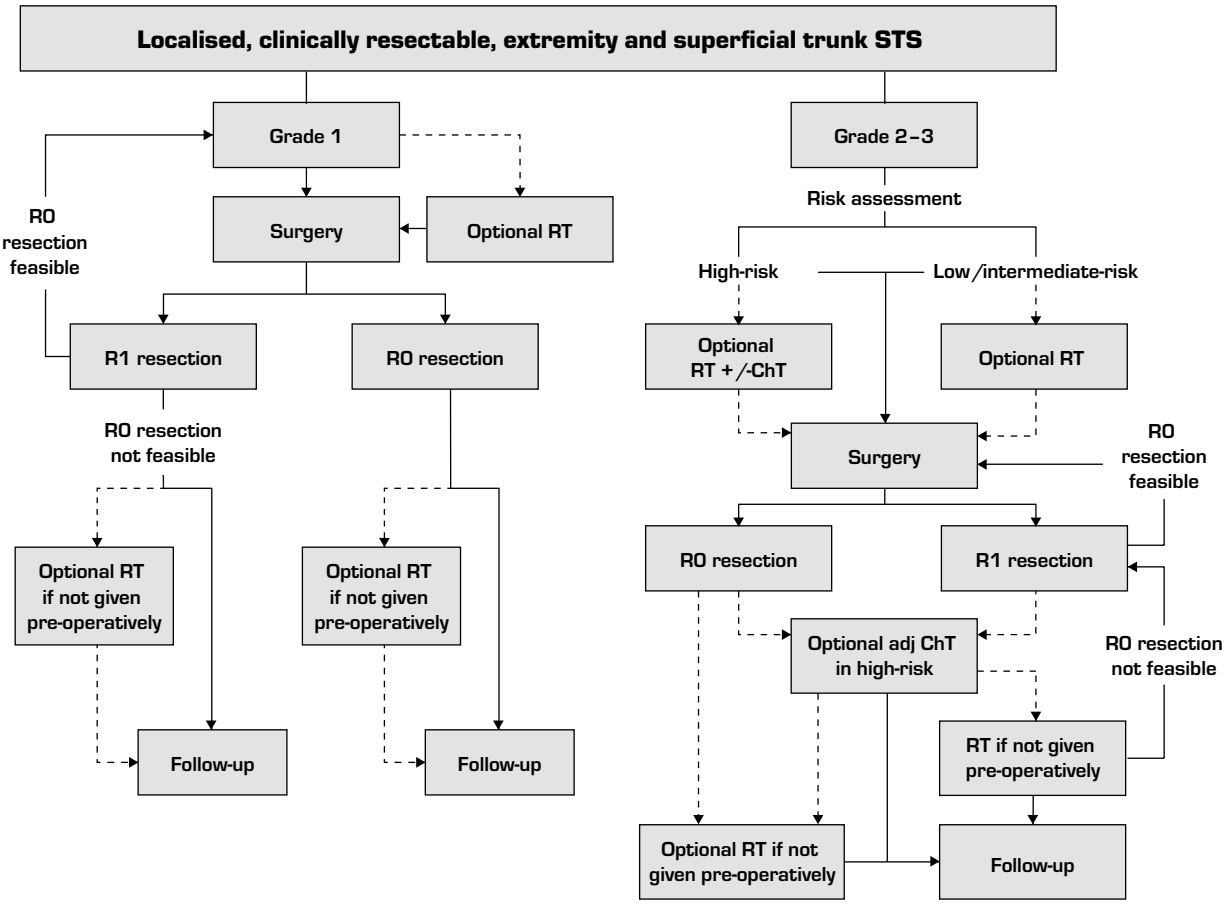
93. *Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2006 Nov;30(5):787-92.*
94. *Tosi D, Nosotti M, Bonitta G et al. Anatomical segmentectomy versus pulmonary lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer: patients selection and outcomes from the European Society of Thoracic Surgeons database analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2021 Apr 19;32(4):546-551.*
95. *Motono N, Mizoguchi T, Ishikawa M et al. Adaptation criterion for segmentectomy in small-sized early stage non-small cell lung cancer. Thorac Cancer. 2022 Nov;13(21):2985-2991.*
96. *Jedlička V. Chirurgická léčba karcinomu plic. Klin Onkol. 2021; 34(Supplementum 1):35-42.*
97. *Patel DC, Shrager JB, Padda SK. The role of induction therapy for thymic malignancies: a narrative review. Mediastinum. 2020 Dec 30;4:36.*
98. *Roden AC, Ahmad U, Cardillo G et al. Thymic Carcinomas-A Concise Multidisciplinary Update on Recent Developments From the Thymic Carcinoma Working Group of the International Thymic Malignancy Interest Group. J Thorac Oncol. 2022 May;17(5):637-650.*

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.
– **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/vhodná, doporučována je v tom případě 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,
– agresivní fibromatóza (desmoid) – iniciálně vyčkávací taktika, systémová léčba možná při progresi a/nebo LR: tamoxifen, vinblastin/methotrexát, TKI (imatinib, pazopanib, sorafenib), antracyklin, dakarbazin, NSA,
– možná tumor agnostická léčba např. u lokálně pokročilých nebo metastatických sarkomů s průkazem NTRK, ROS 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 (FaR-RMS, v.12/2021). 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, PEComů, TGCT…) je nad rámec této kapitoly.

Nejčastěji užívané kombinace léčebných látek – 1. linie

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
EPI/IFO (neoadjuvance/adjuvance)			
epirubicin	60 mg/m^2/den bolus	1. a 2.	
ifosfamid	3 g/m^2/den v infúzi	1.–3. + mesna + GCSF	à 3 týdny
ADM			
doxorubicin	70–75 mg/m^2 bolus	1.	à 3 týdny
IFO (při KI ADM)			
ifosfamid	3 g/m^2/den v infúzi	1.– 3. + mesna	à 3 týdny
AD (neoadjuvance/adjuvance – leiomyosarkom)			
doxorubicin	60–75 mg/m^2 bolus	1.	
dakarbazin	900 mg/m^2 v infúzi	1.	à 3 týdny
trabektedin*	1,5 mg/m^2	v kont. 24 hod. infuzi cestou CVK	à 3 týdny
Pouze při kontraindikaci podání ADM ± IFO			
Další linie: individuální přístup			
ifosfamid	3 g/m^2/den v infúzi	1.–3. + mesna	à 3 týdny
trabektedin	1,5 mg/m^2	v kont. 24 hod. infuzi cestou CVK	à 3 týdny
gemcitabin/docetaxel			
gemcitabin	675–900 mg/m^2	1. a 8.	
docetaxel	75 mg/m^2	8. + GCSF	à 3 týdny
gemcitabin	1000 mg/m^2	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^2	1.	
dakarbazin	500 mg/m^2	1.	à 2 týdny
doxorubicin/trabektedin			
doxorubicin	60 mg/m^2	1.	
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).

Červeně jsou označeny léky, které nemají k 1.3.2023 stanovenu úhradu ze zdravotního pojištění pro léčbu sarkomů. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz), (pouze pojištěncům ZP 111 je gemcitabin/docetaxel/paklitaxel hrazen dle Dohody s ČOS).

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

Literatura:

1. *NCCN Clinical Practise Guidlines in Oncology, STS, V 2/2022, 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. *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.*

11. *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.*
12. *Italiano A, Cioffi A, Penel N et al. Comparsion of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. Cancer 2012, 118:3330-3336.*
13. *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.*
14. *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.*
15. *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.*
16. *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.*
17. *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.*
18. *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.*
19. *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.*
20. *Mir O, Brodowicz T, Italiano A et al. Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, dou- ble-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 1732–1742.*
21. *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.*
22. *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*
23. *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*
24. *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.*
25. *Kasper B, et al. DeFi: A phase 3, randomized controlled trial of nirogacestat versus placebo for progressing desmoid tumors (DT). ESMO Congress 2022, LBA2*
26. *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*
27. *Ayodele O, Razak A. Immunotherapy in soft-tissue sarcoma. Curr Oncol. 2020 Feb, 27 (Suppl 1): 17-23*
28. *Kirsanov KI et al.: Current Approaches for Personalized Therapy of Soft Tissue Sarcomas. Sarcoma. 2020 Mar 31;2020:6716742.*
29. *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.*
30. *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.*
31. *S. Bonvalot, C. Roland, C. Raut, et al. Histology-tailored multidisciplinary management of primary retroperitoneal sarcomas, European Journal of Surgical Oncology,2022, https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.05.010.*
32. *Stacchiotti S, Dürr HR, Schaefer IM et al. Best clinical management of tenosynovial giant cell tumour (TGCT): A consensus paper from the community of experts. Cancer Treat Rev. 2023 Jan;112:102491. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102491. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36502.*
33. *Somaiah N, Van Tine BA, Wahlquist AE, et al. A randomized, open-label, phase 2, multicenter trial of gemcitabine with pazopanib or gemcitabine with docetaxel in patients with advanced soft-tissue sarcoma. Cancer 2021;127:894- 904.*
34. *Rothermundt C, Andreou D, Blay JY etl al.Controversies in the management of patients with soft tissue sarcoma: Recommendations of the Conference on State of Science in Sarcoma 2022. Eur J Cancer. 2023 Feb;180:158-179.*

9.2 Gastrointestinální stromální tumor (GIST)

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

Léčba lokalizovaného GIST

Základem je radikální chirurgické odstranění nádoru. Výběr pacientů k adjuvantní léčbě by se měl řídit reálným rizikem recidivy u konkrétního pacienta. Riziko recidivy GIST závisí na lokalizaci, velikosti tumoru a mitotickém indexu. Ruptura nádoru představuje vysoké riziko recidivy. Podle dat z retrospektivních studií bylo navrženo schéma umožňující definovat míru rizika vzniku recidivy GIST po chirurgické resekci vytvořené Miettinenem (Tab.1).

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**		

Adjuvantní léčba GIST

Pacienti s nízkým a velmi nízkým rizikem recidivy by neměli podstoupit adjuvantní léčbu.
Mutační analýza je nutná k predikci sensitivity na cílenou léčbu a prognózy.
Imatinib je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s vysokým rizikem recidivy dle AFIP po R0 či R1resekci KIT (CD117) pozitivního GIST nádoru, kteří vykazuji ECOG performance status 0–2. Terapie je indikována po dobu 36 měsíců. Pacienti s *PDGFRA D842V*-mutovaným GIST by neměli podstoupit adjuvantní léčbu. V případě mutace *PDGFRA D842V* lze zvážit neoadjuvantní léčbu avapritinibem.
Pacienti s GIST v rámci **NF1** a **negativní expresí SDH** by neměli podstoupit adjuvantní léčbu. Pacienti s *BRAF* mutací a *NTRK* pozitivním nádorem by neměli podstoupit adjuvantní léčbu.

Léčba pokročilého/metastatického onemocnění

K léčbě inoperabilního nebo metastatického onemocnění se používá cílená léčba (imatinib, sunitinib, regorafenib, ripretinib, avapritinib). Testování alternativních mutací je vhodné u nádorů s wt *KIT* a wt *PDGRFA*. Zahrnuje stanovení SDHB

deficience 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. GIST s pozitivitou NTRK je citlivý na léčbu NTRK inhibitory (larotrectinib, entrectinib). V léčbě GIST s BRAF mutací lze zvážit BRAF inhibitory (včetně kombinace BRAF-MEK inhibitorů).

I. Imatinib je indikován:
– k léčbě pacientů s lokálně pokročilým, inoperabilním/metastatickým GIST s pozitivním Kit (CD 117) a mutací *KIT/PDGFRA*. Není indikován u GIST s mutací PDGFRA exonu 18 D842. Standardní dávka imatinibu je 400 mg denně. V případě mutace KIT exonu 9 lze zvážit dávku imatinibu 800 mg denně.
– po nekompletní resekci GIST u pacientů bez předchozí terapie imatinibem,
– po nekompletní resekci GIST po předchozí neoadjuvantní léčbě imatinibem,
– u pacientů s lokalizovaným GIST, kde je pro komorbidity vysoké riziko pooperační morbidity a mortality,
– v případě progrese na dávce imatinib 400 mg lze eskalovat dávku na 800 mg denně (s výjimkou přítomnosti mutací necitlivých na imatinib)
– rechallenge s imatinibem (u předléčených indikovaných pacientů).

II. Sunitinib je indikován:
– k léčbě pacientů s GIST po selhání léčby imatinibem pro neúčinnost nebo intoleranci.

III. Regorafenib je indikován:
– k léčbě pacientů s GIST po selhání léčby imatinibem a sunitinibem pro neúčinnost nebo intoleranci.

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

Follow-up
Optimání follow-up není známý. High-risk pacienti relabují často do 1–3 roků po ukončení adjuvantní léčby. Low-risk pacienti mají někdy relaps později. Pro high-risk pacienty lze zvážit CT nebo MRI každých 3–6 měsíců po dobu 3 let po dobu adjuvantní léčby, po ukončení adjuvantní léčby každé 3 měsíce po dobu 2 let. Poté každých 6 měsíců po dobu 5 let

po ukončení adjuvantní terapie a dalších 5 let ročně. Pro low-risk pacienty lze zvážit CT nebo MRI každých 6–12 měsíců po dobu 5 let u selektovaných pacientů. Pacienti s velmi nízkým rizikem recidivy pravděpodobně nevyžadují rutinní follow. up, riziko recidivy ovšem není nulové.

Literatura:

1. *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 (MDT, ortoped, hrudní chirurg, příp. cévní, plastický chirurg, radiodiagnostik, intervenční radiolog, klinický/dětský onkolog, radiační onkolog, patolog, psycholog) s dostatečnými zkušenostmi s léčbou těchto nádorů. Vhodné je zařazení těchto pacientů k léčbě v rámci probíhajících mezinárodních klinických studií. Protokoly pro léčbu konvenčního osteosarkomu a Ewingova sarkomu nelze na tomto místě zjednodušit, nutno vycházet z originálních textů protokolů klinických studií (zmíněny pouze základní režimy). Léčba chordomu, obrovskobuněčného kostního nádoru či adamantinomu je nad rámec kapitoly.
Volba léčebné strategie závisí na lokalizaci a rozsahu primárního nádoru, operabilitě, histologickém subtypu, přítomnosti vzdálených metastáz, celkovém stavu pacienta, přítomnosti komorbidit, věku a preferencích pacienta. **Základní modalitou je léčba chirurgická**, doplněná léčbou systémovou dle histologie. Radioterapie má postavení metody doplňkové. V případě relapsu je prioritou dosažení chirurgické remise.

10.1 Konvenční osteosarkom

- neoadjuvantní chemoterapie – HD methotrexát, cisplatina, doxorubicin (MAP„EURAMOS1"), při riziku podání MTX (věk, interkurence) pouze kombinace AP, AP-I, restaging, chirurgický výkon a
- adjuvantní chemoterapie – MAP ± mifamurtid*,
- pacienti vyššího věku mohou profitovat z 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 – dle MDT – doxorubicin/cisplatina,
- adjuvantní chemoterapie možná – doxorubicin/cisplatina,
- paliativní chemoterapie – obecně režimy pro osteogenní sarkom.

10.3 Chondrosarkom

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

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: 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 jednoznačné doporučení, zda tyto nádory léčit jako Ewingův sarkom či jako HG sarkomy měkkých tkání jako takové.

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

Tomuto přípravku byl přiznán statut „orphan drug". MEPACT je indikován dle SPC u pacientů ve věku od 2 do 30 let pro léčbu resekovatelného osteosarkomu vysokého stupně bez metastáz po makroskopicky kompletní chirurgické resekci v kombinaci s pooperační chemoterapií.
Doporučená dávka mifamurtidu pro všechny pacienty je 2 mg/m2 tělesného povrchu. Tato dávka by měla být podávána jako adjuvantní léčba následující po resekci: dvakrát týdně s pauzou nejméně 3 dny po dobu 12 týdnů a dále jedenkrát týdně po dalších 24 týdnů, takže celkové podané množství je 48 infuzí za 36 týdnů.

Červeně jsou označeny léky, které nemají k 1. 3. 2023 stanovenu úhradu ze zdravotního pojištění pro léčbu kostních sarkomů. (vyjma úhrady některých z nich na základě Dohody mezi ČOS a pouze ZP 111). Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

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

Literatura:

1. *NCCN Clinical Practise Guidlines in Oncology, Bone Cancer, V 2/2023, 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. *Tap WD, Villalobos VM, Cote GM, et al. Phase I study of the mutant IDH1 inhibitor ivosidenib: safety and clinical activity in patients with advanced chondrosarcoma. J Clin Oncol 2020;38:1693-1701.*
12. *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.*
13. *Brennan B, Kirton L, Marec-Bérard P et al.: Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2022 Oct 29;400(10362):1513-1521.*
14. *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*
15. *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.*
16. *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.*
17. *Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2019;38:1-10.*
18. *Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol 2020;21:1353-1365*

11. ZHOUBNÉ NOVOTVARY KŮŽE (C43-44)

11.1 Zhoubný melanom kůže (C43)

11.1.1 Chirurgická léčba primárního melanomu

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

U melanomů s Breslow < 0,8 mm s ulcerací nebo s Breslow 0,8–1,0 mm s/bez ulcerace (pT1b) by se měla zvážit v rámci druhé radikalizující operace i biopsie sentinelové lymfatické uzliny (SLNB) k vyloučení mikroskopické regionální diseminace. U melanomu s Breslow nad 1,0 mm by měla být SLNB prováděna automaticky. Výjimkou může být vyšší věk (nad 80 let), četné komorbidity, ECOG PS 2. Disekce regionální uzlinové oblasti se při mikroskopickém postižení sentinelové uzliny dnes téměř neprovádí, zvyšuje morbiditu a nemá vliv na délku celkového přežití (studie 3. fáze MSLT II a DeCOG-SLT). Individuálně ji lze zvážit u vysoce rizikových pacientů s cílem zvýšit lokální kontrolu onemocnění (např. extrakapsulární šíření, postižení více uzlin). Naopak v případě makroskopického postižení regionálních uzlin (hmatné nebo patologické uzliny na zobrazovací metodě) je uzlinová disekce stále standardním léčebným postupem. Chirurgická léčba má být dále zvážena při řešení lokoregionálních relapsů a individuálně posouzena u vzdáleného oligometastatického onemocnění.

U pacientů, u nichž je radikální chirurgický výkon kontraindikován nebo není pro lokalizaci možný (např. větší plochá ložiska melanomu v obličeji), lze zvážit kurativní radioterapii. Radioterapii lze podat také adjuvantně u pacientů s vyšším rizikem regionálního relapsu po disekci postižených uzlin (např. při extrakapsulární invazi). Tato indikace je ale vysoce individuální, zvláště v době účinné systémové léčby.

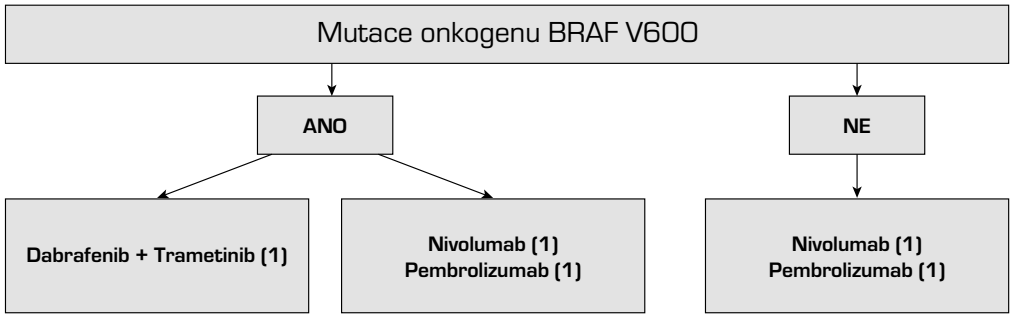
11.1.2 Adjuvantní systémová léčba

V adjuvantní léčbě maligního melanomu je standardem cílená léčba s kombinací BRAF a MEK inhibitoru a imunoterapie s checkpoint inhibitory. Z cílené léčby má aktuálně u pacientů s mutací onkogenu BRAF V600 registraci kombinace **dabrafenib + trametinib** (1). U moderní imunoterapie mají registraci v adjuvantní léčbě anti-PD-1 protilátky **nivolumab** (1) a **pembrolizumab** (1). Kombinace dabrafenib + trametinib je indikována k adjuvantní léčbě u pacientů po kompletní resekci u III. stadia, pembrolizumab po kompletní resekci u stadia IIB, IIC a III, nivolumab po kompletní resekci u III. a IV. stadia. Délka trvání adjuvantní léčby je maximálně 12 měsíců. U pacientů stadia IIIA dle AJCC-8 s velikostí mikrometastázy v sentinelové uzlině do 1 mm lze doporučit pouze dispenzarizaci. Riziko relapsu onemocnění je u této skupiny menší než u stadia IIB a IIC. Optimální léčba relapsu v případě selhání adjuvantní léčby je předmětem studií. Významnou roli při rozhodování hraje časová souvislost mezi vznikem relapsu a adjuvantní léčbou, viz algoritmus níže. V situaci, kdy není stanovena úhrada léčby z pojištění nebo pacient nebude indikován k léčbě z jiných důvodů (pravidla úhrady, medicínské důvody) je dnes nejvhodnějším postupem u nemocných po radikální operaci zařazení do klinické studie s novými léky.

Příklady léčebných adjuvantních schémat

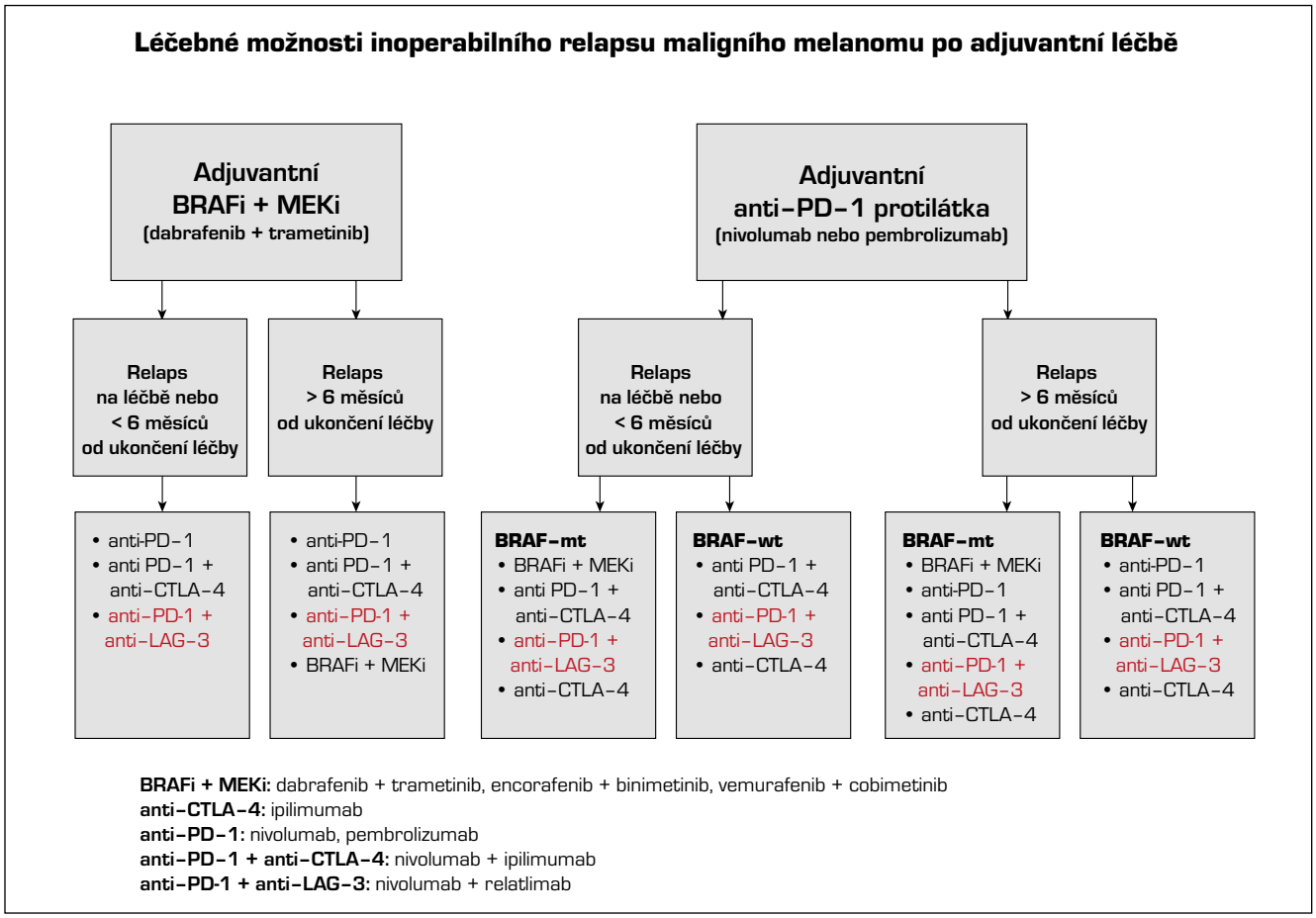
	dávka mg	den aplikace	opakování cyklu
nivolumab (stadium III a IV)			
nivolumab	240 mg i.v. inf.	1.	à 2 týdny, max. 12 měsíců
nebo			
nivolumab	480 mg i.v. inf.	1.	à 4 týdny, max. 12 měsíců
pembrolizumab (stadium IIB, IIC a III)			
pembrolizumab	200 mg i.v. inf.	1.	à 3 týdny, max. 12 měsíců
nebo			
pembrolizumab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

Léčebný algoritmus po kompletní resekci maligního melanomu – adjuvantní léčba



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

*Pembrolizumab nemá k 1. 3. 2023 stanovenu úhradu ve stadiu IIB a IIC.



11.1.3 Neoadjuvantní léčba

Neoadjuvantní cílená léčba nebo imunoterapie u melanomu není zatím indikována.

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

Standardem léčby pokročilého maligního melanomu je cílená léčba (u nemocných s mutací onkogenu BRAF V600) a moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory. Na rozdíl od cytotoxické chemoterapie bylo v randomizovaných klinických studiích u těchto léků prokázáno prodloužení celkového přežití. Kombinace BRAF inhibitorů a MEK inhibitorů (dabrafenib+ trametinib, encorafenib + binimetinib, vemurafenib + cobimetinib) je účinnější než monoterapie s BRAF inhibitory. Účinnost moderní imunoterapie je nezávislá na stavu mutace onkogenu BRAF. Protilátky proti PD-1 receptoru (nivolumab, pembrolizumab) prokázaly vyšší efektivitu a nižší toxicitu ve srovnání s ipilimumabem. Kombinace nivolumab + ipilimumab je účinnější než ipilimumab v monoterapii a podle deskriptivní analýzy má lepší výsledky než samotný nivolumab, je však zatížena vyšší toxicitou. Kombinace nivolumab + relatlimab (anti-LAG-3 protilátka) je účinnější než samotný nivolumab, s jen mírným navýšením toxicity.

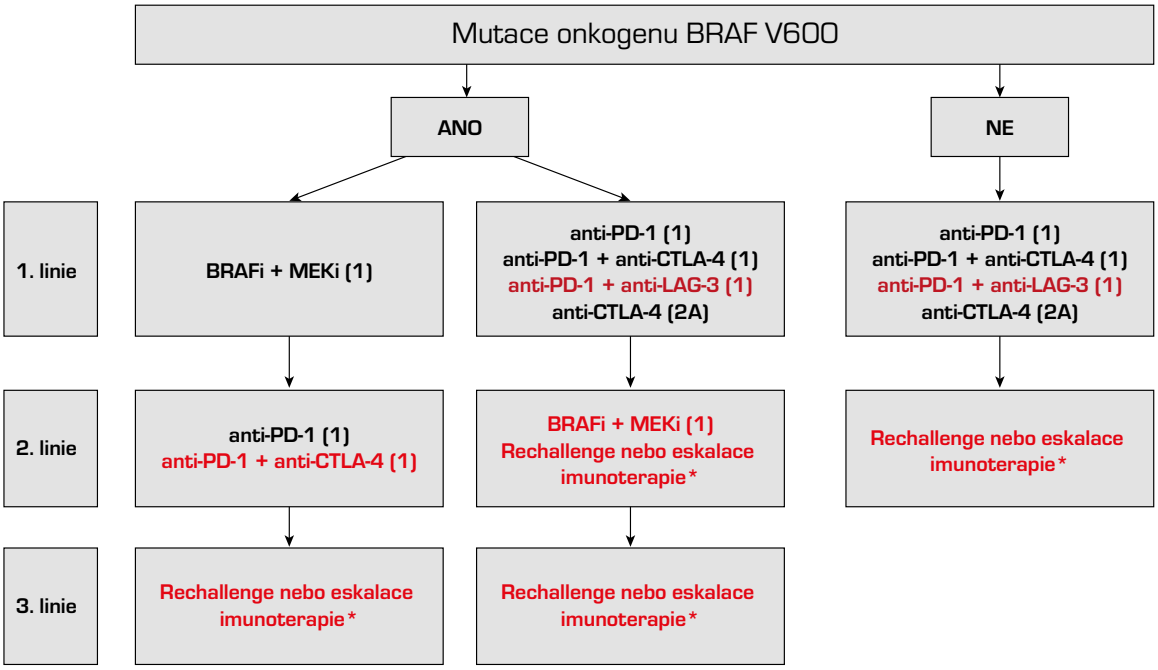
Extrakutánní melanomy patří mezi vzácné diagnózy. Nicméně dostupná data a to především u slizničních melanomů ukazují lepší účinnost moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory ve srovnání s chemoterapií. Proto by imunoterapie měla být zvažována i u těchto nádorů, podobně jako v případě metastatického kožního melanomu.

Pro dospělé pacienty s neresekovatelným melanomem s regionálními nebo vzdálenými metastázami (stadium IIIB, IIIC a IVM1a) bez postižení kostí, mozku, plic nebo jiného viscerálního postižení je v EU k 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
anti-PD-1 + anti-LAG-3: nivolumab + relatlimab

* Rechallenge imunoterapie: opakované podání preparátu ze stejné terapeutické třídy, která byla dříve efektivní při léčbě pokročilého onemocnění
* Eskalace imunoterapie: podání preparátu ze stejné terapeutické třídy + nový lék s jiným mechanismem účinku (např. kombinace nivolumab + ipilimumab po selhání monoterapie s anti-PD-1 protilátkou)

Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1. 3. 2023 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
nivolumab + relatlimab (fixní kombinace v jedné infuzi)			
nivolumab	480 mg i.v. inf.	1.	à 4 týdny do progrese
relatlimab	160 mg i.v. inf.	1.	à 4 týdny do progrese
dabrafenib + trametinib			
dabrafenib	150 mg p.o.	2× denně	denně do progrese
trametinib	2 mg p.o.	1× denně	denně do progrese
vemurafenib + cobimetinib			
vemurafenib	960 mg p.o.	2× denně	denně do progrese
cobimetinib	60 mg p. o.	1× denně den 1.–21.	à 4 týdny, do progrese
encorafenib + binimetinib			
encorafenib	450 mg p.o.	1x denně	denně do progrese
binimetinib	45 mg p.o.	2x denně	denně do progrese
Dakarbazin (DTIC)			
DTIC	1000	1.	à 3 týdny
CVD			
DDP	20	1.–4.	
VBL	1,5	1.–4.	
DTIC	800	1.	à 3 týdny
BOLD			
BLM	15 mg/den	1., 4.	
VCR	1,5 mg/den	1., 5.	
CCNU	80	1.	
DTIC	200	1.–5.	à 4 týdny
fotemustin			
fotemustin	100	1., 8., 15.	4–5 týdnů interval bez terapie s následnou udržovací fází den 1., 22.

11.1.5 Dispenzarizace pacientů po léčbě (follow-up)

Dispenzarizaci provádí onkolog, dermatolog, případně praktický lékař.

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

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

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

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

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

Hlavní zdroj: NCCN Guidelines Version 1.2023 a ESMO Clinical Practice Guidelines z roku 2019

Literatura:

1. *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 1.2023
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.
34. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729.
35. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2022 Jan 6;386(1):24-34.
36. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. Eur J Cancer. 2022 Jul;170:236-255.
37. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. Eur J Cancer. 2022 Jul;170:256-284.

11.2. Bazocelulární karcinom kůže (C44)

Nízce rizikové a malé nádory

Chirurgické odstranění s bezpečnostním lemem minimálně 2–3 mm.

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

Rozsáhlé, ale ještě operabilní bazaliomy

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

Rozsáhlé inoperabilní bazaliomy

Radioterapie, brachyterapie.

Rozsáhlé inoperabilní a pro radioterapii nevhodné bazaliomy

U pacientů s lokálně pokročilým bazocelulárním karcinomem, který není vhodný k chirurgické léčbě nebo radioterapii, nebo pokud je chirurgická léčba nebo radioterapie kontraindikována a u pacientů se symptomatickým metastazujícím

bazocelulárním karcinomem můžeme zvážit cílenou léčbu s přípravkem Erivedge (vismodegib). Doporučená dávka je jedna 150 mg tobolka jednou denně, léčba probíhá do 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 2.2022.*
4. *Souhrn údajů o přípravku (SPC) Erivedge.*

11.3 Karcinom z Merkelových buněk (C44)

Primární nádor
Chirurgické odstranění s lemem 10–20 mm, možné zvážit vyšetření sentinelové uzliny, v případě její pozitivity je indikována exenterace příslušné lymfatické oblasti.
Ke zvážení adjuvantní radioterapie oblasti primárního nádoru, případně i regionální lymfatické oblasti při uzlinovém postižení.

Metastazující karcinom z Merkelových buněk
Pro léčbu dospělých pacientů s metastatickým karcinomem z Merkelových buněk je indikován v monoterapii přípravek Bavencio (avelumab). Doporučená dávka přípravku Bavencio v monoterapii je 800 mg podávaných intravenózně v průběhu 60 minut každé 2 týdny. Léčba je hrazena do 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 2.2022.*
4. *Souhrn údajů o přípravku (SPC) Bavencio.*

11.4 Spinocelulární karcinom kůže (C44)

Nízce rizikové a malé squamózní ca (menší než 20 mm s hloubkou menší než 6 mm)
Chirurgické odstranění s bezpečnostním lemem minimálně 4–6 mm.
Lokální terapie pouze u prekanceróz typu aktinické keratozy či Morbus Bowen: kryalizace, fotodynamická terapie, aplikace imiquimodu, aplikace 5-fluorouracilu.

Prognosticky nepříznivé nebo rozsáhlé, ale ještě operabilní squamózní ca (nádory větší než 20 mm, hloubka větší než 6 mm, perineurální šíření, dediferenciace, recidivující nádory, lokalizace na uších, spáncích a rtech)
Chirurgické odstranění s bezpečnostním lemem minimálně 6–10 mm, případně Mohsova mikrochirurgie.
Vyšetření sentinelové uzliny – jednoznačný přínos ale dosud nebyl prokázán.

Rozsáhlé inoperabilní squamózní ca
Radioterapie, brachyterapie.

Lokálně pokročilé inoperabilní a pro radioterapii nevhodné nebo metastazující squamózní karcinomy
U dospělých pacientů s metastazujícím nebo lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem kůže, kteří nejsou vhodní ke kurativní operaci či kurativnímu ozařování je indikován v monoterapii přípravek LIBTAYO (cemiplimab). Doporučená dávka přípravku LIBTAYO je 350 mg, podávaná každé 3 týdny formou intravenózní infuze po dobu 30 minut. Léčba může pokračovat až do 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 2.2022.*
6. *Souhrn údajů o přípravku (SPC) Libtayo.*

Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1. 3. 2023 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. 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 ciltivosti k léčbě, benefitu terapie, možných rizicích s léčbou spojených, celkovém stavu pacienta, komorbiditách a preferencích pacienta. Obecná léčebná doporučení jsou uvedena v **Tab. 1**.

Adjuvantní léčba by měla být zahájena do 3–6 týdnů od provedení operačního výkonu, u TNBC do 4 týdnů.

Hormonální léčba by měla být použita u všech pacientek s expresí sterodiních receptorů.

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 systémové terapie.

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

Pacientky s TNBC by měly být ve většině případů léčeny chemoterapií. V indikovaných případech lze použít kombinaci chemoterapie a imunoterapie. U pacientek s germinální mutací BRCA1/2 lze v indikovaných případech zařadit léčbu PARP inhibitorem.

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

Doporučení léčebných postupů v rámci (neo)adjuvantní terapie u jednotlivých podtypů je shrnuto v **Tab. 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 diskutována. Pacientkám zvažujícím těhotenství po ukončení onkologické léčby lze nabídnout prezervaci embryí nebo oocytů ve spolupráci s IVF centrem. Další možností je podání LH-RH analog v průběhu systémové chemoterapie nebo imunoterapie, které také snižují riziko ovariálního selhání.

Geriatrické pacientky

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

Muži

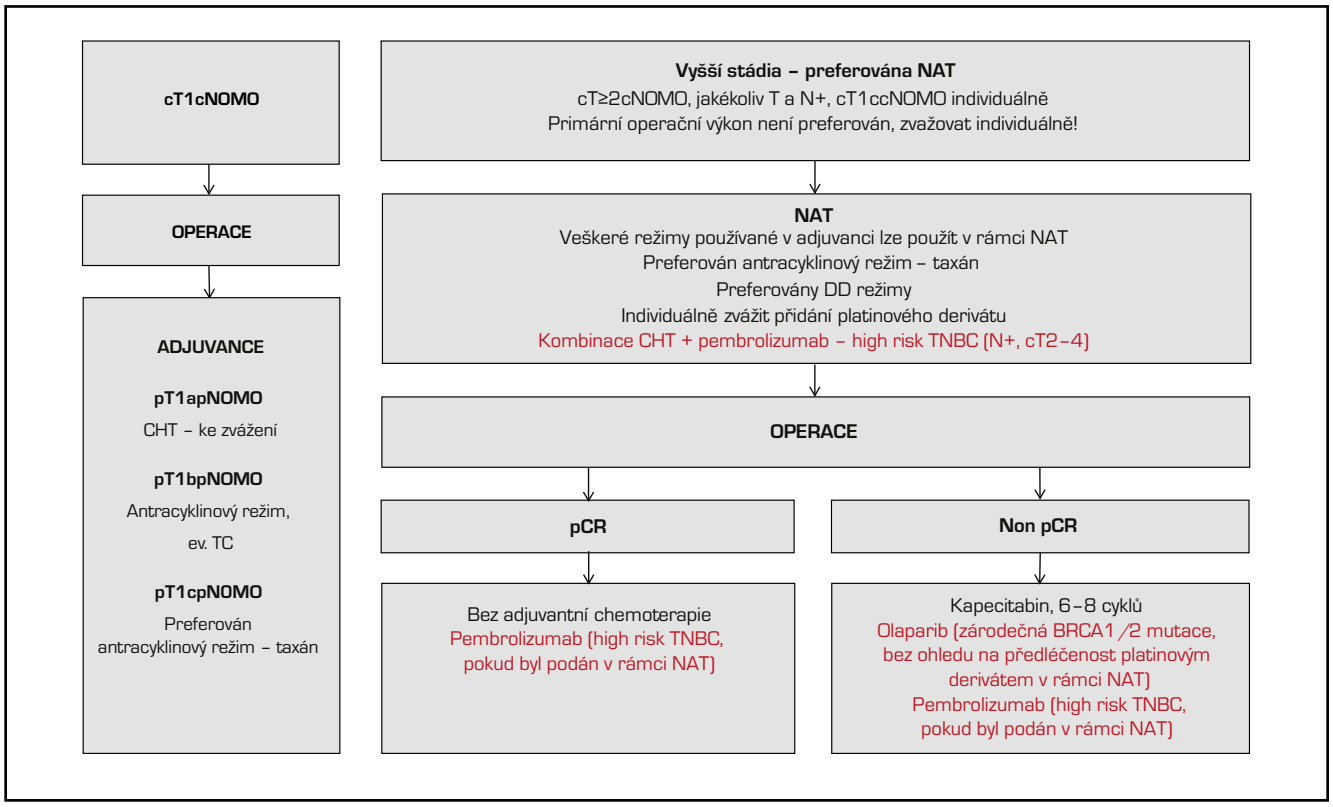
Muži, u kterých byl diagnostikován karcinom prsu, by měli být léčeni dle léčebných doporučení pro karcinom prsu u žen.

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

Podtyp karcinomu prsu	Léčebná doporučení	Komentář
Luminální A	Ve většině případů pouze adjuvantní HT	CHT zvážit pouze v případě velkého rozsahu postižení (≥ 4 pozitivní LU, T3 a větší rozsah postižení prsu)
Luminální B HER2 negativní	Ve většině případů CHT následovaná HT	Zvážit provedení multigenového testování v indikovaných případech
Luminální B HER2 pozitivní	CHT + anti-HER2 terapie Hormonální 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, CHT + IT, PARPi	CHT + IT – high risk TNBC PARPi – *BRCA1/2* mutace

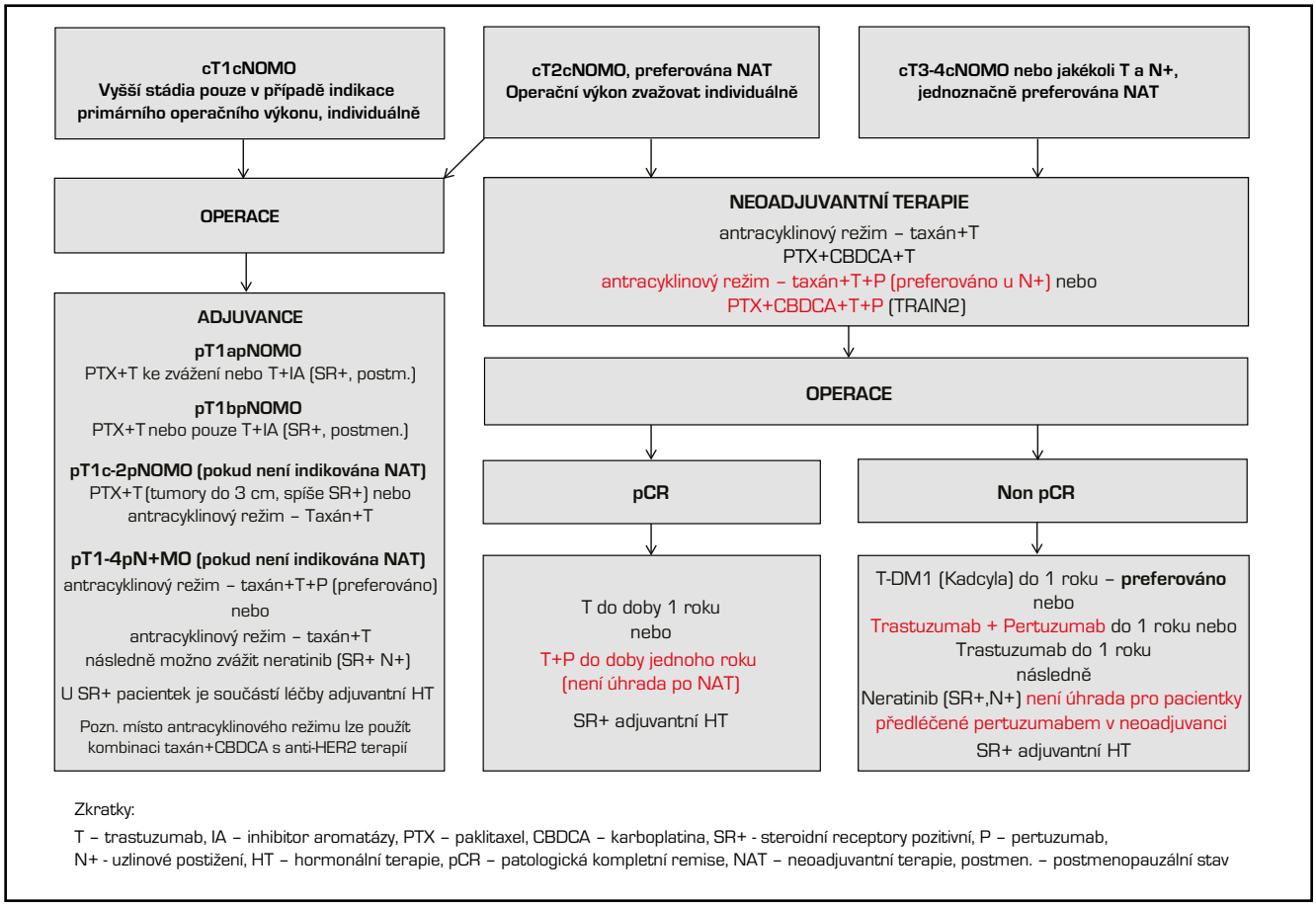
Zkratky: HER2 – human epidermal growth factor receptor 2, CH – chemoterapie, HT – hormonální terapie, LU – lymfatická uzlina, IT – imunoterapie, PARPi – inhibitor poly(ADP-ribóza)polymerázy

Obr. 1: Terapie triple negativního karcinomu prsu



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

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	Chemoterapie Postmenopauzální	Adjuvantní terapie olaparibem – germinální BRCA1/2 mutace	Adjuvantní terapie abemaciklibem
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]	Po neoadjuvantní terapii non pCR a CPS+EG score ≥ 3	1–3 LU plus G3 tumor
N+	OS a IA/TX	Prodloužená adjuvantní terapie	Zvážit u nádorů s příznivým biologickým chováním[1] Ano u nádorů s méně příznivým biologickým chováním[2]	Ne u tumorů s příznivým biologickým chováním[1] Ano u tumorů s méně příznivým biologickým chováním[2]		
Stádium III	OS a IA/TX	Prodloužená terapie	Ano	Ano	Po neoadjuvantní terapii non pCR a CPS+EG score ≥ 3 nebo po primárním operačním výkonu ≥ 4 postižených LU	≥ 4 postižených LU nebo 1–3 LU a tumor >5 cm

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

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

Zkratky: OS – ovariální suprese, IA – inhibitor aromatázy, TX – tamoxifen, ER – estrogenový receptor

Upraveno dle: St Gallen 2021, Burstein et al. Annals of Oncol 2021;32:1216-1235

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+, TNBC).

Podání neoadjuvantní chemoterapie umožní:

- 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 TAD – cílená axilární disekce místo disekce axily),
- v případě TNBC a HER2 pozitivního karcinomu je dosažení patologické kompletní remise (pCR) po neoadjuvantní terapii signifikantně spojeno s lepší prognózou onemocnění (nižší četnost relapsů onemocnění a lepší celkové přežívání pacientek).

Před zahájením neoadjuvantní terapie je nutné zavedení klipu do nádoru v prsu a do pozitivní axilární uzliny. Veškeré chemoterapeutické režimy používáné v adjuvantní léčbě lze použít i v rámci léčby neoadjuvantní. Preferováno je podání dose-dense režimů. U většiny pacientek je preferováno sekvenční podání antracyklinového režimu a následně taxánu. U pacientek s kontraindikací antracyklinu lze volit kombinaci taxánu a cyklofosfamidu, u pacientek s TNBC je možná je i kombinace paklitaxelu s karboplatinou. Zařazení platinového derivátu lze individuálně zvážit u pacientek s TNBC s cílem zvýšení pravděpodobnosti dosažení pCR (dle odpovědi na iniciální cykly chemoterapie, rozsahu postižení v axile, po diskusi s pacientkou). Doporučuje se podat nejméně 6 cyklů chemoterapie v rozmezí 4 až 6 měsíců. Veškerá plánovaná chemoterapie by měla být podána před operací. U pacientek s TNBC je možné v indikovaných případech (N+, cT2-4c-N0M0) v rámci neoadjuvantní terapie podat kombinaci chemoterapie a imunoterapie dle výsledků studie KEYNOTE-522. Tato léčba zvyšuje pravděpodobnost dosažení pCR a zlepšuje dlouhodové parametry léčebné odpovědi (EFS). U pacientek s HER2 pozitivním karcinomem je standardem kombinace chemoterapie a anti-HER2 terapie. 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 kombinace 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	AUC1,5–2	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×

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Pembrolizumab+CHT (KEYNOTE-522)				
pembrolizumab	200 mg total dose	i.v.	1.	à 3 týdny po dobu neoadjuvance
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12×, cykly 1–4
karboplatina	AUC1,5	i.v.	1.	týdně 12×, cykly 1–4
nebo				
karboplatina	AUC5	i.v.	1.	à 3 týdny, cykly 1–4
doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny, cykly 5–8
nebo				
epirubicin	90	i.v.	1.	à 3 týdny, cykly 5–8
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny, cykly 5–8

Režimy s trastuzumabem:

	dávka (mg/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 mg následně 420 mg	i.v. i.v.	1.	à 3 týdny
trastuzumab	8 mg/kg následně 6 mg/kg	i.v. nebo s. c. i.v.	1.	à 3 týdny
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12 týdnů

Režimy s trastuzumabem:

	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*				
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 mg	s. c.	1.	
další dávky	600/600 mg	s. c.	1.	à 3 týdny
AC/docetaxel + fixní kombinace trastuzumab + pertuzumab (Phesgo)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
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 mg	s. c.	1.	
další dávky	600/600 mg	s. c.	1.	à 3 týdny

12.2.2 Adjuvantní systémová terapie

12.2.2.1 Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní 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, u TNBC do 4 týdnů.

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 luminálních 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 pacientek s germinální mutací BRCA1/2 lze v indikovaných případech zařadit adjuvantní léčbu olaparibem, dle výsledků studie OlympiA (pacientky s reziduálním postižením po neoadjuvantní terapii s CPS + EG score ≥3 nebo pacientky s postižením ≥4 lymfatických uzlin po primárním operačním výkonu). Olaparib je podáván v dávce 300 mg 2× denně po dobu jednoho roku. Terapie olaparibem zlepšuje OS a iDFS. V indikovaných případech dle studie MonarchE (pacientky s postižením ≥4 lymfatických uzlin nebo pacientky s postižením 1–3 lymfatických uzlin a G3 tumorem a/nebo tumorem >5 cm). Abemaciklib je podáván v dávce 150 mg 2× denně po dobu 2 let.

U luminálních B 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, https://breast.predict.nhs.uk/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	1–5 cm	pN0
	0–5 cm	pN (1–3 pozitivní uzliny)
Grade 3	0–3 cm	pN0

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

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

	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. U high risk pacientek léčených kombinací CHT + pembrolizumab v rámci neoadjuvantní terapie je indikováno pokračování pembrolizumabem v monoterapii po dobu 27 týdnů (9 cyklů à 3 týdny) bez ohledu na efekt neoadjuvantní terapie. V individuálních případech (toxicita léčby) lze u pacientek s pCR adjuvantní terapii pembrolizumabem nepodat. U pacientek s germinální mutací BRCA1/2 je možné podat v rámci adjuvantní léčby v indikovaných případech olaparib (pacientky s reziduálním postižením po neoadjuvantní terapii nebo pacientky s ≥pT2N0 nebo pN+ po primárním operačním výkonu a adjuvantní chemoterapii). Olaparib je podáván v dávce 300 mg 2× denně po dobu jednoho roku. Adjuvantní chemoterapii lze vynechat u nízce rizikových tumorů (sekretorický, adenoidně cystický karcinom). Doporučený léčebný postup u pacientek s TNBC je na **Obr. 1**.

D – v případě HER2 pozitivních tumorů by adjuvantní terapie měla být založena na kombinaci 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. Duální anti-HER2 terapie je hrazena u pacientek s uzlinovým postižením po primárním operačním výkonu. Alternativou k i. v. podání duální anti-HER2 terapie je podání kombinace podkožně. Pacientky s reziduálním postižením po neoadjuvantní terapii by měly být léčeny t-DM1 nebo v případě SR+ onemocnění lze zvážit sekvenci trastuzumab a následně neratinib. Standardní délka podávání anti-HER2 terapie je 1 rok, u pacientek s nižším rizikem relapsu, komorbiditami nebo s vyšším rizikem kardiotoxicity lze individuálně zkrátit podávání anti-HER2 terapie na 6 měsíců. Součástí anti-HER2 terapie je pravidelná monitorace kardiálních parametrů. U pacientek s expresí steroidních receptorů je indikována adjuvantní hormonální terapie – tamoxifen, u postmenopauzálních pacientek je preferován inhibitor aromatáz.

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 nebo expresi ER. Sekvenční podání antracyklinů a taxanů ve srovnání s konkomitantním je popisováno jako superiorní. Režim s taxánem 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. V současné době je preferováno podání režimu AC v dose denzním schématu nejenom u TNBC a HER2 pozitivních nádorů, ale i u nádorů luminálních. 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 kombinacích: 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×
Olaparib				
olaparib	300	p.o	2× denně	po dobu 1 roku
Abemaciklib				
abemaciklib	150	p.o.	2× denně	po dobu 2 let s HT
Pembrolizumab				
pembrolizumab	200 mg total dose	i.v.	1.	à 3 týdny 9×

Adjuvantní terapeutické režimy pro klinická stadia I-IIIB HER2 pozitivní

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

Neratinib je podáván v dávce 240 mg, po dobu jednoho roku.

	dávka (mg/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×

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
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		
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	3,6 mg/kg	i.v.	1.	à 3 týdny

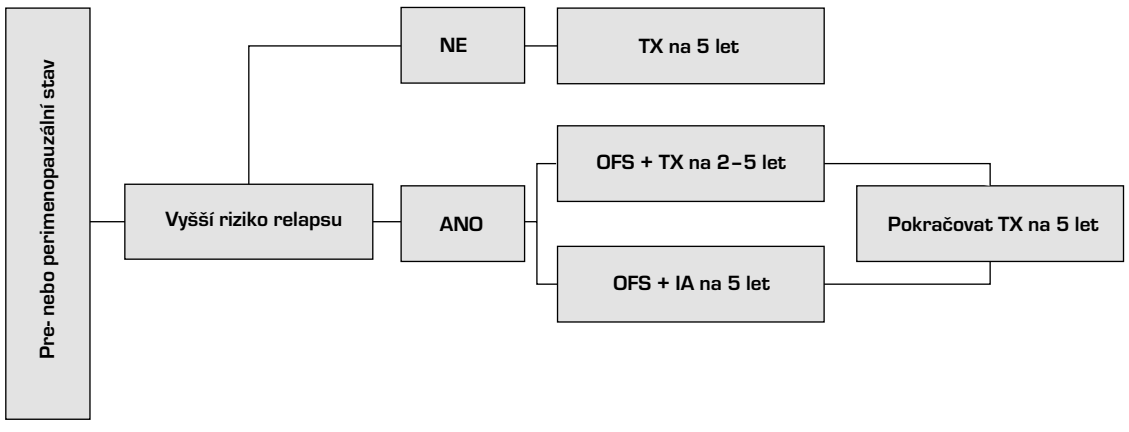
12.2.2.2 Adjuvantní hormonální terapie

Pre- nebo perimenopauzální pacientky by měly být léčeny dle současných doporučení ESMO/ASCO/ a St. Gallen 2021:

Všechny pacientky s pozitivitou steroidních receptorů 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 části pacientek LH-RH analoga nejsou účinná (ve studii SOFT mělo během prvního roku léčby 17 % pacientek trvale vyšší hodnoty estradiolu, než byl definovaný limit). Při terapii LH-RH analogy i při terapii s TX je vhodná pravidelná monitorace kostní denzity a krevního tlaku. Současné podávání inhibitorů CYP2D6 a tamoxifenu není vhodné. Indikace hormonoterapie uvádí přehledně **Tab. 2**, možná schémata hormonoterapie **Obr. 5**.

Obr. 5: Adjuvantní hormonální terapie premenopauzálních pacientek



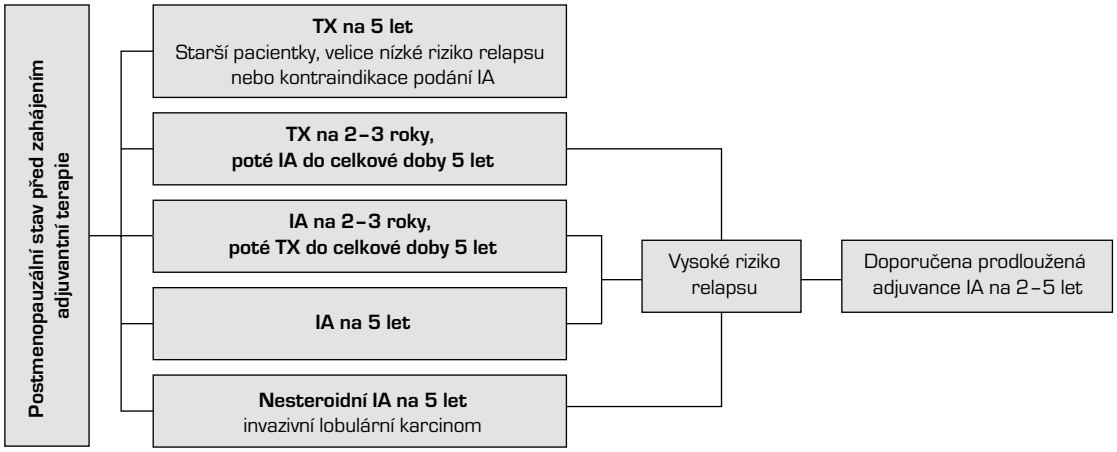
Zkratky: TX – tamoxifen, IA – inhibitor aromatázy, OFS – suprese ovariální funkce
Upraveno dle: AGO Guidelines Breast Version 2021 1E

Postmenopauzální pacientky

Definice menopauzy dle NCCN 2022: předchozí bilaterální ovarektomie, věk ≥60 let, věk <60 let a amenorea ≥12 měsíců za předpokladu, že není podávána chemoterapie, tamoxifen nebo ovariální supresivní léčba a hladiny estradiolu a FSH jsou postmenopauzální. U žen mladších 60 let, léčených tamoxifenem, pokud je estradiol a FSH v postmenopauzálním rozmezí. 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



Zkratky: TX – tamoxifen, IA – inhibitor aromatázy
Upraveno dle: AGO Guidelines Breast Version 20

12.3 Stadium IV – metastatické onemocnění

Obecná doporučení léčby metastatického onemocnění

V případě prvního relapsu onemocnění zvažovat provedení biopsie z metastatické léze k potvrzení histologického typu onemocnění, podtypu karcinomu prsu a vyšetření prediktivních markerů – gBRCA mutace, somatická mutace PI3CA, exprese 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 účinného 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 HR+/HER2 negativního karcinomu prsu:

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

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

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

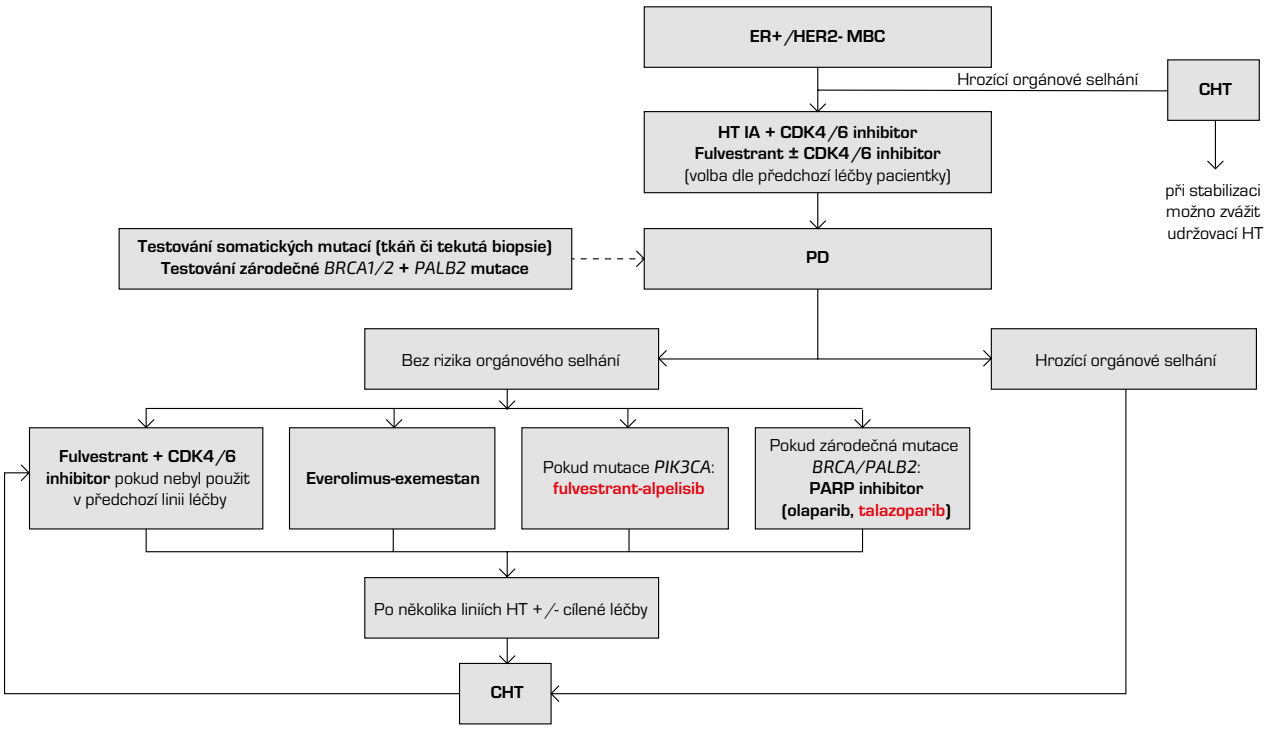
První linie léčby:
Kombinace HT a inhibitoru CDK 4/6 je standardní léčebnou modalitou, která zlepšuje PFS a OS s velmi dobrou tolerancí – lze použít kombinaci IA + inhibitoru CDK 4/6, popř. fulvestrant + inhibitor CDK 4/6 – volba kombinace dle parametrů viz výše. Z Inhibitorů CDK 4/6 lze volit abemaciklib, 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 onemocnění je vhodné pokračovat v HT lékem, který doposud nebyl použit.
U nádorů hormonálně rezistentních je preferována chemoterapie – v monoterapii, preference kombinované 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. U pacientek s již limitovanými léčebnými možnostmi lze provést NGS vyšetření, ideálně z aktuálně provedené biopsie. Cílem je detekovat genovou alteraci, kterou lze léčebně ovlivnit. Terapii lze podat na základě doporučení MTB (molekulární tumor boardu), úhradu je nutno následně řešit přes paragraf 16.
U pacientek s HR+/HER2 low předléčených minimálně jedním režimem CHT pro metastatické onemocnění, nebo u kterých došlo k recidivě onemocnění během adjuvantní chemoterapie nebo do 6 měsíců od jejího ukončení je možná léčba s trastuzumabem-deruxtekanem. V této indikaci nemá úhradu. HER2 low je definováno jako HER2 IHC 1+ nebo 2+, FISH negativní.
Léčebná strategie HR+/HER2 negativního metastatického karcinomu prsu je zobrazena na **Obr. 7**.

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



Zkratky: IA - inhibitor aromatázy, CDK4/6 - cyklin-dependentní kináza 4 a 6, CHT - chemoterapie, ER - estrogenový receptor, HT – hormonální terapie, HER2 - receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2, MBC - metastatický karcinom prsu, *PALB2* - partner and localiser of *BRCA2*, PARP - poly(ADP-ribóza) polymeráza, PD - progrese onemocnění, *PIK3CA* - katalytická alfa podjednotka phosphatidylinositol-4,5-biphosphonate 3-kinázy
Upraveno dle: ESMO MBC guidelines 2021 (Gennari et al, Ann Oncol 2021)

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 nabídnuty 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 použit 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.

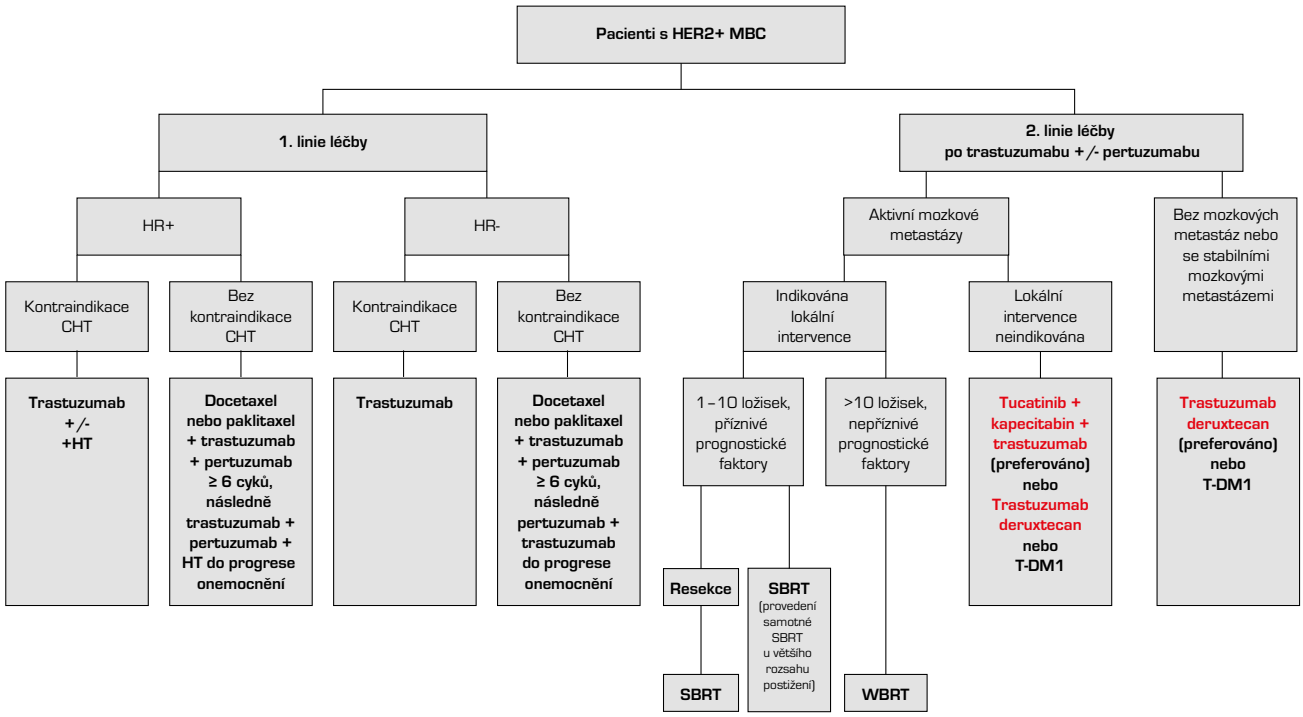
Druhá linie léčby

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

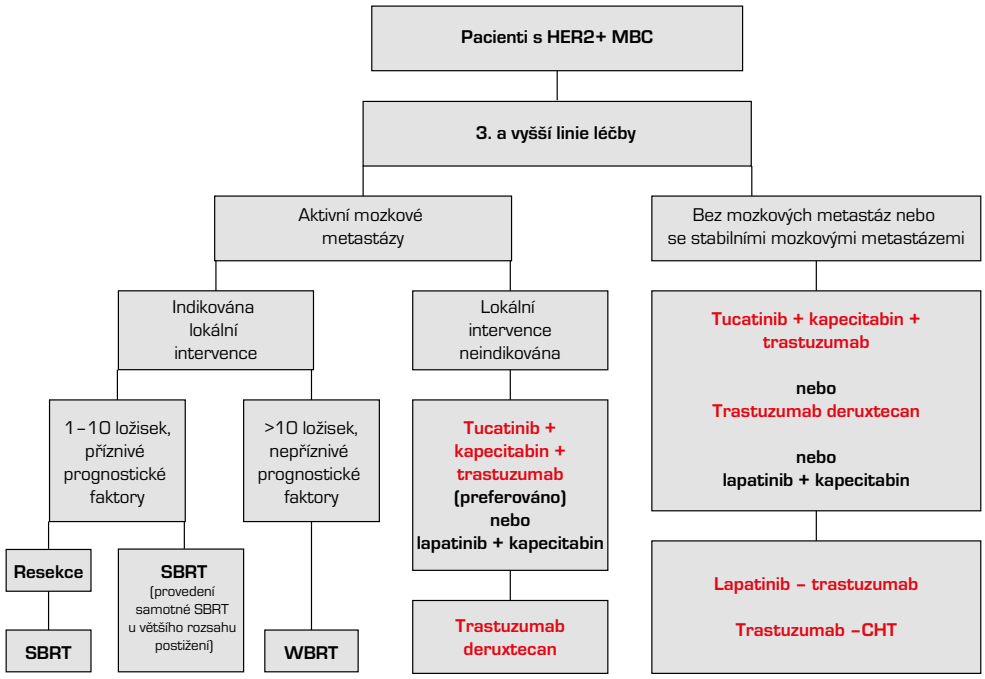
T-DM1, trastuzumab-deruxtecan a kombinace tucatinib+trastuzumab+kapecitabin jsou nejúčinnější léčebné možnosti třetí linie léčby. V dalších liniích lze použít lapatinib +kapecitabin. Výběr léčby záleží na předléčenosti a stavu pacienta. U pacientek HR– po vyčerpání anti-HER2 terapie dále chemoterapie 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, BM – mozkové metastázy, CHT – chemoterapie, HT – hormonální terapie, HER2 – receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2, HR – hormonální receptor, RT – radioterapie, SRT – stereotaktická radioterapie, T-DM1 – ado-trastuzumab emtansine, WBRT – celomozkové ozáření, PD – progrese onemocnění, 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

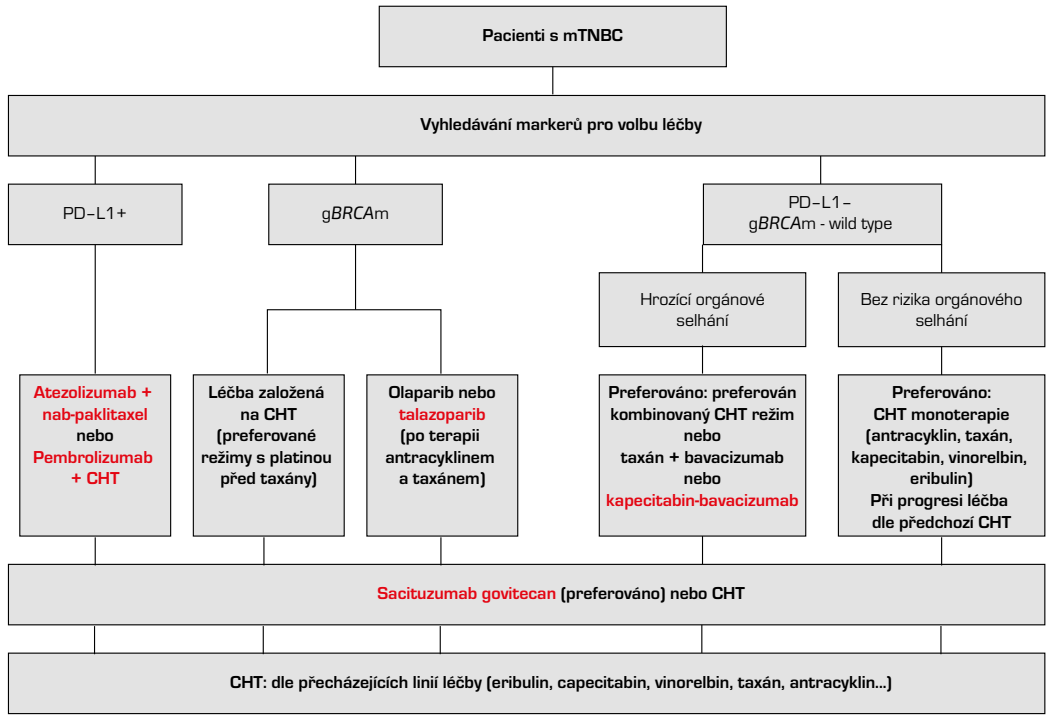


Zkratky: MBC – metastatický karcinom prsu, CHT – chemoterapie, HT – hormonální terapie,
HER2 – receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2, HR – hormonální receptor, RT – radioterapie, SRT – stereotaktická radioterapie,
T-DM1 – ado-trastuzumab emtansine, WBRT – celomozkové ozáření, PD – progrese onemocnění, CNS – centrální nervový systém
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 (atezolizumab nebo pembrolizumab) a chemoterapie, přičemž musí být splněna indikační kritéria pro pozitivitu PD-L1 (pro atezolizumab ≥1 % dle Ventana SP142, nebo CPS ≥10 pro 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 v rámci neoadjuvantní nebo adjuvantní terapie, pokud tato terapie není kontraindikována a nebyly léčeny chemoterapií pro metastatické onemocnění. Pokud je u této skupiny volena chemoterapie, je vhodné zvážit podání platinového derivátu. U pacientek PD-L1 negativních s absencí zárodečné mutace BRCA1 nebo BRCA2 je léčba založena na 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 preferováno podání sacituzumabu govitecanu v rámci II. linie léčby. Při progresi onemocnění po II. linii léčby lze při dobrém klinickém stavu pacientky a léčebné odpovědi na předcházející linie pokračovat další linií paliativní chemoterapie. 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 4 mg/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.	à 3 týdny
pertuzumab/trastuzumab/docetaxel				
trastuzumab		i.v. nebo s.c.	1.	
pertuzumab	první dávka			
	840 mg	i.v. infuze 60 minut	1.	
	další dávky			
	420 mg	i.v. infuze 30 minut		
*docetaxel	první dávky			
	75	i.v. infuze 60 minut	1.	à 3 týdny
**Při dobré toleranci podat docetaxel v dalším cyklu v dávce 100 mg/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.	à 1 týden, celkem 6–8 podání, potom 2 týdny pauza
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
Pembrolizumab + CHT				
pembrolizumab	200 mg t.d.	i.v.	1.	à 21 dnů
nab-paklitaxel	100	i.v.	1., 8., 15	à 28 dnů *nebo*
paklitaxel	90	i.v.	1., 8., 15	à 28 dnů *nebo*
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	à 21 dnů *plus*
karboplatina	AUC2	i.v.	1., 8.	à 21 dnů

12.4. Terapie karcinomu prsu u mužů

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

Časný karcinom prsu u mužů

U časného karcinomu prsu je terapie stejně jako u žen indikována na základě fenotypu nádoru. Adjuvantní CHT je indikována stejně jako u ženského karcinomu prsu. Adjuvantní HER2 blokáda je indikována stejně jako u ženského karcinomu prsu. V adjuvantní HT je preferován 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 +- s podáním 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: Potřeba je vždy ale kontrola, zda je úhrada i pro muže s nádorem prsu, většinově tomu tak není.

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

Klinické vyšetření jedou 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 Al, et al.:Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy of metastatic breast cancer: United Kingdom Cancer research Institute. J Clin Oncol. 23: 8322-8330, 2005.*
29. *Von Minckwitz G. Zielinski C, et al. Capecitabine vs. capecitabine plus trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBD 26/BIG 3-05). J Clin Oncol. 26 (May 20 suppl): Abstract 1025, 2008.*
30. *Seidman AD: Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. Oncology 15 (Suppl 3): 11-14, 2001.*
31. *Bear HD, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjutant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 21: 4165-4174, 2003.*
32. *Dieras V et al. Randomized paralel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. J.Clin Oncol 22: 4958-4965,2004.*
33. *Von Minckwitz G et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: The GEPARTRIO pilot study. Ann Oncol 16: 56-63,2005.*
34. *Buzdar et al. J Clin Oncol 2005; 23: 3676-3685.*
35. *Kelly G. Response and cardiac toxicity of trastuzumab given in conjunction with weekly paclitaxel after doxorubicin plus cyclophopshamide. Clin Breast Cancer 2006 Aug 7 (3): 237-243.*
36. *Wardley MA et al. Randomized Phase II Trial of First-Line Trastuzumab Plus Docetaxel and Capecitabine Compared With Trastuzumab Plus Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2009 Dec 28.*
37. *Robert NJ, Eirmann W, Pienkowski T, et al: BCIRG 006: Docetaxel and trastuzumab-based regimens improve DFS and OS over AC-T in node positive and high risk node negative HER2 positive early breast cancer patients: Quality of life (QOL) at 36 months follow-up. J Clin Oncol (meeting Abstracts) 2007 25: 19647.*
38. *Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. CONFIRM: a phase III, randomized, parallel-group trial comparing fulvestrant 250 mg vs fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. Program and abstracts of the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 9-13, 2009; San Antonio, Texas. Abstract 25.*
39. *Mauriac L, Piplej JE, Quaresma Albano J et al. Fulvestrant (Faslodex) versus anastrozol for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases combined resultes from two multicentric trials. Eur J Cancer 2003;39:1228-1233.*
40. *Johnson S, Piplej J, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer.JCO: J Clin Oncol 2009; 28:1-11.*
41. *Robertson J, Llombart-Cussac A, Rolski J. et al. Activity of fulvestrant 500 versus anastrozol 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: resultes from the FIRST study. J Clin Oncol 2009;27:4530-4535.*
42. *Henderson IC, Berry DA et al: Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients with Node-Positive Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 21:976-983,2003.*
43. *O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE et al.: Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2011 Jan 20; 364 (3): 205-14.*
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.*
74. *SCHMID, Peter, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. New England Journal of Medicine, 2020, 382.9: 810-821.*
75. *TUTT, Andrew NJ, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1-or BRCA2-mutated breast cancer. New England Journal of Medicine, 2021, 384.25: 2394-2405.*
76. *JOHNSTON, Stephen RD, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2–, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). Journal of Clinical Oncology, 2020, 38.34: 3987.*

13. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VULVY (C51)

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

Lokalizované onemocnění (stádium I a II)

Základem je adekvátní lokální chirurgický výkon (široká excize / hemivulvektomie / radikální vulvektomie) ± provedení biopsie SLN (nádory v největším rozměru < 4cm, unifokální, s nesuspektními LN dle zobrazovacích vyšetření);
SLN biopsie je provedena ipsilaterálně u laterálních lézí; bilaterálně u lézí přesahujících střední linii;
V indikovaných případech je provedena inguino-femorální systematická lymfadenektomie (nádory v největším rozměru ≥ 4 cm, multifokální, s metastatickým postižením SLN či inguinálních LN dle zobrazovacího vyšetření nebo z biopsie SLN) ipsilaterální nebo bilaterální (v případě mediálně uložených nádorů = méně než 1 cm od střední linie / nebo oboustranného postižení inguinofemorálních LN dle zobrazovacího vyšetření).

Je-li anatomicky a funkčně možné, měl by bezpečnostní resekční okraj dosahovat >10 mm na nefixovaném preparátu, resp. dosáhnout patologického volného resekčního okraje alespoň 5 mm. Menší volný chirurgický resekční okraj vyžaduje bedlivou dispenzarizaci s případnou re-excizí.

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 následována 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).

Adjuvantní léčba

V adjuvantní léčbě je používána radioterapie a chemoradioterapie.

Indikace radioterapie:
- postižení 1 uzliny metastázou, >1 lymfatické uzliny (včetně mikrometastázy) a/nebo pokud je přítomno extrakapsulární šíření u polymorbidní ženy, pozitivní resekční okraj v případě nemožnosti chirurgické re-excize.

Indikace chemoterapie v rámci konkomitance:
- postižení 2 a více lymfatických uzlin, extrakapsulární šíření, přítomnost lymfangioinvaze s perineurálním šířením.

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

Stádium IB a II – excizní výkon + biopsie SLN ev. inguinofemorální lymfadenektomie, pokud jsou negativní lymfatické uzliny a dosažen zdravý okraj resekátu, dále pouze sledování.
Při pozitivitě SLN je indikována inguinofemorální lymfadenektomie s následnou radioterapií či chemoradioterapií.

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

Doporučená schémata – konkomitantní chemoterapie

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

Metastatické onemocnění (stádium IVB)

Neexistují standardní doporučení pro léčbu diseminovaného SCC vulvy.

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

Režimy paliativní chemoterapie (založené na platinových derivátech):
Kombinovaná léčba: cisplatina/paklitaxel (2A), karboplatina/paklitaxel (2B), cisplatina/vinorelbin (2B), cisplatina/vinorelbin (2B)
Monoterapie: cisplatina (2A), karboplatina (2A), paklitaxel (2B), erlotinib (2B).
Kombinovaná léčba nepřináší zásadní léčebný benefit.

Léčba relapsu

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

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 léčby u kartcinomu děložního hrdla je chirurgický výkon do stádia IB2 včetně (u stádií IB3 a IIA2, tedy u bulky tumorů, se postup může lišit dle věku, komorbidit ženy a jejího přání). Preferovaným přístupem k radikální hysterektomii je laparotomie. V případě indikovaného uzlinového stagingu je standardem detekce sentinelové uzliny a provedení systematické pánevní lymfadenektomie i 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
- SLNB v případě LVSI
- EBRT na pánev + BRT (pokud pacientka není schopna operace).

Stádium IA2
- Konizace nebo prostá hysterektomie + SLNB
- EBRT na pánev + BRT (pokud pacientka není schopna operace)

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

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

Stadium IB3, IIA2
- Primární kombinovaná chemoradioterapie (EBRT+BRT+CHT) – pokud operace není první volba
- Radikální hysterektomie typ C2, SLNB, pánevní lymfadenektomie

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

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

* po zvážení individuálního rizika vzniku urogenitálních či intestinálních píštělí
** PD-L1 skóre ≥1 (po schválení revizním lékařem)
*** při dobré odpovědi vzdáleného metastatického onemocnění

15.1.1 Konkomitantní chemoterapie k potenciaci kurativní radioterapie

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

15. 2 Léčba recidivujícího onemocnění

15.2.1 Pánevní recidiva

Management 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 pacientek po RT, kde chirurgická exstirpace s dosažením kompletní resekce není možná, je indikována paliativní chemoterapie. U léčby recidiv lze chemoterapií ev. v kombinaci s bevacizumabem prodloužit DFI a u části žen dosáhnout SD či PR.

15.2.2 Vzdálené metastatické onemocnění

U vzdáleného oligometastatického onemocnění je indikována resekce s /nebo bez následné radioterapie. V případě, že kompletní resekce není možná, lze zvážit lokální ablativní metody s/nebo bez radioterapie nebo samotnou RT eventuálně konkomitantní CHT/RT. V případě mnohočetné diseminace onemocnění je indikována paliativní chemoterapie, ev. v kombinaci s bevacizumabem (po zvážení individuálního rizika vzniku píštělí). Kombinace DDP + paklitaxel je preferovaný režim. U pacientek s PDL-1 pozitivními nádory (PDL-1 skóre ≥1) je indikována kombinace s Pembrolizumabem (po schválení revizním lékařem). U pacientek s progresí po předchozí léčbě s platinovým derivátem, které nebyly předléčeny imunoterapií, je ke zvážení imunoterapie s Cemiplimabem (po schválení revizním lékařem).

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
Pembrolizumab**	200 mg	1.	à 3 týdny
DDP (cisplatina)	50	1.	
topotekan	0,75	1.–3.	à 3–4 týdny
CBDCA (karboplatina)	AUC5	1.	à 3 týdny
paklitaxel	135	1.	à 3 týdny
DDP (cisplatina)	50	1.	à 3 týdny
paklitaxel	135–175	1.	
paklitaxel	175	1.	
topotekan	0,75	1.–3.	à 3 týdny
paklitaxel	175	1.	
topotekan	0,75	1.–3.	
bevacizumab	15 mg/kg	1.	à 3 týdny

** po zvážení individuálního rizika vzniku urogenitálních či intestinálních píštělí*

*** PD-L1 skóre ≥1 (po schválení revizním lékařem)*

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

V monoterapii I. linie lze použít: DDP, CBDCA, Ifosfamid, topotekan, paklitaxel.
Ve 2. linii léčby lze použít docetaxel, ifosfamid, epirubicin, topotekan, gemcitabin, 5-fluorouracil.
U pacientek s MSI-H/dMMR tumory lze zvážit po schválení na paragraf 16 aplikaci pembrolizumabu
U pacientek s progresí po předchozí léčbě s platinovým derivátem, které nebyly předléčeny imunoterapií, je ke zvážení imunoterapie s Cemiplimabem (po schválení revizním lékařem).

Chemoterapeutické režimy vhodné pro II. linii paliativní léčby

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

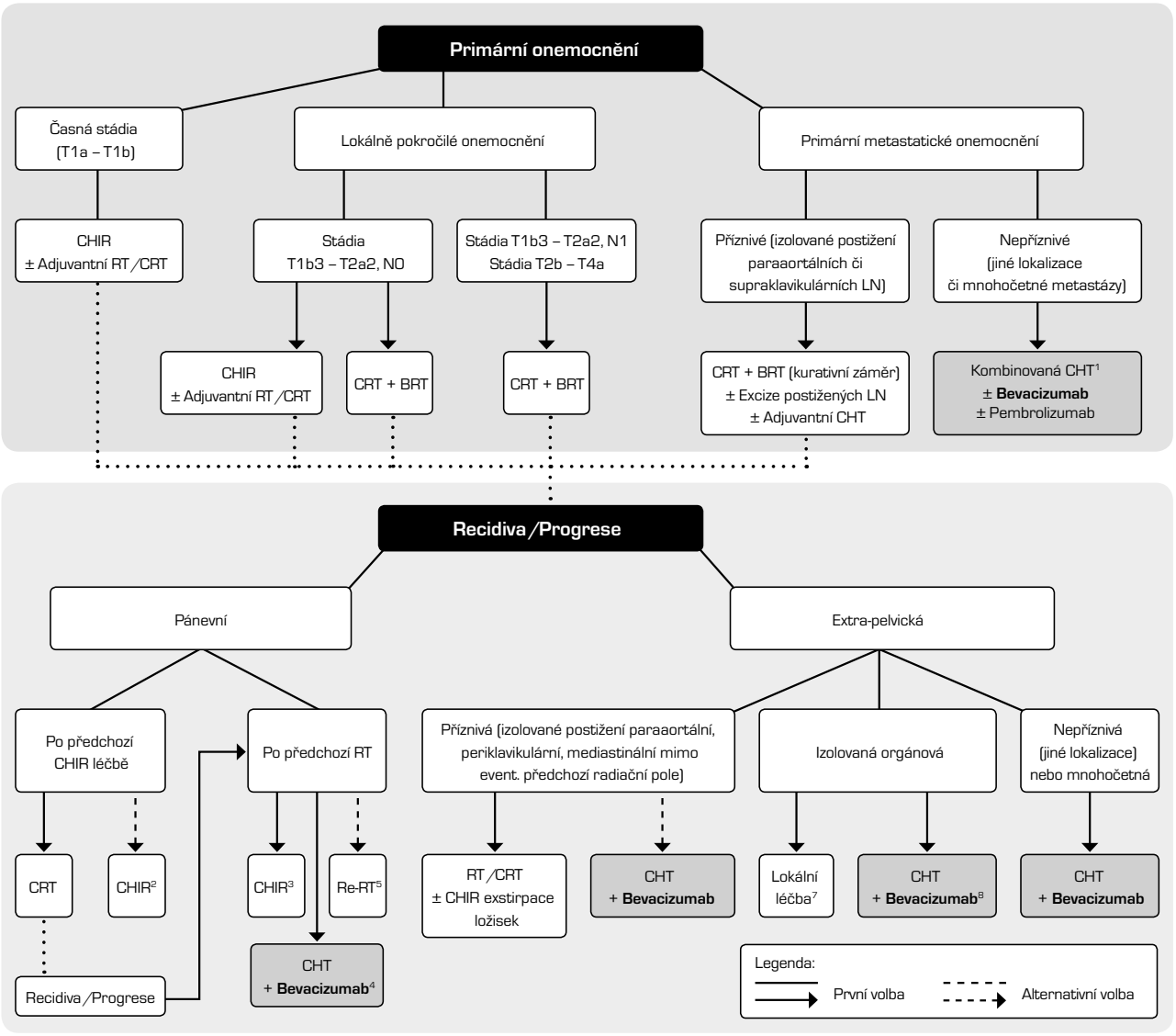
Léčba podléhá schválení RL

Léčba se ukončuje při zjištění progrese či při netoleranci léčby

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.

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)

16.1 Adenokarcinom děložního těla

Základní léčebnou metodou je chirurgická léčba. Standardním chirurgickým výkonem je extrafasciální hysterektomie s bilaterální adnexektomií. Je preferován miniinvazivní (laparoskopický, robotický) přístup.
Radikální hysterektomie je ve stádiu II doporučena jen za účelem dosažení zdravého okraje.
Výplachová cytologie není součástí stagingového výkonu.
U endometroidního histotypu G1 stádia IA je možné u pacientek mladších 45 let zvažovat preservaci ovarií po vyloučení přítomnosti nádoru adnex, extrauterinního šíření a genetické predispozice pro vznik maligních gynekologických onemocnění.
U endometroidního histotypu G1 stádia IA bez jakékoliv invaze do myometria je možné zvažovat fertilitu zachovávající léčbu založenou na hormonoterapii. Fertilitu zachovávající léčba může probíhat pouze v onkogynekologických centrech.
U serózního histotypu, karcinosarkomu a nediferencovaného karcinomu je doporučena stagingová infrakolická omentektomie.
Biopsie sentinelových uzlin je vhodná 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.
První volbou chemoterapie je kombinace CBDCA/paklitaxel, alternativní režimy CBDCA/docetaxel, cDDP/doxorubicin, event. monoterapie CBDCA či cDDP.

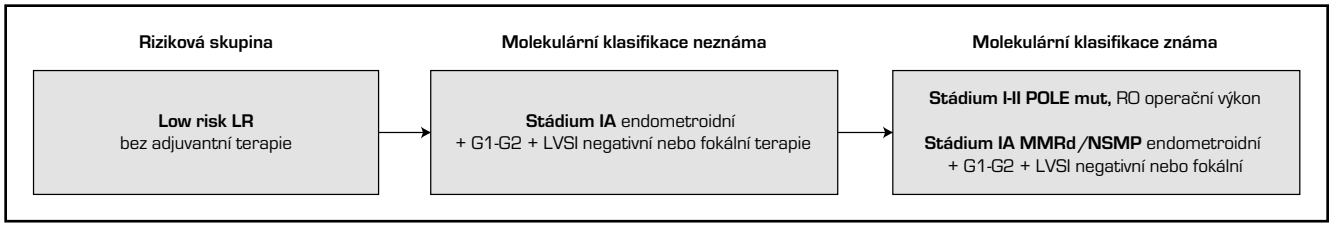
16.1.1 Adjuvantní léčba

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

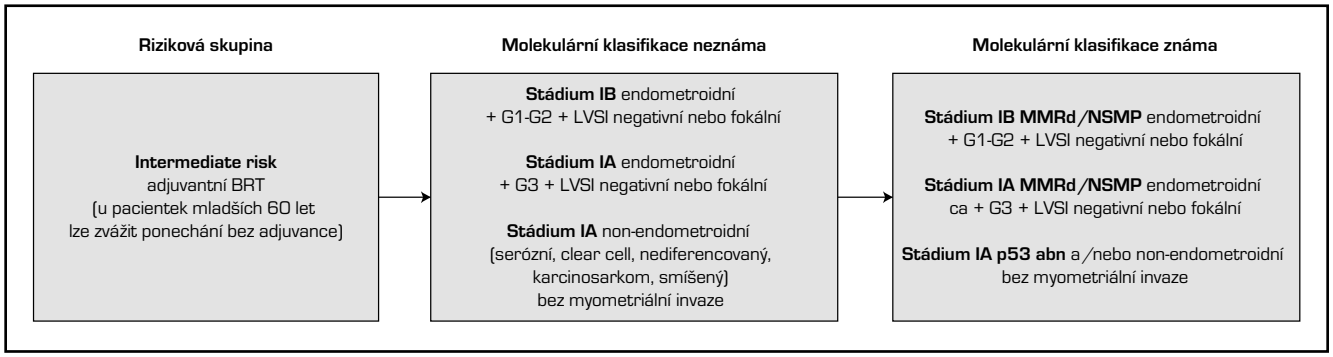
Dle ČOS, onkogynekologické sekce ČGPS, SROBF a SČP ČLS JEP (2021) je doporučeno:
Testování p53 u všech rizikových skupin. V případě aberantního typu exprese p53/mutace TP53 musí být provedeno kompletní molekulární testování k vyloučení, že mutace TP53 není sekundárním projevem ultramutovaného stavu při POLE mutaci či v rámci mikrosatelitové instability a jedná se tedy o nádory, jejichž prognóza se odvíjí od POLE mutace (nebo mikrosatelitové instability).
Kompletní molekulární testování se stanovením molekulárního subtypu je také doporučeno u všech případů ze skupiny vysokého rizika (high-risk, HR), středního–vyššího rizika (high intermediate-risk, HIR) a středního rizika (intermediate-risk, IR), u kterých může vést k deeskalaci adjuvantní léčby.
Molekulární vyšetření má být provedeno z finálního resekátu, v klinicky indikovaných případech je lze provést i z diagnostické biopsie. Součástí histopatologického nálezu vždy musí být i určení přítomnosti nádorové lymfangioinvaze (LVSI, lymphovascular space invasion) s rozdělením do následujících stupňů:
1) nepřítomna (absent)
2) fokální (focal)
3) podstatná (substantial)

Zároveň je doporučeno sjednocené reportování tak, aby pokrývalo všechny alternativy a zachovalo srozumitelnost mezi jednotlivými pracovišti do 4 molekulárních subtypů následovně:
1) POLE-ultramutovaný (**POLE mut**)

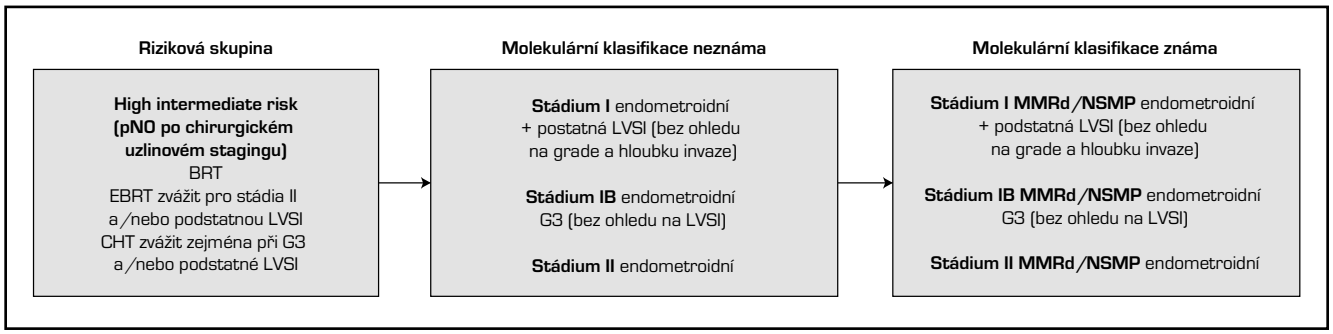
2) mismatch repair (MMR) deficientní (mikrosatelitově instabilní) (**MMRd**)
3) s nespecifickým molekulárním profilem (**NSMP**)
4) p53 mutovaný/abnormální (**p53 abn**)

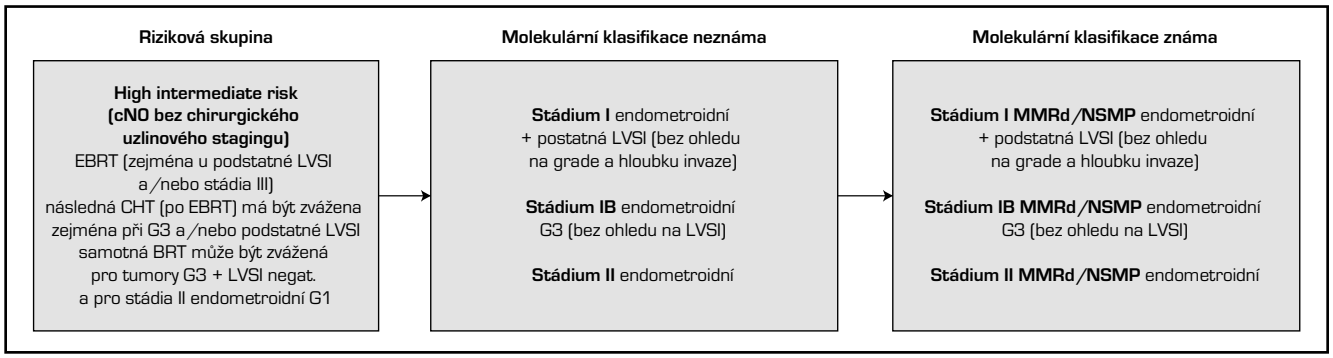


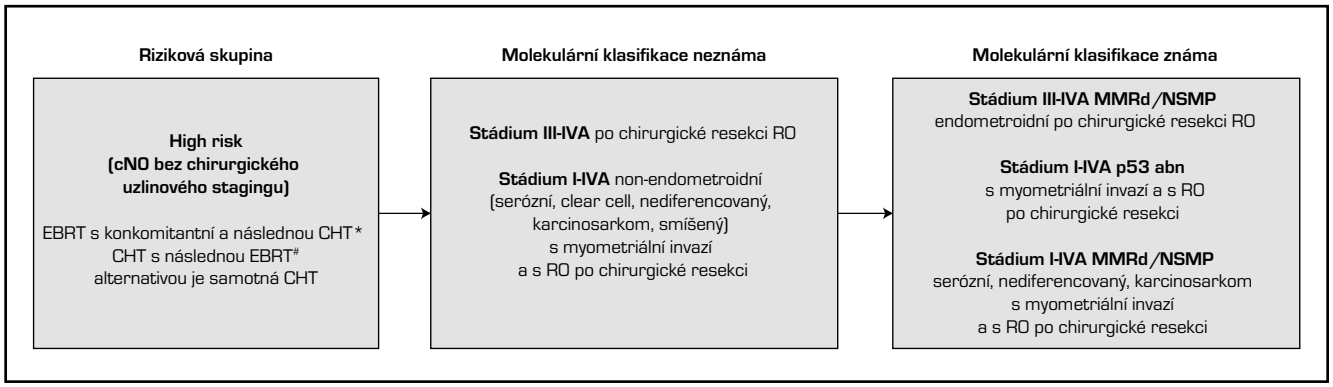
Pro pacientky s *low-risk* nádory není doporučena žádná adjuvantní léčba. Karcinomy stadia I a II s hypermutovanou ε-polymerázou (POLE-ultramutované) lze klasifikovat jako low-risk a jakákoliv adjuvantní terapie může být tedy opuštěna.



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







Karcinomy s mutovaným/abnormálním p53 již ve stadiu I při přítomnosti jakékoliv myometriální invaze představují high-risk nádory.
Karcinosarkomy (Smíšené Mullerianské maligní tumory, MMMT) se považují za high-risk endometriální karcinomy (nikoliv sarkomy).
Brachyterapie pro zvýšení lokální kontroly může být zvážena v rámci adjuvantní léčby high-risk nádorů při podstatné LVSI, při stromální invazi do děložního hrdla nebo ve stadiu IIIB-IIIC.
Pro pacientky s endometriálním karcinomem stadia III-IVA a s patogenní POLE mutací nejsou aktuálně k dispozici data, která by podporovala vynechání adjuvantní terapie.
Benefit přidání chemoterapie k zevní radioterapii není jasný u stadií I-II clear cell karcinomu na rozdíl od serózních karcinomů.

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

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

Standardem adjuvantní chemoterapie je 6 cyklů CBDCA/paklitaxel v třítýdenním intervalu. Výsledky této dvojkombinace v rámci klinických studií jsou srovnatelné s trojkombinací TAP (paklitaxel/cDDP/doxorubicin). Dvojkombinace nebyla v rámci těchto studií inferiorní (neprokázala horší RR, PFS ani OS) a měla lepší profil toxicity.

Pooperační chemoterapie v rámci komplexní léčby

cytostatikum	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
karboplatina	AUC 5–6	1.	
paklitaxel	175	1.	à 21–24 dnů, 3–6 cyklů
karboplatina	AUC 5–6	1.	
docetaxel	75	1.	à 3 týdny
**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.

16.1.2 Pokročilé a metastatické onemocnění (stadia III a IV)

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

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

Pokud není chirurgický výkon možný, lze podat systémovou léčbu primárně.

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

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

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

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

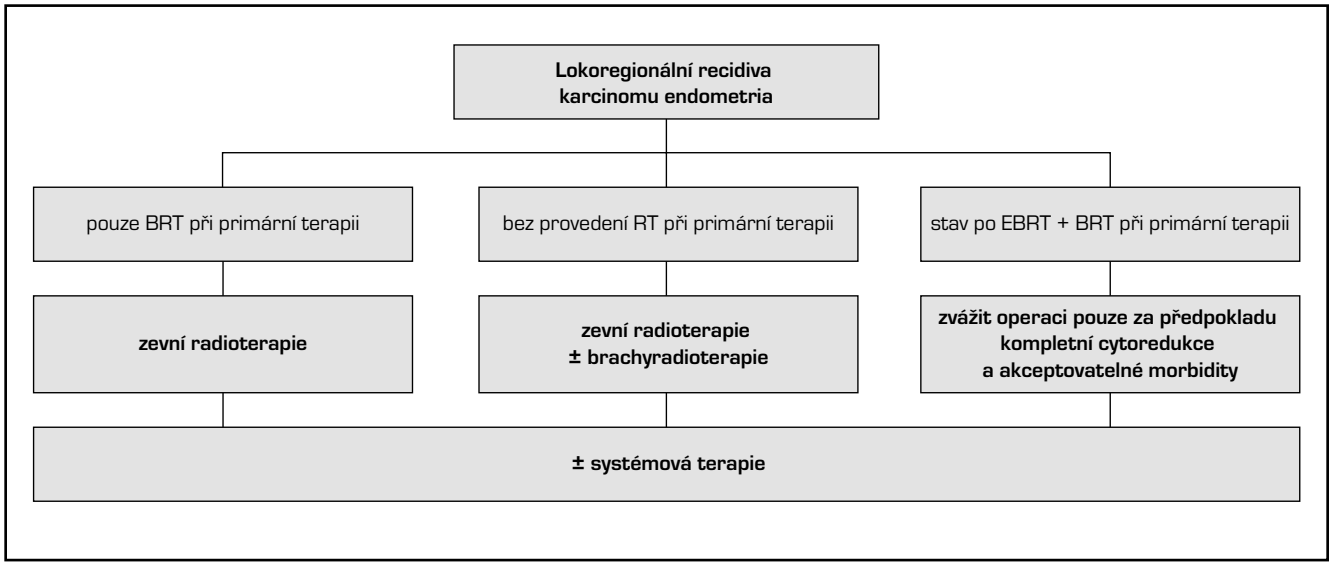
16.1.2.1 Hormonoterapie jako součást léčby pokročilého a metastatického onemocnění

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

16.1.3 Recidivující onemocnění

Pánevní exenterace může být zvážena u pacientek s lokálně pokročilými nádory a při izolovaných centrálních recidivách po RT, u kterých lze očekávat dosažení zdravých resekčních okrajů. Kompletní resekce vzdálených oligometastáz nebo exstirpace uzlin v případě relapsu v pelvických či paraaortálních lymfatických uzlinách může být zvažována v případě, že je to technicky možná. V případě generalizovaných recidiv je možná paliativní CHT, hormonoterapie i BSC.

Tabulka č. 1



Chemoterapie recidivu jícího onemocnění

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.
**Do kumulativní dávky antracyklinů.*

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

16.1.3.1 Cílená léčba recidivujícího nebo pokročilého onemocnění

Dostarlimab

Monoterapie v léčbě dospělých pacientek s recidivujícím nebo pokročilým karcinomem endometria s deficientní opravou chybného párování bází (dMMR, mismatch repair deficient) či vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H, microsatellite instability high), u něhož došlo k progresi v průběhu nebo po předchozí léčbě režimem obsahujícím platinu. Stanovení dMMR/MSI-H musí být stanoveno pomocí validované testovací metody, jako je IHC, PCR nebo NGS.

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

Pembrolizumab

Monoterapie v léčbě dospělých pacientek s recidivujícím nebo pokročilým karcinomem endometria dMMR/MSI-H, u kterých došlo k progresi onemocnění při nebo po předchozí léčbě založené na platině v jakémkoli režimu léčby a které nejsou kandidátkami pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii.

preparát	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
Pembrolizumab	200	1.	à 3 týdny
	400	1.	à 6 týdnů
Kontinuálně do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, maximálně však 24 měsíců.			

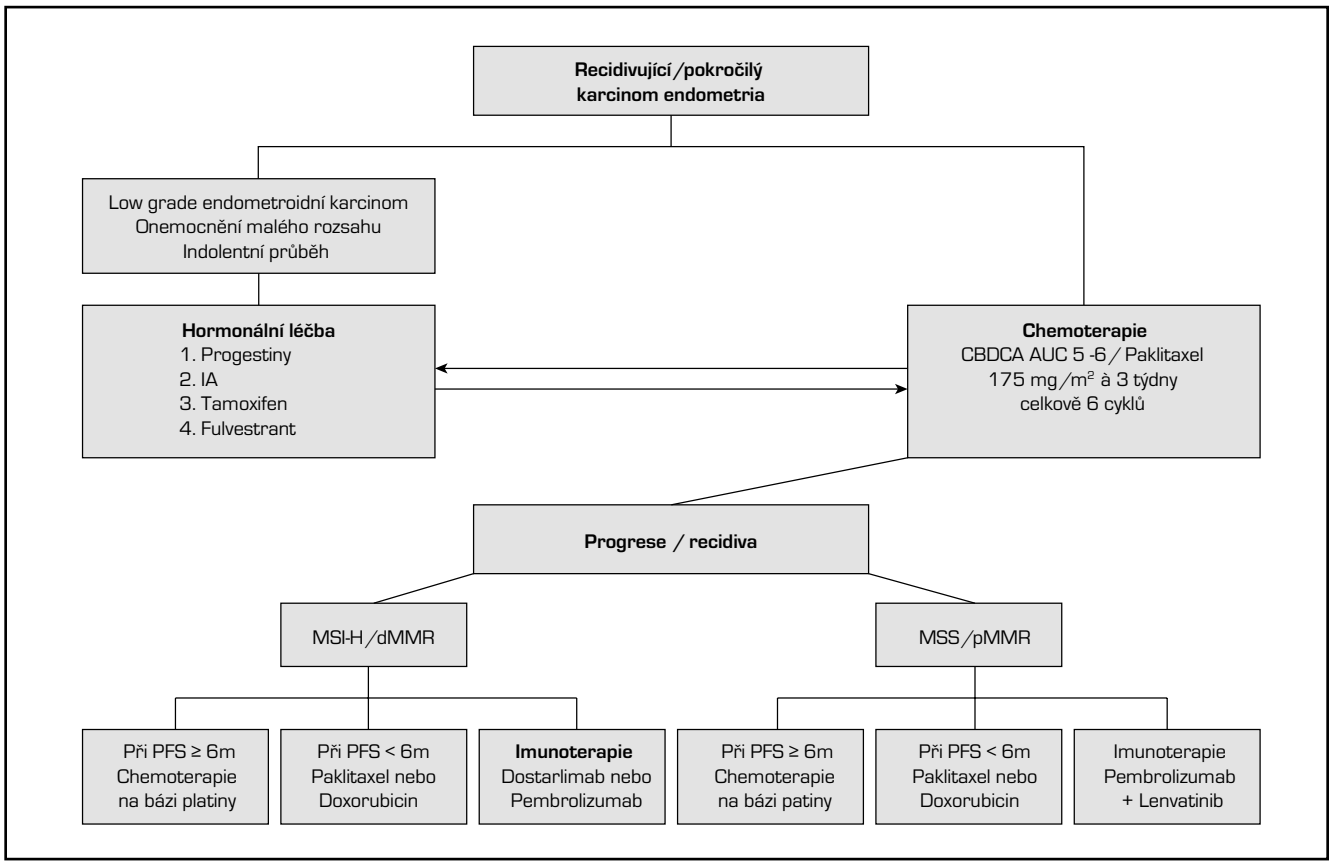
Kombinace pembrolizumabu s lenvatinibem

Kombinace je indikována k léčbě dospělých pacientek s pokročilým nebo recidivujícím karcinomem endometria s progresí onemocnění při léčbě nebo po předchozí léčbě chemoterapií obsahující platinu, které nejsou kandidátkami pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii. Vzhledem k vyšší toxicitě i nákladům léčby je kombinace vhodná pro léčbu pMMR (mismatch repair proficient)/MSS (microsatellite stability) karcinomů.

preparát	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
Pembrolizumab	200	1.	à 3 týdny
Lenvatinib	20	denně	
Kontinuálně do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, pembrolizumab maximálně 24 měsíců.			

Uvedená cílená léčba checkpoint inhibitory nebo kombinace imunoterapie s inhibitorem tyrosin kinázy není hrazena z veřejného zdravotního pojištění a je tedy nutno žádat zdravotní pojišťovnu o úhradu individuálně.

Tabulka č. 2



16.2 Sarkomy dělohy

Děložní sarkomy zahrnují dle klasifikace WHO 2020: leiomyosarkomy, low grade endometriální stromální sarkomy, high grade endometriální stromální sarkomy, nediferencované děložní sarkomy a adenosarkomy.
Základní léčebnou modalitou je chirurgická léba. Standardním chirurgickým výkonem je prostá extrafasciální hysterektomie bez morcelace s bilaterální adnexektomií. U leiomyosarkomů je možné dle věku a přání pacientky zachovat ovaria. Stagingová systematická lymfadenektomie není standardní součástí výkonů, v případě nálezu zvětšených suspektních uzlin se doporučuje jejich exstirpace. Fertilitu zachovávající postupy nejsou u děložních sarkomů doporučené. U recidiv onemocnění je vhodné zvážit chirurgické resekce i opakovaně.

Leiomyosarkom těla děložního

Tyto sarkomy představují nejčastější sarkomy dělohy. Obecně pro 1. linii léčby LMS je indikována monoterapie doxorubucinem nebo nejlépe kombinace doxorubucin/trabectedin. Následně ve 2 linii pak lze zvážit kombinaci gemcitabin/docetaxel nebo trabectedin (pokud nebyl v 1. linii). V dalších liniích nebo při KI doxorubicinu je další alternativou gem/DTIC, pazopanib, atd.

cytostatikum	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
Doxorubicin, Trebectedin			
Doxorubicin	60 mg/m²	1.	
Trebectedin	1,1 mg/m²	1.	à 21 d
6 cyklů, následně pokračování v udržovací terapii Trabectedinem do PD onemocnění			
gemcitabin, docetaxel			
gemcitabin	900 mg/m²	1, 8	
docetaxel	100 mg/m²	8	à 21 d
doxorubicin, dakarbazin			
doxorubicin	60 mg/m²	1	
dakarbazin	750 mg/m²	1	à 21 d
doxorubicin	75 mg/m²	1	à 21d
nejúčinější režim v monoterapii			
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 (v případě pozitivity steroidních receptorů)			

Endometriální stromální sarkomy (ESS)

Low grade ESS, minimální benefit chemoterapie (ke zvážení až ve vyšších liniích léčby), základní systémovou léčbou je hormonoterapie (medroxyprogesteron 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 receptorově 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:

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

Terapie se řídí typem maligní mezenchymální komponenty.

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

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

Literatura:

1. *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.*
13. *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*

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

17.1 Epiteliální nádory

Následující doporučení odpovídají konsenzuálním guidelines ESMO-ESGO.
Každá pacientka s epiteliálním zhoubným nádorem vaječníků, tuby nebo peritonea je indikována ke genetické konzultaci a analýze germinálních a optimálně i somatických mutací genů BRCA1 a BRCA2. Seznam pracovišť klinické genetiky je dostupný na webu Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP (www.slg.cz).
Chirurgický staging a chirurgická léčba by měla být prováděna s cílem optimální cytoredukce nádorových hmot. Přítomnost nádorového rezidua po chirurgické léčbě je nejvýznamnějším negativním prognostickým faktorem.
Podmínkou potencionálně kurativní chemoterapie je performance status ECOG 0, 1, 2, předpokládaná délka života více než 6 měsíců, interkurentní onemocnění umožňující dodržet kurativní dávku chemoterapie.

17.1.1 Primární léčba

17.1.1.1 Stádium IA low grade

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

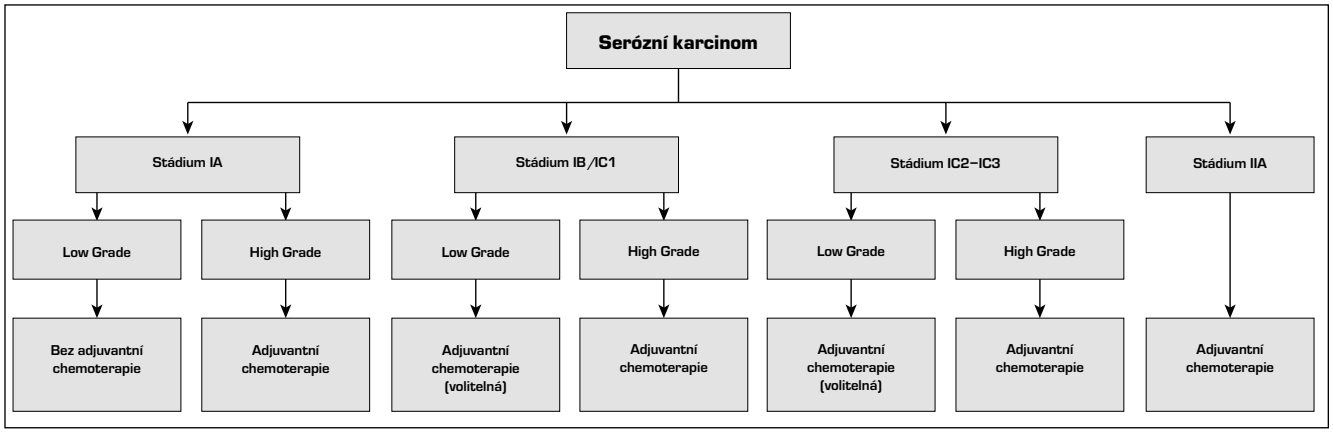
paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

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

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

Paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy), 6–9 cyklů. Ve stádiu IV nebo ve stádiu III s pooperačním reziduem nádoru větším než 1cm3 je indikováno doplnění kombinace o bevacizumab od 1. nebo 2. pooperačního cyklu (zahájení aplikace nejdříve 4 týdny po operaci), aplikace bevacizumabu do progrese onemocnění či neakceptovatelné toxicity nebo maximálně po celkovou dobu 12 měsíců. U III. stadia lze použít IP chemoterapii v případě rezidua menšího než 1 cm^3 (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			

Hypertermická intraperitoneální chemoterapie (HIPEC) není standardem léčby ovariálního karcinomu a není indikována v první linii ani pro recidivující onemocnění. Neprodloužila parametry přežití (PFS, OS) a je spojena s toxicitou.
U pacientek starších 70 let nebo ve špatném celkovém stavu či s četnými a závažnými komorbiditami má být upřednostněn kombinovaný weekly režim, event. redukce dávek před monoterapií platinovým derivátem. Kombinovaný režim s karboplatinou je standardem léčby v první linii.

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
paklitaxel	60	1.	à 1 týden
CBDCA	AUC 2	1.	à 1 týden
Délka aplikace 18 týdnů			
P			
cisplatina	75–100	1.	à 3 týdny
CBDCA			
karboplatina	AUC 5–6	1.	à 3 týdny

17.1.2 Chemoterapie jako součást léčby recidivujícího a progredujícího onemocnění

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

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

Doporučený režim pro pacientky nepředléčené bevacizumabem

	dávka (mg/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. 2023 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. U vybraných pacientek s recidivujícím onemocněním a TFI <6 měsíců může být znovu zvažován i platinový derivát („platinum based re-challenge"), pokud není známa kontraindikace nebo pacientka nemá refrakterní, rezistentní onemocnění (progrese během nebo časná symptomatická progrese po jejím ukončení).

Navrhovaná schémata pro relaps onemocnění

	dávka (mg/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.*

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
Režimy pro monoterapii			
topotekan	1,5	1.–5.	à 3 týdny
etoposid p.o.	25–50	1.–14.	à 3 týdny
gemcitabin	750–1000	1., 8., 15.	à 4 týdny
CBDCA	5–6 AUC	1.	à 3 týdny
cisplatina	75	1.	à 3 týdny
pegylovaný lipozomální doxorubicin (Caelyx)	50	1.	à 4 týdny
docetaxel	75–100	1.	à 3 týdny
paklitaxel weekly	80	1.	à 1 týden

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

17.1.3 Terapie inhibitory PARP

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

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

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

17.1.3.1 Maintenance terapie olaparibem

Přípravek Lynparza je indikován:

– v monoterapii k udržovací léčbě dospělých pacientek **s relabujícím** high grade serózním epiteliálním karcinomem va- ječníku, 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 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. 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.
**** 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 nepředléčené bevacizumabem ve výkonnostním stavu PS 0-1. Udržovací terapie by měla být zahájena do 12 týdnů od poslední aplikace chemoterapie. Terapie je hrazena do 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

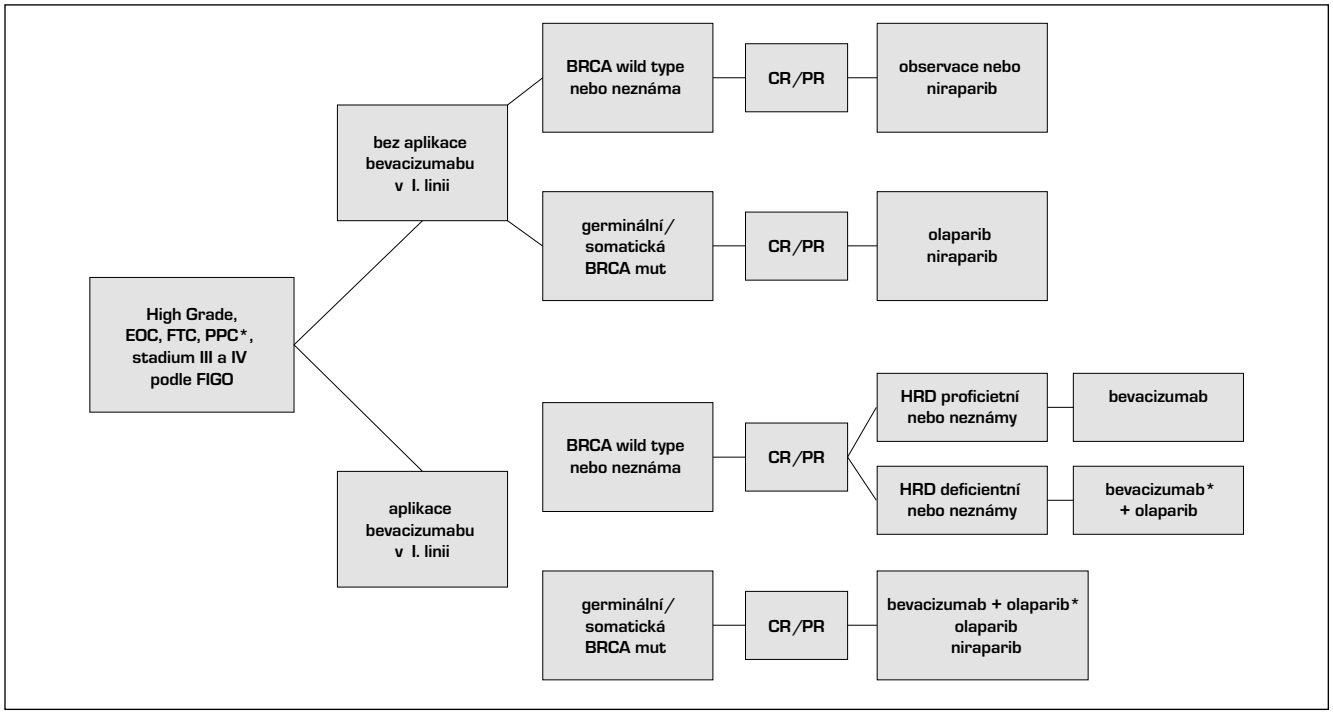
– jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých pacientek s rekurentním na léčbu platinou senzitivním high-grade serózním epiteliálním karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině.

	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. 2023 hrazeny z veřejného pojištění

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

17.2 Ostatní epiteliální ovariální ZN

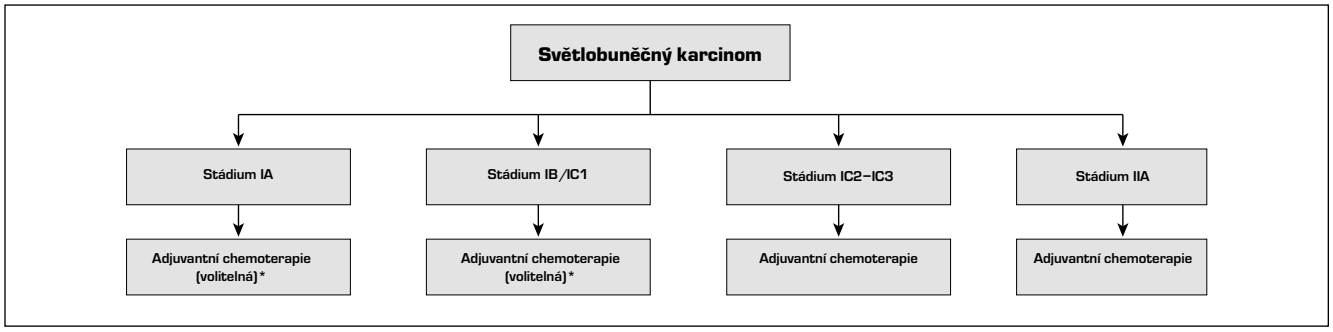
17.2.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

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)

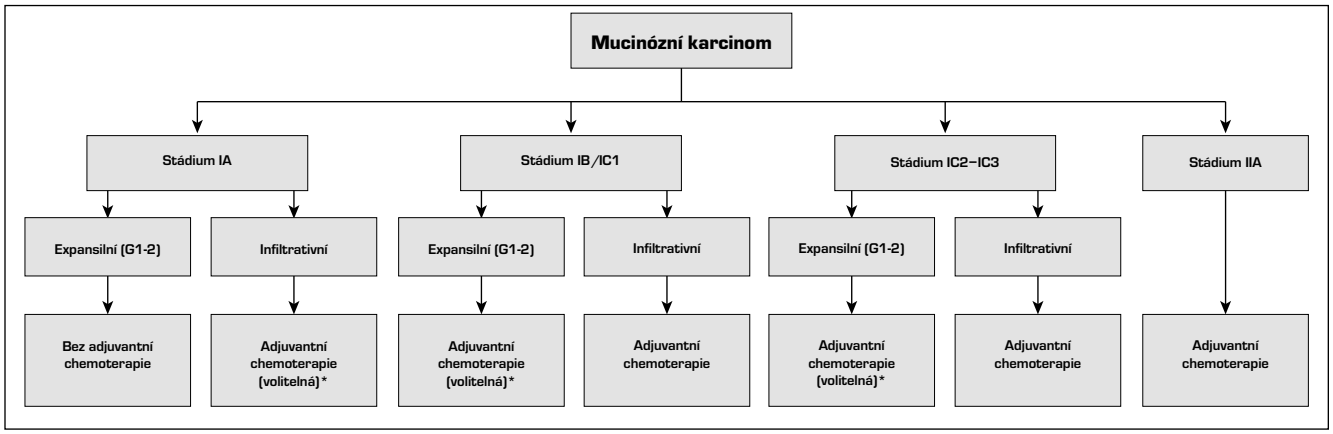
Po kompletním chirurgickém stagingu či radikální operaci je další terapie shodná s high-grade epiteliálními karcinomy ovaria.

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 tohoto histotypu je možné kromě chemoterapie platinový derivát / taxan zvážit i chemoterapii režimem FOLFOX nebo XELOX.

Tabulka č. 3

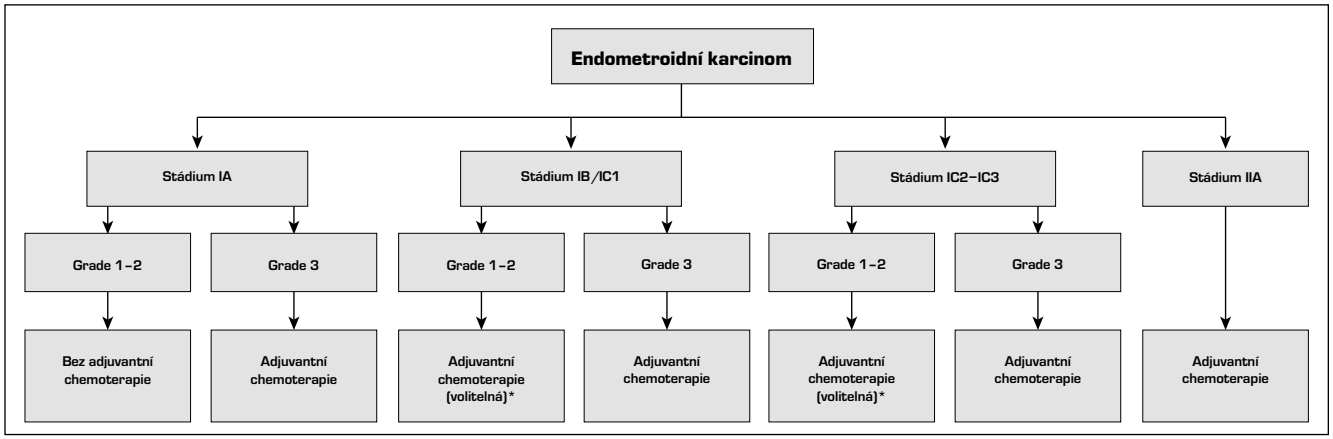


**ke zvážení pouze u pacientek s kompletním chirurgickým stagingem*

17.2.1.4 Low grade serózní /endometroidní karcinom

U této histologie lze kromě chemoterapie, která je shodná s režimy používanými u high-grade ovariálních karcinomů, zvážit v případě low grade karcinomů i hormonoterapii – inhibitory aromatázy (anastrozol, letrozol, exemestan), leuprolid acetátem či tamoxifenem.

Tabulka č. 4



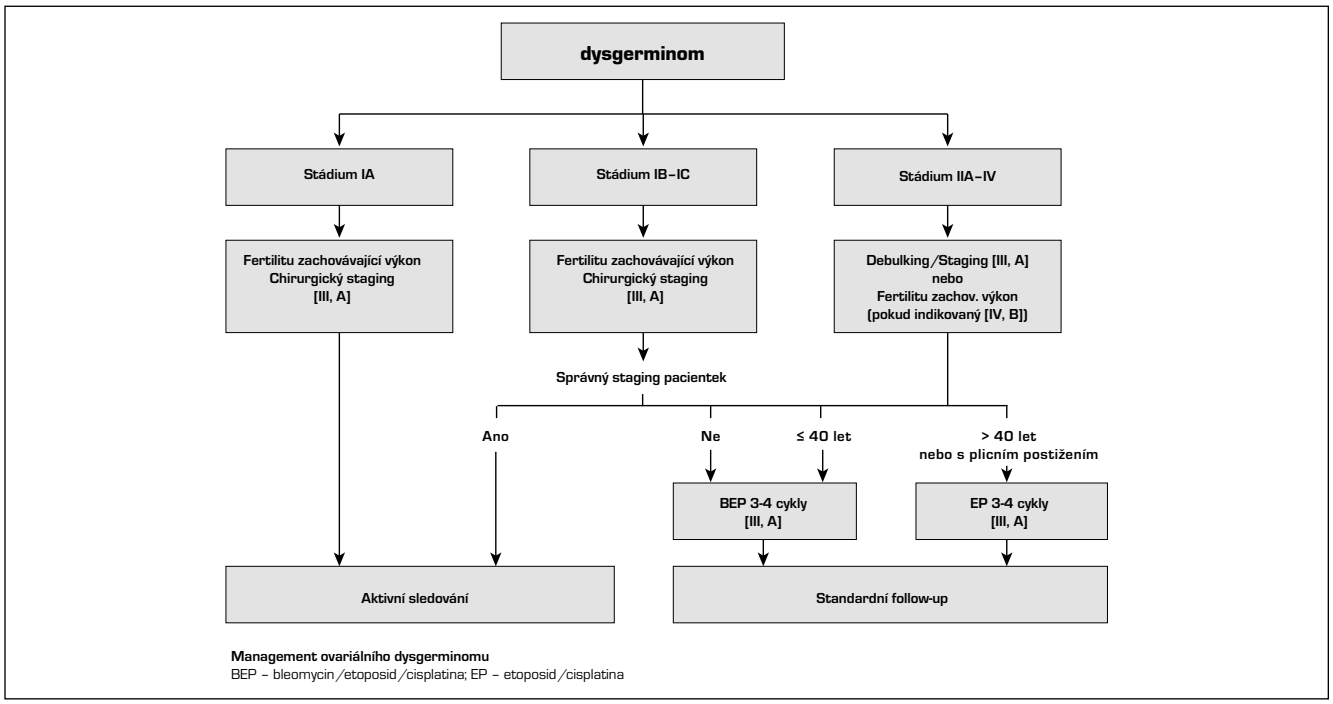
**ke zvážení pouze u pacientek s kompletním chirurgickým stagingem*

17.3. Neepiteliální ovariální ZN

17.3.1.1 Germinální ZN

Management terapie dysgerminomu

Tabulka č. 5

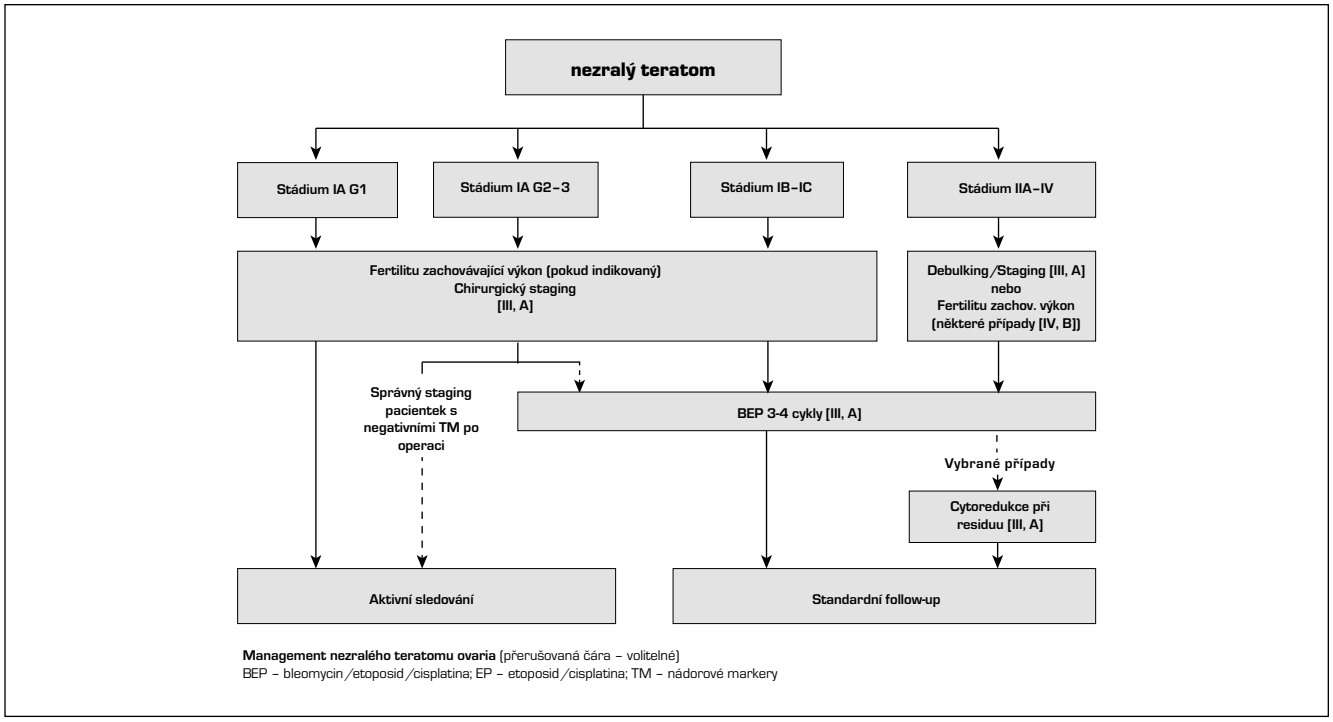


Management ovariálního dysgerminomu
BEP – bleomycin/etoposid/cisplatina; EP – etoposid/cisplatina

Aktivní sledování viz tab. č. 11

Management terapie nezralého teratomu

Tabulka č. 6



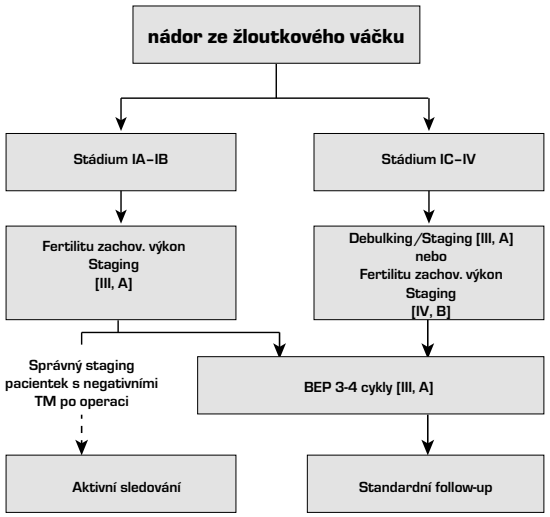
Management nezralého teratomu ovaria (přerušovaná čára – volitelné)
BEP – bleomycin/etoposid/cisplatina; EP – etoposid/cisplatina; TM – nádorové markery

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

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

Standardní adjuvantní terapie

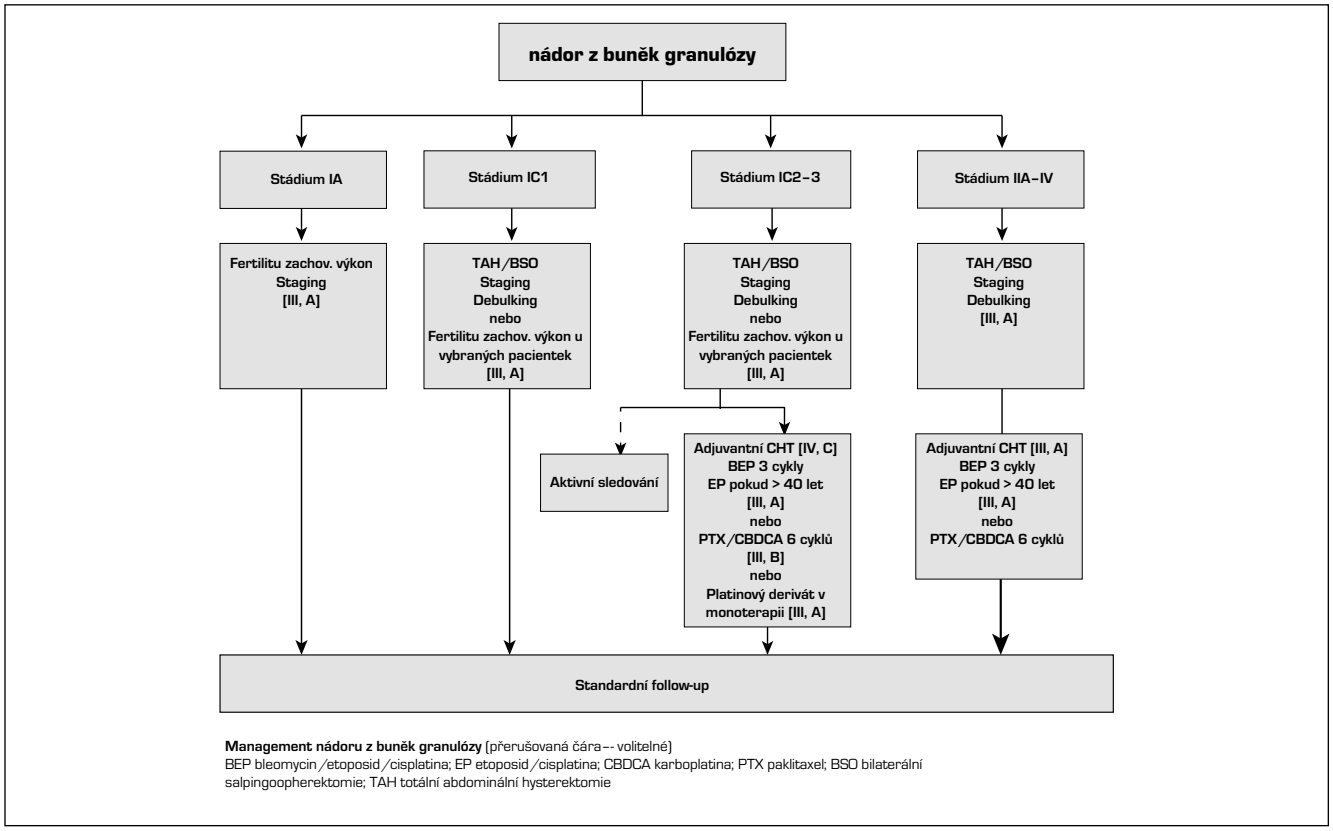
	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
BEP (cisplatina, etoposid, bleomycin)			
DDP	20	1.–5.	
etoposid	100	1.–5.	
bleomycin	30 mg	2., 9., 16. nebo 1., 8., 15.	à 3 týdny
EP (etoposid, cisplatina)			
DDP	20	1.–5.	
etoposid	100	1.–5.	à 3 týdny
CE (etoposid, karboplatina)			
etoposid	120	1.–3.	
CBDCA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

Neexistuje standardní doporučení pro rekurentní onemocnění, zejména „salvage" terapii. Lze zvážit léčbu jako u testikulárních a/nebo extragonadálních 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 :

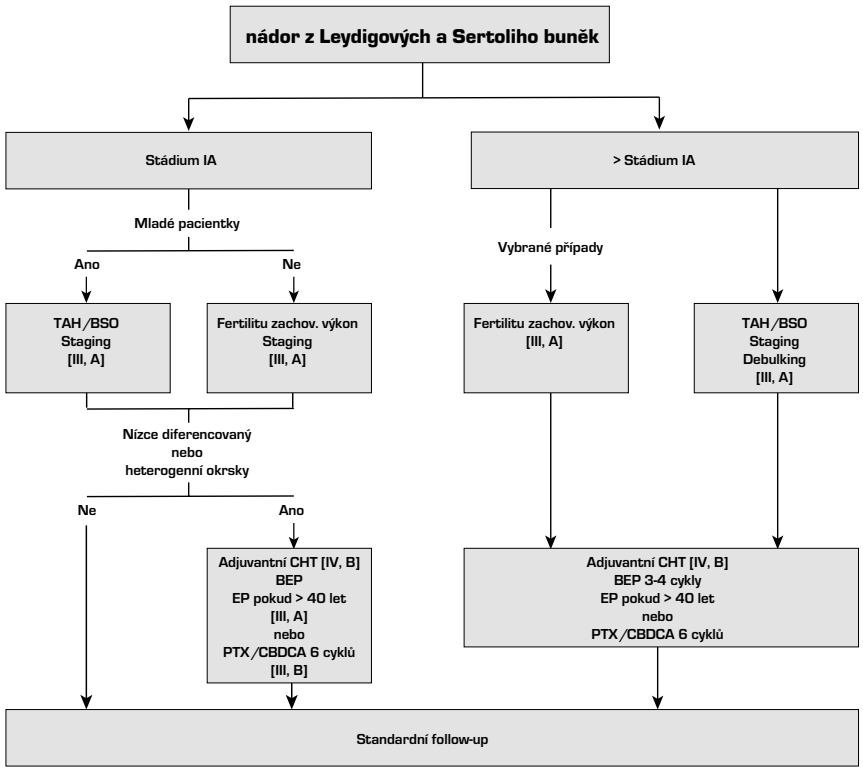
- BIP (cisplatina, ifosfamid, bleomycin)
- paklitaxel / IFO, paklitaxel / gemcitabin

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

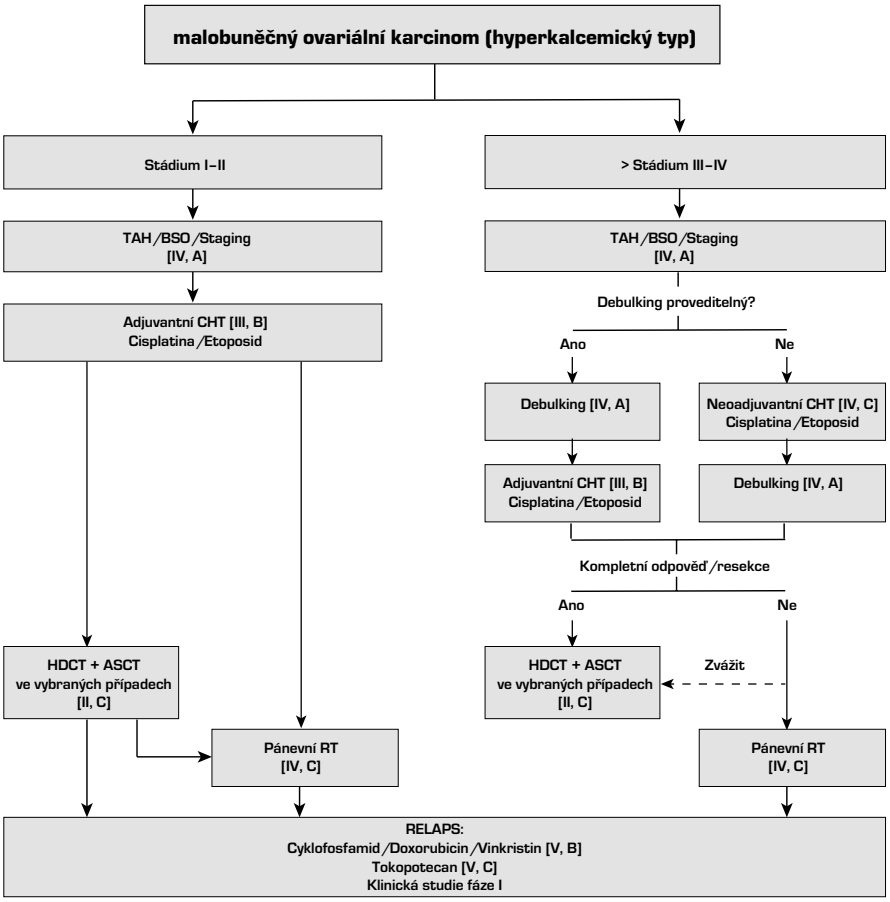
Tabulka č. 9



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	transvaginální 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.*
22. *Schwameis R, Chiva L, Harter P. There is no role for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2022 Apr 4;32(4):578. doi: 10.1136/ijgc-2022-003348. PMID: 35121632.*
23. *NCCN Guidelines, version 1.2023*
24. *Baert T, Ferrero A, Sehouli J, O'Donnell DM, González-Martín A, Joly F, van der Velden J, Blecharz P, Tan DSP, Querleu D, Colombo N, du Bois A, Ledermann JA. The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited. Ann Oncol. 2021 Jun;32(6):710-725. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.015. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33675937.*
25. *Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, Chang DK, Garsed DW, Jonkers J, Ledermann JA, Nik-Zainal S, Ray-Coquard I, Shah SP, Matias-Guiu X, Swisher EM, Yates LR. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1606-1622. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2102. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33004253.*

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

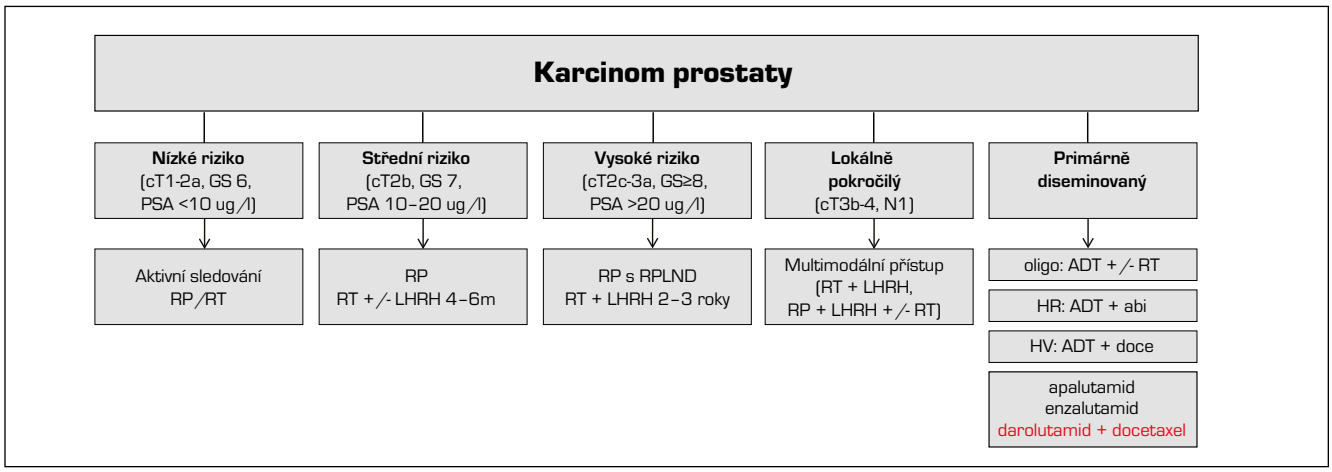
3.–5. rok - ***možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem***
– à 6–12 měsíců
– Gynekologické vyšetření
– Expertní UZ á 12 měsíců

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 s fúzní 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 onemocnění (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,
- zvážit přidání abirateronu po dobu 2 let ke kurativní radioterapii prostaty a ev. pánve (při cN1) v kombinaci s dlouhodobou ADT u pac. s cN1 M0, nebo u cN0 M0 s aspoň 2 rizikovými faktory (cT3–4, Gleason ≥ 8, PSA ≥ 40 ug/l). Podání je off-lable.

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),
- v případě cN0 lze zvážit jako alternativu ADT u vybraných pacientů podávání bicalutamidu 150 mg na 2 roky,
- odložená salvage radioterapie při vzestupu PSA > 0,2 µg/l (optimálně před dosažením hladiny 0,5 µg/l) s ADT na 6 měsíců, ev. salvage brachyterapie po selhání zevní radioterapie.

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 nebo perzistující hodnotou PSA po RP ev. po selhání primární hormonální léčby, u pacientů u nichž přichází v úvahu kurativní záchranná léčba, ev. je zvažována cílená radionuklidová terapie s ligandy PSMA.

19.1.9 Prevence kostních příhod

Všichni pacienti s ADT by měli užívat kombinaci vápníku s vitaminem D jako prevenci osteoporózy.

U pacientů s ADT, neužívajících bisfosfonáty či denosumab (BMA), by mělo být zváženo provedení denzitometrie.

Zvážit podávání BMA u pacientů s mHSPC při rozsáhlém kostním postižení či osteolýze.

U pacientů s mCRPC a kostním postižení vždy zvažovat podávání BMA.

19.2 Léčba metastatického karcinomu prostaty (Tx Nx M1)

19.2.1 Hormonální léčba metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty (mHSPC)

Primární androgenní deprivace, (ADT) – monoterapie – LHRH 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). Léčba abirateronem musí být zahájena do tří měsíců od zahájení ADT.
- chemohormonoterapie (ADT + docetaxel s/bez prednisonu). Chemoterapie je indikována u pacientů s vysokým rizikem 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. Lečba enzalutamidem musí být zahájena do šesti měsíců od zahájení ADT.
- darolutamid je indikován k léčbě dospělých mužů s metastazujícím hormonálně senzitivním CaP v kombinaci s docetaxelem a androgen deprivační terapií.
- u pacientů v dobrém stavu PS 0-1 s nově diagnostikovaným karcinomem prostaty s limitovaným metastatickým postižením (tedy nesplňujícími kritéria high-volume disease) lze zvážit radioterapii na primární nádor 55Gy/20 frakcí/4 týdny (1 frakce denně), případně 36Gy/6 frakcí/6 týdnů (jedna frakce týdně).
- po selhání ADT nutno zvážit existenci kastračně rezistentní formy onemocnění.
- antiresorpční léčba u pacientů s mHSPC nemá jednoznačný přínos s výjimkou pacientů s osteolytickými metastázami (při 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 (nmCRPC, M0 CRPC, non-mCRPC)
- nmCRPC je definován kastračním stavem pacienta a stoupající hladinou PSA (podle definice CRPC – viz výše) a zároveň absencí metastáz prokazatelných konvenčními stagingovými metodami (CT plic, břicha a malé pánve a scintigrafie skeletu).
- zajištění ADT (LHRH 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),
- olaparib v kombinaci s abirateronem a prednisonem u pacientů s mCRPC, u kterých chemoterapie není klinicky indikována
- docetaxel + prednison

- prevence kostních příhod SRE (1),
- paliativní radioterapie.

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

- chemoterapie docetaxel + prednison ve 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:

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

Následná léčba:

Pro pacienty ECOG 0-1 předléčené režimem obsahujícím docetaxel:

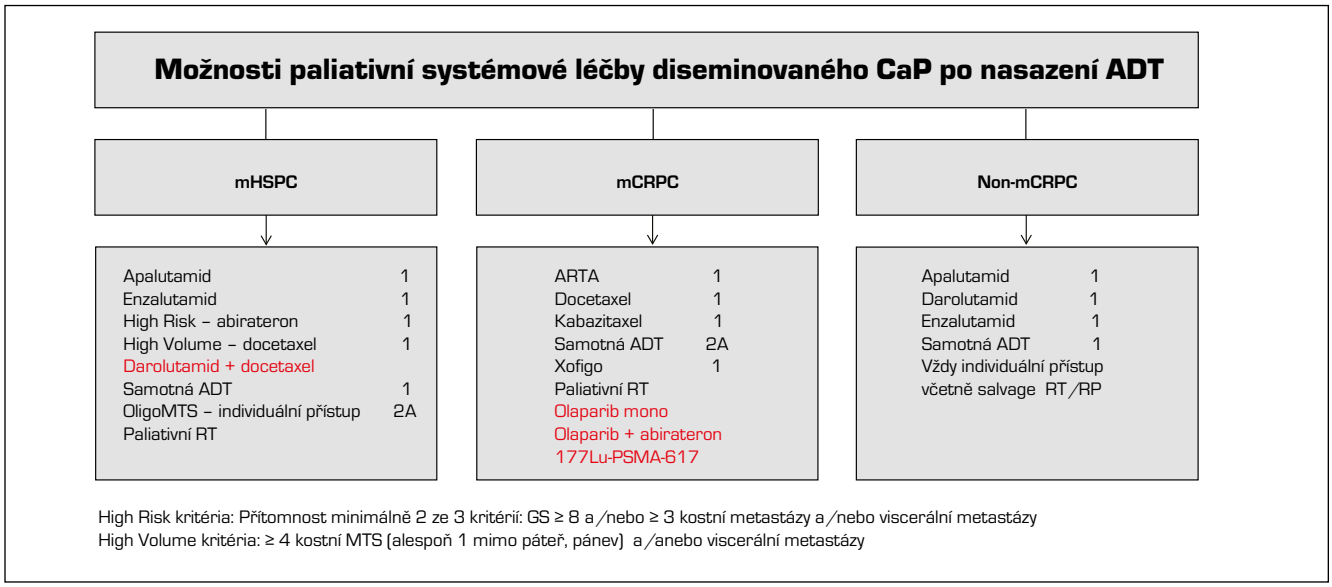
- chemoterapie kabazitaxel + prednison (1),
- inhibitor androgenní biosyntézy abirateron acetát + prednison (ECOG 0-2) (1),
- inhibitor signalizace androgenních receptorů enzalutamid (ECOG 0-2) (1),

U uvedených léčebných možností bylo prokázáno prodloužení celkového přežití a paliativní efekt po selhání chemoterapie docetaxel + prednison. PSA flare up při podávání taxanů v prvních 12 týdnech není známkou selhání léčby a důvodem k jejímu ukončení (1). Abirateron acetát, enzalutamid, kabazitaxel, radium-223 (viz aktuální indikační omezení) jsou indikovány na základě randomizovaných studií jako standard léčby u mCRPC po selhání docetaxelu (1). Na základě údajů z retrospektivních studií se poukazuje na možnost využití kumulativního benefitu pro přežití u sekvenčního podávání nových agents (kabazitaxel a ARTA) v léčbě mCRPC po docetaxelu (3). Použití docetaxelu (docetaxel retreatment) v této indikaci není ověřeno na základě prospektivních dat, je založeno převážně na retrospektivních datech, která jsou v řadě aspektů inkonzistentní (3).

- 177Lu-PSMA-617 s nebo bez ARTA u karcinomů s expresí PSMA, kteří již byli léčeni ARTA a chemoterapií na bázi taxanů

Pro pacienty ECOG 0-1 předléčené režimem ARTA:

- docetaxel + prednison
- Olaparib je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s germinální a/nebo somatickou mutací BRCA1/2 mCRPC, u kterých došlo k progresi po předchozí léčbě zahrnující nový hormonální léčivý přípravek.



High Risk kritéria: Přítomnost minimálně 2 ze 3 kritérií: GS ≥ 8 a/nebo ≥ 3 kostní metastázy a/nebo viscerální metastázy
High Volume kritéria: ≥ 4 kostní MTS (alespoň 1 mimo páteř, pánev) a/anebo viscerální metastázy

19.4 Indikace ke genetickému vyšetření nemocných s karcinomem prostaty

U přibližně 5–10 % případů karcinomu prostaty se předpokládá familiární predispozice. Část těchto pacientů jsou nosiči germinálních mutací genu BRCA 1, 2 a téměř třetina pacientů má deficit v HRR genech.
Indikace ke genetickému vyšetření:

- ≥ 2 případy karcinomu prostaty u blízkých příbuzných, aspoň u jednoho ve věku ≤ 55 let,
- ≥ 3 případy karcinomu prostaty u blízkých příbuzných v jakémkoli věku,
- karcinom prostaty (Gleason ≥ 7, nebo primárně metastatický karcinom) a ≥ 1 případů karcinomu prostaty, prsu, ovaria nebo pankreatu u blízkých příbuzných.

Multigenové testování pro účely personalizované medicíny:

1. testování germinálních mutací – navrhuje onkolog a odesílá pac. na genetickou poradnu
2. testování somatických mutací – pacienti s vysoce rizikovým karcinomem prostaty, u kterých je např. plánována léčba PARP inhibitory.

Doporučuje se multigenové testování obsahující minimálně BRCA1, BRCA2, HRR mutace (ATM, PALB2, CHEK2, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, FANCL, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L) a MSI (HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2). Preferováno je testování z recentní biopsie, případně testování cirkulující nádorové DNA.

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

19.5. Obecná doporučení ke sledování po lokální terapii:

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

Kastračně senzitivní onemocnění – sledování během androgen-deprivační terapie:

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

Kastračně rezistentní onemocnění:

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

Upozornění: V případě léčby hrazené z prostředků veřejného zdravotního pojištění je u všech doporučených léků nutné sledovat aktuální úhradová omezení na [www.sukl.cz.](http://www.sukl.cz)

LHRH-agonisté

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

LHRH-antagonisté

Degarelix (Firmagon)	iniciálně 240, poté udržovací dávka 80	s.c.	à 4 týdny
Relugolix (Orgovyx) (Pokročilý hormon-senzitivní karcinom prostaty)	Nasycovací dávka 360 mg, standardní dávkování 120 mg	p.o.	1× denně

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: relation-*

ships 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. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. Lancet Oncol. 2019 Dec;20(12):1740-1749.*
30. *Shipley W et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017 Feb 2;376(5):417-428.*

20. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VARLETE (C62)

Základem léčby je chirurgická léčba, tedy radikální ingvinální orchiektomie (OE) (1), u indikovaných pacientů ve výjimečných případech s T1 tumorem je možné provedení testis šetřícího výkonu s peroperační histologií (tumor solitárního varlete, synchronní bilaterální tumor varlete) (3A). Management terapie po OE by měl být realizován onkologem se zkušenostmi v léčbě nádorů varlete. Jde o vzácné nádory, a proto je doporučená centralizace terapie do komplexních onkologických center. U všech indikací chemoterapie (kromě paliativní) je potřeba dodržení 100% dávkové intenzity (1).

Prognostické schéma podle IGCCCG

Seminomy

příznivá prognóza	kterákoliv primární lokalizace, bez mimoplicních 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

Představuje přibližně 80 % všech pacientů se seminomem. Nezávisle na zvolené strategii po OE je survival rate ~ 99 %. V 15 % je přítomna subklinická diseminace, obvykle v retroperitoneu.

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

- Orchiektomie a následné přísné sledování (surveillance), nutná dobrá compliance pacienta – preferováno (1).
- Orchiektomie a adjuvantní chemoterapie (CHT) – ke zvážení v případě rizikových faktorů – 1 (preferováno) nebo 2 cykly CBDCA dle AUC 7 (ke zvážení především u nádorů nad 4 cm) (1).
- Orchiektomie a adjuvantní radioterapie (RT) paraaortálních uzlin (20 Gy) – vyhrazená pouze pro vysoce selektovanou skupinu pacientů s rizikovými faktory, u kterých je kontraindikace chemoterapie a kteří nejsou vhodní pro přísné sledování (2B) (po předchozím zákroku v oblasti skrota, třísla nebo dolních kvadrantů břicha je nutné i ozáření ipsilaterálních ilických uzlin).

20.1.2 Stadium IS

- U seminomů stadia IS předpokládáme regionální uzlinovou nebo vzdálenou diseminaci nezjištěnou zobrazovacími metodami, jedná se o velmi vzácný nález.
- V případě mírné elevace nádorových markerů (HCG, LDH) lze zvolit sledování s kontrolou hladiny nádorových markerů a opakováním zobrazovacích metod (CT hrudníku a břicha + pánve, UZ kontralaterálního varlete) à 2–3 měsíce, při vzestupu markerů nebo 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
      - pokud nedošlo po chemoterapii ke zvětšení tumoru, je vzhledem k nízké pozitivní prediktivní hodnotě PET vyšetření (11–38 %) vhodné kontrolní vyšetření za 6 týdnů.
      - RPLND nebo metastazektomie nebo vícečetné biopsie a salvage chemoterapie při viabilním nádoru (viz níže neseminomy) nebo kurativní RT (radioterapie) (2B). V případě operace je vyšší riziko komplikací kvůli desmoplastické reakci po chemoterapii a operaci je vhodné provést v referenčním centru.
- Progrese onemocnění na CT nebo elevace TM – salvage terapie jako u neseminomů (2A).

20.2 Neseminomy

Rizikové faktory – lymfovaskulární invaze (LVI), přítomnost embryonálního karcinomu, pT3-4. Riziko relapsu je při nepřítomnosti LVI (LVI-) cca 15%, v případě LVI+ se zvyšuje až na cca 50%. Podání 1×BEP sníží riziko relapsu na cca 2% u LVI- a 3% u LVI+.

20.2.1 Stadium IA, IB

- Orchiektomie a následné přísné sledování (surveillance) – preferovaná možnost pro pacienty bez rizikových faktorů (absence vaskulární invaze, zejména pT1), podmínkou je spolupracující pacient (1).
- Orchiektomie a adjuvantní chemoterapie – 1 cyklus BEP, preferovaná možnost pro pacienty s rizikovými faktory (vaskulární invaze, pT2-4), dále pro pacienty nevhodné nebo odmítající surveillance, v Evropě přednost před RPLND (kromě teratomů varlete) (1).
- Orchiektomie a primární nerve-sparing retroperitoneální lymfadenektomie (RPLND) – vyhrazená pouze pro vysoce selektovanou skupinu pacientů s rizikovými faktory, 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 (u 15–35 % pacientů není u zvětšených uzlin prokázán nádor)
  - 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 (2A)
    - lze zvážit u uzlin hraniční velikosti.
    - je-li za 6 týdnů na kontrolním CT regrese – follow up, stabilizace – kurativní CHT nebo nerve-sparing RPLND, 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%) s výrazně symptomatickou nemocí (např. extenzivní metastatické postižení jater nebo plic), neexistují standardní doporučení stran redukce intenzity systémové terapie. Řada menších studií ale prokázala, že redukce 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 teratomu nebo nekróze dále sledování (1). 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 metastazektomii,
- 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.)

20.4 Prevence tromboembolické nemoci

- výskyt tromboembolické nemoci (TEN) u pacientů s nádory varlete léčených chemoterapií je častější než u pacientů odpovídající věkové kategorie léčených chemoterapií pro jiný nádor
- profylaxe TEN by měla být zvážená v průběhů chemoterapie, po dobu hospitalizace v rámci zvýšené imobilizace, v případě výskytu jednoho nebo více rizikových faktorů : velikost uzlin > 3,5 cm v retroperitoneu, stadium III onemocnění (intermediate nebo poor-risk), přítomnost centrálního žilního katetru, imobilizace (3B).

Kurativní chemoterapeutické režimy (1. a 2. linie)

režim	dávka (mg/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

20.5 Dispenzarizace pacientů po léčbě (follow-up)

Dispenzarizaci provádí onkolog, urolog, případně praktický lékař.

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

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

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

Vyšetření	Rok				
	1	**2**	**3**	**4–5**	**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.

Nejzávažnějšími pozdními nežádoucími účinky po léčbě nádorů varlat jsou kardiovaskulární komplikace, gonadální toxicita a rozvoj sekundárních nádorů, které se typicky mohou vyvíjet mnoho let po léčbě primárního nádoru. Vyšší výskyt pozdních nežádoucích účinku byl pozorován ve skupině pacientů, kteří dostávali chemoterapii, než u pacientů podstupujících pouze samotnou operaci. Během follow up by měli být pacienti cíleně vyšetření a léčení na známé rizikové faktory jako je hypertenze, hyperlipidemie a nedostatek testosteronu. V rámci pravidelných kontrol by měl být rovněž propagován zdravý životní styl.

Není shoda ve follow-up schématech (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: Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, verze 2022, EAU guidelines on testicular cancer, verze z r. 2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Testicular Cancer, Version 1.2022

Literatura:

1. *Oldenburg J, Berney DM, Bokemeyer C, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(4):362-375.*
2. *European Association of Urollogy (EAU), Guidelines on Testicular Cancer 2022*
3. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Testicular Cancer v. 1. 2022.*
4. *Honecker F., Aparicio J., Berney D., et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018; 29: 1658-1686*
5. *Scandura G., Verrill C., Protheroe A., et al. Incidentally detected testicular lesions <10 mm in diameter: can orchidectomy be avoided?. BJU Int. 2018; 121: 575-582*
6. *Tandstad T., Ståhl O., Dahl O., et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). Ann Oncol. 2016; 27: 1299-1304*
7. *Boormans J.L., Mayor de Castro J., Marconi L., et al. Testicular tumour size and rete testis invasion as prognostic factors for the risk of relapse of clinical stage I seminoma testis patients under surveillance: a systematic review by the testicular cancer guidelines panel. Eur Urol. 2018; 73: 394-405*
8. *Oliver R.T., Mead G.M., Rustin G.J., et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). J Clin Oncol. 2011; 29: 957-962*
9. *Fischer S., Tandstad T., Wheater M., et al. Outcome of men with relapse after adjuvant carboplatin for clinical stage I seminoma. J Clin Oncol. 2017; 35: 194-200*
10. *Giannatempo P., Greco T., Mariani L., et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. Ann Oncol. 2015; 26: 657-668*
11. *von Amsberg G., Hamilton R., Papachristofilou A. Clinical stage IIA-IIC seminoma: radiation therapy versus systemic chemotherapy versus retroperitoneal lymph node dissection. Oncol Res Treat. 2018; 41: 360-363*
12. *Dieckmann KP, Pokrivcak T, Geczi L, et al. Single-course bleomycin, etoposide, and cisplatin (1xBEP) as adjuvant treatment in testicular nonseminoma clinical stage 1: outcome, safety, and risk factors for relapse in a population-based study. Ther Adv Med Oncol. 2022;14:*
13. *Tandstad T., Stahl O., Hakansson U., et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. Ann Oncol. 2014; 25: 2167-2172*
14. *Fischer S., Tandstad T., Cohn-Cedermark G., et al. Outcome of men with relapses after adjuvant bleomycin, etoposide, and cisplatin for clinical stage I nonseminoma. J Clin Oncol. 2020; 38: 1322-1331*
15. *Weissbach L., Bussar-Maatz R., Flechtner H., et al. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. Eur Urol. 2000; 37: 582-594*
16. *International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. J Clin Oncol. 1997; 15: 594-603*
17. *Gillessen S., Sauve N., Collette L., et al. Predicting outcomes in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): results from the IGCCCG update consortium. J Clin Oncol. 2021; 39: 1563-1574*
18. *Horwich A., Sleijfer D.T., Fosså S.D., et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. J Clin Oncol. 1997; 15: 1844-1852*
19. *Cathomas R., Klingbiel D., Bernard B., et al. Questioning the value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography for residual lesions after chemotherapy for metastatic seminoma: results of an international global germ cell cancer group registry. J Clin Oncol. 2018; : 3381-3387*
20. *Daugaard G., Skoneczna I., Aass N., et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). Ann Oncol. 2011; 22: 1054-1061*
21. *Massard C., Plantade A., Gross-Goupil M., 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: 1585-1588*
22. *Haugnes H.S., Negaard H.F., Jensvoll H., et al. Thromboembolic events during treatment with cisplatin-based chemotherapy in metastatic testicular germ-cell cancer 2000–2014: a population-based cohort study. Eur Urol Open Sci. 2021; 32: 19-27*
23. *Fankhauser C.D., Oldenburg J., Albers P., et al. Recommendations to balance benefits and risks of thromboprophylaxis and to avoid central venous-access devices during first-line chemotherapy in men with metastatic germ cell tumors: the European Association of Urology Testicular Cancer Panel Position in 2021.Eur Urol. 2021; 80: 4-6*
24. *Rosenvilde J.J., Pedersen G.L., Bandak M., et al. Oncological outcome and complications of post-chemotherapy retroperitoneal surgery in non-seminomatous germ cell tumours - a systematic review. Acta Oncol. 2021; 60: 695-703*
25. *Einhorn L.H., Williams S.D., Chamness A., et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. N Engl J Med. 2007; 357: 340-348*
26. *Feldman D.R., Sheinfeld J., Bajorin D.F. , et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. J Clin Oncol. 2010; 28: 1706-1713*
27. *Bokemeyer C., Oechsle K., Honecker F., et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. Ann Oncol. 2008; 19: 448-453*
28. *Squillante C.M., Vaughn D.J., Targeted therapies in germ cell tumors. Urol Oncol. 2015; 33: 363-369*
29. *Laukka M., Mannisto S., Beule A. ,et al. Comparison between CT and MRI in detection of metastasis of the retroperitoneum in testicular germ cell tumors: a prospective trial. Acta Oncol. 2020; 59: 660-665*
30. *Chovanec M., Lauritsen J., Bandak M., et al. Late adverse effects and quality of life in survivors of testicular germ cell tumour. Nat Rev Urol. 2021; 18: 227-245*

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.
Adjuvantní léčba pembrolizumabem může být zvažovaná u pacientů s operabilním světlobuněčným RCC se středním nebo vysokým rizikem (střední riziko: pT2, grade 4 nebo sarkomatoidní složka, N0M0 nebo pT3, jakýkoliv grade, N0M0; vysoké riziko: pT4, jakýkoliv grade, N0 M0 nebo jakékoliv pT jakýkoliv grade, N1M0) po pečlivé konzultaci pacienta ohledně nezralého OS a potenciálních dlouhodobých nežádoucích účinků (úroveň důkazů 2A). U pacientů po metastasektomii (do jednoho roku od nefrektomie) pro oligometastatické onemocnění lze nabídnout adjuvantní pembrolizumab po kompletní resekci (stupeň doporučení 2B).

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. Výsledky studie CARMENA by neměli vést ke kontraindikaci cytoredukční nefrektomie u pacientů především s nízkým objemem metastatického onemocnění, ECOG stavem 0-1 a ve příznivém či středním riziku (především pak v přítomnosti jednoho rizikového faktoru). Navíc ve studii CARMENA byl hodnocené sunitinib, který nepředstavuje preferovanou možnost léčby první paliativní linie. Klinické výsledky jednotlivých podskupin pacientů podstupující léčbu moderní imunoterapií byly lepší, pokud podstoupili primární nebo odloženou (při efektu systémové terapie) cytoredukční nefrektomii. U pacientů v nepříznivé rizikové skupině je primárně indikovaná systémová léčba. U všech nemocných podstupujících primárně systémovou terapii je možné zvážit, dle odpovědi na léčbu, odloženou cytoredukční nefrektomii (úroveň důkazů 2A).
- Chirurgická léčba metastáz je doporučena pouze v případě možnosti jejich kompletního odstranění a zvážení přínosu vs. operační zátěže (úroveň důkazů 2A).

21.2.2 Systémová léčba metastazujícího karcinomu ledviny

Pro léčbu v první linii cílené terapie multikinázovými inhibitory se používá skórovací systém dle MSKCC z roku 2002 (Mot- zer a kol. 2002) – tabulka 1 nebo dle IMDC (Heng a kol. 2009) – tabulka 2. Při použití kombinované terapie (TKI a checkpoint inhibitory, či nivolumabu a ipilimumabu) se používá skórování dle IMDC. Při stanovení prognostické kategorie je nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanované SÚKL – ***úhrada může být vázána jen na MSKCC nebo jen na IMDC kritéria.***

Tabulka 1: *Skórovací systém dle MSKCC z roku 2002: platí pro léčbu TKI.*

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

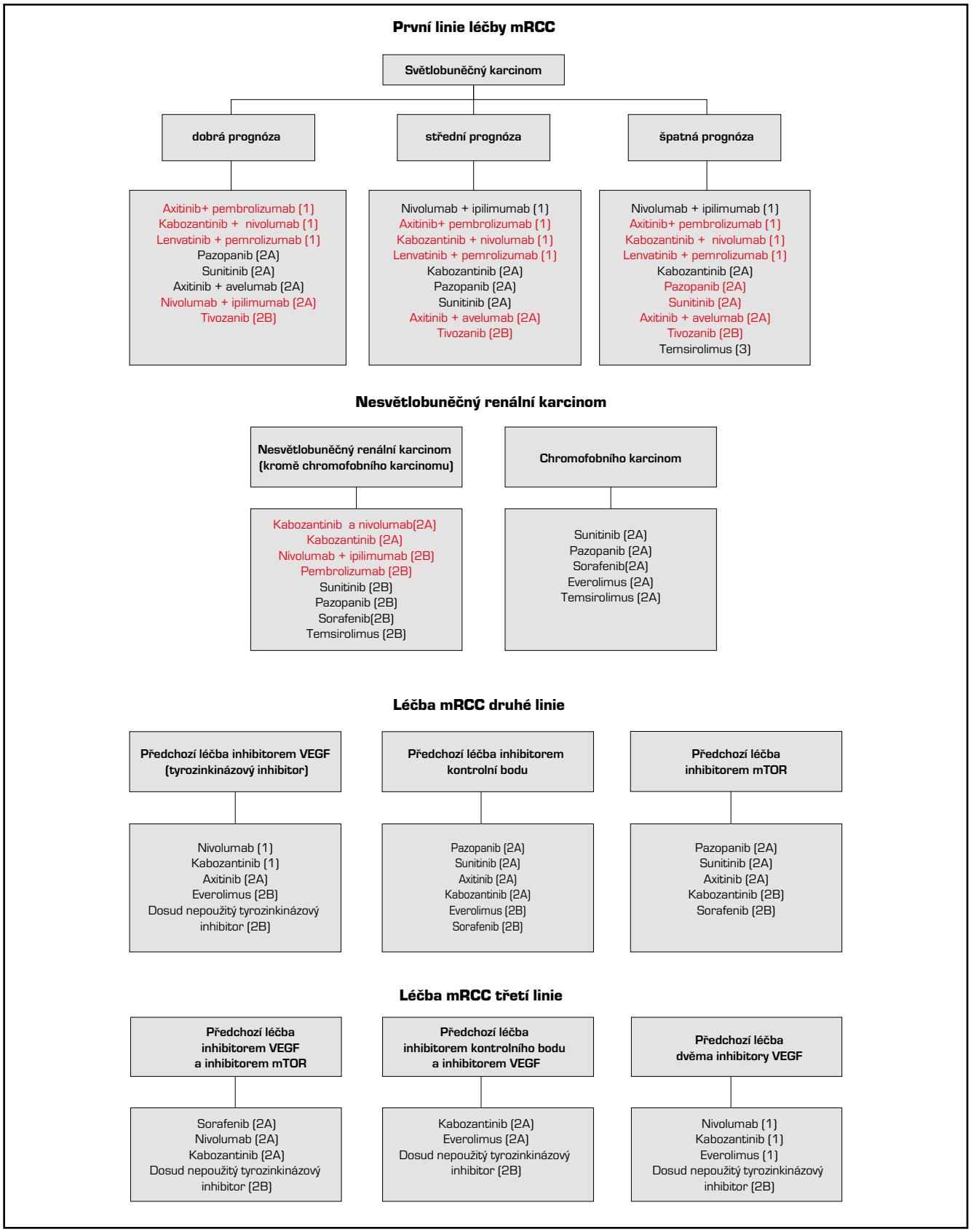
Dobrá prognóza: žádný faktor
Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory
Špatná prognóza: 3 a více faktorů

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. 2023 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 pacientů se střední a špatnou prognózou je v první linii léčby pacientů s mRCC doporučena kombinovaná terapie s inhibitorem kontrolního bodu. Ze zdravotního pojištění je hrazena kombinace ipilimumabu a nivolumabu (ostatní kombinace imunoterapie a TKI zatím nemají úhradu). V případě kontraindikace či nevhodnosti imunoterapeutických kombinací lze podat u pacientů se střední prognózou kabozantinib, sunitinib nebo pazopanib v monoterapii, u pacientů se špatnou prognózou kabozantinib v monoterapii.**
- U nemocných s mRCC by mělo být vždy preferenčně zvažováno zařazení do klinické studie.
- Doporučuje se zahajovat terapii plnou dávkou cíleného léku s redukcí dávky při limitující toxicitě (2A).
- Několik studií ukázalo, že na základě PFS v první linii léčby nelze předpovídat PFS na 2. linii terapie.
- U sarkomatoidního podtypu RCC je dle nejnovějších dat nutno preferovat především kombinovanou imunoterapii 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), à 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. *Powles T, Tomczak P, Park SH, et al.. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 Sep;23(9):1133-1144.*
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 vyšetřením je CT vyšetření břicha a pánve (možno též zvážit i MRI pro snížení radiační zátěže), CT hrudníku. CT hrudníku může být později nahrazeno RTG plic. UZ břicha a pánve se doporučuje u pacientů s nízkým rizikem- viz níže uvedená tabulka. Kostní skan a CT/PET vyšetření se provádí jen v indikovaných případech.

U pacientů s RCC provádíme skórování rizika rekurence dle nomogramů, následně dle stupně rizika se stanovuje frekvence kontrol a vyšetření, nejčastěji užíváme nomogramy: UISS či SSIGN. Níže je uvedená tabulka UISS, lze 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						
		3 m	6 m	1 rok	2 roky	3 roky	4 roky	5 let	> 5 let
Nízké	RN/PN pouze		US	CT	US	CT	US	CT	Možno ukončit
Střední	RN/PN/ kryo/RFA		CT	CT	CT	US	CT	CT	CT jednou za dva roky
Vysoké*	RN/PN/ kryo/RFA	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT jednou za dva roky

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

** U pacientů s onemocněním pT3-pT4, či gradem 4 dle ISUP, a/nebo s pN1 a/nebo po trombektomii pro nádorový trombus zvážit CT přešetření za 3 měsíce 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. (Pokud je k dispozici, je vhodné použít fotodynamickou diagnostiku – PDD).
V případě selhání léčby BCG vakcínou je indikována cystektomie.
U pacientů s Ta/T1 high-grade nádory nebo Tis lze v případě nedostupnosti BCG nebo po selháni intravesikální léčby individuálně zvážit intravesikální termochemoterapii nebo radiofrekvenčně-indukovanou intravesikální chemohypertermii, která se provádí na specializovaných pracovištích.

22.2 Stadium 0is (TisN0M0)

Intravezikální instilace BCG vakcínou.

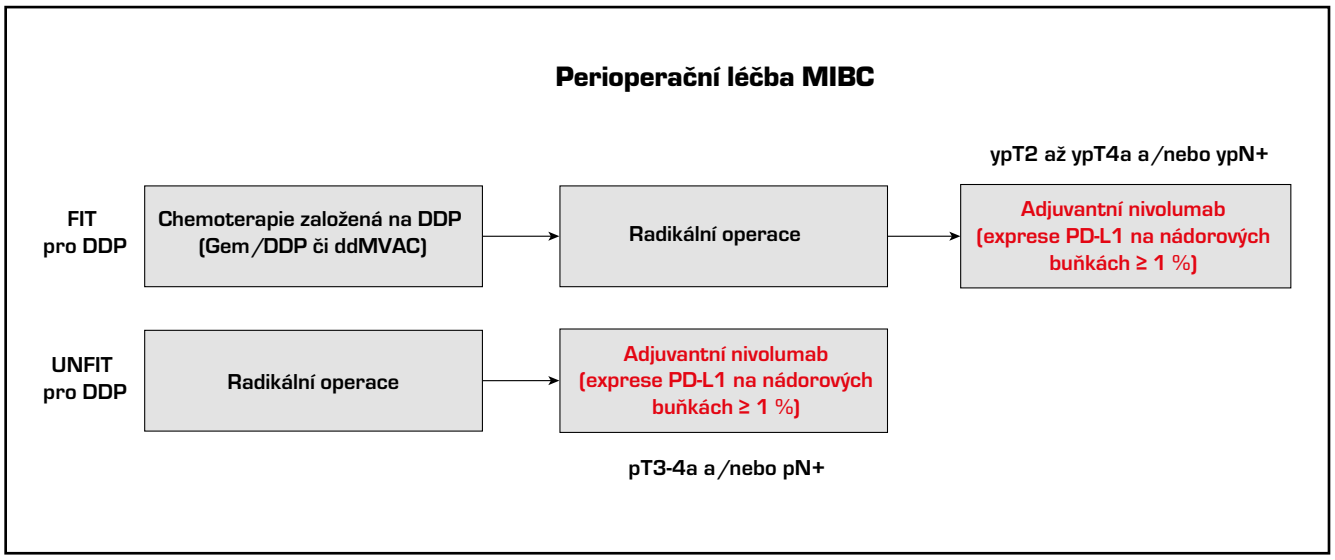
Schéma: indukční fáze: 6 instilací v týdenních intervalech
udržovací fáze: 3 instilace v týdenních intervalech vždy ve 3, 6, 12 měsících,
fakultativně dále 3 instilace v týdenních intervalech vždy à 6 měsíců do celkové doby 3 let.
Po třech nebo šesti měsících léčby je možné provést vícečetnou biopsii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

22.3 Stadium II a III

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

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

Možnosti neoadjuvantní a adjuvantní systémové léčby:
Neoadjuvantní systémová chemoterapie s cisplatinou v případě T2-T4a N0M0 tumorů před cystektomií s cílem eradikace potenciálních mikrometastáz, respektive dosažení downstagingu (úroveň důkazů 1). Pouze s cisplatinou kombinované neoadjuvantní režimy prokázaly prodloužení přežití. **V současnosti je neoadjuvantní systémová chemoterapie preferována před adjuvantní.** U pacientů s hraniční či mírnou renální insuficiencí je možno rozdělit dávku 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 ddM- VAC a gemcitabin/DDP.
Adjuvantní systémová chemoterapie je zvažována po cystektomii u lokálně pokročilých nádorů (pT3, pT4) a při průkazu lymfovaskulární invaze u pacientů, kteří nedostali neoadjuvantní chemoterapii a jsou cisplatina fit (definice níže) (úroveň důkazů 2B). Také je možné podání adjuvantní léčby nivolumabem a to v situacích uvedených v schématu níže, při pozitivitě exprese PD-L1 na nádorových buňkách ≥ 1% (úroveň důkazů 2B).



Používaná cytostatika a imunoterapie:
metotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina, gemcitabin, nivolumab.

Použité režimy:
gemcitabin/DDP, ddMVAC, nivolumab v monoterapii

Režimy neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie, imunoterapie

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
ddMVAC			
metotrexát	30	1.	
vinblastin	3	2.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	à 14 dnů
			3–4 cykly
Nutná primární profylaxe růstovými faktory po každém cyklu CHT (např. filgrastim 48 MIU s.c. den 4–10)			
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8., 15.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	à 4 týdny
			3–4 cykly
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	à 3 týdny
			3–4 cykly
Nivolumab	240 mg i.v.	1.	à 2 týdny
	480 mg i.v.	1.	à 4 týdny
			Po dobu 1 roku

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

Záchovné režimy:
Vhodné jen pro pacienty neschopné cystektomie nebo cystektomii odmítající. Podmínkou je provedení maximální TUR resekce nádoru (případně ve více dobách).
Příklad režimu chemoradioterapie: DDP 100mg/m² à 3 týdny + konkomitantní radioterapie.

22.4 Stadium IV (lokálně pokročilý karcinom či metastatické onemocnění)

22.4.1 Lokoregionálně pokročilé nádory TxN1-3M0

A. Radikální chirurgická léčba u operabilních nádorů (radikální cystektomie a pánevní lymfadenektomie). Možnosti neoadjuvantní a adjuvantní systémové léčby:
Neoadjuvantní systémová chemoterapie před cystektomií s cílem dosažení down-stagingu (preference – úroveň důkazů 1). Adjuvantní systémová chemoterapie je zvažovanou možností léčby u cisplatina fit pacientů, zvláště nebyla-li podána neoadjuvantní léčba. Adjuvatní imunoterapie nivolumabem může být indikována, za podmínek uvedeném ve schématu odstavce 22.3. V případě reziduálního nádoru po cystektomii je zvažována radioterapie nebo paliativní chemoterapie dle celkového stavu pacienta.

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

22.4.2 Generalizované nádory TxNxM1

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

Používaná chemoterapie:
metotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina, karboplatina, gemcitabin, paklitaxel, vinflunin, enfortumab vedotin

Použité režimy:
Preferovanými režimy první linie léčby jsou DDP/gemcitabin a ddMVAC (úroveň důkazů 1). Pokud nejsou pacienti k cisplatině vhodní, je v současné době preferována v první linii léčby (před imunoterapií) chemoterapie na bázi karboplatiny. U platinových režimů je po dosažení kontroly onemocnění indikována udržovací léčba avelumabem (úroveň důkazů 1). Individuálně lze v první linii léčby indikovat i pembrolizumab a atezolizumab (úroveň důkazů 2A) při pozitivitě PD-L1 exprese (viz schéma první linie léčby).
Po vyčerpání efektu první linie lze podat imunoterapii pembrolizumabem nebo atezolizumabem (oba úroveň důkazů 1) nebo nivolumabem (úroveň důkazů 2B) či chemoterapii vinfluninem (úroveň důkazů 1). Enfortumab vedotin je indikován k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, kteří dříve podstoupili chemoterapii obsahující platinu a terapii inhibitory PD-1 či PD-L1 (úroveň důkazů 1). Monoterapie nebo režimy s taxány či karboplatinou jsou také možnou alternativou (úroveň důkazů 2A) (viz schémata léčby po progresi na první linii léčby).

Checkpoint inhibitory
Atezolizumab
Atezolizumab v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým uroteliálním karcinomem po předchozí chemoterapii obsahující platinu nebo kteří jsou považováni za nevhodné pro cisplatinu a jejichž nádory mají expresi PD-L1 ≥ 5 %.

Nivolumab
Nivolumab v monoterapii je indikován k léčbě lokálně pokročilého neresekabilního nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých po selhání předchozí léčby obsahující platinu bez ohledu na PDL1 expresi.

Pembrolizumab
Pembrolizumab v monoterapii je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří dříve podstoupili chemoterapii obsahující platinu bez ohledu na PD-L1 expresi.
Nebo jako monoterapie je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří nejsou vhodní pro chemoterapii obsahující cisplatinu a jejichž nádory exprimují PD- L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 10.

Avelumab
Avelumab je indikován v monoterapii k udržovací léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem bez ohledu na expresi PD-L1, kteří jsou bez progrese po chemoterapii na bázi platiny.

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

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

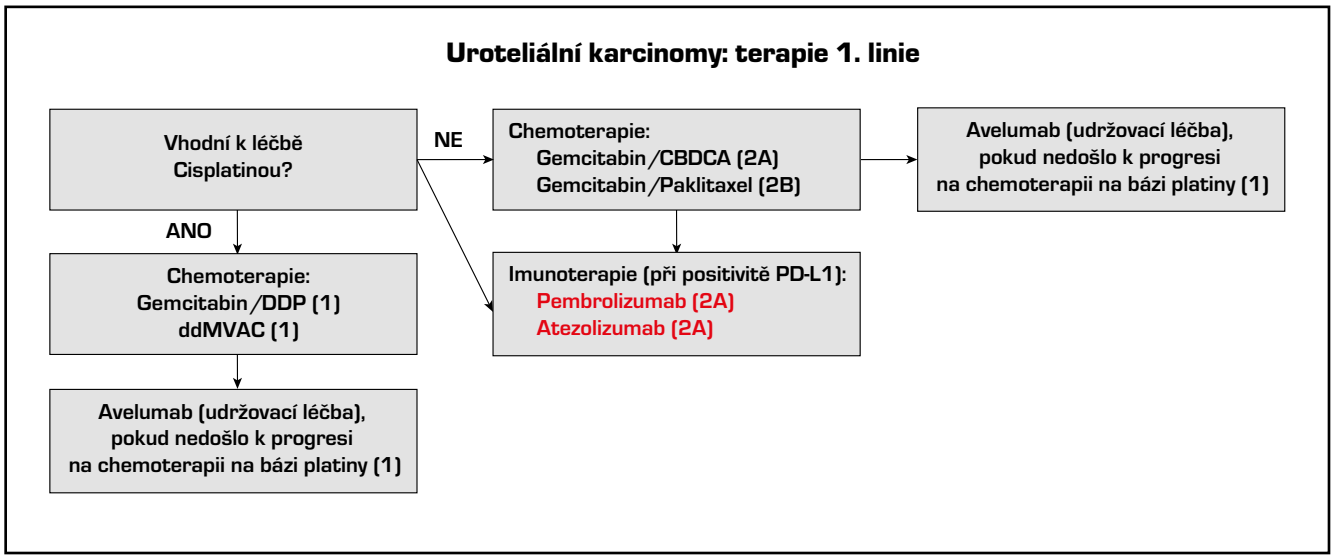
Režimy 1. linie

	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			
cisplatinou 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. cisplatinou a s PD-L1+ nádorem)	400 mg i.v.		à 6 týdnů

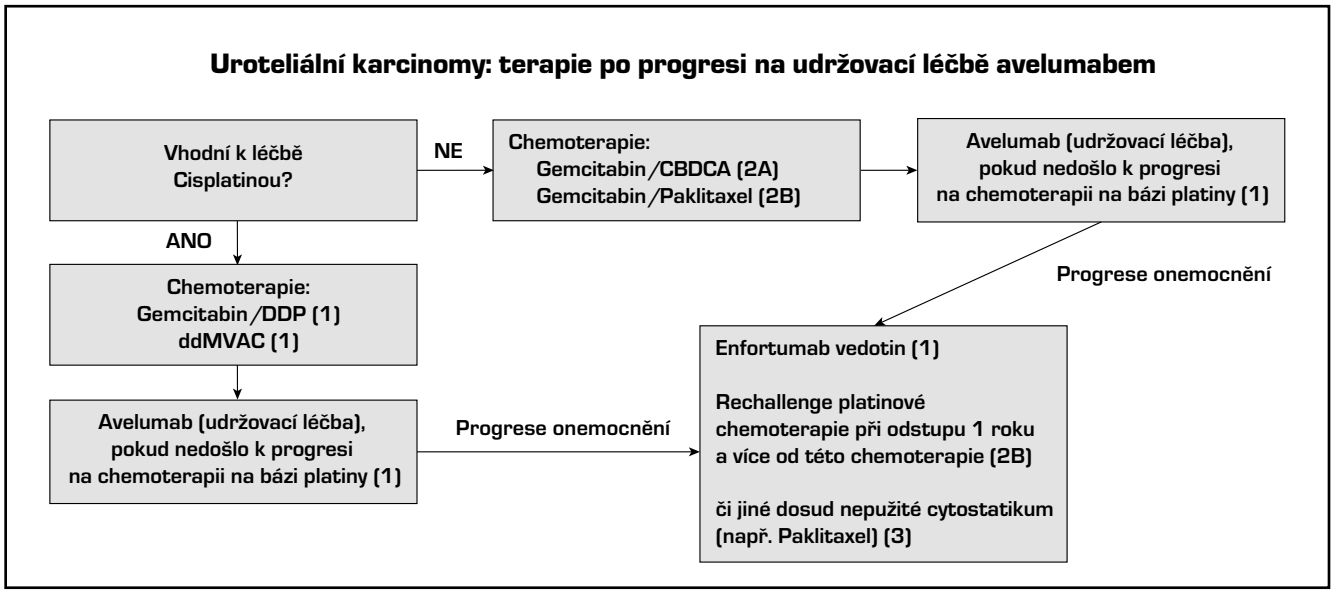
Při kontraindikaci DDP je možno použít CBDCA. Je nutno si uvědomit, že CBDCA má nižší účinnost. Taktéž je možné zvážit u těchto pacientů podání atezolizumabu či pembrolizumabu.

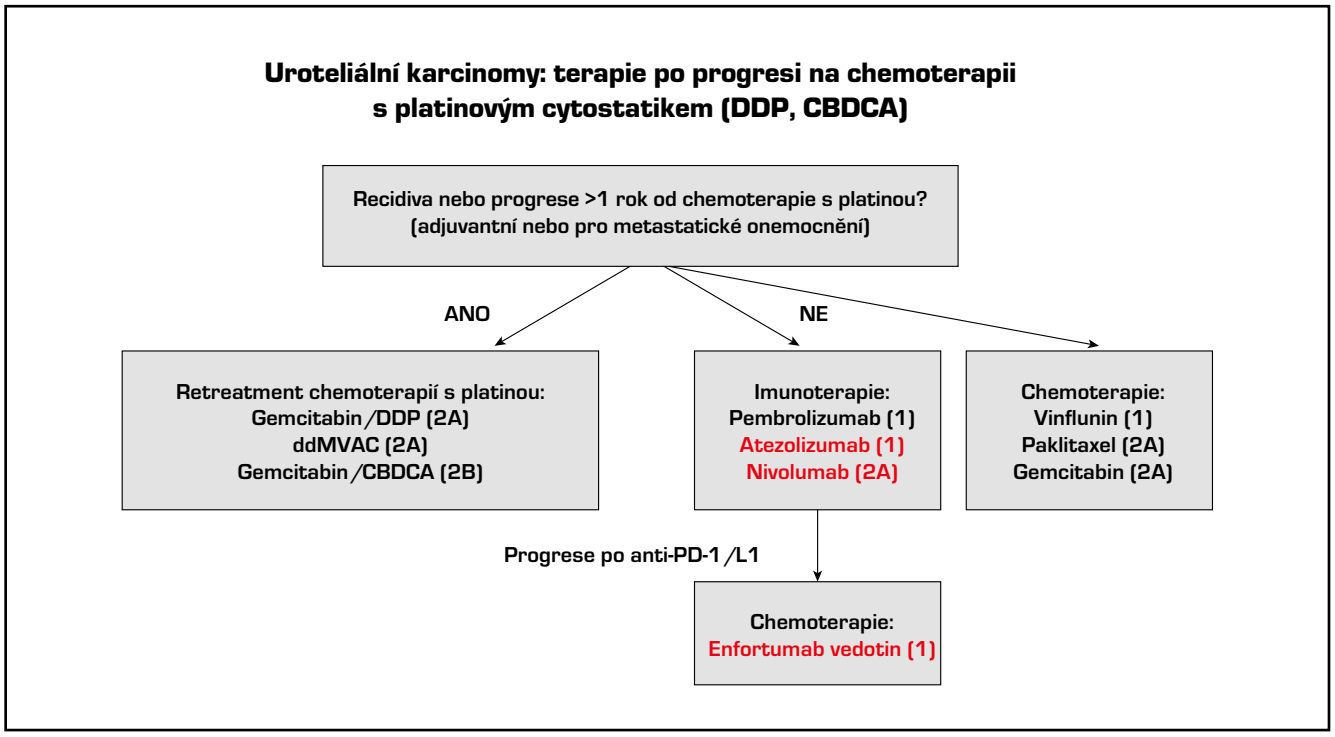
Režimy 2. a vyšší linie

	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.			
Enfortumab vedotin	1,25	1., 8., 15.	à 4 týdny
Atezolizumab	1200 mg i.v.	1.	à 3 týdny
Nivolumab	240 mg i.v.	1.	à 2 týdny
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. 2023 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.*
15. *Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Jun 3;384(22):2102-2114.*
16. *Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP,et al.. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1125-1135.*

Follow up karcinom močového měchýře

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

A. Neinvazivní tumor močového měchýře

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

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

B. Invazivní tumor močového měchýře po radikální cystektomii

Dispenzarizace je prováděna ve spolupráci urologa, onkologa, event. praktického lékaře. Součástí sledování jsou laboratorní vyšetření (renální funkce, cytologie moči, močový sediment, jaterní enzymy, elektrolyty, krevní obraz, krevní plyny) prováděny v intervalu 3–6 měsíců po dobu dvou let a poté jednou ročně dlouhodobě.
Zobrazovací metody (CT hrudníku, břicha a malé pánve s vylučovací fází, UZ břicha a pánve) by měla být indikována na základě rizika možné rekurence onemocnění v intervalu á 6 měsíců po dobu 3 let a poté à 1 rok po dobu 5 let. Po uplynutí 5 let se provádí další sledování dle klinického projevu možného relapsu a stupně rizika rekurence onemocnění, jednou ročně by měl být proveden USG ledvin k vyloučení obstrukce horních cest močových. Dispenzarizace po 5 letech je možná ve spolupráci s praktickými lékaři, vždy však ve spolupráci s urologem.

C. Invazivní tumor močového měchýře po záchovné terapii

Dispenzarizace prováděna ve spolupráci onkologa, urologa a event. praktického lékaře. Laboratorní a zobrazovací vyšetření jsou prováděny v 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. UVEÁLNÍ MELANOM (C69.3, C69.4)

Tato kapitola se zabývá problematikou specifického subtypu melanomu původem z nitroočních pigmentových struktur, tj. z uveálního traktu, což zahrnuje melanomy cévnatky (chorioidea, C69.3), melanomy z řasnatého tělesa (corpus ciliare, C69.4) a melanomy duhovky (iris, C69.4). Nezabývá se problematikou melanomů spojivkových (konjuktiválních) ani melanomů původem v kůži očního víčka, které se léčí dle doporučení platných pro kožní, resp. slizniční melanomy.

23.1 Primární terapie – léčba onemocnění lokalizovaného na bulbus

Onemocnění se nejčastěji projevuje zhoršením zrakové ostrosti a výpadky v zorném poli. Může být také provázeno dalšími očními fenomény jako jsou jiskření a záblesky, někdy i bolestí bulbu a nezřídka bývá onemocnění i asymptomatické. Komplexní oční vyšetření a speciální diagnostické metody probíhají na oftalmologických pracovištích. Po stanovení diagnózy a rozsahu onemocnění je na základě doporučení oftalmologa indikována léčba primárního očního melanomu.

- U malých tumorů (pod 2 cm a do 2,5 mm tloušťky): brachyradioterapie, protonová radioterapie.
- U malých tumorů s větší tloušťkou (pod 2 cm s tloušťkou 2,5 mm – 10 mm): brachyradioterapie, protonová radioterapie, enukleace.
- U velkých tumorů (2 cm a více nebo s tloušťkou nad 10 mm resp. nad 8 mm při infiltraci optického nervu): protonová radioterapie, stereotaktická radioterapie, enukleace.

Při nálezu pozitivního chirurgického okraje při enukleaci nebo při infiltraci struktur orbity může být indikována exenterace orbity a radioterapie orbity.
U malých melanomů duhovky je indikováno lokální chirurgické řešení – iridektomie. Tento subtyp uveálního melanomu má lepší prognózu než melanom vycházející z cévnatky nebo řasnatého tělesa.

23.2 Léčba lokálních recidiv

Při recidivě omezené na bulbus je indikována adekvátní radikalizující terapie, tj. nejčastěji enukleace, případně opět radioterapie.
Při recidivě v orbitě po enukleaci je nejčastější léčebnou metodou zevní radioterapie. V indikovaných případech lze také kombinovat radioterapii s chirurgickou léčbou.

23.3 Léčba metastatického onemocnění

Uveální melanom metastazuje velmi často, a to zhruba v 50 % případů. Cesta metastazování je prakticky výhradně hematogenní, což je dáno nepřítomností lymfatického systému u uvey. Nejčastěji jsou postižena játra (cca 90 % případů), metastázy jsou typicky vícečetné a inoperabilní. Méně často pak onemocnění metastazuje do plic, skeletu, měkkých tkání a dalších orgánů. Onemocnění má vzhledem k dominantnímu postižení jater a omezeným možnostem systémové léčby velmi špatnou prognózu. Ve srovnání s primárním kožním melanomem má uveální melanom odlišné biologické a genetické vlastnosti. U uveálního melanomu téměř nikdy nenacházíme mutace onkogenů BRAF a NRAS a kvůli původu v imunitně privilegované tkáni má výrazně menší léčebný potenciál imunoterapie s inhibitory kontrolních bodů (anti-CTLA-4, anti-PD-1/PD-L1). Stejně tak má u metastazujícího uveálního melanomu mizivý efekt chemoterapie. V léčbě metastazujícího onemocnění je proto kladem velký důraz na využití lokoregionálních metod léčby, dále je vždy vhodné zvážit možnosti zařazení do klinických studií. U pacientů s průkazem pozitivity HLA-A*02:01 by se měla zvážit nová forma imunoterapie – immTAC (preparát tebentafusp – Kimmtrak).

a) Lokoregionální metody léčby metastatického uveálního melanomu
Vzhledem k časté výhradní lokalizaci metastáz uveálního melanomu v játrech a malé účinnosti systémové léčby se nabízí využití lokálních a regionálních metod léčby. Jejich využití je ale omezeno na případy s izolovaným a oligometastatickým postižením jater, případně u oligometastatického postižení jiných orgánů.

Lokoregionální modality používané v léčbě metastatického uveálního melanomu:
- chirurgické řešení (metastazektomie) a/nebo cílená radioterapie (SRS)
- embolizace – chemoembolizace (TACE), radioembolizace, imunoembolizace
- ablační techniky - radiofrekvenční ablace (RFA)
- v případě izolovaného postižení jater intraarteriální chemoterapie (hepatic arterial infusion – HAI) fotemustin nebo melfalan

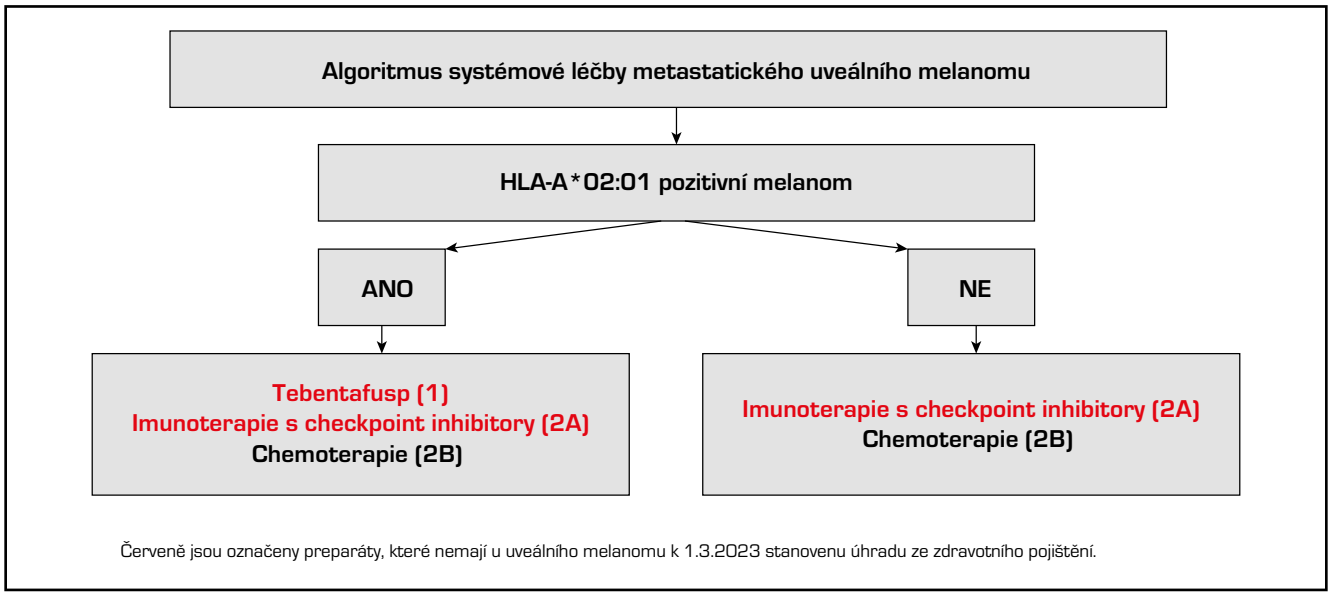
b) Systémová léčba metastatického uveálního melanomu
- Tebentafusp (Kimmtrak) pro případy s průkazem positivity HLA-A*02:01 – viz následující odstavec. Tato léčba nemá doposud v ČR schválenou úhradu ze zdravotního pojištění.
- Léčba anti-PD-1 – nivolumab, pembrolizumab
- Léčba anti-CTLA-4 – ipilimumab
- Duální blokáda CTLA-4 a PD-1 – ipilimumab+ nivolumab

Imunoterapie s checkpoint inhibitory není v indikaci uveálního melanomu v ČR hrazená. Přítomnost očního melanomu představuje výjimku v „indikačním omezení úhrady" těchto preparátů. Jejich účinnost je významně menší ve srovnání s jejich použitím u kožního melanomu. Duální blokáda CTLA-4 a PD-1 (ipilimumab+ nivolumab) je dle nepřímého srovnání dostupných klinických studií efektivnější než monoterapie, ale za cenu významně vyšší toxicity.

- Chemoterapie (dakarbazin, temozolomid, paklitaxel, fotemustin)

Léčba tebentafuspem (Kimmtrak)

Dne 1. dubna 2022 byl v EU schválen pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem HLA-A*02:01 přípravek tebentafusp (Kimmtrak). Doporučená dávka tebentafuspu je 20 µg v den 1, 30 µg v den 8, 68 µg v den 15 a následně 68 µg jednou týdně v krátké infuzi 15 až 20 minut. První tři léčebné dávky tebentafuspu musí být podávány v nemocnici s nočním monitorováním známek a příznaků spojených se syndromem z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS). Při dobré toleranci lze následující dávky podávat ambulantně. Podrobné informace pro aplikaci a řešení vedlejších účinků léčby jsou uvedeny v SPC. V léčbě tebentafuspem se má pokračovat, dokud je pro pacienta klinickým přínosem a není přítomna nepřijatelná toxicita. Testování HLA-A*02:01 je hrazeno ze zdravotního pojištění, provádí se ze vzorku periferní krve pacienta a vyšetření je dostupné v rámci hematonkologických center.



Červeně jsou označeny preparáty, které nemají u uveálního melanomu k 1.3.2023 stanovenu úhradu ze zdravotního pojištění.

23.4 Léčebné režimy

Příklady léčebných paliativních schémat (adjuvantní systémová léčba není u uveálního melanomu indikována)

režim	dávka	způsob podání	den	opakování cyklu
tebentafusp				
tebentafusp	20 µg	i.v. inf.	1.	à 1 týden
	30 µg		8.	
	68 µg		15.	
a následně	68 µg			1× týdně
nivolumab				
nivolumab	240 mg	i.v. inf.	1.	à 2 týdny
nebo				
nivolumab	480 mg	i.v. inf.	1.	à 4 týdny
pembrolizumab				
pembrolizumab	200 mg	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
nebo				
pembrolizumab	400 mg	i.v. inf.	1.	à 6 týdny
ipilimumab + nivolumab				
ipilimumab	3 mg/kg	i.v. inf.	1.	à 3 týdny 4×
nivolumab	1 mg/kg	i.v. inf.	1.	à 3 týdny 4×
poté				
nivolumab	240 mg	i.v. inf.	1.	à 2 týdny, max 52 cyklů
nebo				
nivolumab	480 mg	i.v. inf.	1.	à 4 týdny, max 26 cyklů
ipilimumab				
ipilimumab	3 mg/kg		1.	à 3 týdny 4×
dakarbazin				
dakarbazin	1000 mg/m^2		1.	à 3 týdny
temozolomid				
temozolomid	75 mg/m^2		1.–21.	à 4 týdny
paklitaxel				
paklitaxel	175 mg/m^2		1.	à 3 týdny
paklitaxel + karboplatina				
paklitaxel	175 mg/m^2		1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC5			
fotemustin v monoterapii				
fotemustin – nasycovací fáze	100 mg/m^2		1., 8., 15.	poté pauza 4–5 týdnů
fotemustin – udržovací fáze	100 mg/m^2		1., 22.	aplikace à 3 týdny

23.5 Sledování po primární terapii

Základem je pravidelné oční vyšetření – hodnocení oftalmoskopického nálezu, ultrazvukového a OCT (optická koherentní tomografie) nálezu. Doporučována je frekvence vyšetření každé 3 měsíce a při prokázané regresi nádoru se interval sledování prodlužuje na 6 měsíců. Oční kontroly jsou důležité i pro sledování vedlejších účinků léčby (např. poradiační retinopatie, chronické konjuktivitidy). Z hlediska screeningu vzdáleného metastazování je doporučováno cílené vyšetření jater metodou dle zvyklostí pracoviště (UZ, CT nebo MRI) v intervalu 1× za 6–12 měsíců.

Literatura:

1. *Serrone L, Zeuli M, Sega FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. J Exp Clin Cancer Res. 2000 Mar;19(1):21-34.*
2. *Bedikian AY, Papadopoulos N, Plager C,et al. Phase II evaluation of temozolomide in metastatic choroidal melanoma. Melanoma Res. 2003 Jun;13(3):303-6.*
3. *Wiernik PH, Einzig AI. Taxol in malignant melanoma. J Natl Cancer Inst Monogr. 1993;(15):185-7.*
4. *Walker L, Schalch H, King DM, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with advanced melanoma. Melanoma Res. 2005 Oct;15(5):453-9.*
5. *Chang W, Lee SJ, Park S, et al. Effect of paclitaxel/carboplatin salvage chemotherapy in noncutaneous versus cutaneous metastatic melanoma. Melanoma Res. 2013 Apr;23(2):147-51.*
6. *Spagnolo F, Grosso M, Picasso V, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with intravenous fotemustine. Melanoma Res. 2013 Jun;23(3):196-8.*
7. *Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suciu S, et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. Ann Oncol. 2014 Mar;25(3):742-746.*
8. *Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. PLoS One. 2015 Mar 11;10(3):e0118564.*
9. *Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. Cancer. 2016 Nov 15;122(21):3344-3353.*
10. *Kottschade LA, McWilliams RR, Markovic SN, et al. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma. Melanoma Res. 2016 Jun;26(3):300-3.*
11. *Najjar YG, Navrazhina K, Ding F, et al. Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study. J Immunother Cancer. 2020 Jun;8(1):e000331.*
12. *Heppt MV, Amaral T, Kähler KC, et al. Combined immune checkpoint blockade for metastatic uveal melanoma: a retrospective, multi-center study. J Immunother Cancer. 2019 Nov 13;7(1):299.*
13. *Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). J Clin Oncol. 2021 Feb 20;39(6):586-598.*
14. *Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R, et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. J Clin Oncol. 2021 Feb 20;39(6):599-607.*
15. *Souhrn údajů o přípravku (SPC) Kimmtrak.*
16. *Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med. 2021 Sep 23;385(13):1196-1206.*
17. *Sacco JJ, Carvajal R, Butler MO, et al. 64MO A phase (ph) II, multi-center study of the safety and efficacy of tebentafusp (tebe) (IMCgp100) in patients (pts) with metastatic uveal melanoma (mUM). Ann Oncol 2020;31:S1442-S1443.*
18. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma: Uveal, Version 2.2022.*

24. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOZKU (C71)

24.1 Chirurgická léčba

Základním léčebným přístupem u většiny mozkových nádorů je neurochirurgický zákrok. Cílem je provést maximální bezpečnou resekci bez poškození funkčně důležitých oblastí mozku a získání nádorové tkáně pro histologické a molekulárně genetické vyšetření. Rozsah resekce je považován za významný prognostický faktor, který ovlivňuje celkové přežití. Inoperabilní mozkový nádor je nutno alespoň histologicky verifikovat, minimálně stereotaktickou biopsií. K dosažení co největší radikality výkonu může být využito intraoperačních zobrazovacích metod jako UZ, intraoperační MR, operace po aplikaci kyseliny 5-aminolevulinové (5-ALA), nebo jejich kombinace. Pokud chirurgický výkon nemá kurativní potenciál a musí následovat brzká pooperační léčba (např. u gliomů), nemělo by při snaze o maximální resekci dojít k významnému poškození neurologických funkcí. Pooperační stav může zásadně ovlivnit další léčebné možnosti, a tím i celkový osud pacienta. K minimalizaci rizika neurologického deficitu po operaci slouží předoperační plánování (funkční MR a traktografie), intraoperační zobrazení tumoru a intraoperační elektrofyziologické mapování elokventních oblastí. Pokud je nutno při operaci monitorovat řeč, tak se výkon provádí v bdělém stavu (tzv. awake kraniotomie).
Role neurochirurga je důležitá také při řešení recidiv primárních mozkových nádorů. Indikace reoperace je vždy posuzována individuálně z pohledu možného benefitu a rizika, ideálně cestou multidisciplinárních komisí.
Následující část bude věnována především gliomům, nejčastějším primárním nádorům CNS v dospělém věku.

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

24.2.1 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 nebo není vhodné 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 a/nebo kombinovaná chromozomální aberace – trisomie 7. a monosomie 10. chromozomu, pak se jedná o glioblastom.*

Pooperační možnosti léčby low-grade gliomů (LGG)
- sledování (low-risk skupina) (2A)*,
- adjuvantní radioterapie + chemoterapie (6× PCV) (1),
- konkomitantní chemoradioterapie + adjuvantní chemoterapie s temozolomidem (2A) u high-risk oligodendrogliomů (studie CODEL)
- adjuvantní radioterapie + chemoterapie (12× temozolomid) (2A),
- adjuvantní radioterapie (2A),
- adjuvantní chemoterapie (temozolomid) (2B).

**Sledování jen u pacienta po sub/totální resekci, < 40 let, neurologicky stabilního nebo asymptomatického a u pacientů s WHO G1 difúzním gliomem pediatrického typu. Difúzní gliomy pediatrického typu jsou všechny IDH-wildtype a dělí se na low-grade a high-grade gliomy. Low-grade difúzní gliomy pediatrického typu mají lepší prognózu než IDH-mutované gliomy adultní.*

Režimy pro adjuvantní chemoterapii
- PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin),
- temozolomid v monoterapii.

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

24.2.2 Léčba recidivy/progrese
Vyčerpat možnosti chirurgie a radioterapie.
Paliativní chemoterapii zvažovat u symptomatických onemocnění nebo při známkách anaplastického zvratu.

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

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

24.3.1 Adjuvantní léčba

24.3.1.1 Oligodendrogliom 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 %).

24.3.1.2 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 analýzu po delším follow-up.

***Indikaci Stuppova režimu zvážit u astrocytomu G4 (dříve označovaný jako sekundární glioblastom).*

24.3.1.3 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. 2023 rozhodnuto.*

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

24.3.1.4 High-grade gliomy pediatrického typu (Difúzní středočarový gliom, H3 K27M-alterovaný, Difúzní hemisférický gliom, H3 G34-mutovaný, Difúzní high-grade gliom pediatrického typu, H3-wildtype, IDH-wildtype, Hemisferický gliom infantilního typu)

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

24.3.2 Léčba recidivy/progrese

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

24.3.2.1 U pacientů s progresí po předchozí chirurgické a radiační terapii

- preference režimů temozolomid monoterapie, lomustin monoterapie, PCV.

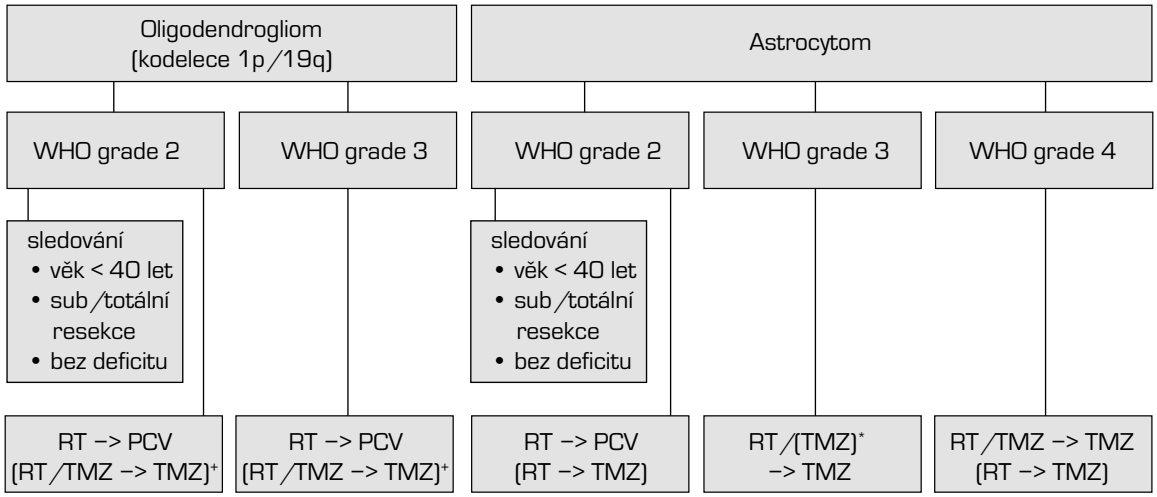
24.3.2.2 U pacientů s progresí po 1. linii chemoterapie, v celkově dobrém stavu

- 2. linie chemoterapie – volba odlišného režimu od režimů podaných v adjuvanci nebo 1. linii paliativní chemoterapie:
- temozolomid v monoterapii,
- PCV,
- lomustin (CCNU) v monoterapii,
- režim PEI (pro 3. a další linii),
- režim EP (pro 3. a další linii),
- fotemustin v monoterapii – indikovat u pacientů ve velmi dobrém stavu.

** Léčebná strategie nádorů CNS, zvláště pooperační léčba a léčba recidiv má být určena multidisciplinárním týmem. Standardem by dnes mělo být vyšetřování molekulárních markerů - kodelece 1p/19q, mutace IDH, mutace ATRX, metylace promotoru genu pro MGMT, nově též homozygotní delece CDKN2A/B, která je molekulárním markerem pro astrocytom WHO grade 4 IDH-mutovaný a pojí se tedy s horší prognózou. U středočarových WHO G4 gliomů vyšetřovat 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 pro léčbu BRAF a MEK inhibitory). Individuálně zvažovat vyšetření NTRK fúze (prediktivní marker pro NTRK inhibitory).*

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

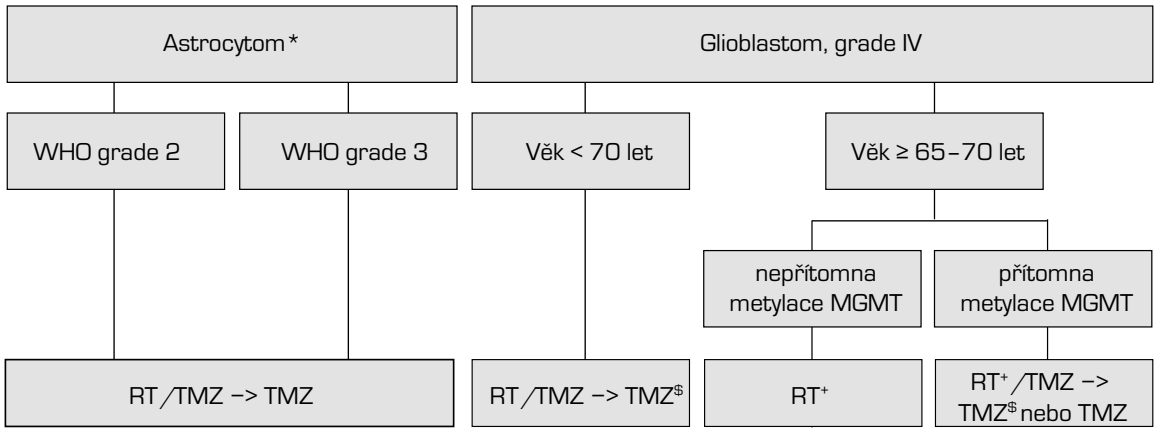
IDH mutovaný gliom



* benefit konkomitantního temozolomidu zatím nebyl prokázán, čeká se na finální analýzu studie CATNON a delší follow-up, standardně dnes konkomitantní TMZ nepodávat
\+ efektivitu RT s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem zkoumá studie CODEL, režim možno zvážit při nedostupnosti či nepřijatelné toxicitě režimu PCV

Léčba při progresi nebo rekurenci – dle KPS, neurologického deficitu, předchozí léčby, charakteru a velikosti recidivy
Reoperace, reiradiace, paliativní chemoterapie s alkylačními cytostatiky, experimentální léčba v rámci klinické studie

IDH nemutovaný gliom



* astrocytom 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 (glioblastom) – 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 (glioblastom, 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
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

24.4 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.

24.5 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.

Vzhledem k dětskému typu primárního nádoru mozku je vždy vhodná konzultace s dětskými onkology.

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).*

24.6 Dispenzarizace pacientů po léčbě (follow-up)

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

Histologický typ	Klinické kontroly	MR mozku
Low grade gliomy (grade 1 a 2)	à 3–6 měsíců po 5 let, poté à 6 měsíců	à 3–6 měsíců po 5 let, poté à 6 měsíců
High grade gliomy (grade 3 a 4)	à 3–4 měsíce po 3 roky, poté à 3–6 měsíců do 5. roku, poté à 6 měsíců	à 3–4 měsíce po 3 roky, poté à 3–6 měsíců do 5. roku, poté à 6 měsíců První MR vyšetření za 1–2 měsíce po ukončení radioterapie
Ependymomy	à 3–4 měsíce po 2 roky, poté à 6 měsíců do 5. roku, poté à 6 měsíců	à 3–4 měsíce 1. rok, poté à 4–6 měsíců 2. rok, poté à 6–12 měsíců do 5. roku, poté 1× ročně (+ MR vyš. páteřního kanálu, pokud byl vstupně postižen)
Meduloblastomy dospělých a supratentoriální 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 2.2022, EANO guidelines 2021.
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. 2021 Mar;18(3):170-186.*
35. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers, Version 2.2022.*
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.*

25. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŠTÍTNÉ ŽLÁZY (C73)

25.1 Diferencovaný karcinom štítné žlázy

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

25.1.1 Lokoregionální relaps/metastatické onemocnění

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

V případě radiojód rezistentního onemocnění lze použít následující postupy:
• observace u asymptomatického, pomalu progredujícího postižení,
• chirurgický výkon,
• v případě metastáz do CNS neurochirurgický výkon,
• zevní RT, event. stereotaktická RT,
• paliativní lokoregionální léčba – RFA, embolizace,
• generalizované, progredující a/nebo symptomatické onemocnění:
• cílená léčba – lenvatinib, sorafenib, cabozantinib (viz níže),
• selpercatinib – v případě přítomnosti RET fúze,
• NTRK inhibitory – larotrektinib,
• doplnění vyšetření NGS (next generation sequencing) dle klinického stavu a po konzultaci na multidisciplinárním týmu.

25.1.2 Systémová léčba

V léčbě 1. a 2. linie je nutno na prvním místě zvažovat léčbu TKI – sorafenib, lenvatinib.
V další linii po předléčení 1-2 TKI je možno indikovat cabozantinib.U pacientů se zjištěnou RET-fúzí je možno indikovat též selpercatinib po předchozí léčbě sorafenibem a/nebo lenvatinibem.
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.

25.1.3 Zevní radioterapie je indikována u tumorů neakumulujících radiojód jako

• adjuvantní nebo kurativní léčba,
• paliativní RT.

25.2 Medulární karcinom štítné žlázy

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

Terapie je chirurgická. Nádory neakumulují radiojód.
Kalcitonin je velmi specifickým i senzitivním onkomarkerem pro MTC, z dalších laboratorních parametrů stanovujeme kalcemii a CEA. Nedetekovatelné sérové hladiny kalcitoninu a CEA po operaci jsou známkou kompletní remise onemocnění. Jejich zvýšení je naopak prediktorem progrese onemocnění.
Po operaci je nutná celoživotní substituční terapie hormony štítné žlázy.

25.2.1 Lokoregionální relaps/metastatické onemocnění

- observace u asymptomatického, pomalu progredujícího postižení,
- chirurgický výkon,
- v případě metastáz do CNS neurochirurgický výkon,
- zevní RT, event. stereotaktická RT,
- terapie MIBG u pacientů s kumulací radiofarmaka v nádorové tkáni,
- generalizované, progredující a/nebo symptomatické onemocnění,
- cílená léčba – vandetanib, cabozantinib (viz níže),
- selpercatinib – v případě přítomnosti RET mutace, po předléčení vandetanibem nebo cabozantinibem,
- paliativní chemoterapie – dacarbazin,
- doplnění vyšetření NGS (next generation sequencing) dle klinického stavu a po konzultaci na multidisciplinárním týmu.

25.2.2 Systémová léčba

V 1. linii léčby je indikována cílená terapie TKI – vandetanib, cabozantinib. V další linii léčby je u pacientů s prokázanou RET mutací indikován selprecatinib.

Neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie není indikována. Paliativní chemoterapie má velmi omezenou účinnost, v případě progrese onemocnění po aplikaci cílené léčby lze podat dacarbazin.

25.2.3 Zevní radioterapie

- adjuvantní RT,
- paliativní RT.

25.3 Nediferencovaný (anaplastický) karcinom štítné žlázy

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

U této diagnózy je vhodné zvažovat doplnění vyšetření NGS (next generation sequencing) dle klinického stavu a po konzultaci na multidisciplinárním týmu.

25.3.1 Lokoregionální onemocnění

- v případě možnosti R0/R1 resekce chirurgický výkon, následně pooperační RT a CHT na bázi antracyklinů a/nebo taxanů (zahájení nejlépe do 3 týdnů od operačního výkonu),
- v případě neresekabilního postižení nebo u předpokládané R2 resekce – kombinace RT a CHT

25.3.2 Metastatické onemocnění

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

25.4 Léčebná schémata u lokálně pokročilého a metastatického onemocnění

25.4.1 Cílená léčba

25.4.1.1 Lenvatinib

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

Indikace dle SPC

Lenvatinib je hrazen v léčbě dospělých pacientů dosud neléčených pro karcinom štítné žlázy inhibitorem tyrozinkináz nebo léčených jedním předchozím léčebným režimem obsahujícím inhibitor tyrozinkináz. Pacienti musejí splňovat všechny tyto podmínky: stav výkonnosti dle ECOG 0-1, diagnóza progresivního, lokálně pokročilého nebo metastazujícího diferencovaného karcinomu štítné žlázy (papilární/folikulární/z Hürthleho buněk), který je rezistentní na léčbu radiojódem a u kterého není možné nebo vhodné použití alternativní lokoregionální terapeutické alternativy (zevní radioterapie, embolizace, intraluminální radiofrekvenční termoablace). Terapie je hrazena do progrese onemocnění. Rezistence na radiojód (RAI) je definována následovně: léze bez vychytávání jodu na RAI snímku nebo progrese po RAI léčbě během 12 měsíců po podání terapie RAI nebo podaná kumulativní dávka RAI větší nebo rovna 22,2 GBq.

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

25.4.1.2 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.

25.4.1.3 Cabozantinib

Cabometyx (cabozantinib) je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým diferencovaným karcinomem štítné žlázy (DTC), refrakterním nebo nezpůsobilým k léčbě pomocí radioaktivního jódu (RAI), u kterých došlo k progresi během předchozí systémové léčby nebo po ní.

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

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

25.4.1.4 Larotrectinib

Možnosti cílené léčby zejména papilárního karcinomu štítné žlázy rozšiřuje inhibitor NTRK (neutrophin-tropomyosin receptor kinase) larotrectinib. Papilární karcinomy vykazují přítomnost NTRK fúze v rozmezí 2–12 %, nádory štítné žlázy celkově pak v rozmezí 5–25 %.
Efektivita léčby byla potvrzena v rámci basket studie zahrnující solidní tumory s NTRK fúzí, včetně DTC a anaplastických karcinomů; léčebná odpověď činila 86 %.

Indikace dle SPC:

Přípravek larotrectinib je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů se solidními nádory, které vykazují fúzní gen NTRK, kteří mají lokálně pokročilé, metastatické onemocnění nebo u něhož by chirurgická resekce pravděpodobně vedla k závažné morbiditě a pro které neexistují uspokojivé možnosti léčby.

25.4.1.5 Vandetanib

Vandetanib jako cílená léčba pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy je silným 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.

25.4.1.6 Cabozantinib

Cabozantinib je dalším preparátem pro cílenou léčbu pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy(1). Působí jako inhibitor receptorových tyrosinkináz (VEGF, MET, RET). Doba do 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).
Před zahájením léčby je nutno vyšetřit přítomnost RET mutace. Pacientům bez prokázané RET mutace nebo s neznámým stavem této mutace se preparát vandetanib nemá podávat.

Pozn.
Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1. 3. 2023 stanovenu úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

25.4.2 Režimy cílené léčby

preparát	dávka	způsob podání	den podání	opakování cyklu
sorafenib	400 mg (tj. 800 mg denně)	p.o.	2× denně	kontinuálně do progrese
lenvatinib	24 mg (2× 10 mg + 1× 4 mg)	p.o.	1× denně	kontinuálně do progrese
cabozantinib (MTC)	140 mg (80 mg + 3× 20 mg)	p.o.	1× denně	kontinuálně do progrese
vandetanib	300 mg	p.o.	1× denně	kontinuálně do progrese
cabozantinib (DTC)	60 mg	p.o.	1× denně	kontinuálně do progrese

25.4.3 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.*

26. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BEZ URČENÍ LOKALIZACE (C80)

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

Podle histologického vyšetření jsou tyto nádory děleny na:
• Dobře a středně diferencovaný adenokarcinom (50 %),
• Špatně diferencovaný karcinom (včetně špatně diferencovaného adenokarcinomu) (30 %),
• Skvamózní (spinocelulární) karcinom (15 %),
• 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.

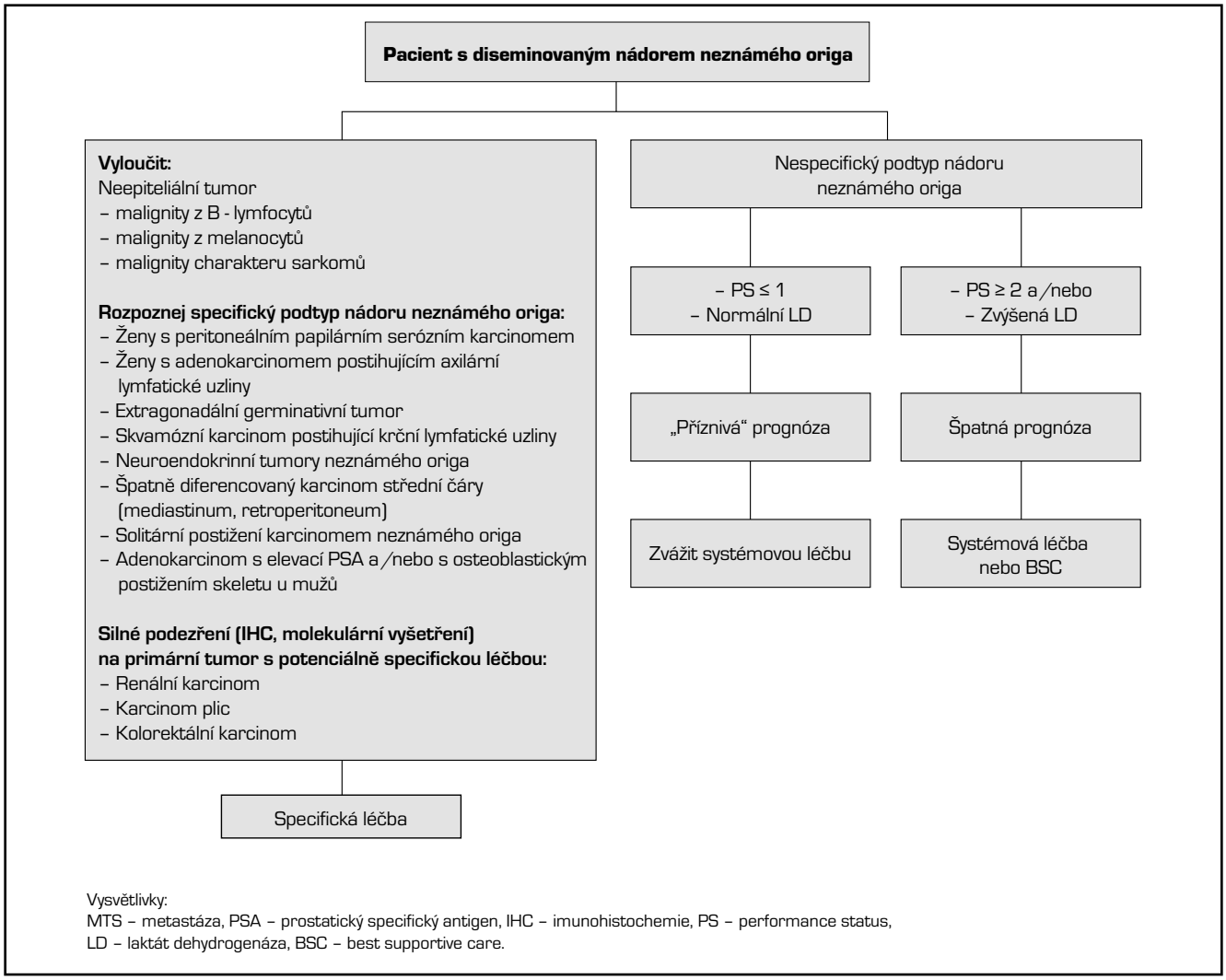
Asi 25 % pacientů s předpokládaným nádorem neznámého origa mělo v minulosti nějakou předchozí malignitu. V těchto případech je vždy třeba zvážit relaps předchozího nádoru. V nejasných případech se doporučuje komparativní sekvenování tkáně z předchozí malignity a nového nádoru k identifikaci jakýchkoli klonálních vztahů, a tedy k potvrzení nebo vyvrácení nové diagnózy.

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

1. **Příznivá prognóza** – 10–20 % pacientů, specifické podtypy onemocnění, jde o chemosenzitivní, potenciálně kurabilní onemocnění, vhodným multidisciplinárním přístupem je možné dosáhnout dlouhodobé kontroly onemocnění u 30–60 % pacientů, medián celkového přežití je však horší než u diseminovaného onemocnění známého origa. Volba optimální léčebné strategie je pro dosažení dlouhodobého přežití zásadní.

2. **Nepříznivá prognóza** – většina pacientů, onemocnění je málo citlivé k podávané terapii a medián přežití je obecně zpravidla < 1 rok. I v rámci této skupiny je možné vyčlenit dvě odlišné podskupiny nemocných – skupinu s dobrým celkovým stavem (PS 0 -1) a normální hodnotou laktátdehydrogenázy (LD), s očekávaným přežitím 1 rok a skupinu s PS ≥2 a/nebo zvýšenou LD. Je doporučována účast v klinických studiích, individuálně empirická systémová léčba nebo léčba symptomatická.

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



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

Postup by měl být zvážen vždy individuálně dle klinicko-patologického podtypu, do kterého pacient patří. Součástí léčebné strategie může být chirurgický výkon, radioterapie, systémová léčba (hormonoterapie, chemoterapie, imunoterapie a cílená léčba v indikovaných případech) a lokoregionální léčebné postupy (embolizace jaterní tepny, chemoembolizace, kryochirurgie jater, radiofrekvenční ablace), psychosociální podpora. Systémovou léčbou chceme u těchto nemocných dosáhnout prodloužení přežití a zmírnění symptomů onemocnění. Léčbu volíme podle histologického typu onemocnění, očekávaného benefitu pro pacienta a profilu nežádoucích účinků dané kombinace. Pokud je dostupná vhodná klinická studie, měla by být pacientům nabídnuta.

Vzhledem k potenciálním možnostem léčby pomocí cílených terapií nebo imunoterapie by mělo být sekvenování nové generace (NGS-next generation sequencing) prováděno rutinně pomocí panelu pokrývajícího relevantní molekulární cíle. Kromě NGS by měla být provedena analýza stavu mikrosatelitní nestability (MSI). Testování nádorové mutační zátěže (TMB) a exprese PD-L1 by mělo být zváženo.

Data z randomizovaných studií k posouzení klinické užitečnosti přístupů založených na NGS u nádorů neznámého origa však zatím nejsou k dispozici. Klinický benefit NGS není tedy doposud přesně definován, proto by užití těchto technik mělo být zvažováno s ohledem na klinický stav pacienta, komorbidity a prognózu, nejlépe cestou Molecular tumor boardu s úmyslem dosáhnout nejlepšího možného léčebného výsledku pro konkrétního nemocného.

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

Adenokarcinom nebo karcinom blíže nespecifikovaný (anaplastický/nediferencovaný epiteliální nádor)

A. Lokalizované postižení

- Hlava a krk – léčit jako nádory hlavy a krku (krční disekce a/nebo radioterapie, pokročilá stádia indukční chemoterapie na bázi cis-platiny nebo kombinovaná chemo-radioterapie). Tkáň nádoru by měla být testována na expresi p16 a v případě pozitivity na stav lidského papilomaviru (HPV). U pacientů s relapsem onemocnění nebo vzdálenými metastázami je doporučeno vyšetřit expresi PD-L1 a stanovit stav viru Epstein-Barrové (EBV).
- Supraklavikulární (unilaterální nebo bilaterální) – léčit jako nádory hlavy a krku.
- Axily
    a. Ženy – léčit jako karcinom prsu (axilární disekce, mastektomie nebo radioterapie na oblast prsu, adjuvantní chemoterapie/hormonoterapie),
    b. Muži – disekce axilárních uzlin ± radioterapie ± chemoterapie.
- Mediastinum
    a. < 40 let – léčit jako germinativní nádor vysokého rizika dle protokolu pro testikulární nebo ovariální nádory,
    b. 40–50 let – léčit jako germinativní nádor vysokého rizika (testikulární tumory) nebo germinativní nádor (ovariální tumory) nebo jako nemalobuněčný plicní karcinom – konzultace s patologem,
    c. ≥ 50 let – léčit jako nemalobuněčný plicní karcinom.
- Plicní ložiska – chirurgická resekce, pokud jsou resekabilní, neresekabilní – chemoterapie, stereotaktická radioterapie (SBRT), léčba symptomů.
- Pleurální výpotek – lokální léčba, při ER+/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. Při izolované peritoneální karcinomatóze je možno indikovat cytoredukční operaci ± hypertermickou intraperitoneální chemoterapii (HIPEC). Je doporučeno genetické testování mutace BRCA 1 a 2, v případě pozitivity PARP inhibitor.
- Retroperitoneální masa – histologie konzistentní s germinativním tumorem – léčit jako germinativní tumor vysokého rizika (muži) nebo germinativní nádor dle protokolu pro ovariální nádory (ženy), negerminativní nádor chirurgie ± radioterapie, chemoterapie pro selektované pacienty.
- Tříselné uzliny – jednostranné – disekce uzlin ± radioterapie ± chemoterapie, oboustranné – bilaterální disekce ± radioterapie ± chemoterapie.
- Játra – resekabilní – chirurgická resekce ± chemoterapie, neresekabilní – léčit jako diseminované onemocnění a/nebo lokoregionální léčba.
- 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.
- V případě oligometastatického onemocnění je indikována lokální terapie (např. chirurgie/RT aj.)

B. Diseminované onemocnění

Individuálně systémová léčba, léčba symptomů.

Spinocelulární karcinom

A. Lokalizované postižení

- Hlava a krk – léčit jako nádory hlavy a krku
- Supraklavikulární (unilaterální, bilaterální) – léčit jako nádory hlavy a krku
- Axily – disekce axilárních uzlin ± radioterapie ± chemoterapie
- Mediastinum – léčit jako nemalobuněčný plicní karcinom
- Mnohočetná plicní ložiska – chemoterapie, léčba symptomů
- Pleurální výpotek – chemoterapie, léčba symptomů
- Tříselné uzliny – unilaterální – disekce uzlin ± radioterapie ± chemoterapie, bilaterální – bilaterální disekce uzlin ± radioterapie ± chemoterapie (5-fluorouracil + 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 v alternaci 100 mg/den	p.o.	1.–10.	
docetaxel	65	i.v.	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC = 5–6	i.v.	1.	
gemcitabin	1000–1250	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
cisplatina	75	i.v.	1.	
docetaxel	60–75	i.v.	1.	à 3 týdny
cisplatina	75	i.v.	1.	
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
docetaxel	75	i.v.	8.	
mFOLFOX6				
oxaliplatina	85	i.v. 2 hodiny	1.	à 2 týdny
leukovorin	400	i.v. 2 hodiny	1.	
5 fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
	2400	i.v. 46 hodin	1.	
CapeOx				
oxaliplatina	130	i.v. 2 hodiny	1.	à 3 týdny
kapecitabin	850–1000 2× denně	p.o.	1.–14.	
irinotecan	60	i.v.	1., 8., 15	à 4 týdny
karboplatina	AUC = 5	i.v.	1.	
irinotecan	100	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	
irinotecan	160	i.v.	1.	à 3 týdny
oxaliplatina	80	i.v.	1.	

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
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
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.	
	dávka	**způsob podání**	**den**	**opakování cyklu**
Pembrolizumab	200 mg	i.v.		à 3 týdny
	nebo			
	400 mg	i.v.	1.	à 6 týdnů
pouze pro pacienty s dMMR/MSI-H tumory nebo TMB-H (≥ 10 mut/Mb) tumory.				
Dostarlimab[b]	500 mg	i.v.	1.	à 3 týdny 4× následně
	1000 mg	i.v.	1.	à 6 týdnů
Pouze pro dMMR/MSI-H nádory				
Selpercatinib[b]	<50 kg			
	120 mg	p.o.	1.	2× denně
	≥50kg			
	160mg	p.o.	1.	
Pouze při pozitivitě RET fúze				

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

[a] pouze pro pacienty s předpokládaným GI origem

[b] pouze pro pacienty s lokálně pokročilým či metastatickým onemocnění progredující při nebo po předchozí systémové léčbě nebo pro které neexistuje alternativní možnost léčby

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

	dávka mg	způsob podání	den podání	opakování cyklu
Pembrolizumab	200 mg	i.v.	1.	à 3 týdny
	nebo			
	400 mg	i.v.	1.	à 6 týdnů
pouze pro pacienty s dMMR/MSI-H tumory nebo TMB-H (≥ 10 mut/Mb) tumory				
Selpercatinib[b]	<50 kg			
	120 mg	p.o.	1.	2× denně
	≥50kg			
	160mg	p.o.	1.	
Pouze při pozitivitě RET fúze				

[b] *pouze pro pacienty s lokálně pokročilým či metastatickým onemocnění progredující při nebo po předchozí systémové léčbě nebo pro které neexistuje alternativní možnost léčby*

U pacientů s pozitivní fúzí NTRK se doporučuje léčba inhibitorem NTRK.
U pacientů s aktivační mutací EGFR, ALK a ROS1 fúzí se doporučuje léčba příslušným TKI.
U pacientů s mutacemi BRAF V600E může být možností léčba inhibitorem BRAF od druhé linie; Inhibitory BRAF mohou být zváženy jako léčba první linie, pokud jsou předpokládaným primem plíce. Pokud nejsou k dispozici žádné klinické studie ve druhé linii, lze jako alternativní možnosti zvážit molekulárně cílenou léčbu nebo imunoterapii.
Kromě nemocných s MSI-H nebo dMMR s podezřením na origo v colon, kteří mohou být léčeni imunoterapií v první linii, by měla být imunoterapie rezervována do druhé linie.

Aktuální úhradová pravidla jednotlivých léčiv je nutno sledovat na stránkách www.sukl.cz

Neuroendokrinní tumor

Léčebné režimy – viz kapitola neuroendokrinní nádory.

Sledování po léčbě:

U pacientů s nepříznivým typem nádoru neznámého origa, kteří absolvovali terapii, by měl být po ukončení léčby proveden restaging pomocí UZ, CT nebo MR dle lokality postižení a dále v 3měsíčních intervalech, za předpokladu, že je pacient způsobilý pro další terapii.
Pro pacienty s oligometastatickým onemocněním, kteří podstoupili lokální ablativní léčbu, nejsou stanovena žádná doporučení pro rutinní sledování. Vzhledem k tomu, že včasná diagnostika lokálního relapsu může umožnit další lokální ablativní léčbu, sledování pomocí UZ, CT nebo MR (dle lokality postižení) by mělo být prováděno v 3–6měsíčních intervalech během prvních 2 let, následované 6-12měsíčními intervaly v třetím až pátém roce sledování.
S ohledem na zvýšené riziko sekundárních malignit by pacienti, kteří dlouhodobě přežívají, měli absolvovat screening malignit doporučený pro běžnou populaci. Pokud rodinná anamnéza a/nebo molekulární vyšetření vedou k podezření na zárodečnou mutaci predisponující ke zvýšenému riziku vzniku malignity, mělo by být nabídnuto genetické poradenství a testování.
Pravděpodobnost přežití je v prvním roce kolem 20 %, medián přežití je 3 měsíce. Celkové přežití je kratší u adenokarcinomu a nediferencovaného karcinomu ve srovnání se spinocelulárním karcinomem (1leté přežití <20 %, resp. 36 %). Zvyšující se věk je spojen s kratším přežitím. Pacienti s projevy zhoubných nádorů neznámého origa omezenými na lymfatické uzliny mají lepší prognózu než pacienti s extranodálním onemocněním.
U některých přeživších s tímto typem malignity se mohou následně vyvinout (a) původně skryté primární nádory odpovědné za jejich metastatické onemocnění nebo (b) druhé sekundární malignity. Tito nemocní mají zvýšené riziko pro rozvoj několika typů sekundárních malignit, přičemž nejvyšší rizika byla pozorována u zhoubných nádorů tenkého střeva, mužských pohlavních orgánů a aerodigestivního traktu. Významná rizika byla také pozorována pro rozvoj non-Hodgkinského lymfomu a spinocelulárního karcinomu kůže.

Literatura

1. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]). Version 3/2023. Dostupné online na https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf*
2. *Krämer A, Bochtler T, Pauli C, Baciarello G, Delorme S, Hemminki K, Mileshkin L, Moch H, Oien K, Olivier T, Patrikidou A, Wasan H, Zarkavelis G, Pentheroudakis G, Fizazi K; ESMO Guidelines Committee. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Dec 15:S0923-7534(22)04769-X. doi: 10.1016/j.annonc.2022.11.013*
3. *Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, et al. Cancer of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncol 2015;26 (Suppl 5):133–38.*
4. *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.*
5. *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.*
6. *Varadhachary GR, Raber MN. Cancer of unknown primary site. N Engl M Med 2014;371:757-65.*
7. *Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364:1817-1825.*
8. *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.*
9. *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.*
10. *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.*
11. *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.*

12. *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.*
13. *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.*
14. *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.*
15. *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.*
16. *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.*
17. *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.*
18. *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.*
19. *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.*
20. *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.*
21. *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.*
22. *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.*
23. *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.*
24. *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.*
25. *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.*
26. *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.*
27. *Sun W1, 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.*
28. *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.*
29. *Hainsworth JD, Spigel DR, Clark BL, et al. Paclitaxel/carboplatin/etoposide versus gemcitabine/irinotecan in the first-line treatment of patients with carcino- ma 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.*
30. *Kang S, Jeong JH, Yoon S, Yoo C, Kim KP, Cho H, Ryoo BY, Jung J, Kim JE. Real-world data analysis of patients with cancer of unknown primary. Sci Rep. 2021 Nov 29;11(1):23074. doi: 10.1038/s41598-021-02543-1.*

27. ZHOUBNÉ NOVOTVARY LYMFATICKÝCH TKÁNÍ (C81-86)

Zde uvedená velmi stručná doporučení jsou výtahem z doporučení „Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy", která vypracovala a průběžně aktualizuje Kooperativní lymfomová skupina – nejnovější aktualizovaná verze je k dispozici z ledna 2023. Je doporučeno orientovat se zejména podle nich. Dostupná jsou v elektronické podobě na www stránkách: www.lymphoma.cz.

Péče o nemocné s lymfomy probíhá na řadě pracovišť, ale ve své komplexnosti je soustředěna do center intenzivní hematologické péče – CIHP (viz tabulka níže). Vzhledem k tomu, že některé postupy a léčebné prostředky jsou dostupné jen v těchto centrech a současně probíhá řada klinických studií, z nichž mohou mít nemocní významný prospěch, je doporučeno každého nemocného konzultovat v některém z CIHP. Stručný přehled studií je rovněž uveden na www.lymphoma.cz. U každého nemocného musí být diagnóza stanovena na základě histologického vyšetření reprezentativního vzorku tkáně na specializovaném patologickém pracovišti a je naléhavě doporučeno histologicky ověřit i relaps onemocnění tam, kde je to možné. U každého pacienta je nutné určit klinické stádium (dle CT, CT/PET, trepanobiopsie a další), další rizikové faktory (zejména LDH, beta2 mikroglobulin, stav zdatnosti pacienta dle WHO a další) a stanovit prognostické riziko. V případě stanovování rozsahu onemocnění se postupuje podle platných mezinárodních doporučení, která jsou upravena konsensem Kooperativní lymfomové skupiny (viz www.lymphoma.cz).

Vzhledem k tomu, že systém úhrady celé řady léků je poměrně dynamický a některé indikace jsou mimo SPC indikace nebo některé léky zatím nemají stanovenou úhradu, vyjadřuje toto doporučení vždy aktuální stav. Nutno ale hlídat aktuální způsob úhrady u každého léku. Tyto léky jsou v textu označeny (*), ale aktuální stav úhrady je vždy k dispozici na www.sukl.cz. V červnu 2022 byl časopisecky publikován návrh změn pro novou, 5. edici klasifikace WHO (WHO 5) s předpokladem vydání knižní verze na přelomu roků 2022 a 2023. Současně však skupina autorů pod hlavičkou Clinical Advisory Committee (CAC) vydala svůj návrh nové klasifikace pod poněkud sporným názvem International Consensus Classification (ICC), která se od WHO 5 v řadě případů liší. Výbor Kooperativní lymfomové skupiny se dohodl, že nádory budou přednostně klasifikovány podle WHO 5. Pro zatím blíže neurčené přechodné období však výbor patologům silně doporučuje, aby v případě diskrepance mezi označením nádoru dle WHO 5 a dle původní 4. revidované verzi klasifikace WHO (WHO 4R) uváděli v poznámce i starší název. V jednotlivých případech může být výhodou i případné znění podle ICC. Detaily jsou uvedeny v nových guidelines KLS 2023.

27.1 Hodgkinův lymfom – C81

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

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

a) masivní mediastinální tumor (MMT) ≥ 1/3 maximálního rozměru hrudníku

b) extranodální postižení (E)

c) sedimentace erytrocytů ≥ 50/hod. (bez přítomnosti B symptomů), ≥ 30/hod. (pokud přítomen některý z B – symptomů)

d) ≥ 3 skupiny postižených uzlinových oblastí

27.1.1 Principy léčby 1. linie

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

Klinické 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).

Intermediární stádia (stádium IA, IB, IIA a stádium IIB jen s rizikovými faktory c,d (vysoká FW, postižení ≥ 3 regionů uzlin)

Klinické stadium + RF	Léčba 18–59 let	Léčba ≥ 60let
I-II A/B s RF: a. MMT ≥ 1/3 šířky hrudníku b. Postižení 3 a více LU skupin c. FW nad 50(A), nad 30 (B tj. s B symptomy) d. Extranodální postižení **Pozn.:** **IIB s MMT a/nebo s EN postižením** léčba jako pokročilá stádia	**2× BEACOPPesk. (BEACOPDesk)** **+ 2×ABVD:** další postup dle PET4: **PET4 negat. (DS 1–2):** **bez RT** **PET4 pozit. (DS 3–5):** **30 Gy ISRT** pozn.: PET2 se neprovádí **Alternativa:** **2× ABVD:** další postup dle PET2: **PET2 negat.:** **2× ABVD + RT IS 30 Gy** **PET2 pozit.:** **2× BEACOPP esk. (BEACOPDesk.)** **+ RT IS 30 Gy**	**2×ABVD + 2×AVD** **+30Gy IS* RT** nebo **4×AVD** + 30Gy IS* RT**

**Involved site, **u preexistujícího plicního onemocnění, RF – rizikové faktory*

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

Klinické stadium + RF	Léčba 18–59 let	Léčba ≥ 60let
III-IV A/B **+ IIB s MMT a/nebo s EN postižením**	**2× BEACOPPesc** Další postup dle PET2: **PET2 pos** (Deauville 3–5) **+ 4× BEACOPDesc** **+ RT 30 Gy na PET pozit. reziduum (objem menší než IS*)** **PET2 neg** (Deauville 1–2) **2× BEACOPDesc** **Alternativou** je podání **6× ABVD** nebo **6× BV* + AVD + RT 30 Gy na PET+ reziduum** **Alternativou je: 2× ABVD** **Další postup dle PET2:** **PET2 neg.** (Deauville 1–2) **4× ABVD** **PET2 poz.** (Deauville 3–5) **4× BEACOPDesc.**	**2× ABVD + 4 cykly AVD,** vynechání bleomycinu u PET2 neg. pac. + **RT 30 Gy na PET+ reziduum (objem menší než IS*)**

**Involved site, RF – rizikové faktory*

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

27.1.2 Principy léčby relapsů:

Přístup k nemocných s 1. relapsem/progresí HL

Nemocní s relapsem/progresí HL indikovaní k salvage chemoterapii a auto SCT (≤65 let)	
Záchranná („salvage") chemoterapie: 2× DHAP (nebo 2× ESAP, ICE, GDP), dle PET/CT další postup	
Při dosažení CR (Deauville skóre 1–3)	**BEAM/TEAM + autoSCT ± ISRT ± konsolidace brentuximab vedotinem**
Při dosažení PR + SD (Deauville skóre 4 a 5)	možno podat **chemoterapii 2. linie** (např. 2–3× BEGEV nebo GVD) - při dosažení CR/PR + **BEAM/TEAM + autoSCT ± ISRT ± konsolidace brentuximab vedotinem** - při dosažení SD/progrese je indikována 3. linie léčby
Při progresi (PD)	**2. linie salvage chemoterapie** (2–3× BEGEV415 nebo GVD), - při dosažení CR/PR: **BEAM/TEAM + autoSCT ± ISRT ± konsolida-cebrentuximab vedotinem** - při dosažení SD/progreseje indikována 3. linie léčby
po autoSCT zvážit konsolidaci brentuximab vedotinem – max.16 cyklů dle přítomnosti RF	

Nemocní s 1. relapsem/progresí HL (> 65 let) – nevhodní/neindikovaní k salvage chemoterapii a autoSCT
- Kontaktovat CIHP stran vhodnosti zařazení do klinického hodnocení **- Chemoterapie (CEOP, GDP, MINE, BEGEV, GVD, bendamustin*** atd.**)** **Možnosti léčby u nemocných nevhodných k chemoterapii (dle abecedního pořadí):** **- Brentuximab vedotin*** (hrazen jen v případě nemožnosti podat nivolumab nebo po jeho podání) – podání do maximálního počtu 16 cyklů (přibližně 1 rok) **- Nivolumab*** **- Pembrolizumab*** **Paliativní terapie (gemcitabin+dexamethason, radioterapie)**
Nemocní s 2. relapsem/progresí (> 65 let) – nevhodní k salvage chemoterapii a autoSCT (3. linie léčby)
- Kontaktovat CIHP stran vhodnosti zařazení do klinického hodnocení **Možnosti léčby (dle abecedního pořadí):** **- Brentuximab vedotin** – podání do maximálního počtu 16 cyklů (přibližně 1 rok) **- Chemoterapie (CEOP, GDP, MINE, BEGEV, GVD, bendamustin*)** – dle předchozí linie **- Nivolumab*** **- Pembrolizumab*** **Paliativní terapie (gemcitabin+dexamethason, radioterapie)**
** nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

Rizikové faktory pro konsolidaci brentuximab vedotinem:

- Nemocní s časným relapsem< 12 měsíců nebo refrakterní vůči první linii léčby **nebo**
- Nejlepší odpověď PR nebo SD na poslední záchrannou terapii dle vyšetření CT a/nebo PET **nebo**
- Extranodální onemocnění u relapsu před ASCT **nebo**
- B symptomy u relapsu před ASCT **nebo**
- Dvě nebo více předchozích záchranných terapií

Léčba relapsu/progrese HL po ASCT

Přístup k nemocným s relapsem HL po autologní SCT

Možnosti léčby u nemocných s relapsem /progresí HL po autoSCT (dle abecedního pořadí)	
• **Brentuximab vedotin** – monoterapie max. 16 cyklů nebo v kombinaci s chemoterapií např. s bendmustinem; brentuximab vedotin je hrazen ZP pouze při nemožnosti podat nivolumab, při alergii na nivolumab, event. po selhání léčby nivolumabem); podávat pouze u nemocných nepředléčených brentuximab vedotinem • **Nivolumab** • **event. nivolumab* s brentuximab vedotinem *** • **Pembrolizumab***	
Při dosažení CR/PR	**- zvážit alogenní SCT** **- možno zvážit pouze observaci při dosažení CR po brentuximab vedotinu** - možno zvážit pokračování léčby nivolumabem při dosažení CR do progrese/toxicity
Při dosažení SD či při progresi + následná progrese	- zvážení zařazení do **klinického hodnocení** **Možnosti léčby:** **- Brentuximab vedotin (**pokud již nepoužit v relapsu po autoSCT) **- Chemoterapie (CEOP, GDP, MINE, BEGEV, GVD, bendamustin*,** bendamustin* s brentuximabem*,**)** – dle předchozích linií **± alogenní SCT** **- Nivolumab** (pokud již nepoužit v relapsu po autoSCT) **- Pembrolizumab*** (dle předchozí léčby) **Paliativní terapie (gemcitabin+dexamethason, COPP, radioterapie)**

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

27.1.3. Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí – léčba

Stádium IA	1. Observace (pokud postižená uzlina odstraněna) 2. Radioterapie involved field (RT IF), nebo involved site (IS) 30 Gy
Stádium IIA bez rizikových faktorů	**Obecně záleží na konkrétním případu a lokalizaci postižení** 1. IF RT 30 Gy 2. 2× R*-ABVD + IF RT / IS RT 20 Gy 3. 4× rituximab* po týdnu + RT 30 Gy (pro pac. nevhodné k chemoterapii) 4. 4–6× R*-COP (pro lokalizace nevhodné k RT)
Stádium IIA s rizik. faktory, a stádia IB/IIB	**Obecně kombinovaná léčba (CMT) obsahující rituximab (4–6 cyklů)** 1. R*-COP +/- IF/IS RT 30 Gy 2. R*-CHOP +/- IF/IS RT 30 Gy 3. R*-ABVD +/- IF/IS RT 30 Gy
Stádium III/IV A / B	**Obecně rituximab* + chemoterapie (6 cyklů)** 1. R*-CHOP 2. R*-COP 3. R*-ABVD
** nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*	

NLPHL – léčba relapsu/refrakterního onemocnění

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

NLPHL – transformace do DLBCL
- **R*-CHOP** (pokud R*-CHOP nebo R*-ABVD nebyl podán v předchozích liniích léčby)
- Pokud byl podán R*-CHOP v předchozích liniích léčby: **R*-ICE** nebo podobný platinový režim (např. **R*-DHAP**) podávaný u relabovaného DLBCL s následnou vysokodávkovanou chemoterapií + ASCT.

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

27.2 Folikulární lymfomy – C82

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

27.2.1 Základní diagnostické a prognostické principy

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

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

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

FLIPI 2 index:
- věk > 60 let
- beta-2 mikroglobulin > normu
- postižení kostní dřeně
- masa lymfomu > 6 cm
- hemoglobin < 120 g/l

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

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

GELF kritéria pro zahájení léčby imunochemoterapií
• B – příznaky (teploty neinfekčního původu nebo profuzní noční pocení nebo výrazné hubnutí)
• cytopenie z útlaku kostní dřeně
• bulky masa lymfomu > 7 cm
• symptomatická splenomegalie
• postižení 3 a více oblastí uzlin > 3 cm
• lymfomem indukované výpotky
• poškození orgánu nebo systému při útlaku lymfomem

27.2.2 Léčebný přístup k nově diagnostikovanému onemocnění

Pokročilé onemocnění dle GELF kritérií s malou nádorovou masou bez indikace k systémové imunochemoterapii	přístup „watch and wait" event monoterapie rituximabem* 4–8 dávek
Lokalizované onemocnění – stádia I, II	radioterapie IF 24–30 Gy nebo 4–8 dávek rituximabu* v monoterapii, event. rituximab* v kombinaci s radioterapií, event. rituximab* v kombinaci s chemoterapií; v indikovaných případech možno zvážit „watch and wait" přístup
Lokalizované či pokročilé onemocnění splňující některé z GELF kritérií pro zahájení léčby	6–8 cyklů obinutuzumabu***/rituximabu + chemoterapie (CHOP, bendamustine, COP) + udržovací léčba obinutuzumabem***/rituximabem po 2–3M po 2 roky**

** jedná se o off label indikaci, o rituximab nutno požádat pojišťovnu dle par. 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb*
***udržovací léčba obinutuzumabem/rituximabem je indikována jen u nemocných, kde indukční terapií dosaženo PR nebo CR*
**** úhrada obinutuzumabu je jen pro pacienty s FLIPI 1 skóre 2-5*

U mladších pacientů s nepříznivými prognostickými faktory nebo při dosažení pouze parciální remise po imunochemoterapii je kromě udržovací léčby rituximabem na zvážení pokračování léčby (další imunochemoterapie, rituximab + lenalidomid*, vysokodávkovaná léčba a autologní transplantace kmenových buněk).

27.2.3 Léčba relapsu nebo léčba při nedosažení odpovědi v 1. linii
V případě relapsu je doporučený nový odběr uzliny a **histologická verifikace** z důvodu možnosti transformace do agresivnějšího typu lymfomu. Zvážit zařazení pacienta do klinické studie, kontaktovat CIHP. Při výběru léčby je nutné zohlednit stav nemocného, rozsah relapsu, dobu trvání předchozí léčebné odpovědi, věk a cíle a přání pacienta.

Možné přístupy:
• rituximab + chemoterapie (CHOP, bendamustine*, COP) – dle volby chemoterapie v 1. linii
• rituximab + ICE, ESAP, DHAP, chlorambucil a další
• bendamustin + obinutuzumab (u rituximab refrakterních nemocných) s následnou udržovací léčbou obinutuzumabem po 2M po dobu 2 let
• CAR-T terapie tisacelem* (pro 3+ linii) nebo axicelem* (pro 4+ linii)
• Mosunetuzumab* (pro 3+ linii)

- u mladších nemocných s časným relapsem nebo rozsáhlým postižením zvážit záchrannou terapii (platinový režim) s následnou vysokodávkovanou léčbou a autologní transplantací
- lenalidomid* + rituximab – režim R^2
- idelalisib* (u refrakterních nemocných s relapsem po minimálně 2 liniích léčby)
- u mladších nemocných s relapsem po autologní transplantaci nebo chemorezistentním onemocněním zvážit alogenní transplantaci
- radioterapie

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

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

27.3 Difúzní nehodgkinův lymfom – C83

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

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

Zahrnuje tyto podjednotky dle WHO klasifikace:
- DLBCL, NOS (jinak nespecifikovaný):
  - DLBCL subtypy podle anatomického místa (primární CNS lymfom, primární kožní DLBCL -leg type, intravaskulární velkobuněčný B lymfom)
  - T/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

27.3.1.1 Principy léčby 1. linie

Zvážit zařazení pacienta do klinických studií – kontaktovat CIHP.
Základem léčby 8 dávek rituximabu a 6-8 cyklů chemoterapie s antracykliny CHOP 21 (nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin, např. DA-EPOCH-R, CHOEP, MegaCHOP atd.)
U 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: 4× R-CHOP + 2×R
- 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)
- 6× Pola*- R-CHP (u pacientů s DLBLC a IPI 2-5); režim s polatuzumab vedotinem ale zatím nemá úhradu, úhrada zatím pouze cestou paragrafu 16
- 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.
- Při jakékoli odpovědí horší než CR a u pacientů nevhodných k radioterapii je indikováno podání CAR-T terapie nebo záchranná terapie s HDT a ASCT (indikace dle biologického věku nemocného).
- Nově je axicel určen k léčbě dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a s„high-grade" B-buněčným lymfomem (HGBL), který relabuje do 12 měsíců po dokončení chemoimunoterapie první linie nebo je na ni refrakterní.

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. 6× 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.

27.3.1.2 Principy léčby relapsů

Nutno kontaktovat CIHP a zvážit zařazení pacienta do klinických studií.

Léčba relapsu u nemocných schopných podstoupit CAR-T/HD terapii

elaps DLBCL u pacientů schopných podstoupit CAR-T/ HD terapii Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)	
Lze zvážit CAR-T terapii axicelem (časná progrese/relaps < 12M od dokončení terapie 1. linie), event. salvage chemoterapie s autoSCT **V případě relapsu >12M od skončení léčby 1. linie:** **záchraná „salvage" chemoterapie:** R-ICE nebo R-ESHAP nebo R-DHAP nebo R-GDP	
Při dosažení **CR, PR**	• Standardně HD terapie (nejčastěji BEAM nebo TEAM) + ASCT
Při dosažení **SD, PD**	• Po selhání 2 a více linií léčby: zvážit CAR-T terapii (pokud již nebyla podána v rámci léčby 2. linie) • Pola-BR nebo jiná léčba 3. linie režimem s nezkříženou rezistencí, při dosažení alespoň PR lze zvážit BEAM/TEAM + ASCT (pokud již nebyla provedena) • Vždy zvážit účast v klinické studii

- Axicel je nově určen k léčbě dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a s „high-grade" B-buněčným lymfomem (HGBL), který relabuje do 12 měsíců po dokončení chemoimunoterapie první linie nebo je na ni refrakterní.
- V dalších liniích je možné na použít režim polatuzumab vedotin+BR, gemcitabinové režimy (např. R-GEMOx), event. lenalidomid.
- U nemocných s chemosenzitivním relapsem po CAR-T nebo po autoSCT lze zvážit alogenní transplantaci.
- V případě relabovaného/refrakterního primárního mediastinálního B-lymfomu po min.2 liniích léčby je možné zvážení terapie pembrolizumabem1, event. CAR-T terapie axicelem (pokud již nebyla použita ve 2. linii).

Léčba relapsu u nemocných neschopných podstoupit HD terapii

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

- V případě relapsu starších pacientů v klinicky dobrém stavu, je možno po selhání alespoň 2 linií zvážit léčbu CAR-T lymfocyty preparáty axicel nebo tisacel.
- V případě relapsu po CAR-T terapii lze zvážit použití lenalidomidu.
- V případě relabovaného/refrakterního primárního mediastinálního B-lymfomu je možné zvážení terapie pembrolizumabem nebo CAR-T terapie axicelem.

27.3.2 Lymfom z plášťových buněk (MCL)

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

Pacienti schopní vysokodávkované terapie

Indukce + udržovací terapie
- intenzifikované režimy založené na anthracyklinech s implementací vysokodávkovaného cytarabinu (v některých případech i methotrexátu či platinových derivátů), vždy v kombinaci s rituximabem
- udržovací léčba rituximabem po 2–3M po dobu 3 let je standardní po všech indukčních režimech při dosažení CR/PR

Možnosti léčby intenzivní chemoterapie
- R-maxi-CHOP/R-HD-Ara-C = Nordický protokol
- R-maxi-CHOP/R-DHAOX
- R-CHOP / R-DHAP = protokol European MCL Network
- R-CHOP + ibrutinib*/R-DHAP + rituximab maintenance + ibrutinib* maintenance
- R-hyper-CVAD/R-HD-MTX-Ara-C = MD Anderson Cancer Centre protokol

Konsolidace
Pouze v případě dosažení objektivně měřitelné odpovědi – CR, PR
- vysokodávkovaná terapie (např. BEAM) následovaná autologní transplantací kostní dřeně (ASCT)

Pacienti schopní jen středně intenzivní chemoterapie (R-CHOP-like)
Obvykle pacienti do 75–80 let bez limitujících komorbidit či mladší pacienti s limitujícími komorbiditami.

Indukce + udržovací léčba
- režimy založené na anthracyklinech (samotné či s implementací vysokodávkovaného cytarabinu, HDAC) nebo režimy založené na bendamustinu, vždy v kombinaci s rituximabem
- udržovací léčba rituximabem po 2-3M po dobu 3 let je standardní po všech indukčních režimech po dosažení CR/PR

Režimy:
- alternace R-CHOP a R-HD-AraC (cytarabin 2 g/m^2 D1 + D2, 3+3 cykly)
- alternace R-CHOP a R-DHAOX-edlerly (cytarabin 2 g/m^2)
- 6–8× R-CHOP či R-COEP (v případě kardiální komorbidity) (6-8 cyklů terapie)
- 6× R-bendamustin (v ČR v 1. linii terapii v praxi standardně nepoužíváno z důvodu chybění úhrady bendamustinu)
- R-Bendamustin + ibrutinib* + rituximab maintenance + ibrutinib* maintenance
- 6× R-BAC500 (v ČR v 1. linii terapii v praxi standardně nepoužíváno z důvodu chybění úhrady bendamustinu)
- 6–8× VR-CAP (v ČR v 1. linii terapii v praxi standardně nepoužíváno z důvodu chybění úhrady bortezomibu)

Pacienti nevhodní k středně dávkované terapii (typu R-CHOP-like)
Obvykle pacienti nad 75–80 let či mladší pacienti v případě výrazných komorbidit.

Indukce + udržovací léčba
- režimy založené na alkylačních látkách v kombinaci s rituximabem ve vybraných případech monoterapie inhibitorem

Brutonovy tyrozin-kinázy – ibrutinibem*
• udržovací léčba rituximabem po 2-3M po dobu 3 let je standardní po všech indukčních režimech při dosažení CR/PR

Režimy:
• R-COP
• R-chlorambucil
• Ibrutinib
• R-bendamustin (s redukcí bendamustinu na 50–70 mg/m^2)

Pacienti neschopní žádné chemoterapie
Z důvodu vysokého věku či závažných komorbidit

Režimy:
• Rituximab v monoterapii či v kombinaci s kortikoidy (dexamethazon)
• Ibrutinib
• monoterapie kortikoidy (dexamethazon)
• lokální radioterapie 30–40 Gy

27.3.2.1 Lymfom z plášťových buněk (MCL) – relaps onemocnění

Vždy kontaktovat CIHP; u mladších pacientů zvážit možnost záchranné chemoterapie s konsolidací autologní nebo alogenní transplantací. Z dalších režimů: ibrutinib**, bendamustin* + rituximab, R-B*AC, cytosin-arabinosid +- rituximab, bortezomibové režimy atd.; Zvážit klinické studie, event. venetoclax*, lenalidomide*. U starších pacientů volíme obdobnou léčbu dle tolerability. V případě selhání 2 linií terapie včetně BTKi a při odpovídajícím stavu nemocného je na indikována terapie CAR-T (viz níže).

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

*** Aktuálně je ibrutinib hrazen u všech pacientů, kteří absolvují alespoň jednu linii terapie a zrelabují do 2 let od dosažení léčebné odpovědi a zároveň nejsou kandidáty vysokodávkované léčby a alogenní transplantace kostní dřeně (u nemocných s pozdním relapsem MCL> 24M tedy hrazen není).*

Brexucel (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).

27.3.3 Lymfoblastový lymfom

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

27.3.4 Burkittův lymfom

Pacienta nutno předat do péče CIHP.
Základem léčby je rituximab + intenzivní chemoterapie (R – CODOX-M/IVAC, R- HyperCVAD, R - DA–EPOCH, protokol dle GMALL s rituximabem).

27.3.5 Lymfom z malých lymfocytů (SLL/CLL)

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 u mladších nemocných bez významných komorbidit
• Principy léčby jsou shodné pro SLL i CLL.
• V současné době je režimem volby chemoimunoterapie FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab), a to zejména u ne-

mocných s mutovaným stavem IGHV.

- 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)
  - Ibrutinib* + venetoklax*

Léčba 1. linie u starších či komorbidních nemocných

- 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*
- Ibrutinib* + venetoklax*

U velmi těžce komorbidních nemocných, u kterých lze očekávat krátké přežití z důvodu přidružených onemocnění, je cílem léčby paliace symptomů s minimem nežádoucích účinků. Lze využít např. chlorambucil v monoterapii, nízkodávkovaný cyklofosfamid v monoterapii či kortikoterapii.

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, venetoklax v monoterapii

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 zvažování 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 syndrom - RS) do DLBCL či Hodgkinova lymfomu, kde je možno autologní transplantaci zvažovat v rámci léčby RS.

Léčebné možnosti pro komorbidní nemocné (dle abecedy)

- Akalabrutinib
- Ibrutinib
- Idelalisib + rituximab
- Venetoklax + rituximab
- Venetoklax (Venetoklax je hrazen v monoterapii pacientů s CLL, u kterých selhala předchozí léčba inhibitorem dráhy B-buněčného receptoru)

Další možnosti léčby

• BR, Low-dose FCR, RCD či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy

<u>Léčebné možnosti pro těžce komorbidní nemocné</u>

• Symptomatická/paliativní léčba: nízkodávkovaný chlorambucil v monoterapii, nízkodávkovaný cyklofosfamid v monoterapii, nízkodávkované kortikoidy

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

27.3.6 B-lymfomy z buněk marginální zóny typu MALT

Chirurgický zákrok provádět z diagnostické indikace (nikoliv kurativní). Základem je imunochemoterapie (CHOP, COP, bendamustine*,chlorambucil) + rituximab*, event. radioterapie IF.

U Helicobacter pylori pozitivního MALT lymfomu žaludku nutná ATB eradikace HP infekce, v časných případech je možné použít jen tuto ATB terapii

** Rituximab má úhradu v léčbě lymfomu marginální zóny typu MALT u pacientů relabujících po (nebo nevhodných pro) lokální terapii; v ostatních případech podléhá zatím individuálnímu schválení pojišťovnou dle §16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).*

27.3.7 Lymfoplasmocytární lymfom s IgM monoklonální komponentou (Waldenstromova makroglobulinémie)

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

V případě indikace je terapie založena na rituximabu a chemoterapii (např. R-CD, R-CP, R-Bendamustine event. další).

V případě relapsu je délky trvání první remise možné terapii buď opakovat případně 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.).*

27.4 Lymfom ze zralých T/NK buněk C84

• Mycosis fungoides C84.0
• Sézaryho syndrom C84.1
• Lymfoepiteloidní lymfom C84.3
• T-buněčný lymfom, periferní, jinde neklasifikovaný C84.4
• Jiné lymfomy ze zralých T/NK-buněk C84.5
• Anaplastický lymfom z velkých buněk, ALK-pozitivní C84.6
• Anaplastický lymfom z velkých buněk, ALK-negativní C84.7
• Kožní T-buněčný lymfom, NS C84.8
• Lymfom ze zralých T/NK-buněk, NS C84.9

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

27.4.1 Principy léčby systémových periferních T-lymfomů

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

• U CD30+ nemocných s PTCL je indikována chemoterapie s antracyklinem a brentuximab vedotinem: 6–8× CHP+BV (event. u mladších pacientů CHEP+BV)
• u mladších pacientů je možné zvážit jako konsolidaci 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.).*

27.4.2 Primární kožní T lymfomy: Mycosis fungoides, Sézary syndrom

27.4.2.1 Principy léčby mycosis fungoides

Léčba se řídí klinickým stádiem dle TNMB klasifikace ISCL/EORTC 2007 a rizikovými faktory.
Cíle léčby jsou úleva od symptomů, redukce nádorového objemu a oddálení 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. a další linie léčby
Časná klinická stádia IA, IB, IIA tj. T1-2N1,2XM0B0-1	**Sledování** **Léčba cílená na kůži:** • Lokální kortikosteroidy • Fototerapie UVB / PUVA • Lokální radioterapie, lokální povrchové ozáření elektrony • Lokální chemoterapie (karmustin, mechlomethamin) • Imiquimodum	**Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi:** • Interferon-α 2a • Retinoidy (bexaroten, acitretin) • Celotělové /lokální povrchové ozáření elektrony **Nízkodávkovaný metotrexát** **Brentuximab vedotin *** **Mogamulizumab ***
Pokročilá stádia MF IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB tj. T3N0-2, XM0-1B0-2	**Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi:** • Interferon-α 2a • Celotělové/lokální povrchové ozáření elektrony • Nízkodávkovaný metotrexát **Monochemoterapie** • Gemcitabin • chlorambucil **ECP**	**Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi:** • Bexaroten **Monochemoterapie** • gemcitabin, chlorambucil, liposomální doxorubicin, etoposid, cyklofosfamid, středně dávkovaný metotrexát **Brentuximab vedotin *** **Mogamulizumab *** **Pembrolizumab *** **Alemtuzumab *** **Alogenní transplantace kostní dřeně** **Polychemoterapie (CHOP, ICE, CMED)**

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

Poznámky k terapii:
- **Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi** může být kombinovaná s léčbou cílenou na kůži nebo se systémovou léčbou (nízkodávkovaným metotrexátem).
- **Bexaroten** je dle SPC indikovaný pro 2. linii léčby po předchozí jedné systémové léčbě; v ČR je v současné době preskripce vázaná na dermatologická centra.
- **Extrakorporální fotoferéza (ECP)** je indikovaná u erytrodermických forem MF, samotná nebo v kombinaci s léčbou cílenou na kůži nebo se systémovou léčbou.
- **Liposomální doxorubicin** v monoterapii.
- **Brentuximab vedotin*** je indikován v léčbě 2. linie u CD30+ primárních kožních lymfomů.
- **Mogamulizumab*** je podle SPC indikovaný v 2. linii léčby.
- **Alemtuzumab*** je indikovaný hlavně u krevního postižení (B2: atypické Sézaryho buňky ≥ 1000/μl).

- **Povrchové ozáření elektrony** (celotělové, lokální): konvenční dávka elektronovým svazkem o energii 6-9 MeV (v závislosti na hloubce kožního postižení) je 30-36 Gy aplikovaná během 8-10 týdnů v režimu cyklů s ozářením v tzv. nástavách. Na „poddávkované" oblasti (perineum, plantární povrchy, vnitřní stehna, inframamární oblasti, +/- skalp) se podává boost; nízkodávkované režimy (10-12 Gy) mají lepší toxický profil, kratší délku léčby, možnost opakovaných aplikací u progredujících/relabujících MF.
- **Polychemoterapie** (CHOP, CHOP-like) je indikovaná pouze s paliativním cílem péče.
- **ICE nebo CMED** může být použit také jako „přemosťující" léčba k navození CR/PR před alogenní transplantaci krvetvorných buněk.
- **Autologní transplantace** není u MF indikovaná (je zatížena téměř 100 % rizikem časného relapsu do 6 měs.).

U všech nemocných do 65 let věku s pokročilým stádiem MF (s nebo bez rizikových faktorů) je po selhání dvou liniích systémové terapie nutné zvážit indikaci alogenní transplantace krvetvorných buněk s nemyeloablativním přípravným režimem s redukovanou intenzitou. Pacienta konzultovat s transplantačním centrem.

27.4.2.2 Principy léčby Sézaryho syndromu

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

	1. linie léčby	2.a další linie léčby
Sézary syndrom	**ECP** **Systémová léčba:** • Interferon-α-2a • Bexaroten • Nízkodávkovaný metotrexát • Chlorambucil + prednison **Kombinovaná léčba** (např. ECP + IFNa + Bexa)	**Bexaroten** **Alemtuzumab*** **Brentuximab vedotin*** **Mogamulizumab*** **Pembrolizumab*** **Alogenní transplantace kostní dřeně** **Chemoterapie** • Monochemoterapie (gemcitabin, metotrexát, liposomální doxorubicine) • Polychemoterapie (ICE, ICE, CMED, CHOP)

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

- **Extrakorporální fotoferéza (ECP)**, samostatná nebo kombinovaná se systémovou imunomodulační léčbou (interferon, bexaroten) je léčbou volby 1. linie léčby.
- **Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi** může být samotná nebo kombinovaná mezi sebou (interferon + bexaroten) anebo kombinovaná se systémovou cytotoxickou léčbou (nízkodávkovaným metotrexátem).
- **Systémová imunomodulační léčba** může být samotná (v monoterapii) nebo kombinovaná (interferon + bexaroten).
- **Bexaroten** je dle SPC indikovaný pro 2. linii léčby po předchozí jedné systémové léčbě, preskripce je v současné době v ČR vázaná na vybraná dermatologická centra.
- **Mogamulizumab** je podle SPC indikovaný v 2. linii léčby.
- **Alemtuzumab** samostatně nebo v kombinaci s ECP.
- **Polychemoterapie** je indikovaná s paliativním cílem péče a nebo jako „přemosťující" léčba před alogenní transplantací krvetvorných buněk.
- U všech nemocných do 65 let věku je nutné zvážit indikaci **alogenní transplantace krvetvorných buněk** s nemyeloablativním přípravným režimem s redukovanou intenzitou. Případ konzultovat s transplantačním centrem.

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

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

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

27.6 Vybrané informace k cílené léčbě

Cílem níže uvedeného přehledu je shrnout aktuální postavení nových molekul v léčbě lymfomů. Přehled odkazuje na aktuální stav z hlediska registrace a schválení léků. Aktuální stav z hlediska registrace a úhrady nutno sledovat na stánkách SÚKL. Uvedené informace představují stav k 1. 1. 2023.

Na tomto místě je nutno podotknout, že ošetřující lékař může, pokud není léčivý přípravek distribuován nebo není v oběhu léčivý přípravek potřebných terapeutických vlastností, použít registrovaný léčivý přípravek způsobem, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku, je-li však takový způsob dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky. Za stejných podmínek může použít i neregistrovaný léčivý přípravek. Poskytovatel zdravotních služeb odpovídá podle právních předpisů za škodu na zdraví nebo za usmrcení člověka, ke kterým došlo v důsledku použití neregistrovaného léčivého přípravku nebo použití registrovaného léčivého přípravku způsobem uvedeným výše.

Všechny přípravky jsou rozděleny (a barevně označeny) na 3 skupiny, a to na léky:

		Nutnost schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.
	LP s úhradou (trvalou nebo dočasnou)	ne
	LP s registrací v dané indikaci v EU, ale bez aktuální úhrady	ano
	LP bez registrací v dané indikaci v EU, ale s prokázanou klinickou účinností	ano

Rituximab

Rituximab je indikován:

- v léčbě folikulárního lymfomu III. a IV. klinického stadia nebo u rizikových nemocných II. klinického 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 první linii léčby Burkittova lymfomu v kombinaci s chemoterapií.
- v první linii léčby CD20+ akutní lymfoblastové leukémie/lymfoblastového lymfomu z B buněk v kombinaci s chemoterapií.
- v léčbě Waldenströmovy makroglobulinémie v kombinaci s chemoterapií.
- v léčbě 1. linie u nemocných s FL ve stádiu I a II v monoterapii (4 cykly) či v kombinaci s radioterapií 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 relapsu Burkittova lymfomu v kombinaci s chemoterapií (maximálně 6 cyklů)
- k léčbě relapsu lymfoblastového B-buněčného CD20+ lymfomu / lymfoblastové B-buněčné CD20+ leukémie - v kombinaci s chemoterapií (maximálně 6 cyklů)
- k léčbě CD20+ Hodgkinova lymfomu typu modulární lymfocytární predominance - v 1. linii léčby v kombinaci s chemoterapií (maximálně 8 cyklů) a k léčbě relapsu v kombinaci s chemoterapií (maximálně 6 cyklů), popřípadě v monoterapii u pozdních relapsů s malou nádorovou masou
- k léčbě CD20+ potransplantačních lymfoproliferativních onemocnění

Brentuximab vedotin

Brentuximab vedotin je indikován pro:

- 1.linii léčby dospělých pacientů s CD30-pozitivním periferním T lymfomem v kombinaci s cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem. Jedná se o pacienty o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG. Brentuximab je hrazen do progrese onemocnění, projevů nepřijatelné toxicity nebo do vyčerpání maximálního počtu 8 cyklů kombinační chemoterapie dle toho, co nastane dříve.
- léčbu dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG s CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) relabujícím nebo refrakterním po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT). Jedná se se výhradně o pacienty s relabujícím/refrakterním onemocněním po podání nivolumabu nebo o pacienty, kterým z důvodu profilu toxicity nebo kontraindikace nivolumab nelze podat. Pacienti nesmějí být předléčeni brentuximab vedotinem. Léčba je hrazena nejdéle do progrese onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo do vyčerpání maximálního počtu 16 infuzí (cyklů), co nastane dříve.
- léčbu dospělých pacientů s klasickým (CD30-pozitivním) Hodgkinovým lymfomem s vysokým rizikem relapsu po provedené vysokodávkové chemoterapii s následnou ASCT. Jedná se o nemocné ve velmi dobrém stavu výkonnosti (ECOG 0-1), kteří v minulosti nebyli léčeni anti-CD30 terapií brentuximab vedotinem. Vysoké riziko relapsu je definováno jako přítomnost alespoň dvou z následujících rizikových faktorů: - nemocní s časným relapsem do 12 měsíců od ukončení předchozí terapie, nebo nemocní refrakterní vůči první linii léčby, - nejlepší odpovědí na poslední záchrannou terapii dle vyšetření CT a/nebo PET u nich byla parciální odpověď (PR) nebo stabilizace onemocnění (SD), - extranodální onemocnění u relapsu před ASCT, - B symptomy u relapsu před ASCT, - dvě nebo více předchozích záchranných terapií. Léčba je hrazena do progrese onemocnění, do vyčerpání 16 cyklů (tj. 16 infuzí) terapie, či do projevů nepřijatelné toxicity dle toho, co nastane dříve.
- léčbu dospělých pacientů s dosud neléčeným CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) stadia IV v kombinaci s doxorubicinem, vinblastinem a dakarbazinem (AVD).
- léčbu dospělých pacientů s CD30+ refrakterním nebo relabujícím Hodgkinovým lymfomem po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT ani kombinovaná chemoterapie nepředstavují léčebnou možnost. Jedná se o pacienty ve velmi dobrém stavu výkonnosti (ECOG 0 - 1), kteří nesmějí být předléčeni brentuximab vedotinem. Léčba je hrazena do progrese onemocnění, do vyčerpání 16 cyklů (tj. 16 infuzí) terapie, či do projevů nepřijatelné toxicity dle toho, co nastane dříve.
- léčbu dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním sALCL.
- léčbu dospělých pacientů s CD30+ kožním T-buněčným lymfomem po nejméně jedné předchozí systémové terapii .
- Brentuximab vedotin prokázal efektivitu u nemocných s relabujícím primárním mediastinálním lymfomem, v kombinaci s nivolumabem.

Ibrutinib

Ibrutinib je indikován:

- u pacientů o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG s CLL/SLL, kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií: a) jsou refrakterní na poslední léčbu; b) došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po ukončení předcházející léčby; c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodní na chemoimunoterapii; d) je u nich prokázaná mutace TP53 nebo del17p.
- u nemocných s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových při relapsu do 24M od poslední terapie a nemožnosti provést alogenní transplantaci.
- v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií, kteří již podstoupili alespoň jednu předchozí terapii, nebo v první linii u pacientů, u nichž není vhodná chemo-imunoterapie. V kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s WM.
- existují klinická data o jeho účinnosti i u nemocných s jinými typy lymfomů, např. non-GC subtypem DLBCL nebo MZL

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 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.
- v monoterapii pro léčbu pacientů s CLL/SLL, u kterých selhala léčba inhibitorem dráhy B-buněčného receptoru.
- Venetoclax prokázal svoji efektivitu i u nemocných s relapsem MCL a FL.

Nivolumab

Nivolumab je indikován:

- k léčbě relabujícího nebo rezistentního klasického Hodgkinova 1) po autologní transplantaci kmenových buněk a po ní následující léčbě brentuximab vedotinem, 2) po autologní transplantaci kmenových buněk u pacientů dosud brentuximab vedotinem nepředléčených.
- Existují data o efektivitě nivolumabu v kombinaci s brentuximab vedotinem u nemocných s relabujícím primárním 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 dospělých pacientů o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií: (a) jsou refrakterní na poslední léčbu; (b) došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po ukončení předcházející léčby; (c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodní na chemo-imunoterapii; (d) je u nich prokázaná mutace TP53 nebo del17p. Přípravek je hrazen do progrese onemocnění nebo projevů nepřijatelné toxicity.
- u pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk
- v monoterapii nebo v kombinaci s obinutuzumabem k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukemií (CLL/SLL).

Polatuzumab vedotin

Polatuzumab vedotin je indikován:

- v kombinaci s bendamustinem a rituximabem k léčbě dospělých s relabujícím / refrakterním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), pro které není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk a kteří nejsou vhodní k léčbě některým z uvedených platinových režimů (konkrétně R-ICE, R-GDP nebo R-DHAP) s ohledem na celkový stav nebo předléčenost (platinovými režimy). Léčba je hrazena do progrese onemocnění, maximálně do vyčerpání 6 cyklů terapie.
- v léčbě pacientů s nově diagnostikovaným DLBCL IPI 2-5, a to v kombinaci Pola-R-CHP.

27.7. Doporučení pro léčbu CAR-T lymfocyty u pacientů s 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 terapie pomocí CAR-T lymfocytů je v režimu léků „N" – vázáno na hospitalizaci; doporučujeme nechat schválit revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

Tisacel (tisagenlecleucel)

Indikace k podání:

- Relabující/refrakterní systémový **difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL**, včetně B-lymfomů blíže neurčených s 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 **folikulární lymfom (FL)**, po dvou nebo 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 <1×109/l v průběhu 1 týdne před podáním.

Axicel (axicaptagene ciloleucel)

Indikace k podání:

- K léčbě dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a s „high-grade" B-buněčným lymfomem (HGBL), který relabuje do 12 měsíců po dokončení chemoimunoterapie první linie nebo je na ni refrakterní"
- Relabující/refrakterní systémový **difuzní velkobuněčný B-lymfom** (DLBCL včetně B-lymfomů blíže neurčených s 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.
- Relabující/refrakterní **folikulární lymfom** (FL), po třech či více liních 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®.

Liso-cel (lisokabtagen maraleucel)

Indikace k podání:

- Relabující nebo refrakterní **difuzní velkobuněčný lymfom (DLBCL)** po dvou nebo více liniích systémové léčby.
- Relabující nebo refrakterní **primární mediastinální lymfom (PMBCL)** po dvou nebo více liniích systémové léčby.
- Relabující nebo refrakterní **folikulární lymfom grade 3B (FL3B)** po dvou nebo více liniích systémové léčby.

Logistika přípravy a podání:

- Pro léčbu pomocí LPMT Breyanzi® není v ČR zatím akreditované žádné centrum.

27.8. Sledování nemocných po léčbě lymfomů

Obecná pravidla pro sledování po léčbě

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

Frekvence kontrol po léčbě závisí na:

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

Klinické a laboratorní kontroly:

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

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

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

27.8.1. Kurabilní lymfomy

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

Klinické a laboratorní kontroly:

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

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

27.8.2 Nekurabilní lymfomy

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

Klinické a laboratorní kontroly:

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

Zobrazovací vyšetření se provádí ke zhodnocení léčebné odpovědi po ukončení indukční terapie (CT či PET/CT), dále většinou v šestiměsíčních intervalech po dobu 1 roku a po ukončení udržovací léčby (nejčastěji CT vyšetření).

Ve fázi sledování je nemoc dále kontrolována nejčastěji pomocí UZ vyšetření (periferní uzliny, vyšetření břicha) a RTG vyšetření hrudníku dle lokální praxe - většinou 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.

27.9 Léčebné režimy

Níže uvedené cytostatické režimy zahrnují nejčastěji používané režimy v 1. linii a v relapsu onemocnění. Kompletní přehled režimů je uveden na stránkách www.lymphoma.cz v rámci aktuálních doporučení KLS pro léčbu lymfomů. Použití G-CSF se řídí platnými EORTC doporučeními.

27.9.1. Standardní chemoterapie

Obecné poznámky

- podání chemoterapie a imunoterapie vychází ze standardních doporučení výrobců léků k jejich přípravě, ředění a způsobu aplikace
- v přehledu léčebných schémat je uvedena pouze dávka léku a způsob aplikace
- při podání dose-denzních nebo dose-intenzivních režimů je podání G-CSF povinné
- u ostatních režimů se řídí podání G-CSF v rámci primární profylaxe EORTC doporučeními (doporučováno u režimů s rizikem febrilní neutropenie > 20 %)
- pegylovaný G-CSF (pegfilgrastim) lze použít k urychlení regenerace u intenzivních nestimulačních režimů – pro stimulaci kmenových buněk nutno podávat filgrastim
- dávky cytostatik jsou standardně uvedeny v mg/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.–7. 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).				
Pozn.: alternativou režimu BEACOPP je režim **BEACOPD**, *kde místo Procarbazinu je podáván Dakarbazin 250mg/m² i.v. den 2 a 3. Výhodou je nižší hematologická toxicita.*				
A-AVD				
doxorubicin	25	i.v.	1. a 15. den	à 28 dní/6 cyklů
Brentuximab vedotin	1,2 mg/kg	i.v.	1. a 15. den	
vinblastin	6	i.v.	1. a 15. den	
dacarbazin	375	i.v.	1. a 15. den	
Podání G-CSF je doporučeno.				
DA-EPOCH-R při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
Rituximab	375	i.v.	1. den	à 3 týdny
Etoposid	50	i.v.	1.–4. den	
Doxorubicin	10	i.v.	1.–4. den	
Vincristin	0,4	i.v.	1.–4. den	
Cyklofosfamid	750	i.v.	5. den	
Prednison	60	p.o.	1.–5. den, 2× denně	

Pozn.: Etoposid, doxorubicin a vinkristin smíchat do jedné 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.

Úpravy dávkování:

Nadir ANC nepoklesne pod 0.5×10^9/l = v následujícím cyklu zvýšení dávky etoposidu, cyklofosfamidu a doxorubicinu o 20 %.

Nadir ANC <0.5×10^9/l při jednom či dvou měřeních = stejná dávka jako v předchozím cyklu.

Nadir ANC <0.5×10^9/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 %.

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				

27.9.2 Záchranné (salvage) režimy a mobilizační režimy

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
R-ICE při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
etoposid	100	i.v.	1.–3. den	à 3 týdny
ifosamid	5000	i.v. 24 hod	2. den	
karboplatina	AUC=5 (max 800)	i.v.	2. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
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

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

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

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

Pacienti s postižením oka budou ozářeni bez orbitálního zastínění plnou dávkou 23,4 Gy u kompletní remise a 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

<table>
<tr><td colspan="4">Restaging</td></tr>
<tr><td colspan="2">CR, PR</td><td colspan="2">SD, PD</td></tr>
<tr><td colspan="2">1× MATRIX
1× R-ICE (rozpis viz výše)</td><td colspan="2">2× R-ICE</td></tr>
<tr><td colspan="2">Restaging</td><td colspan="2">Restaging</td></tr>
<tr><td>CR, PR</td><td>SD, PD</td><td>CR, PR</td><td>SD, PD</td></tr>
<tr><td>2× R-ICE</td><td>RT mozku 36 Gy
+ 10 Gy boost</td><td>1× R-ICE</td><td>RT mozku 36 Gy
+ 10 Gy boost</td></tr>
<tr><td colspan="4">Restaging po 2–3× MATRIX a 3× R-ICE</td></tr>
<tr><td colspan="2">CR, PR</td><td colspan="2">SD, PD</td></tr>
<tr><td colspan="2">HTD + ASCT</td><td colspan="2">RT mozku 36 Gy + 10 Gy boost</td></tr>
</table>

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. Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790, Ostrava Poruba
8. Hemato-onkologická klinika FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, Olomouc

Certifikovaná centra pro podání CAR-T terapie

Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno
Certifikace pro preparáty: axicel, tisacel, brexucel
Vedoucí lékař CAR-T programu: MUDr. František Folber
Telefon: 532 23 3573
e-mail: Folber.frantisek@fnbrno.cz

Oddělení klinické hematologie, IV. Interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice a LF UK Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové,
Fax: 495 832 011
Certifikace pro preparáty: axicel, tisacel, brexucel
Vedoucí lékař CAR-T programu: doc. MUDr. D. Belada Ph.D.
Telefon: 495 832 159, e-mail: david.belada@fnhk.cz

I. Interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
U nemocnice 2, 128 00 Praha 2
Certifikace pro preparáty: axicel, tisacel, brexucel
Vedoucí lékař CAR-T programu: MUDr. K. Polgárová, Ph.D.
Telefon: 224 962 555, e-mail: kamila.polgarova@vfn.cz

Hemato-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň,
Fax: 377 103 719, 377 104 623
Certifikace pro preparáty: tisacel
Vedoucí lékař CAR-T programu: doc. MUDr. D. Lysák
Telefon: 377 103 722, e-mail: lysak@fnplzen.cz

Ústav hematologie a krevní transfuze
U nemocnice 1, 128 20 Praha 2
Certifikace pro preparáty: axicel, tisacel, brexucel
Vedoucí lékař CAR-T programu: MUDr. Robert Pytlík
e-mail: Robert.pytlik@uhkt.cz

Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava Poruba
fax: +420 597 374 156
Certifikace pro preparáty:tisacel
Vedoucí lékař CAR-T programu: MUDr. J. Mihályová
Telefon. 597 372 151, 597 374 567, e-mail: jana.mihalyova@fno.cz

Hematoonkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc
I.P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
Fax: 585 428 102
Certifikace pro preparáty: tisacel
Vedoucí lékař CAR-T programu: doc. MUDr. Tomáš Szotkowski, Ph. D
Telefon: 588 442 849, e-mail: tomas.szotkowski@fnol.cz

Literatura:

1 *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.*
2. *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*
3. *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.*
4. *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.*
5. *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.*
6. *Gopal AK. PI3K-Delta Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. N Engl J Med 2014;370:1008-18.*
7. *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*
8. *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*
9. *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*
10. *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*
11. *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.*
12. *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.*
13. *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.*
14. *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.*
15. *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.*
16. *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.*
17. *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]*
18. *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.*
19. *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.*
20. *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.*
21. *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.*
22. *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.*
23. *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*
24. *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*
25. *Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M et.al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. Nat Med. 2022 Feb;28(2):325-332. doi: 10.1038/s41591-021-01622-0. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34921238*
26. *Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR et al.: Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022 Jan;23(1):91-103. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00591-X. Epub 2021 Dec 8. PMID: 3489548*
27. *Budde LE, Sehn LH, Matasar M et al.: Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2022 Aug;23(8):1055-1065. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35803286*
28. *Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al; iNNOVATE Study Group and the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2018;378(25):2399-2410.*
29. *Rummel MJ, Lerchenmüller C, Hensel M, et al. Two years rituximab maintenance vs observation after first line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with Waldenström's macroglobulinaemia (MW): results of a prospective, randomised, multicentre phase 3 study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). Blood 2019; 134 (suppl 1): 343.*
30. *Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et.al.: Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022 Feb 17;386(7):640-654. doi: 10.1056/NEJMoa2116133. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34891224*
31. *Johnson P, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2016 Jun 23;374(25):2419-29*
32. *Engert A, et al.: Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2012; 379(9828):1791-1799*
33. *von Tresckow B, et al. Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial.J Clin Oncol 2012; 30: 907-913*

34. Alaggio R. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia; https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2
35. Campo E et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 40; 11: 1229-1253

28. NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY

Neuroendokrinní nádory (NET) 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, urogenitální trakt, pankreas, štítná žláza, kůže aj. Bližší informace na www.neuroendokrinni-nadory.cz, kde jsou i kontakty na specializovaná pracoviště.

28.1 Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory

Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory by měly být patologem zařazeny podle nově platné WHO klasifikace 2019. Kromě jiných změn byla posunuta arbitrární hranice mezi NET G1 a G2. NET G1 je nádor s Ki67 <3 %.

Tab.1. WHO klasifikace 2019

	Neuroendokrinní tumor G1	**Neuroendokrinní tumor G2**	**Neuroendokrinní tumor G3**	**Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom**	**Malobuněčný neuroendokrinní karcinom**	***MiNEN**
diferenciace	Dobře diferencovaný	Dobře diferencovaný	Dobře diferencovaný	Špatně diferencovaný	Špatně diferencovaný	kolísá
Mitotický index	< 2 mitózy/ mm^2	2–20 mitóz/ mm^2	> 20 mitóz/ mm^2	> 20 mitóz/mm^2	> 20 mitóz/mm^2	kolísá
Ki 67 index	≤ 3 %	3–20 %	> 20 %	> 20 %	> 20 %	kolísá
Stupeň malignity	nízký	střední	vysoký až velmi vysoký	vysoký až velmi vysoký	vysoký až velmi vysoký	kolísá (podle převažující složky)

**Mixed neuroendocrine nonneuroendocrine neoplasm*

28.1.1 Neuroendokrinní nádor appendixu

Apendektomie je dostačující u: NET menší než 2 cm, G1/2, v distální části appendixu, s R0 resekcí, infiltrace mesoappendixu pod 3 mm.
Hemikolektomie včetně uzlin je nutná u: NET větší než 2 cm s G1/2, G3, infiltrace mesoappendixu nad 3 mm.
Hemikolektomie včetně uzlin je vhodná u: NET 1–2 cm s R1 , v basi appendixu, s angio- či 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).

28.1.2 Neuroendokrinní neoplázie žaludku

Při určování léčebného postupu u NET žaludku má zásadní význam správná klasifikace onemocnění, proto je uvedena podrobněji (Tab. 2). V terapii se uplatňuje převážně léčba endoskopická a chirurgická. Až u pokročilých onemocnění je indikace k protinádorové farmakoterapii.

28.1.2.1 Klasifikace, charakteristiky

U NEN žaludku má prognostický význam dělení na 3 typy podle geneze:
Typ 1 – vznikající v terénu achlorhydrie a chronické atrofické gastritidy (CAG) a hypergastrinémie.
Typ 2 – vznikající v souvislosti s odpovědí na hypergastrinémii a spojené se Zollinger-Ellisonovým syndromem (ZES)
Typ 3 – sporadické, bez jasných souvislostí.

Tab. 2 – Přehled hlavních charakteristik NEN žaludku (Modifikace podle ENETS)

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

28.1.2.2 Zásady terapie NEN žaludku v tabulce 3

Tab.3. Zásady terapie NEN žaludku

Typ NET/NEN	Stádium, charakteristika	Postup 1. volby	Specifikace	Pozn.
NET typu 1+2	T1N0, Grade 1, < 1 cm, bez angioinvaze	Observace možná[a)]		
	T1N0, Grade 1, 2, > 1 cm nebo sangioinvazí	Endoskopická mukozní resekce (EMR)[b,c)]		
	T2,T3	Resekce žaludku	Antrektomie, parciální resekce žaludku, totální gastrektomie	Rozsah výkonu se určuje podle lokalizace, hloubky invaze a event. lymfadenopatie
	T4N0-1 M0-1	Systémová léčba pokročilých onemocnění[d)]	Somatostatinová analoga* Chemoterapie	
NEN typu 3	T1-3 N0-1 M0	Resekce žaludku	Totální nebo parciální gastrektomie, lymfadenektomie	Rozsah výkonu je relevantní adenokarcinomu stejného rozsahu
	T4 nebo M1	Chemoterapie	Režim pro neuroendokrinní karcinom G3	CDDP + etoposid

Komentář k tabulce 3:

a) U miniaturních lézí o velikosti do 1 cm bez angioinvaze a gradingu 1 (Ki-67 do 2 %) indikována 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).*

28.1.2.3 Zásady sledování

NET typu 1:

- Opakovaná endoskopie. U nemocných s rekurencí je interval 12 měsíců, bez rekurence 24 měsíců.
- Endoskopie musí konsistentně revidovat žaludeční sliznici v celém rozsahu. Riziko makroskopicky neviditelného NET (mikrokarcinoid) vyžaduje i systematické biopsie z celého povrchu.
- Sledování CgA. Při dyspepsii sledování hladin železa a 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.

28.1.3 Neuroendokrinní nádory tenkého, tlustého střeva, rekta a pankreatu

28.1.3.1 Neuroendokrinní tumory grade 1 a grade 2:

Radikální chirurgický výkon je metodou volby, adjuvantní léčba se nepodává. U generalizovaných metastazujících nádorů je snaha o maximální chirurgickou 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:
Podle nových doporučení ENETS a SÚKLU jsou oba preparáty vzhledem ke class efektu v indikacích zaměnitelné, KSPNN doporučuje respektovat jejich odlišnou farmakokinetiku.

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

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

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

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

Cílená (biologická) léčba
Everolimus je indikován k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, pankreatických NET G1, G2 u dospělých pacientů s progresí onemocnění.(Progresí se rozumí radiologicky dokumentovaná dynamika růstu nádoru nezávisle na předchozí léčbě, tedy i u dosud neléčených pacientů).
Dávkování everolimu je 10 mg/den p.o. kontinuálně do progrese.
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.
Ve studii Radiant -4 (Yao et al) bylo prokázáno staticky signifikantní a klinicky významné prodloužení mediánu PFS u nemocných s progredujícími, pokročilými, dobře diferencovanými, nefunkčními NET plicního a gastrointestinálního původu při podávání everolimu oproti 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.*

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 sunitinibu je 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.

28.1.3.2 Neuroendokrinní tumory G3 a neuroendokrinní karcinomy
Vysoce maligní, chemoterapie je léčbou volby, kombinace cisplatina + etoposid, RR 67%.
Pro méně agresivní NET G3 (Ki-67 20–50 %) jsou vhodnější režimy FOLFOX, FOLFIRI nebo CAPTEM. Režimy FOLFOX a FOLFIRI jsou uvedeny v kapitole 4.

28.2 Plicní neuroendokrinní nádory

28.2.1 Typický karcinoid a atypický karcinoid

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

28.2.2 Neuroendokrinní karcinom G3 (velkobuněčný a malobuněčný)

Chemoterapie metodou volby: pro vysoce agresivní nádory s vysokým Ki 67: režim cisplatina/karboplatina + 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. 2023 rozhodnuto.

28.3 Peptid-receptor radionuklidová terapie (PRRT)

Indikace pacientů pro tuto léčbu schvaluje multidisciplinární tým (MDT) onkologů a lékařů nukleární medicíny.
Lutathera se indikuje k léčbě neresekovatelných nebo metastázujících, progredujících a dobře diferencovaných (G1 a G2) gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NET), s prokázanou zvýšenou expresí somatostatinových receptorů, u dospělých.
Finální výsledky studie fáze III NETTER-1 prokázaly, že léčba 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, Klinika nukleární medicíny FN Olomouc, Oddělení nukleární medicíny Nemocnice České Budějovice, ambulantně Masarykův onkologický ústav Oddělení nukleární medicíny. Podávání této léčby probíhá v těsné spolupráci s klinickými partnery.

U midgut nádorů by do léčebného algoritmu PRRT mělo být zařazeno již od 2. linie po progresi na terapii SSA, u pankreatických G2 NET s vyšším Ki- 67 ev. od 3.-4. linie po everolimu nebo chemoterapii. Nemocný by měl mít PS 0-2 (Karnofského index nad 60 %) a dostatečně dlouhou life expectancy k absolvování 4–6 cyklů terapie v intervalu 8 týdnů.
Plicní karcinoid typický a atypický, popř. NET jiné než gastroenteropankreatické lokalizace jsou mimo indikační omezení PRRT v SPC a úhrady přípravku. Aplikující pracoviště v tom případě může zkusit požádat příslušnou pojišťovnu o úhradu off-label užití podle § 16 Zák. o veřejném zdravotním pojištění. Nutná je pak individuální domluva.

Před léčbou

- poslední aplikace depotních analog somatostatinu by měla být nejméně 30 dní před nástupem, krátkodobý Sandostatin stačí vysadit 24 h před aplikací

Kontraindikace PRRT

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- zjištěné nebo předpokládané těhotenství nebo případy, kdy těhotenství nebylo vyloučeno.
- selhání ledvin s clearance kreatininu < 30 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 < 75×103/mm^3 nebo leukocyty < 2000/mm^3 (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 ^{131}I nebo jiné terapie využívající otevřených zdrojů radioaktivního záření
- jiné maligní nádory v anamnéze (pokud pacient není v remisi alespoň pět let)

Literatura:

1. *Plockinger U.,Wiedenmann B.:Treatment of gastroenteropancreatic tumors. Virchows Arch (451 (Suppl 1): S71-S80, 2007.*
2. *Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J.Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms, Cancer. 1991 Jul 15;68 (2):227-32.*
3. *Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol 2009;27:4656-63.4.*
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.*

29. 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, cabozantinib, ceritinib, crizotinib, cyklofosfamid, dabrafenib, enkorafenib, lomustin, niraparib, olaparib, prokarbazin, rokuparib, temozolomid, vinorelbin
Nízké a minimální riziko zvracení	abemaciklib, afatinib, alpelisib, belzutifan, capmatinib, 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 5denním režimu s cisplatinou
- jednotlivá doporučená dávka granisetronu i.v. je pouze 1 mg (1/3 ampule běžně dostupné síly)
- aprepitant je podáván ve standardním 3denním režimu (1. den 125 mg, další 2 dny po 80 mg, obsaženo v jednom balení), je však možné i prodloužené podání v 5denním režimu s dávkami 80 mg den 4 a 5, nebo je zejména při ambulantním podání možná i jednorázová dávka všech tří tablet (285 mg)
- aprepitant, fosaprepitant a netupitant jsou středně silnými inhibitory CYP3A4 a proto mají potenciál interakcí s léky, které jsou také metabolizovány tímto enzymem; nebyl však prokázán žádný klinicky významný vliv na metabolismus současně podávaných cytotoxických léků
- aprepitant signifikantně zvyšuje hladiny kortikosteroidů, proto při jejich vzájemné kombinaci je doporučeno snížit obvyklou dávku dexametazonu o 40 %

- netupitant/palonosetron je fixní kombinace dvou účinných látek v jedné kapsli, inhibitoru 5HT3-receptorů s inhibitorem NK1-receptorů; obě látky mají dlouhý biologický poločas, takže jedna kapsle je podávána pro celý cyklus chemoterapie, musí však být podána 1 hod. předem (maximální koncentrace obou komponent v plazmě je dosaženo až za 5 hod.)
- dávka dexametazonu při profylaxi akutního a opožděného zvracení závisí od emetogenity režimu
- nedoporučuje se kombinace metoklopramidu s haloperidolem, olanzapinem a fenotiaziny pro zvýšené riziko extrapyramidové symptomatiky
- atypické antipsychotikum olanzapin (thiobenzodiazepin) blokuje v CNS několik neurotransmiterů: dopaminové, serotoninové, adrenergní receptory, muskarinové receptory a histaminové receptory, působí proti akutní (srovnatelně s aprepitantem) i opožděné nevolnosti (superiorně ve srovnání s aprepitantem).

Podmínky úhrady nových antiemetik z veřejného zdravotního pojištění v roce 2022

Antiemetika aprepitant, netupitant a palonosetron signifikantně zlepšují kontrolu zvracení po vysoce i středně emetogenní chemoterapii, ale jejich cena je podstatně vyšší (orientačně 1000–2000,- 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

- pokud kombinace setronů a dexametazonu není dostačující, lze přidat NK1 inhibitor nebo olanzapin, případně použít tříkombinace iniciálně při individuálním zvážením rizik emetogenity
- palonosetron je ze setronů u MEC upřednostněn pro vyšší účinnost proti opožděnému zvracení
- v případě potřeby je možné u MEC podávat setrony i den 2 a 3 pokud není aplikován NK1 inhibitor
- pokud profylaxe není dostačující, je možné použít režimy jako u HEC

Profylaxe nevolnosti a zvracení po chemoterapii s nízkou emetogenitou

Medikace	Profylaxe akutního zvracení (den 1)	Profylaxe opožděného zvracení
kortikosteroid	dexametazon 8–12 mg p.o. nebo i.v. 1× denně	0
nebo 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	celotělové ozáření,	ondansetron 8 mg p.o.	2× denně
riziko >90 %	total body irradiation, TBI	nebo granisetron 2 mg p.o.	1× denně
		vždy + dexametazon 4 mg p.o.	2× denně
Střední	horní oblast břicha	ondansetron 8 mg p.o./i.v	1× denně
60–90 %	kraniospinální oblast	± dexametazon 4 mg p.o.	1× denně
Nízká	hrudník, pánev, kranium,	ondansetron 8 mg p.o.	1× denně
30–60 %	hlava a krk	(preferenčně při kraniu)	
		nebo 5HT3 inhibitor	
		nebo dopaminový antagonista	
		(nebo léčba až při potížích)	
Minimální	prs, končetiny	léčba až při potížích	
<30 %		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	3–4× denně
ondansetron	8 mg i.v. nebo p.o.	8–12 hod.
granisetron	1 mg i.v. nebo 2 mg p.o.	jednorázově
haloperidol	1–2 mg i.v. nebo p.o.	4–6 hod.
dexametazon	12 mg i.v. nebo p.o.	24 hod.
prometazin	12,5–25 mg i.v. nebo i.v.infúze nebo p.o.	4–6 hod.
alprazolam	0,5–1,0 mg	6 hod.
olanzapin	5–10 mg denně 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
- doporučovanou možností léčby průlomového zvracení je atypické antipsychotikum olanzapin, který je možno podat 3 dny po sobě v denní dávce 10 mg
- antiemetické léky je často nutné podat opakovaně podle stanoveného schématu
- nemocní nereagující na konvenční antiemetickou léčbu mohou dostat kanabinoidy, např. dronabinol 5–10 mg p.o.
- je třeba zajistit hydrataci a korigovat elektrolytové dysbalance
- lékař by měl zhodnotit, zda průlomové zvracení nemá jinou příčinu (nádorové postižení střeva, obstrukce střeva, mozkové metastázy, elektrolytové poruchy, gastroparéza, léčba opioidy a jiné)

Úprava profylaxe v dalším cyklu chemoterapie po předcházejícím selhání antiemetické léčby

- přidat antiemetikum s odlišným mechanismem účinku, zejména NK1 inhibitor (pokud nebyl použit v předchozím cyklu), nebo metoklopramid
- změna 5-HT3 inhibitoru (granisetron místo ondansetronu nebo palonosetron místo staršího setronu)
- podat dexametazon podle guidelines (pokud tomu tak z obavy před toxicitou nebylo v předchozím cyklu), což při emetogenní chemoterapii znamená jeho podání ještě 2–4 dny po poslední dávce cytostatik
- podat novou fixní kombinaci palonosetronu s netupitantem v jedné tabletě na celý cyklus chemoterapie
- přidat do kombinace anxiolytikum (alprazolam), pokud nebylo použito v předchozím cyklu
- při průvodní dyspepsii je na místě zvážit léčbu blokátorem kyselé žaludeční sekrece (někteří nemocní nedokáží rozlišit nevolnost po chemoterapii od jiných dyspeptických potíží).
- pokud nejde o chemoterapii kurativní, měl by být zvažován alternativní cytostatický režim s nižší emetogenitou.

Nežádoucí účinky antiemetik

- volba antiemetického režimu může být ovlivněna i nežádoucími účinky antiemetik
- nežádoucí účinky setronových antiemetik, především bolesti hlavy a zácpa, jsou většinou mírné a vyskytují se u 10 % léčených, včetně léčby palonosetronem
- setronová antiemetika (zejména ve vyšší i.v. dávce) prodlužují QT interval na EKG a mohou vyvolávat závažné arytmie; riziko narůstá u pacientů se srdečním onemocněním, s vrozeným prodloužením QT intervalu a při kombinaci s léky prodlužujícími QT interval
- palonosetron má významně nižší riziko prodloužení QT intervalu než starší setrony
- pro riziko závažných arytmií byl 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, případně lze dexametazon aplikovat pouze D1 bez toho aby byl výrazně snížen jeho antiemetický efekt
- dalšími nežádoucími účinky dexametazonu jsou škytavka, nespavost, agitovanost, gastroesofageální refluxní choroba, akné
- při kontraindikaci k dexametazonu je možno nahradit kortikosteroidy aprepitantem nebo metoklopramidem, případně použít režim s olanzapinem
- při extrapyramidových vedlejších účincích metoklopramidu lze zvolit jiný inhibitor D2 receptorů (haloperidol).
- metoklopramid a haloperidol také zvyšují riziko prodlužení QT intervalu (haloperidol v nižších dávkách jako jsou dávky s antipsychotickým efektem má minimální vliv na QT interval ale zachovává si antiemetický efekt)
- vedlejším účinkem olanzapinu je sedace, v případě výraznější sedace při 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 2.2022. 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 nau-*

sea 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.

30. FARMAKOTERAPIE KOSTNÍ NÁDOROVÉ NEMOCI

30.1 Kostní nádorová nemoc

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

30.2 Léčba kostní nádorové choroby

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

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

Efektivita BMA u jednotlivých typů nádorů

30.2.1 Karcinom prsu

Na základě metaanalýzy Cochrane Review3 BF obecně snižují u pacientek s metastatickým postižením skeletu riziko vzniku SRE o 17 %, pokud vyloučíme z posuzovaných parametrů hyperkalcémii, dochází ke snížení ostatních SRE o 15 %. Perorální BF snižují riziko SRE o 16 %, parenterální BF o 17 %. Snížení relativního rizika vzniku SRE ve srovnání s placebem pro jednotlivé BF je následující: ZOL: 41 %, PAM 23 %, IBA i.v.: 20 %, IBA p.o.: 14 %; KLO p.o.: 15 %, u všech statisticky významně kromě IBA p.o. Statisticky a klinicky významný efekt na bolest skeletu byl prokázán u všech BF. Srovnání ZOL a PAM ukazuje 20 % redukci relativního rizika SRE ve prospěch ZOL.

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

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

30.2.2 Karcinom prostaty

BMA obecně snižují riziko SRE a vedou ke zmírnění kostní bolesti. Ve studii srovnávající ZOL s placebem bylo prokázáno snížení rizika SRE z 49 % na 38 % (redukce o 11 %) a objevení prvního SRE se oddálilo o více než 5 měsíců.[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]

30.2.3 Bronchogenní karcinom

V jediné publikované studii fáze III, která zahrnovala více diagnóz se solidními nádory, bylo v podskupině pacientů s plicním karcinomem a metastatickým postižením skeletu aplikací ZOL sníženo relativní riziko SRE o 27 % (při zahrnutí i hyperkalcémie o 29 %).[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)

30.2.4 Ostatní solidní tumory

Jsou dostupná data ze studií se solidními nádory, kde byly zahrnuty diagnózy karcinom ledviny, karcinom hlavy a krku, plicní karcinom, karcinom štítné žlázy a jiné) a ZOL oproti 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.

30.3 Aplikační forma

BMA jsou k dispozici ve formě tablet k perorálnímu užití (KLO, IBA), intravenóznímu užití (KLO, PAM, IBA, ZOL) nebo k subkutánnímu (DMAB). Při dlouhodobé léčbě nádorové kostní nemoci je 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	–

30.4 Nežádoucí účinky

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

30.4.1 Renální toxicita

30.4.1.1 Bisfosfonáty

U perorálních BF klinicky významná renální toxicita nebyla popsána. Toxicita intravenózních BF závisí na druhu, dávce, rychlosti a frekvenci podání. Snížení dávky a zpomalení rychlosti aplikace snižuje akutní toxicitu, prodloužení intervalu

mezi jednotlivými aplikacemi snižuje chronickou toxicitu.[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.

30.4.1.2 Denosumab

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

30.4.2 Reakce akutní fáze

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

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

30.4.3 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.

30.4.4 Osteonekróza čelisti (ONJ)

Incidence kolísá v závislosti na léčené populaci v rozmezí 1–10 % (častější u mnohočetného myelomu než u ostatních solidních nádorů), na použitém BMA (častější u DMAB a ZOL než u PAM) a na délce užívání BMA.[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.

30.4.5 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*

30.5 Zahájení a trvání léčby

Podání BMA by mělo být u výše uvedených typů nádorů zahájeno bezprostředně po zjištění metastatického postižení skeletu na RTG nebo CT. Riziko nových SRE je prakticky trvalé, proto se doporučuje v léčbě pokračovat i při výskytu SRE. U pacientů s pokročilým onemocněním s limitovanou prognózou přežití je třeba zvažovat, zda je redukce SRE relevantním cílem s ohledem na celkové cíle léčby a péče. Aplikace BMA v této indikaci neprodlužuje přežití pacientů. Optimální délka léčby není stanovena. Ve většině klinických studií s BP byla léčba zkoumána po dobu 2 let. V individuálních případech je možné v léčbě pokračovat delší dobu. Několik studií potvrdilo srovnatelnou účinnost zoledronátu při 12týdenním a 4týdenním intervalu podávání.[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.*

31. INDIKACE NUTRIČNÍ PODPORY ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH

Přístup k nutriční péči je **lidským právem** (blíže viz mezinárodní deklaraci z Vídně 5. 9. 2022).
Indikace k nutriční podpoře onkologických pacientů vycházejí z platných standardů ESPEN (Evropské společnosti pro parenterální a enterální výživu), publikovaných v roce 2021 (Clinical Nutrition in Cancer).

- 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 – viz níže).
- Podrobnější informace včetně e-learningového kurzu s možností získání kreditů do systému celoživotního vzdělávání ČLK je na webu www.onkonutrice.cz

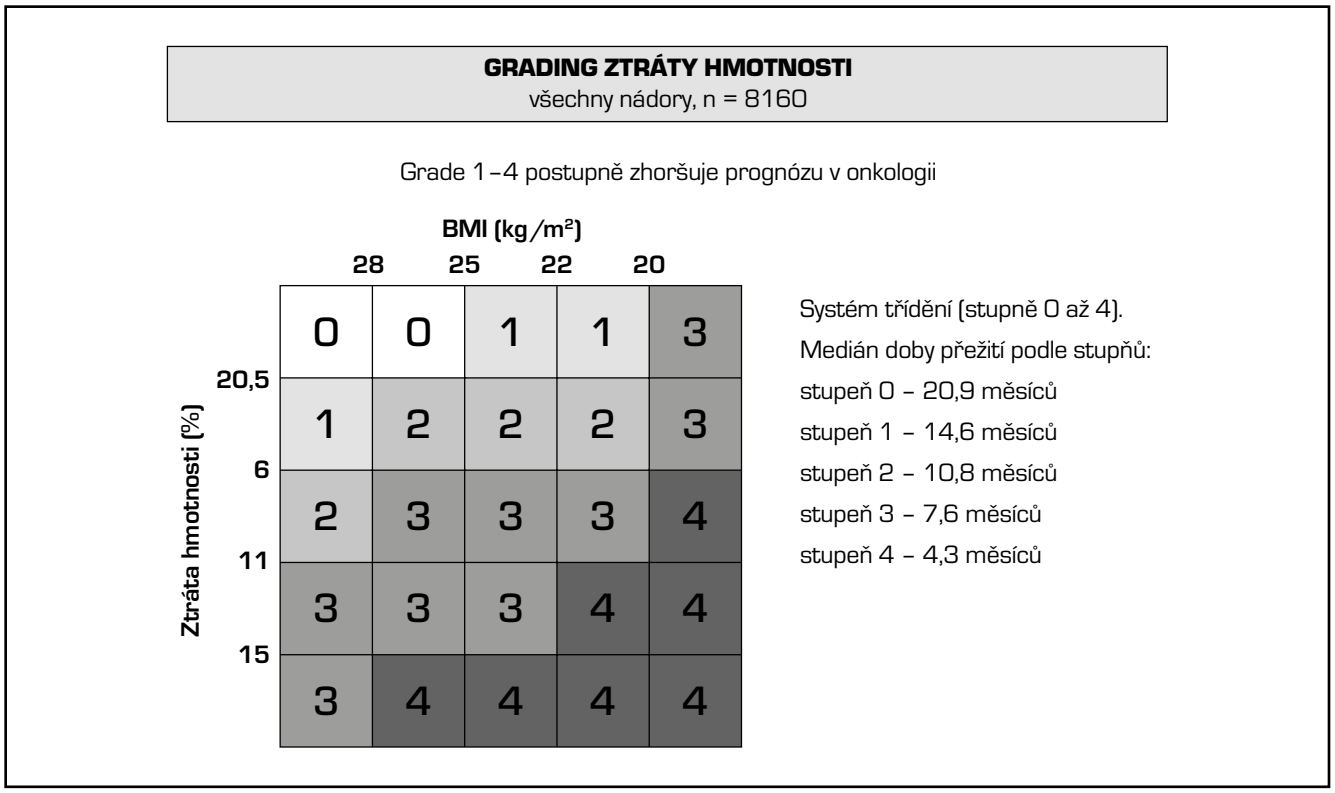
Cíle včasné a systematicky prováděné nutriční podpory:

- 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

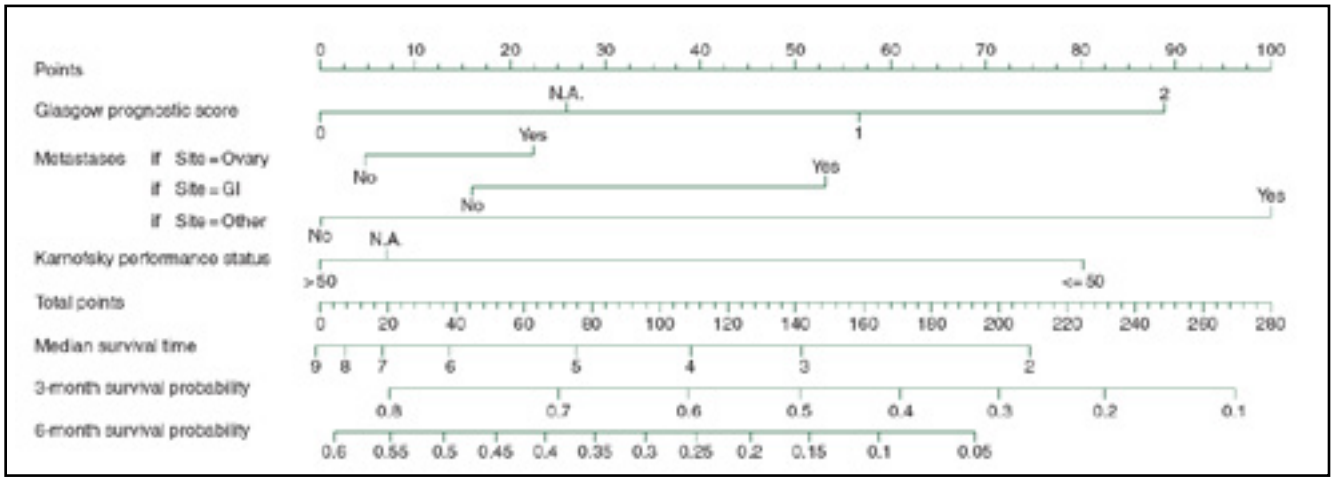
- Nutriční diagnostika podává velmi cennou informaci o prognóze onkologického pacienta. Kombinace aktuálního BMI a relativní ztráty hmotnosti i grading malnutrice (G0-G4) úzce koreluje s mediánem očekávaného přežití (viz obrázek 1).

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



K odhadu pravděpodobnosti dožití a případné intenzity nutriční podpory může být užitečný nomogram autorů Bozetti a spol. (Obr. 2).

Obr. 2: Nomogram k odhadu 3–6měsíčního mediánu celkového přežití (OS)



- **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 a chirurg (úhrada ZP) nebo NT (úhrada pacientem)
4	umělá klinická výživa (enterální výživa, parenterální výživa)	lékař – držitel licence F016 (úhrada ZP) a nutriční terapeut (úhrada pacientem)

Onkolog (tj. klinický onkolog, radiační onkolog, dětský onkolog) a **chirurg** 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.
5. Blíže podmínky úhrady viz u jednotlivých preparátů na www.sukl.cz.
6. Na webu ČOS v sekci PSNPO 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 Thiaminu (vit. B1 např. 200 mg denně po 3 dny).

Praktické informace pro provádění nutriční podpory onkologických pacientů
Odhad potřeby živin na žádoucí (ideální) hmotnost pacienta:

- potřeba energie 25–30 kcal/kg a den,
- potřeba bílkovin 1,0–1,5 g bílkovin (aminokyselin)/kg a den, preferováno je pokrytí z živočišných zdrojů vzhledem k lepší využitelnosti (pro odhad – 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),
- imunosipping (s vysokým obsahem omega3 MK) je vhodný u onkologických pacientů, zejména při vyšší úrovni systémového zánětu (Glasgow prognostic score 2)
- sacharidy (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. 200 mg 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**.
Přijaty byly markery pro nutriční screening a od 1. ledna 2023 mohou a mají ve všech zařízeních se smlouvou se zdravotními pojišťovnami být vykazovány kódy:
91937 (PROVEDENÍ NUTRIČNÍHO SCREENINGU – NEGATIVNÍ VÝSLEDEK) a
91938 (PROVEDENÍ NUTRIČNÍHO SCREENINGU – POZITIVNÍ VÝSLEDEK).
Blíže viz Metodiku systému CZ-DRG, kde jsou tyto kódy popsány v kapitole 29.2 na str. 53.

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

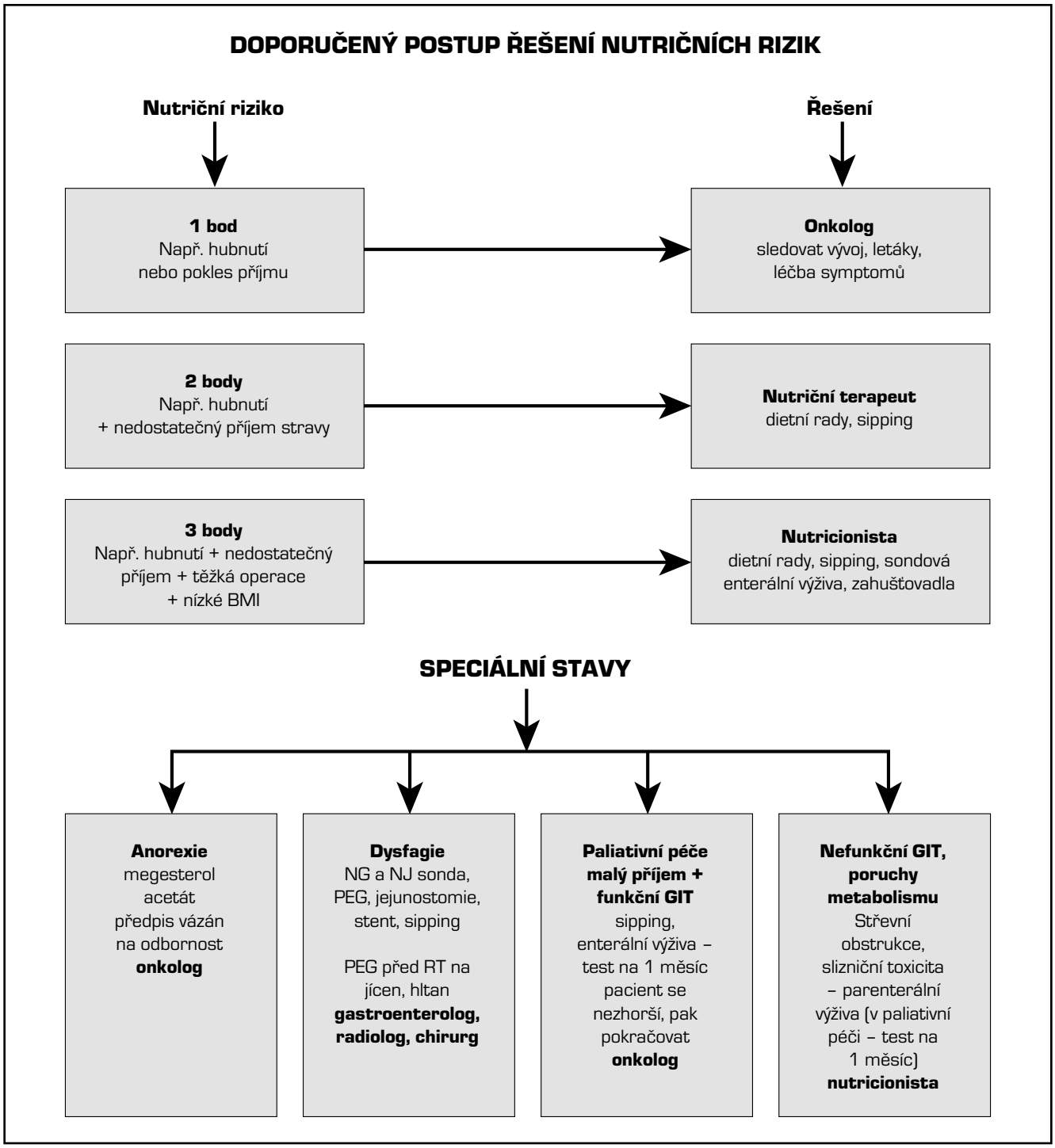
dokonale zvládnutý sterilní management jejich používání, včetně specifik pro parenterální výživu.

- 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. *The International Declaration on the Human Right to Nutritional Care, Vienna 5.9.2022, dostupné na www.espen.org/files/Vienna-Declaratio-2022.pdf*
2. *Muscaritoli M., Arends J, Bachmann P et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in Cancer. Clin Nutr. 2021, Volume 40, Issue 5, May 2021, Pages 2898-2913 .*
3. *Deutz NEP, Safar A, Schutzler S et al.: Muscle protein synthesis in cancer patiens can be stimulated with a speciály formulated medici food. Clinical Nutrition (2011) 30: 759-768.*
4. *Mariani L, Lo Vullo S, Bozzetti F: on behalf of the SCRINIO Working Group: Weight loss in cancer patients: a plea for a better awareness of the isme, Support Care Cancer (2012) 20:301–309.*
5. *Martin L, Senesse P et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. J Clin Oncol. 2015 Jan 1;33(1):90-9. doi: 10.1200/JCO. 2014.56.1894. Epub 2014 Nov 24.*
6. *Bozzetti F, Cotogni P, Lo Vullo S, et al. Development and validation of a nomogram to predict survival in incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition. Ann Oncol. 2015 Nov;26(11):2335-40. doi: 10.1093/annonc/mdv365. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26347103.*
7. *Faber J, Berkhout M, Fiedler U, Avlar M, 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.*
8. *Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA. Cancer cachexia: impact, mechanism and emerging treatments, J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2013 June;4(2): 95-109.*
9. *Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. Oncology/hematology 2013;87: 172-200.*
10. *Dotazník nutričního rizika PSNPO. Dostupný z http://www.linkos.cz/files/Dotaznik_nutricniho_rizika.pdf.*
11. *FORD, K L., ARENDS J, ATHERTON P.J., et al. The importance of protein sources to support muscle anabolism in cancer: An expert group opinion. Clinical Nutrition [online]. 2022, 41(1), 192-201 [cit. 2022-12-09]. ISSN 02615614. Dostupné z: doi:10.1016/j.clnu.2021.11.032*

Obr. 3: Doporučený systém řešení nutričních rizik dle dotazníku PSNPO



32. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU HEMATOLOGICKÝCH TOXICIT

32.1. 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 CTCAE v5.0 se rozlišují čtyři stupně anémie:

• Mírná, G1	Hb	≥ 100 g/l
• Střední, G2	Hb	80–99 g/l
• Těžká, G3	Hb	< 80 g/l
• Život ohrožující, G4	Hb	život ohrožující

32.1.1 Zahájení léčby anémie

Před zahájením léčby anémie je nezbytné vyhodnocení klinické symptomatologie a současně se 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 v paliativní léčbě.
2. Hladina EPO v séru < 500 IU/l (maximální efekt lze očekávat u pac. s EPO pod 200 IU/l).
3. ESP by měly být podávány nemocným s cílem snížit počet krevních převodů a zlepšit kvalitu života.
4. Cílová hladina Hb by neměla přesáhnout 120 g/l.
5. Léčba by měla probíhat za p.o. nebo i.v. suplementace železa s kontrolou saturace transferinu (ferritin může být ovlivněn základní chorobou) a solubilních transferinových receptorů (STR).
6. V průběhu léčby by měl lékař pamatovat na zvýšené riziko TEN – tromboembolické nemoci (7,5 % vs. 4,9 %).
7. Pokud je léčba ESP zahájena, měla by být podávána nejnižší účinná dávka, jež zabrání nutnosti podávání krevních převodů. Léčba by měla být ukončena u pacientů bez jednoznačné léčebné odpovědi po 6 týdnech.
8. Léčebná odpověď by měla být v závislosti na zvoleném přípravku pravidelně kontrolována po 4 až 6 týdnech léčby.

Před nasazením ESP by měl být pacient náležitě poučen o přínosech a rizicích ESP a podání krevních převodů a konečné léčebné rozhodnutí by mělo vycházet z pacientovy preference.

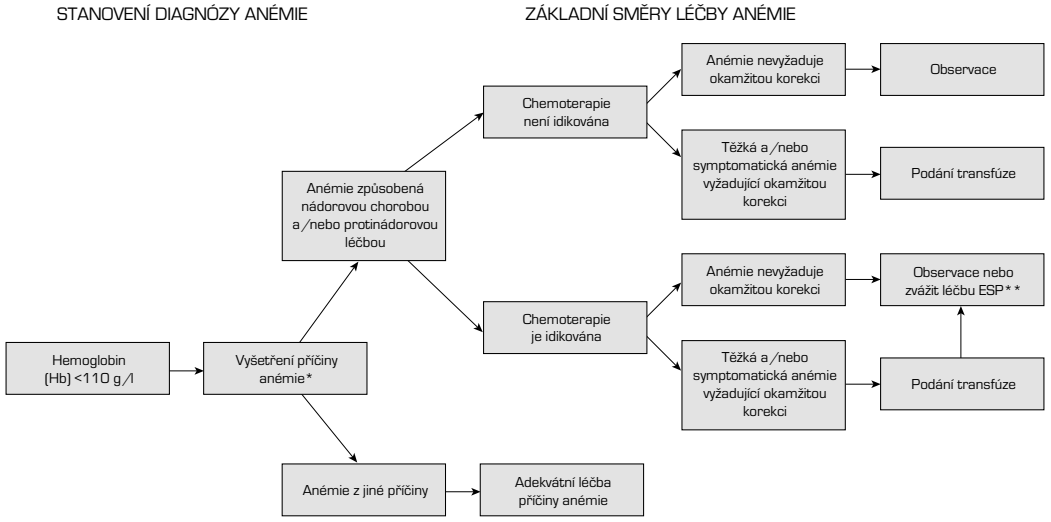
Data srovnávající jednotlivé preparáty s obsahem ESP neprokázala v souhrnu jednoznačnou přednost kteréhokoliv z přípravků v otázce účinnosti a bezpečnosti.

32.1.2 Suplementace železa

Při zvýšené hodnotě solubilních transferinových receptorů (STR) a hodnotě ferritinu < 100 mg/l, a/nebo saturaci transferinu < 20 % je nutné zahájení suplementace preparáty železa. Perorální podávání preparátů železa nedosahuje takové účinnosti, jako intravenózní aplikace železa. Intravenózní aplikace železa je však spjata s rizikem nežádoucích účinků,

včetně alergické reakce, a proto je preferována až po selhání perorálních přípravků nebo v případě nutnosti rychlého doplnění zásoby železa v organismu (absorpce Fe ze střeva činí maximálně 15 % podaného množství). Absorpce železa je dokonalejší, je-li preparát podáván na lačný žaludek a je potencována nápoji s obsahem kyseliny askorbové (vitamín C, 70–100 mg), citrónové a jablečné. V případě parenterální aplikace železa je nezbytné vypočítat celkovou chybějící dávku Fe, aby nedošlo k předávkování organismu. Potřebná dávka Fe (mg) = (150 – pacientův Hb g/l) × tělesná hmotnost (kg) × 3.

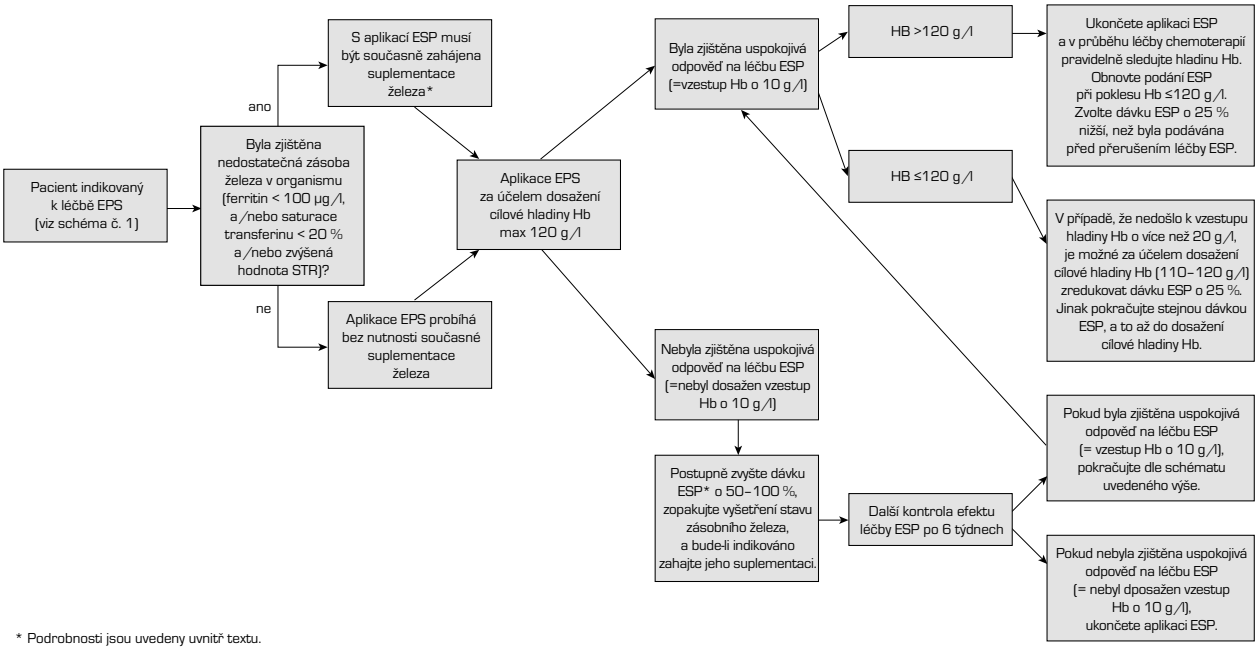
DOPORUČENÍ PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU ANÉMIE U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ



* 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.

32.2 Doporučení pro prevenci a léčbu neutropenie u pacientů léčených chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění

Úvod a definice pojmů

Neutropenie je závažný nežádoucí účinek systémové protinádorové léčby, limitující její podávání. Komplikace vzniklé v důsledku neutropenie jsou spojeny s nárůstem morbidity, mortality, finančních nákladů na podpůrnou léčbu a při kurativním záměru protinádorové léčby mohou nepříznivě ovlivnit její celkový výsledek. Za komplikace neutropenie považujeme: I) febrilní neutropenii (FN), II) snížení relativní intenzity dávky (RDI) chemoterapie. Za určitých okolností je vhodné těmto stavům předcházet použitím růstových faktorů myelopoézy (G-CSF). Cílem tohoto doporučení je definovat racionální použití G-CSF pro prevenci a léčbu neutropenie u pacientů léčených chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (mimo myeloproliferativní choroby).

Dle WHO se rozlišují čtyři stupně neutropenie:

- G1 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 0,5×10^9/l (nebo 1,0×10^9/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.

32.2.1 Použití G-CSF v profylaxi a léčbě febrilní neutropenie

Profylaktické použití G-CSF je racionální pouze v případě protinádorové léčby s kurativním záměrem nebo paliativní léčby prokazatelně prodlužující celkové přežití pacientů nebo dobu do 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.

32.2.2 Primární profylaxe febrilní neutropenie

Riziko vzniku FN je individuální, výrazně však narůstá s výskytem rizikových faktorů, které mohou být spjaty s pacientem nebo souviset s aplikovanou léčbou. Profylaktickým použitím G-CSF je možné snížit riziko vzniku těžké neutropenie G4 a zkrátit dobu jejího trvání. V důsledku použití G-CSF může být celková incidence FN významně snížena. Relativní riziko vzniku FN u pacientů, jenž měli v primární profylaxi G-CSF, je oproti kontrolní skupině nižší, a pohybuje se nejčastěji v rozmezí 0,43 až 0,67. S tím souvisí i omezení nutnosti hospitalizace pacienta, aplikace empirické antibiotické léčby a další podpůrné léčby a v neposlední řadě i vznik život ohrožujících komplikací. Na straně druhé není rutinní použití G-CSF za účelem primární profylaxe FN opodstatněné, a to z několika důvodů: a) většina běžně používaných chemoterapeutických režimů není spojena s vyšším rizikem vzniku FN než 20 %, b) riziko vzniku FN je možné individualizovat na základě 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.

32.2.3 Sekundární profylaxe febrilní neutropenie
Proběhlá epizoda FN je samostatným rizikovým faktorem k výskytu dalších epizod FN v průběhu dané chemoterapie. S novou epizodou FN se zvyšuje i pravděpodobnost vzniku komplikací jejího průběhu, včetně dalšího prodloužení intervalů mezi jednotlivými aplikacemi chemoterapie a/nebo redukce intenzity dávky chemoterapie. Obecně platí doporučení použít G-CSF k sekundární profylaxi FN v případě kurativní léčby nebo paliativní léčby prokazatelně prodlužující celkové přežití pacientů nebo dobu do 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..

32.2.4 Léčba febrilní neutropenie

Není doporučeno rutinní užívání G-CSF v léčbě nekomplikované FN. Randomizované studie prokázaly, že podání růstových faktorů myeloidní řady zkracuje délku trvání neutropenie, zvyšuje léčebnou odpověď na antibiotický režim a v některých studiích také zkracuje délku hospitalizace. Nesnižuje úmrtnost na FN a nezkracuje dobu podávání antibiotik. Z aplikace G-CSF v době vzniku nebo v průběhu FN má prospěch pouze skupina nemocných s přítomností závažných komplikací nebo s rizikovými faktory jejich rozvoje.

Jedná se o nemocné s:

1) FN komplikovanou:
- multiorgánovým 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.

32.2.5 Použití G-CSF v primární a sekundární profylaxi snížení relativní intenzity dávky aplikované chemoterapie (RDI)

Použití G-CSF v primární i sekundární profylaxi redukce RDI je racionální v případě protinádorové léčby s kurativním záměrem, a to pouze u těch diagnóz a/nebo chemoterapeutických režimů, kde již byla prokázána závislost mezi výsledkem léčby (délkou OS – celkové přežití, DFS – čas do 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.

32.2.6 Dávkování a způsob podání přípravků G-CSF

Výběr přípravku faktoru G-CSF závisí na rozhodnutí lékaře. V případě biosimilars byla u všech registrovaných přípravků (Accofil®, 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.

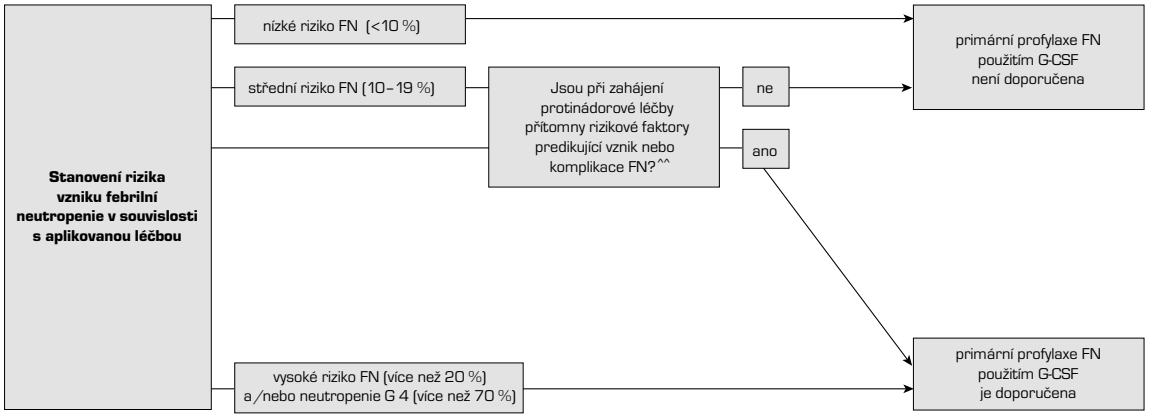
31.2.7 Nežádoucí účinky a kontraindikace použití G-CSF

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. 2022.*
6. *Doporučený postup léčby febrilní neutropenie v Masarykově onkologickém ústavu v Brně.. http://www.mou.cz/file.html?id=103.*
7. *Doorduijn JK, Buijt I, van der Holt B, et al. Economic evaluation of prophylactic granulocyte colony stimulating factor during chemotherapy in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2004 Sep;89(9):1109-17.*
8. *Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, 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.*
9. *Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis., BMC Cancer. 2011 Sep 23;11:404.*

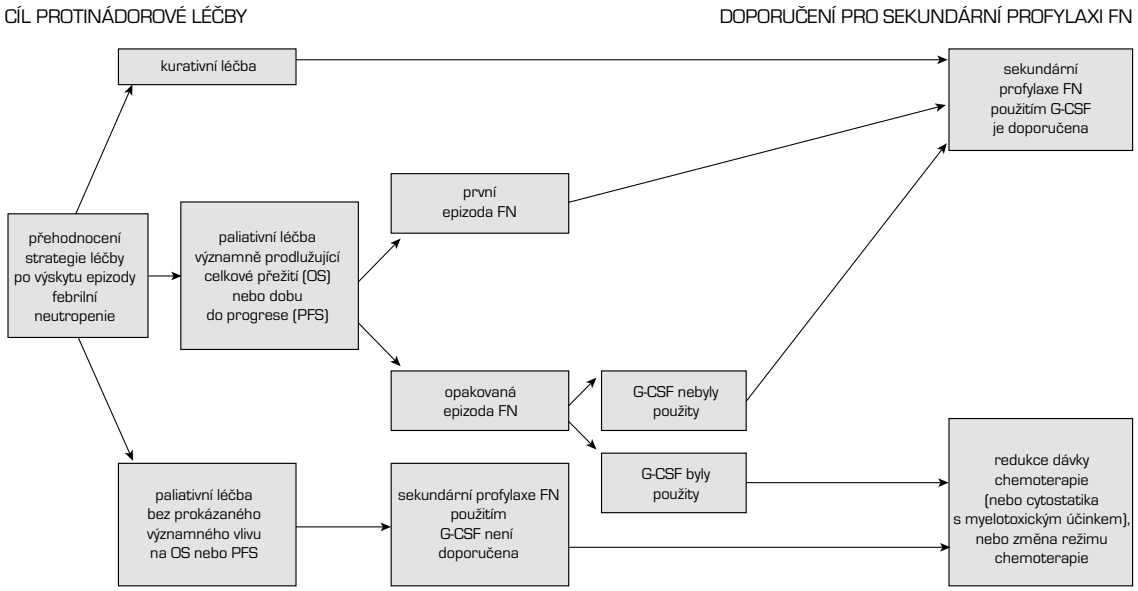
DOPORUČENÍ PRO PRIMÁRNÍ PROFYLAXI FEBRILNÍ NEUTROPENIE RŮSTOVÝMI FAKTORY MYELOPOÉZY (G-CSF)



POZNÁMKY:

^^ Rizikové faktory vzniku febrilní neutropenie, případně rozvoje závažných komplikací jejího průběhu, které jsou determinovatelné před zahájením protinádorové léčby, jsou podrobně rozvedeny uvnitř textu.

DOPORUČENÍ PRO SEKUNDÁRNÍ PROFYLAXI FEBRILNÍ NEUTROPENIE RŮSTOVÝMI FAKTORY MYELOPOÉZY (G-CSF)



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/m^2 - d1, doxorubicin 50 mg/m^2 - d1, etoposid 120 mg/m^2 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/m^2	SCLC	130	CDE	≥ 40%	incidence FN	26 vs. 53%	20 vs. 41%	p<0,002	p<0,012
Vogel	multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie f.III	pegF vs. placebo; pegfilgrastim 6 mg d.2	karcinom prsu: st.IV 62% pac., PS 0-2	928	docetaxel 100 mg/m^2 Q3W	10–20%	incidence FN	1 vs. 17%		p<0,001	
Timmer-Bonte	multicentrická, randomizovaná studie f.III	G-CSF+ATB vs. ATB;G-CSF 300 µg/d (<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/m^2 d.1, cyklofosfamid 1200 mg/m^2 d.2, vindesin 2mg/m^2 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/m^2 doxorubicin 50 mg/m^2 cyklofosfamid 500 mg/m^2	>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/m^2 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/m^2 + cyclofofamid 600 mg/m^2 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.*

33. FARMAKOTERAPIE NÁDOROVÉ BOLESTI

Úvod

Bolest představuje jeden z nejzávažnějších projevů nádorového onemocnění. Léčba bolesti je nedílnou součástí onkologické péče. Úleva od bolesti obvykle neznamená úplnou bezbolestnost, ale zmírnění bolesti na dobře snesitelnou míru. Cílem je, aby bolest pacienta neomezovala v jeho aktivitách a negativně neovlivňovala jeho prožívání.

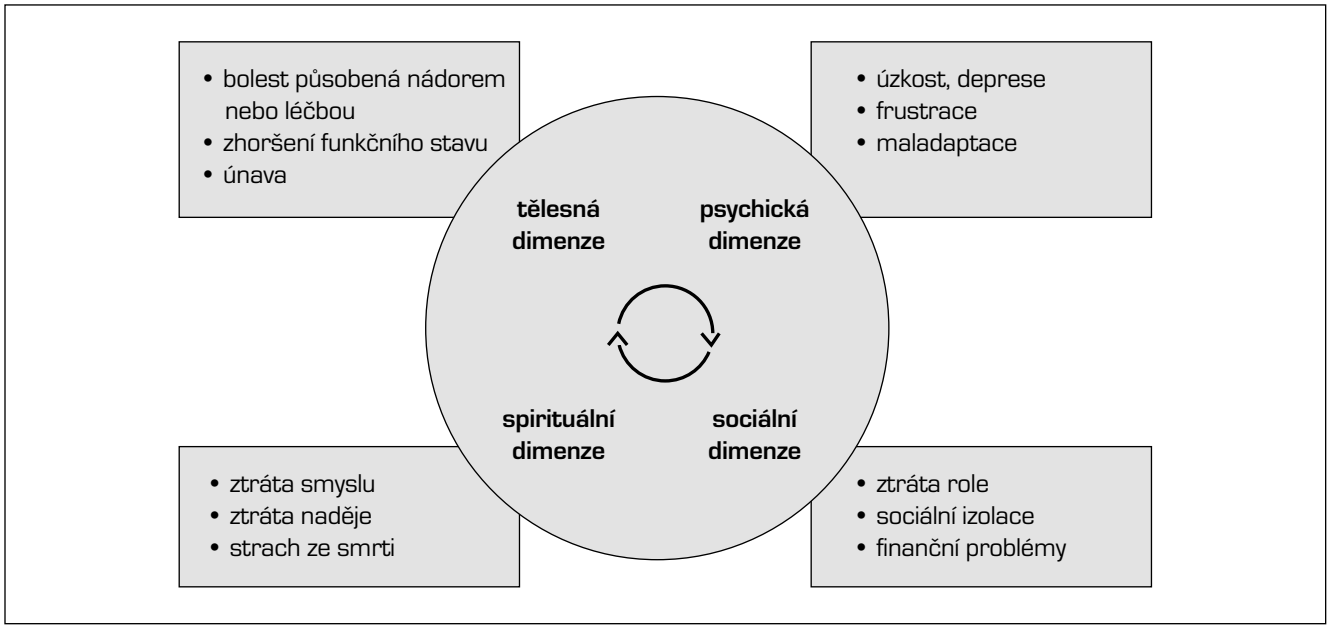
Hodnocení bolesti

Má-li být léčba bolesti racionální, je nutné bolestivý stav správně zhodnotit. Základní hodnotící 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

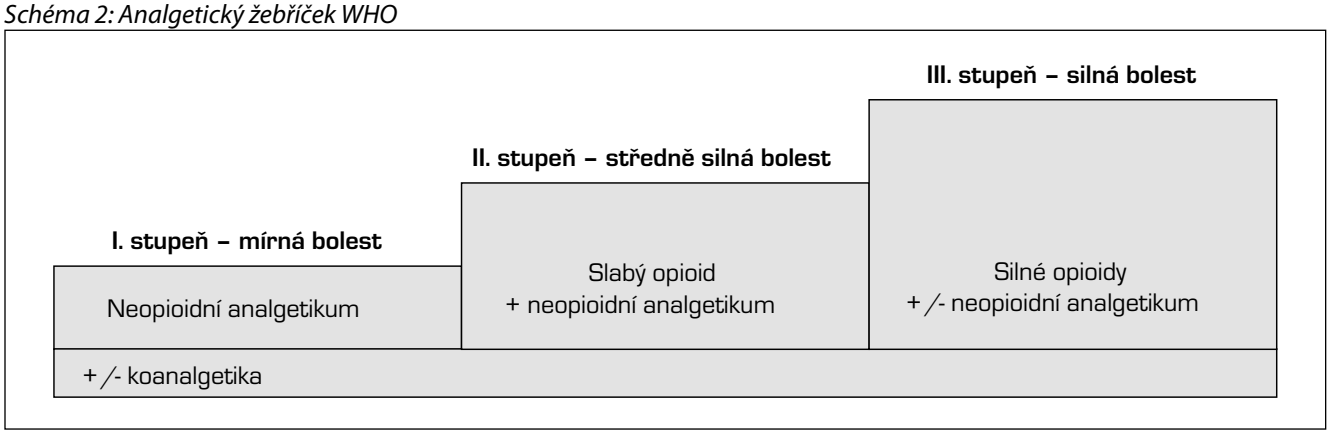


Základním pilířem léčby nádorové bolesti je farmakoterapie

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	5× 1000	Není vhodný k dlouhodobé léčbě – riziko závažné agranulocytózy.
COX 2 neselektivní NSA					
Ibuprofen	p.o.	15-20 min	4× 400	4× 600	Při dlouhodobém užívání NSA je vhodné současně podávat inhibitory protonové pumpy k redukci rizika žaludečního vředu (např. omeprazol 2× 20mg).
Diclofenac	p.o., p.r., i.m., i.v.	30 min	3× 50	3× 50	U všech NSA je ve vyšším věku významné riziko 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.	3–5 h	12 h	30 mg à 12 h	Není stanovena	
Fentanyl TTS	náplast	8–12 h	72 h	25 µg/h	Není stanovena	
Fentanyl citrát k transmukózní aplikaci	Tablety k bukální a sublingvální aplikaci, spray k nasální aplikaci 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. prednison 20–40 mg, dexametazon 4–8 mg).

Viscerální bolest

Při léčbě viscerální bolesti používáme kromě analgetik také spasmolytika (viz tab. č. 5). V případě bolesti z distenze pouzdra jater nebo sleziny bývají účinné kortikoidy.

Neuropatická bolest

Maligní neuropatická bolest bývá dělena na bolest vyvolanou útlakem nervových struktur a poškozením nervových struktur. Přechod mezi oběma typy je plynulý.

- U bolestí vyvolaných kompresí nervových struktur (např. akutní fáze maligní míšní komprese, útlak nervových pletení tumorozní expanzí v 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, některých antidepresiv a antipsychotik. Neexistuje specifická farmakologická intervence. Existují data z klinických studií fáze II. a III. o účinnosti psychostimulacia methylfenidát 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 nebo provést rotaci na kombinovaný preparátu oxycodon+naloxon.

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.

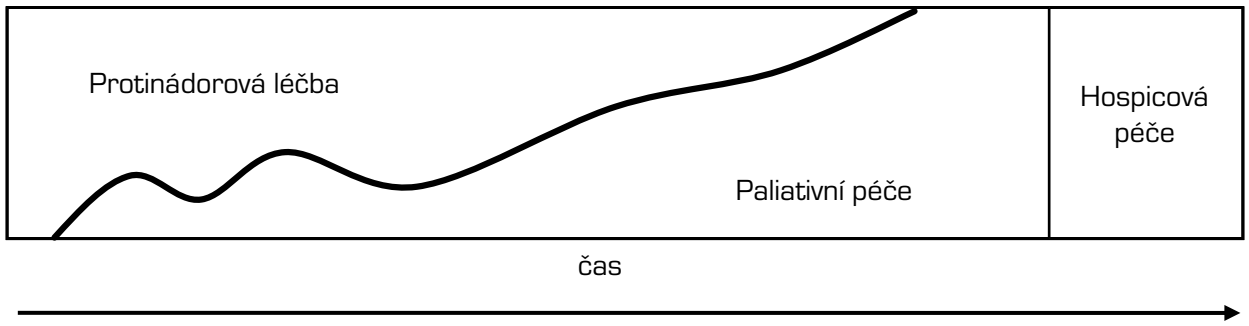
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Practice guidelines in oncology. Adult cancer pain, version 2.2022. www.nccn.org.

34. PALIATIVNÍ PÉČE

Definice paliativní péče

Paliativní péče je komplexní péče orientovaná na kvalitu života u pacienta, který trpí onemocněním v pokročilém nebo konečném stadiu. Cílem paliativní péče je zmírnit bolest a další tělesná a duševní strádání, při tvorbě plánu péče respektovat pacientova přání a preference, chránit jeho důstojnost a poskytnout podporu jeho blízkým.
Dle doporučení ASCO a NCCN by komplexní paliativní péče měla být dostupná všem pacientům s pokročilým onemocněním současně se všemi modalitami 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

- Čistí agonisté μ receptorů (morfin, fentanyl, hydromorfon) mají při mírnění dušnosti podobný účinek. Nejvíce zkušeností je s morfinem.
- Morfin snižuje nadměrné respirační úsilí a podstatně snižuje ventilační reakce na hypoxii a hyperkapnii a také úzkost.
- Morfin nezpůsobuje retenci CO2 nebo klinicky významnou depresi dechového centra, pokud je správně dávkován.

Dávkování:

- U pacientů, kteří dosud opioidy neužívají Morfin 2,5–5 mg s. c. nebo 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 8–16 mg s.c., i.v nebo p.o.
- Methylprednisolon 40 mg i.v., 16–32 mg p.o.
- Prednison 20–40 mg p.o.

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 100–200 µg inhalačně – možné opakovat
- Fenoterol 50–100 µg inhalačně 2–4× denně

Anticholinergika

- Ipratropiumbromid 20–40 µg inhalačně 2–4× denně

5. Methylxantiny

- Aminophyllin 240 mg i.v. 1–3× denně;
- Theophyllin 100–400 mg p.o. 2× denně

6. Mukolytika

Přítomné obtížné vykašlávání a/nebo poslechový nález svědčící pro přítomnost hlenu v dýchacích cestcáh

- Acetylcysteinum 200–400 mg p.o. 3× denně
- Erdostein 300 mg p.o. 2–3× denně
- Ambroxol 30 mg p.o. 3× denně, 15–22 mg inhalačně 2× denně

7. Diuretika

Je přítomná retence tekutin nebo kardiální selhávání

- Furosemid 20–120 mg i.v., nebo 20–125 mg 1–2× denně p.o. (nejlépe ráno)
- Furosemid inhalačně (20–40 mg/ během 10–15 minut nebulačním setem) prokázal významné snížení dušnosti a zlepšení objektivních ventilačních parametrů u pacientů s těžkou exacerbací CHOPN, astma bronchiale ale také u dušnosti pacientů v terminálních stádiích onkologických chorob

8. Anticholinergika

Chrčivé dýchání v terminální fázi

- Butylskopolamin (Buscopan) 20–40 mg s.c. , i.v. 3–4× denně snižuje tvorbu bronchiální sekrece

3. Anorexia kachexie

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, magistraliter přípravky s pilokarpinem.
- Dysgeusie – anestetika do dutiny ústní (např. Procain gel).
- Mucositida – antiseptické roztoky (např. Caphosol, Gelclair).
- Soor – antimykotika (flukonazol, itraconazol, magistraliter přípravky s nystatinem, 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. Léčba anorexie má vždy charakter terapeutického pokusu. Pokud po nasazení níže uvedených dávek nedojde během 3-5 dnů ke klinicky významnému zlepšení, kortikoidy vysazujeme. Při dlouhodobém užité je doporučována deeskalace na nejnižší ještě účinnou dávku.

- Dexamethason 4–8 mg denně p.o.
- 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. Účinek na apetit je dlouhodobý. U pacientů s delší prognózou přežití (v řádu měsíců až let) by měl mít přednost před kortikoidy.
Mirtazapin 7,5–30 mg večer p.o. (výhodný zejm. u pac. s poruchami spánku, nevolností, úzkostí).

Terapie anorexie u pacientů v terminálním stadiu (prognóza dny–několik týdnů)

- Pacient obvykle nemá hlad ani žízeň. Při volbě diety se řídíme zcela pacientovými preferencemi. Neplatí žádná dietní omezení.
- Nutná citlivá komunikace s pacientem a rodinou: nepřítomnost hladu a žízně je přirozeným projevem umírání a 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 levomepromazin thiethylperazin olanazapin	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	4 mg i.v. à 28 dní
Nitrolební hypertenze	dexamethason 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 itoprid	40–120 mg p.o., 30–120 mg s.c. 150 mg p.o.
Iritace žaludku	omeprazol	20 mg p.o., i.v.
Psychosomatické faktory	alprazolam diazepam mirtazapin	0,5–1 mg à 8 hodin p.o. 5–10 mg à 12 hodin p.o. 7,5–30 mg p.o.
Střevní obstrukce	metoclopramid butylscopolamin drotaverin metamizol 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** Čaj s listu senny 1 šálek na noc
- **Bisakodyl** 5–10 mg p.o. , p.r. 1× denně večer.
- **Pikosulfát sodný** 5 mg p.o. 1× denně večer.

Změkčovadla stolice k rektální aplikaci
- **Glycerinový čípek**
- **HVLP Klysma salinické**

Specifické postupy v léčbě zácpy navozené opioidy
- Naloxegol – 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.

Léčba rezistentní zácpy
- Aplikace olivového oleje 10–15 cm do konečníku cestou katetru, ponechat několik hodin. Kombinace osmotických a stimulačních laxativ a rektálních projímadel. Pokud není efekt, je třeba zvážit podání rektálního nálevu.

Manuální vybavení stolice
- V případě obturace konečníku tuhou stolicí je někdy třeba provést manuální vybavení stolice.
- Procedura bývá pro pacienty velmi nepříjemná. Je proto vhodné provedení v analgosedaci (morfin 10 mg, midazolam 2–5 mg).

Únava, celková slabost

Prevalence únavy a slabosti kolísá podle typu a pokročilosti nádorového onemocnění a jeho léčby mezi 60–96 %. Na vzniku únavy se obvykle současně podílí více faktorů.

Terapie

Řešení vyvolávajících faktorů musí odpovídat aktuálnímu stavu a prognóze pacienta.
- Zaměřujeme se na adekvátní léčbu bolesti, emočního distresu, deprese, výživy, anémie.
- 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. Nejdříve třeba individuálně stanovit, zda délka a kvalita spánku představují pro pacienta jeho blízké problém, který je třeba řešit. Základním krokem v terapii nespavosti je odstranění vyvolávající/zhoršující příčiny. Může se jednat např. o bolest, svědění, dušnost, strach, úzkost a depresi. Spánek může být nepříznivě ovlivňován medikací (např. kortikoidy, hormonální léčba, kofein, teofylin) nebo syndromy z odnětí (např. hypnotika, benzodiazepiny, opioidy, alkohol, nikotin).

Nefarmakologická léčba
- Nefarmakologická léčba zahrnuje 3 základní přístupy – spánkovou hygienu, kontrolu stimulů a spánkovou 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		
sertralin	25–50	100 mg 1× denně		
SNRI				
venlafaxin	75	150–225 mg 1× denně	Ovlivnění návalů	Tachykardie, suchost v ústech, retence moče
jiné				
mirtazapin	7,5	30–45 mg 1× denně večer	Zlepšení spánku, chuti k jídlu, nevolnosti, úzkosti	
trazodon	25	50–300 mg 1× denně večer		Sedativní
dosulepin	25	50–75 mg 1–2× denně		Sedativní
Psychostimulancia				
Metylfenidát (užití „off label“)	2,5–5	10 mg 1–2× denně (ráno a v poledne)	Rychlý nástup účinku	Úzkost, třes, nespavost, suchost v ústech, palpitace, dráždivost, arytmie
Anxiolytika 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.	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. 3) a farmakologickými postupy (viz tabulka č. 4). Cílem léčby je obnovení výchozího psychického stavu: pacient při vědomí, klidný, bdělý, bez bolestí, kognitivně bez omezení, bez psychotických projevů a koherentně komunikující s okolím. U pacientů s refrakterním neklidem a pacientů v terminálním stavu bývá nezbytnou součástí léčby 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 časteji 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 50–75 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, version 1.2022. www.nccn.org.*
3. *ESMO Clinical Practice Guidelines for the Management of Refractory Symptoms at the End of Life and the Use of Palliative Sedation. Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): 143-152.*
4. *Sláma O., Kabelka L. (eds.) Paliativní medicína pro praxi. 3.přepracované a rozšířené vyd. Praha: Galén, 2022. 320 s.*

35. 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 (sekundární infekce) kůže (clindamycin roztok či gel, Aknemycin 2000 ung, kombinace erytromycinu a zinku – Zineryt lot.),
- topické kortikosteroidy lze zvážit krátkodobě na úvod léčby (Locoid crm., Elocom 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 crm., Bactroban ung.) 2× denně,
- masti s 5% ureou (např. Kerasal ung.),
- masti s 2% kyselinou salicylovou,
- přípravky pro vlhké hojení ran (např. hydrokoloidní krytí).

D. Paronychia – při neúspěchu konzultace dermatovenerologa

- preventivní opatření (např. volné boty),
- antiseptické roztoky k obkladům či koupeli (hypermangan, povidonum 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.

36. PREVENCE, DIAGNOSTIKA A LÉČBA TROMBÓZY (VTE – VENOUS THROMBEMBOLIC EVENT) SPOJENÉ SE ZHOUBNÝM NÁDOREM (CAT – CANCER ASSOCIATED THROMBOEMBOLISM)

Autorský kolektiv: Česká kooperativní skupina pro prevenci, léčbu a diagnostiku CAT*

CAT zahrnuje dvě klinické jednotky – hlubokou žilní trombózu (deep vein thrombosis, DVT), nejčastěji se vyskytující v oblasti dolních končetin, a plicní embolii (PE).

Incidence CAT u onkologických pacientů stoupá vzhledem ke zlepšení možností protinádorové léčby a prodloužení života pacientů. Zhoubný nádor je spojen s hyperkoagulačním stavem. U všech zhoubných nádorů je incidence CAT 3%, u léčených systémovou terapií přes 5 %.

CAT u pacientů s malignitou způsobuje vyšší morbiditu, (3× zvyšuje nutnost hospitalizace, 3× ji prodlužuje), mortalitu (9,2 % úmrtí z důvodu CAT) a zhoršení kvality života. CAT vyžaduje léčbu antikoagulancii, oddaluje protinádorovou léčbu, zvyšuje náklady, ohrožuje nemocného recidivou, rizikem krvácení, návratem zhoubného nádoru.

Rizikovými pacienty jsou lidé vyššího věku, s interními komorbiditami, trombofilií nebo DVT a PE v anamnéze. S vyšším rizikem CAT jsou spojeny některé typy nádorů (mozkové nádory, karcinom žaludku, pankreatu, plic s translokacemi ALK/ROS1, hematologické malignity aj.), pokročilé nádory s vyšším grade, nejčastěji krátce po diagnóze. Další významné riziko CAT souvisí s onkologickou léčbou (chemoterapie, hormonoterapie, anti-VEGF léčba, erytropoézu stimulující proteiny, imidy, centrální žilní katetr, krevní převody atd).

U každého individuálního nemocného je třeba odhadnout jeho riziko, uvážit vhodnou prevenci, v případě diagnózy zvolit správnou léčbu (typ přípravku a délku podávání). Vzhledem k přetrvávajícím rizikům u nemocných s aktivní onkologickou terapií je nutné uvážit i tzv. sekundární prevenci CAT pomocí udržovací antikoagulační terapie.

Tabulka 1: Rizikové skóre vzniku CAT (dle Khorany)

Chrakteristika pacienta	Rizikové skóre
Lokalizace malignity - **velmi vysoké riziko** (žaludek, slinivka) - **vysoké riziko** (plíce, lymfomy, gynekologické nádory, močový měchýř, varlata)	 2 1
Hodnota trombocytů (před chemoterapií) ≥ 350 × 10^9/l	1
Hemoglobin < 100g/l nebo užívání růstových faktorů erytrocytů (erytropoetin)	1
počet leukocytů (před chemoterapií) ≥ 11 × 10^9/l	1
Bomy mass index ≥ 35 kg/m^2	1

Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:626-30.

Tabulka 2: Hodnocení skóre rizika CAT dle Khorany

Celkové skóre rizika	Riziková kategorie	Riziko symptomatické CAT
0	nízká	0,3–1,5 %
1–2	střední	2,0–4,8 %
≥ 3	vysoká	6,7–12,9 %

Khorana AA, DeSancho MT, Liebman H, Rosovsky R, Connors JM, Zwicker J. Prediction and Prevention of Cancer-Associated Thromboembolism. Oncologist. 2021 Jan;26(1):e2-e7

Prevence CAT

Hospitalizovaní pacienti

U hospitalizovaných pacientů s aktivní malignitou a akutním interním onemocněním nebo omezenou hybností je doporučena farmakologická tromboprofylaxe, pokud nekrvácí nebo nemají jiné kontraindikace. Dávkování viz tab. č. 3.

Ambulantní pacienti podstupující protinádorovou léčbu.
Rutinní farmakologická profylaxe by neměla být podávána všem ambulantním nemocným s malignitou. Ambulantní pacienti s malignitou ve vysokém riziku (již při Khorana skóre ≥ 2) před zahájením nové systémové onkologické léčby by měli dostávat farmakologickou tromboprofylaxi s použitím *nízkomolekulárního heparinu* – LMWH nebo *přímá (nová) orální antikoagulancia* – DOAC (apixaban nebo rivaroxaban), pokud nejsou signifikantní rizika krvácení a významné lékové interakce. Úvaha o konkrétním způsobu léčby by měla být doprovázena diskuzí s pacientem o relativních výhodách a rizicích, ceně léku a délce profylaxe. Dávkování viz tab. č. 4.

Pacienti s malignitou podstupující chirurgický výkon
Všichni nemocní s maligním onemocněním podstupující chirurgickou intervenci by měli dostávat farmakologickou tromboprofylaxi s použitím LMWH (nebo UFH – nefrakciovaný heparin), pokud není aktivní krvácení, vysoké riziko krvácení nebo další kontraindikace. Profylaxe by se měla zahájit před operací. Mechanické metody mohou být kombinovány s farmakolologickou tromboprofylaxí, ale neměly by být použity jako monoterapie v prevenci CAT pokud není kontraindikace jejich podání pro aktivní krvácení nebo vysoké riziko krvácení. Kombinace farmakologické a mechanické profylaxe může zvýšit její účinnost zejména u vysoce rizikových nemocných. Farmakologická tromboprofylaxe u pacientů podstupující vážnou operaci pro malignitu by měla být podávána nejméně 7–10 dní, po rozsáhlé operaci pro zhoubný nádor je indikována prodloužená profylaxe po dobu 4 týdnů. Prolongovaná prevence (4 týdny) s využitím LMWH je indikována u pacientů s malignitou k prevenci CAT po laparoskopické chirurgii stejným způsobem, jako po laparotomii.
Podání LMWH jednou denně (pokud je clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) nebo nízké dávky UFH 3x denně se doporučuje pacientům s malignitou po operaci. Farmakologická profylaxe by měla být zahájena 2–12 h před operací. LMWH 1× denně je pohodlnější volbou oproti UFH (LMWH snižuje riziko hematomu v operační ráně oproti UFH) Nejsou žádná o data o superioritě jednoho typu LMWH oproti druhému.
Je doporučeno užití vyšších profylaktických dávek LMWH v prevenci CATpo operaci u pacientů s malignitou, kteří mají BMI ≥ 40. Dávkování viz tab. č. 5.

Další doporučení pro profylaxi CAT
Zavedení filtru do dolní duté žíly není doporučováno v rámci rutinní profylaxe.
Není doporučena rutinní antikoagulační profylaxe katétrem asociované trombózy.

Tabulka 3: Možnosti profylaxe CAT pro onkologicky nemocné

Antikoagulans	Standardní dávka	Dávkování při renální nedostatečnosti	Dávkování při obezitě (BMI ≥ 40)
Enoxaparin	40 mg SC 1× denně	20 mg 1× denně SC při C krea 15–30 ml/min	40 mg SC 2× denně à 12 h nebo 0,5 mg/kg SC denně
Fondaparinux	2,5 mg SC 1× denně	Vyvarovat se při C krea < 30 ml/min	Zvážit podávat 5 mg SC 1× denně

U – jednotka, SC – podkožně, C krea – clearance kreatinu, mg – miligram, h – hodina, BMI – body mass index, VTE – venózní tromboembolizmus

Tabulka 4: Možnosti profylaxe CAT pro onkologicky nemocné, u kterých je zahájena systémová protinádorová léčba

Antikoagulans	Standardní dávka	Dávkování při renální nedostatečnosti	Další modifikace dávek
Enoxaparin	40 mg SC 1× denně 1 mg/kg SC denně 3 měsíce a pak 40 mg SC 1× denně*	20 mg 1× denně SC při C krea 15–30 ml/min	Redukce dávky na 0,5 mg/kg SC denně při počtu destiček 50 000–75 000
Apixaban	2,5 mg PO 2× denně	Kontraindikace při C krea ≤ 15 ml/min	Vyvarovat podávání při počtu destiček ≤ 50 000 a váha < 40 kg
Rivaroxaban	10 mg PO 1× denně	Kontraindikace při C krea ≤ 15 ml/min	Vyvarovat podávání při počtu destiček ≤ 50 000

Profylaxe je pro vysoce rizikové nemocné s maligním onemocněním, kteří podstupují ambulantní chemoterapii (> 18 let, Khorane skóre ≥ 2, zahájení nové chemoterapie).
Délka trvání profylaxe je 1/2 roku nebo déle, pokud nadále rizika VTE trvají.
* Platí pro nemocné s pokročilým neoperabilním a metastazujícím karcinomem pankreatu.
U – jednotka, SC – podkožně, C krea – clearance kreatinu, kg – kilogram, PO – orálně, VTE – venózní tromboembolizmus

Tabulka 5: Možnosti prolongované profylaxe CAT u pacientů s maligním onemocněním a nutností chirurgického výkonu.

Antikoagulans	Standardní dávka	Dávkování při renální nedostatečnosti	Další modifikace dávek
Enoxaparin	40 mg SC 1× denně 28 dní	Snížení dávky při C krea <30 ml/min, optimálně monitorace aXa	U obézních nad 100 kg zvýšení dávky (cca 0,5 mg/kg 1× denně)
Nadroparin	2800 IU (0,3 ml) s.c. 1× denně		U obézních nad 100 kg zvýšení dávky (cca 50IU/kg 1× denně)
Bemiparin	3500 IU s.c. 1× denně	Snížení dávky při CrCl <30 ml/min, optimálně monitorace aXa	U obézních nad 100 kg zvýšení dávky (5000 IU 1× denně)
Apixaban**	2× denně 2,5 mg	Vyvarovat se při CrCl <15 ml/min	

* aplikováno pouze v gynekologii u nemocných s malignitou.
# pro nemocné s cysokým rizikem VTE v břišní a pánevní chirurgii (anamnéza VTE, imobilizace ≥ 4 dny, operační čas > 2 h, pokročilé stádium onemocnění, věk > 60 let)
U – jednotka, SC – podkožně, C krea – clearance kreatinu, SC – podkožně, PO – orálně, VTE – venózní tromboembolizmus
V České republice není schváleno použití DOAC (apixaban a rivaroxaban) v prevenci VTE asociované s malignitou dle SPC.

Diagnostika CAT

Symptomy DVT jsou nespecifické (*otok, bolestivost, barevné změny, zvýšená teplota kůže*). **Symptomy PE** (*dušnost, bolest na hrudi, hypotenze, tachykardie, synkopa, méně často kašel a hemoptýza*) **mohou být mylně považovány za příznaky nádorového onemocnění**.
U onkologických pacientů (na rozdíl od neonkologických) *nezahajujeme diagnostický algoritmus stanovením klinické pravděpodobnosti diagnózy* (např. pomocí Wellsova skóre), neboť sama přítomnost nádoru znamená střední či vysokou pravděpodobnost. Rovněž *není přínosné stanovení D-dimerů* (negativní prediktivní hodnota se uplatní v diagnostice především u neonkologických pacientů).
U onkologických pacientů tedy *provedeme rovnou příslušné zobrazovací vyšetření*:
Při podezření na DVT žil dolních (event horních) končetin – *duplexní sonografii (DUSG) žil* (indikuje praktický lékař, onkolog, internista či jiný ošetřující lékař; provádí angiolog či specialista oboru zobrazovacích metod).
Při podezření na PE *spirální plicní CT angiografii* – CTAG (indikuje internista, kardiolog, onkolog či jiný ošetřující lékař; provádí specialista oboru zobrazovacích metod). U hemodynamicky nestabilních pacientů, pokud není CT dostupné nebo pacient nemůže být transportován, je metodou volby echokardiografické vyšetření u lůžka (provádí kardiolog) Ventilačně-perfúzní (V/Q) plicní scintigrafie je metodou volby u pacientů s kontraindikací spirální plicní CTAG (provádí specialista oboru zobrazovacích metod).
Vzácněji, při nediagnostickém výsledku DUSG žil horních či dolních končetin či při podezření na trombózu splanchnických žil (nebo jiných žil trupu) použijeme CT venografii, případně MR venografii, eventuálně kontrastní venografii (indikuje internista, angiolog onkolog či jiný ošetřující lékař; provádí specialista oboru zobrazovacích metod)

Léčba CAT

Základem terapie je antikoagulační léčba:

1) Iniciální léčba („akutní“)

- zahájena bezprostředně po stanovení diagnózy CAT (případně již při vzniku silného podezření na akutní CAT – do provedení příslušného zobrazovacího vyšetření, které podezření potvrdí či vyvrátí), obvykle tento pojem zahrnuje prvních 1–7 dní (případně 1–21 dní).
- pro iniciální léčbu akutní CAT (u nemocných bez renální insuficience, tj. clearance kreatininu > 30 ml/minutu) je vhodný nízkomolekulární heparin (LMWH) či přímá (nová) orální antikoagulancia (DOAC), ale pro iniciační léčbu lze užít pouze apixaban či rivaroxaban. Při těžké renální insuficienci je možné volit nefrakcionovaný heparin, event. LMWH v redukované dávce s kontrolou hladiny antiXa a případnou adjustací dávky.
- i u onkologických pacientů přichází v úvahu ambulantní léčba, a to zejména v případě nekomplikované DVT, za podmínky dobré spolupráce a absence zřejmého krvácivého rizika. Nemocní se symptomatickou PE bývají obvykle v iniciální fázi hospitalizováni.
- léčbu může provádět internista, angiolog, kardiolog, hematolog nebo onkolog. Žádoucí je spolupráce mezi těmito obory k posouzení rozsahu a závažnosti CAT ze strany internisty, angiologa (či kardiologa) a také k odhadu rizika krvácení či rizika interakcí s protinádorovou léčbou ze strany onkologa.
- v případě DVT by měla být doporučena též kompresní punčocha či bandáž končetiny.
- v nejzávažnějších případech CAT přichází iniciálně v úvahu léčba trombolytická (systémová trombolýza u vysoce rizikové PE či katetrem řízená trombolýza u rozsáhlé ileofemorální DVT), případně endovaskulární trombektomie. Měl by být pečlivě zvážen poměr riziko/benefit, zejména s přihlédnutím k celkovému stavu a prognóze pacienta. Trombolytická léčba je kontraindikována při postižení centrálního nervového systému a při významných rizikových faktorech krvácení.
- incidentální CAT, tj. PE či DVT oligosymptomatické či asymptomatické, náhodně diagnostikované (obvykle pomocí CT v rámci stagingu onkologického onem.) mají být rovněž léčeny antikoagulačně; u dobře spolupracujícího pacienta s nízkým rizikem komplikací lze zvolit ambulantní léčbu.

2) Následná antikoagulační terapie („základní“)

- lze podávat LMWH, apixaban, rivaroxaban či edoxaban (edoxaban je možné podávat až po úvodní minimálně pětidenní léčbě LMWH). Léčba by měla trvat minimálně 3, spíše však alespoň 6 měsíců.
- léčbu může provádět internista, angiolog, kardiolog, hematolog nebo onkolog – optimálně za vzájemné spolupráce, s posouzením účinnosti a tolerance léčby a s případným provedením kontrolních zobrazovacích vyšetření (např. kontrolní duplexní žilní sonografie u DVT či kontrolní echokardiografie po rozsáhlé PE).

3) Léčba extendovaná (po dobu časově neohraničenou)

- extenze antikoagulační terapie nad 6 měsíců je vhodná, trvá-li aktivita maligního onemocnění, či pokračuje-li protinádorová léčba (pokud nejsou kontraindikace antikoagulační léčby).
- lze zvolit LMWH (enoxaparin, nadroparin, bemiparin) či DOAC (apixaban, rivaroxaban či edoxaban), některá doporučení připouštějí i warfarin za předpokladu dobré spolupráce nemocného, častých kontrol a pečlivé časté monitorace INR. (Dabigatran v současnosti nemá studii průkazu účinku a bezpečnosti u onkologických nemocných.)
- léčbu může provádět internista, angiolog, kardiolog, hematolog nebo onkolog (případně praktický lékař).
- zvolíme-li extendovanou terapii, je nutno v pravidelných intervalech přehodnocovat poměr riziko/benefit, nejlépe opět konzultací mezi výše uvedenými odborníky.

Volba typu antikoagulační léčby

Pro užití LMWH platí zásady:

- Preference u luminálních nádorů (či lézí) GIT, případně u nádorů (či lézí) urogenitálního traktu a při vysokém riziku krvácení.
- Preference při progresi malignity.

- Preference při závažnější trombocytopenii (< 50×10^9/l).
- Vhodný při emetogenní terapii, nausee, zvracení, poruchách absorpce z GIT.
- Vhodný při riziku lékových interakcí protinádorové léčby s DOAC či warfarinem.
- Není vhodný při pokročilé renální insuficienci či kolísavé funkci ledvin. U renálního selhávání se upravují dávky LMWH podle hladiny anti-Xa. V případě renální insuficience spojené s trombózou dávku LMWH u pacientů s CrCl > 30 není třeba upravovat ; s CrCl = 15–30 se doporučuje upravit dávku a pozastavit léčbu, pokud je CrCl < 15.

Pro DOAC platí:
- Preference u malignit mimo GIT a urogenitální trakt, pro ambulantní léčbu je vhodný apixaban či rivaroxaban (lze je užít již při zahájení léčby – nevyžadují „předléčení" LMWH)
- Nevhodná v případě anamnézy krvácení z GIT, nepoužívat v případě vysokého rizika krvácení či závažné trombocytopenie.
- Nepoužívat při riziku lékových interakcí (na úrovni P-gp a CYP3A4).
- Nepoužívat při pokročilé renální insuficienci či při kolísavé funkci ledvin. (CrCl < 15 ml/min)
- Nepoužívat u závažnější hepatopatie s koagulopatií.
- Důležitá je compliance k pravidelnému užívání, zejména při dávkování 2× denně (večerní dávka častěji zapomínána – apixaban), nicméně apixaban má současně data o nejvyšší bezpečnosti.

Pro případné užití warfarinu platí:
- Lze zvážit, je-li onkologické onemocnění stabilní či v remisi.
- Volba v případě pokročilé renální insuficience a při extrémních odchylkách hmotnosti.
- Nepoužívat v případě projevů gastrointestinální toxicity protinádorové léčby, kachexie, jaterního selhávání.
- Zásadní význam má compliance pacienta a pravidelná monitorace účinnosti léčby.

Indikace filtru dolní duté žíly:
- Účelem zavedení kaválního filtru je zachytit uvolněné emboly, a chránit tak pacienta před život ohrožující PE.
- Absolutní indikací kaválního filtru je vysoké krvácivé riziko znemožňující podání antikoagulační léčby při akutní PE a/nebo akutní proximální DVT (tj. postihující popliteální, femorální či zejména pánevní žíly) nebo selhání antikoagulační léčby (tj. recidivující PE i přes adekvátní antikoagulační léčbu).
- Preferovány jsou filtry „dočasné"/odstranitelné (tj. s možností následné volby odstranění filtru do určitého časového limitu, eventuelně jej lze i ponechat).

Selhání antikoagulační léčby – recidiva CAT
- V situaci léčby LMWH intermediální dávkou zvyšujeme na terapeutickou.
- Při léčbě terapeutickou dávkou LMWH kontrolujeme intenzitu další léčby pomocí vyšetření hodnoty antiXa, ev. lze dávku LMWH zvýšit na 120–130 % terapeutické dávky (případně zkusit převod na DOAC).
- Při léčbě DOAC (ev. warfarinem) převádíme na LMWH.
- Inzerce kaválního filtru při život ohrožující „high risk" PE a trombóze ileofemorální nebo dokonce v přítomnosti trombu v dolní duté žíle.
- Složité situace recidivy CAT při antikoagulační léčbě je vhodné řešit v rámci multidisciplinárního týmu.

Speciální situace
- Větší pozornost by měla být věnována vybraným populacím, z nichž některé jsou ohroženy nedostatečnou bezpečností nebo účinností antikoagulace.
- U pacientů se zhoubným nádorem a trombózou viscerální/splanchnické žíly je doporučena léčba krátkodobou antikoagulací nebo sledování.
- U pacientů s CAT související s centrálním venózním katetrem (CVC), kteří dostávají antikoagulační léčbu, se upřednostňuje ponechat CVC před jeho odstraněním.
- U pacientů s CAT a trombocytopenií je doporučena plná antikoagulační léčba nad 50×10^9/l, pod 50×10^9/l je nutná redukce dávky.

- U renálního selhávání se upravují dávky LMWH podle hladiny anti-Xa. V případě renální insuficience spojené s trombózou dávku LMWH u pacientů s C krea > 30 není třeba upravovat ; s CrCl = 15–30 se doporučuje upravit dávku a pozastavit léčbu, pokud je CrCl < 15.
- U obezity se preferuje LMWH před DOACs, a to i ve vyšších dávkách.
- V těhotenství se doporučuje terapie LMWH.

Farmakologické vlastnosti a dávkování nízkomolekulárních heparinů, fondaparinuxu a přímých orálních antikoagulancií v tabulkách 6, 7 a 8.

Tabulka 6: Základní údaje o nízkomolekulárních heparinech a fondaparinuxu.

	Mechanismus působení	**Monitorace efektu**	**Poločas eliminace**	**Lékové interakce**	**Antidotum:**
Enoxaparin (Clexane)	Aktivace antitrombinu, inhibice f. Xa a částečně trombinu	**Indikace:** CrCl 30 ml/min hmotnost>100kg věk <15 let gravidita krvácení **Metoda:** aXa **Odběr:** 3–4 hod. po aplikaci	5–7 hod.	Farmakokinetické reakce: nejsou. Famakodynamické interakce: potenciace s jinými antitrombotiky	Protamin jen částečná inhibice.
Nadroparin (Fraxiparine)			3–4 hod.		
Bemiparin (Zibor)			5–6 hod.		
Fondaparinux (Arixtra)	Aktivace antitrombinu, inhibice f. Xa		17–21 hod.		

Tabulka 7: Dávkování nízkomolekulárních heparinů a fondaparinuxu v léčbě CAT

	Dávka pro 1. měsíc	**Následná léčba**
Clexane 100 mg (10000IU)/ml	2× denně 1000 IU(0,1ml)/10 kg hmotnosti pacienta*	Možno snížit na ¾ původní dávky
Clexane Forte 150 mg (15000IU)/ml	1× denně 1500 IU(0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta	1× denně 1500 IU(0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta
Fraxiparine 9500 IU/ml	2× denně 950 IU(0,1ml)/10 kg hmotnosti pacienta*	Možno snížit na ¾ původní dávky
Fraxiparine Forte 19000 IU/ml	1× denně 1900 IU(0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta	Možno snížit na ¾ původní dávky
Zibor	5000IU při hmotnosti < 50 kg 75000IU při hmotnosti 50-70 kg 10000IU při hmotnosti >70 kg	Možno snížit na ¾ původní dávky
Arixtra**	5 mg při hmotnosti < 50 kg 7,5 mg při hmotnosti 50–100 kg 10 mg při hmotnosti >100 kg	Nejsou údaje

- * Iniciálně vhodnější dávkování 2× denně
- ** T.č. nedostupná v ČR, resp. dostupná jen 2,5 mg.

Tabulka 8. Přehled přímých orálních antikoagulancií k léčbě CAT a jejich dávkování

	Mechanismus působení	**Poločas plazmatické eliminace (t1/2)**	**Monitorování efektu**	**Lékové a potravinové interakce**	**Ukončení efektu**
Apixaban (Eliquis)	xabany – přímé inhibitory fakt. Xa	11–14 hod	anti Xa assay	silné a středně silné inhibitory P-gp a CYP3A4 zvyšují expozici a silné induktory P-gp a CYP3A4 expozici snižují (zpravidla kontraindikovány)	andexanet alfa (v ČR doposud nedostupný), možno zkusit koncentrát koagul. faktorů (Prothromplex Total NF, Ocplex, Beriplex)
Edoxaban (Lixiana)		10–14 hod			
Rivaroxaban (Xarelto)		5–9 hod (ve stř. věku) 11–13 hod (u seniorů)			

	Dávkování v profylaxi TEN (jen po náhradách velkých kloubů)	**Dávkování v léčbě TEN**	**Prodloužená léčba v profylaxi recidivy při aktivním nádorovém onemocnění (> 6 měsíců od akutní příhody)**
Apixaban (Eliquis)	2,5 mg dvakrát denně (registr. jen v ortopedii)	10 mg jedenkrát denně po dobu prvních 7 dní, poté 5 mg dvakrát denně	2,5 mg dvakrát denně
Edoxaban (Lixiana)	není schválen v indikaci profylaxe VTE	60 mg jednou denně (následující den po ukončení léčby parentálním antikoagulanciem, podávaným po dobu nejméně 5 dnů) nebo 30 mg jednou denně: při středně závažném snížení funkce ledvin, tj. CrCl 15–50 ml/min), při hmotnosti≤ 60 kg, při komedikaci se silnými inhibitory P-gp (cyklosporin, erythromycin, ketokonazol)	60 mg jednou denně snížení dávky na 30 mg jednou denně: při středně závažném snížení funkce ledvin, tj CrCl 15–50 ml/min), při hmotnosti≤ 60 kg, při komedikaci se silnými inhibitory P-gp (cyklosporin, erythromycin, ketokonazol)
Rivaroxaban (Xarelto)	10 mg jedenkrát denně (registr. jen v ortopedii)	15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů a díle 20 mg jednou denně	10–20 mg jednou denně

Farmakologické interakce mezi antikoagulační a onkologickou terapií a rozhodovací schéma léčby CAT viz:

- **Musgrave KM, Power K, Laffan M, O'Donnell JS, Thachil J, Maraveyas A. Practical treatment guidance for cancer-associated thrombosis - Managing the challenging patient: A consensus statement. Crit Rev Oncol Hematol. 2022 Mar;171:103599**
- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35065219/

*Autorský kolektiv: Česká kooperativní skupina pro prevenci, léčbu a diagnostiku CAT
P. Tesařová, D. Karetová, J. Hirmerová, R. Malý, S. Vokurka, T. Kvasnička, P. Kessler, P. Dulíček, J. Gumulec, V. Maňásek, J. Cvek, J. Prausová, B. Melichar, J. Kopecký, J. Kleinová, P. Aulický, P. Aujezdský, J. Blatný, M. Penka

Literatura:

1. *Xu, X., Chlebowski, R. T., Shi, J., Barac, A., & Haque, R. (2019). Aromatase inhibitor and tamoxifen use and the risk of venous thromboembolism in breast cancer survivors. Breast Cancer Research and Treatment, 174(3), 785-794.*
2. *Guo, Z., Huang, Y., Gong, L., Gan, S., Chan, F. L., Gu, C., ... & Wang, S. (2018). Association of androgen deprivation therapy with thromboembolic events in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 21(4), 451-460.*
3. *Li, L. J., Chen, D. F., Wu, G. F., Guan, W. J., Zhu, Z., Liu, Y. Q., ... & Zhong, N. S. (2018). Incidence and risk of thromboembolism associated with bevacizumab in patients with non-small cell lung carcinoma. Journal of Thoracic Disease, 10(8), 5010.*
4. *Khorana, A. A., Dalal, M., Lin, J., & Connolly, G. C. (2013). Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. Cancer, 119(3), 648-655.)*
5. *Zhu, V. W., Zhao, J. J., Gao, Y., Syn, N. L., Zhang, S. S., Ou, S. H. I., ... & Nagasaka, M. (2021). Thromboembolism in ALK+ and ROS1+ NSCLC patients: A systematic review and meta-analysis. Lung Cancer, 157, 147-155.*
6. *Ratib, S., Walker, A. J., Card, T. R., & Grainge, M. J. (2016). Risk of venous thromboembolism in hospitalised cancer patients in England—a cohort study. Journal of hematology & oncology, 9(1), 1-9.*
7. *Masoud, V., & Pagès, G. (2017). Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. World journal of clinical oncology, 8(2), 120.)*
8. *Guo, Z., Huang, Y., Gong, L., Gan, S., Chan, F. L., Gu, C., ... & Wang, S. (2018). Association of androgen deprivation therapy with thromboembolic events in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 21(4), 451-460.*
9. *Semrad, T. J., O'Donnell, R., Wun, T., Chew, H., Harvey, D., Zhou, H., & White, R. H. (2007). Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. Journal of neurosurgery, 106(4), 601-608.*
10. *Porfidia, A., Giordano, M., Sturiale, C. L., D'Arrigo, S., Donadini, M. P., Olivi, A., ... & Pola, R. (2020). Risk of intracranial bleeding in patients with primary brain cancer receiving therapeutic anticoagulation for venous thromboembolism: A meta-analysis. Brain and Behavior, 10(6), e01638.*
11. *Peterson EA, Lee AYY. Update from the clinic: what's new in the diagnosis of cancer-associated thrombosis? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019 Dec 6;2019(1):167-174.*
12. *Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2020 Feb 10;38(5):496-520.*
13. *Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. Blood Adv. 2021;5(4):927-974. (2021).*
14. *Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2021;160(6):e545-e608.*
15. *Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. Lancet Oncol. 2022;23(7):e334-e347.*

37. PREDIKTIVNÍ VYŠETŘENÍ SOLIDNÍCH NÁDORŮ

Hormonální léčba karcinomu prsu

Nepodkročitelné minimum:

- 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 v době stanovení diagnózy (tedy z malých vzorků i z resekátů) automaticky v RL u definovaných morfologických subtypů (adenokarcinom, NSCLC spíše adenokarcinom, NSCLC NOS) v momentě stanovení dg.
- EGFR v ostatních histologických typech je testováno na vyžádání onkologem.
- Liquid biopsy (tekutá biopsie, detekce mutací EGFR v ctDNA jako prediktoru TKI u ca plic) - vyšetření z krve indikováno u NSCLC ve dvou základních situacích:
  1) v případě nemožnosti vyšetření z 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: 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 jiných histologických typech je testování možné na vyžádání onkologem.

- **ROS1**

Standardní IHC v RL u definovaných morfologických subtypů (adenokarcinom a spol.) v momentě stanovení dg. 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 jiných histologických typech 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 (nebo s karcinomem rekta v neoadjuvanci) 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 indikovat všechna uvedená vyšetření ze vzorku kolorektálního karcinomu vždy současně.

Lze použít tzv. liquid biopsy (tekutá biopsie, detekce mutací KRAS, NRAS a BRAF v ctDNA) za obdobných podmínek, jako v případě EGFR u plic – tj. při nemožnosti testování ze tkáně nebo u progrese nádoru s podezřením na změnu mutačního stavu s možným terapeutickým dopadem.

Biologická léčba maligního melanomu BRAF inhibitory – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří

Nepodkročitelné minimum:
- vyšetření mutace BRAF V600 se provádí na vyžádání onkologem v referenční laboratoři.

Lze použít tzv. liquid biopsy (tekutá biopsie, detekce mutací BRAF v ctDNA) za obdobných podmínek, jako v případě EGFR u plic – tj. při nemožnosti testování ze tkáně nebo u progrese nádoru s podezřením na změnu mutačního stavu s možným terapeutickým dopadem.

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 certifikovaným kitem. IHC výsledek 3+ musí být vždy konfirmován in situ hybridizační metodou (ISH – tj. FISH, CISH nebo SISH). Případy 2+ se ISH zatím nevyšetřují a pro indikaci léčby jsou proto brány jako negativní.

Cílená léčba anti-HER-2 (trastuzumab) u jiných solidních nádorů než je karcinom prsu nebo žaludku – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

- vyšetření HER-2/neu se provádí na vyžádání onkologem pouze v referenční laboratoři certifikovaným kitem. IHC výsledek 3+ je považován za pozitivní; IHC výsledek 2+ musí být vždy konfirmován in situ hybridizační metodou (ISH – tj. FISH, CISH nebo SISH).

Cílená léčba anti-PDL-1 napříč diagnózami – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Testování PD-L1 NSCLC
Automaticky v RL u všech typů NSCLC imunohistochemický průkaz exprese PD-L1 v době diagnózy (tedy z malých vzorků i z resekátů).

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/51 s použitím skórovacích systémů (TPS, CPS nebo IC) a aktuálně platných hodnot pozitivity 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.

Cílená léčba nádorů prsu, u kterých je prokázána mutace v genu PI3K (alpelisib) – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

- samostatné vyšetření PI3K mutací aktuálně není hrazeno z prostředků zdravotního pojištění. Vyšetření se provádí pouze jako součást komplexního molekulárního testování výhradně na vyžádání onkologem KOC (indikace multidisciplinárním týmem) pouze v referenční laboratoři.

Obecné poznámky:

Prediktivní vyšetření nádorů jsou v současné době realizována na základě dohody mezi ČOS, SČP a VZP. Jedná se o oblast velmi dynamickou a algoritmy testování i spektrum vyšetřovaných markerů se průběžně mění dle dostupnosti léčby. Vyšetření jsou prováděna v některé z RL majících oprávnění příslušné vyšetření provádět, a to validovanou a externím hodnocením kvality periodicky ověřenou metodou. Pro stanovení prediktivních markerů se využívají imunohistochemické metody a metody molekulární biologie – masivně paralelní sekvenování (NGS), metody reverzní hybridizace na stripech, PCR v různých modifikacích, in situ hybridizace (FISH, CISH a SISH), Sangerovo sekvenování a další. Volba metody je na každé laboratoři a může se mezi laboratořemi lišit.

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

*Seznam referenčních laboratoří a markerů/výkonů, které tyto laboratoře mají nasmlouvány, je dostupný na stránkách plátců zdravotní péče.

38. RADIOLOGICKÉ ONKO-INTERVENČNÍ METODY

Intervenční radiologie (IR) je rychle se rozvíjející obor medicíny. Zahrnuje široké spektrum minimálně invazivních zákroků přesně naváděných zobrazovací metodou, jako je skiaskopie, ultrazvuk, počítačová tomografie (CT), magnetická rezonance (MR), případně pokročilejší technologie (hybridní metody, fúze, stereotaxe, robotické zákroky,…). Jedná se o samostatný nástavbový obor vycházející z oboru diagnostická radiologie. Díky perkutánnímu přístupu, minimálním rozměrům instrumentária, rychlosti, efektivitě a malé bolestivosti mají IR zákroky méně komplikací, kratší rekonvalescenci a pro pacienty představují výrazný pokrok a benefit. Mnohé z procedur lze provádět ambulantně a znamenají tak i nemalý ekonomický přínos.

Intervenční radiologické metody se dělí na vaskulární a nevaskulární, soubor intervencí zaměřených na onkologické pacienty označujeme jako intervenční onkologie. Vaskulární intervence jsou léčebné miniinvazivní postupy, které se provádějí cestou cévního systému. Nevaskulární výkony se provádějí mimo cévní systém. Onkologické intervence jsou nejrychleji rozvíjející se oblastí intervenční radiologie a zahrnují metody kurativní i paliativní.

Intervenční pracoviště musí mít adekvátně zajištěno i řešení případných komplikací prováděných zákroků.

Protože problematika intervenční onkologie je komplexní, s přesahem do diagnostické radiologie, onkologické chirurgie, radioterapie a klinické onkologie, u náročnějších případů by měl postup vždy podléhat rozhodnutí mezioborové indikační komise v dané instituci.[1]

Vaskulární intervence u onkologických pacientů

Embolizace
Intervenční radiolog zavede katetr do cílové tepny a tu vyplní pěnou, embolizačními spirálkami nebo embolizačními částicemi a tím danou tepnu uzavře a vyřadí z oběhu. Prostá embolizace se provádí jako prevence profuzního krvácení před operací, ošetření krvácení, zkratů či tepenných aneuryzmat, embolizace portální žíly před rozsáhlými resekcemi jater, embolizace při hyperplazii prostaty, děložních myomů apod. Je třeba mít na paměti, že ischemizace nádoru sníží jeho radiosenzitivitu a je-li tedy embolizace součástí kombinovaného postupu, pak by měla předcházet operaci nebo ablaci (viz níže), ale následovat po radioterapii. V indikovaných případech radiolog zavádí katetr co 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 biopsii 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.

High-intensitu focused ultrasound, HIFU
Cílené ultrazvukové pulzy o vysoké energii, které vedou k destrukci cílové tkáně, se aplikují speciální sondou, zpravidla pod ultrazvukovou nebo MR navigací. Požívají se k cílené ablaci metastáz, nádorů pankreatu, uteru, prostaty či v plastické medicíně.

Intervence na skeletu
Metastázy do skeletu jsou u onkologických pacientů běžné. Tam, kde jsou doprovázeny bolestí, je obvykle první metodou volby radioterapie nebo stereotaktické ozáření. Pokud však hrozí další rozšíření osteolýzy a následné mechanické nebo neurologické komplikace, případně už k nim došlo (tzv. skeletal-related events, SRE), tam je nutné skelet stabilizovat. Na IR se tak může dít perkutánním zavedením jehly do postiženého místa a injektáží polymetylmetakrylátu (tzv. cement), který prostoupí okolí osteolýzy, ztvrdne a segment stabilizuje. Vytvrzený cement je tvrdý, ale křehký, proto je vhodný do osového skeletu, jako jsou obratle nebo pánev, nevhodný je na ošetření lézí dlouhých kostí. Obecně se zákrok jmenuje cementoplastika (při ošetření obratlů vertebroplastika, křížové kosti sakroplastika, v pánvi cementoplastika pánve). Nově se zavádí 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.*

39. 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 onkochirurgického 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

40. 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 tomografií.

Registrované očkovací látky

V České republice jsou aktuálně pro sezónu 2022/2023 registrovány následující inaktivované tetravalentní očkovací látky proti chřipce: Influvac Tetra® a Vaxigrip Tetra® a od roku 2022 je registrovaná i živá atenuovaná nasálně podávaná vakcína – Fluenz Tetra®. Její podání se v současné době onkologickým pacientům nedoporučuje, protože o její bezpečnosti je málo údajů a existují bezpečné alternativy neživými vakcínami. Antigenní složení chřipkových vakcín je každoročně upravováno podle doporučení Světové zdravotnické organizace. Podávají se v jedné dávce jednou ročně.

Časování vakcinace u pacientů léčených chemoterapií a radioterapií

Optimálně by měla být vakcína proti chřipce podána minimálně 2 týdny před zahájením chemoterapie nebo radioterapie, aby se maximalizovala pravděpodobnost vytvoření aktivní protektivní imunity. V případě potřeby, zejména během chřipkové epidemie, lze vakcínu bezpečně a s relativně dobrou účinností podat i mezi cykly chemoterapie.

Vakcinace proti onemocnění COVID-19

Dle aktuálního doporučení České vakcinologické společnosti je očkování proti COVID-19 doporučeno všem imunokompromitovaným osobám, včetně osob s onkologickými onemocněními a osob s imunosupresivní terapií. Tyto osoby mají zvýšené riziko komplikovaného průběhu nemoci covid-19 včetně zvýšeného rizika úmrtí a i když u nich může být účinnost vakcinace snížená, její předpokládaný prospěch převyšuje její možná rizika. Právě vzhledem k riziku selhání primovakcinace, je doporučována vakcinace dodatečnou dávku.

Očkovací látky

K lednu 2023 jsou v ČR registrováne tyto vakcíny:

- Comirnaty® (Pfizer/BioNTech) – mRNA obalená lipidovými nanočásticemi
- Spikevax® (Moderna) - mRNA obalená lipidovými nanočásticemi
- Vaxzevria® (AstraZeneca) - vektorová (adenovirus ChAdOx1)
- Jconden® (Johnson & Johnson) - vektorová (adenovirus Ad26)
- Nuvaxovid® (Novavax) - proteinová, adjuvovaná
- Comirnaty Original/Omicron BA.1® (Pfizer/BioNTech)
- Comirnaty Original/Omicron BA.4-5® (Pfizer/BioNTech)
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1® (Moderna)

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 res-

tituci 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. Perego, G. et al. Safety and efficacy of spray intranasal live attenuated influenza vaccine: Systematic review and meta-analysis. Vaccines vol. 9 (2021).

13. Ariza-Heredia, E. J. & Chemaly, R. F. Practical review of immunizations in adult patients with cancer. Human Vaccines and Immunotherapeutics 11, 2606–2614 (2015).

14. COVID-19 Vaccines & Patients with Cancer | ASCO. https://www.asco.org/covid-resources/vaccines-patients-cancer.

15. ESMO STATEMENTS ON VACCINATION AGAINST COVID-19 IN PEOPLE WITH CANCER. https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination.

41. SCREENINGOVÝ PROGRAM V ČR

Cílem screeningových programů je zvýšení časnosti 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.

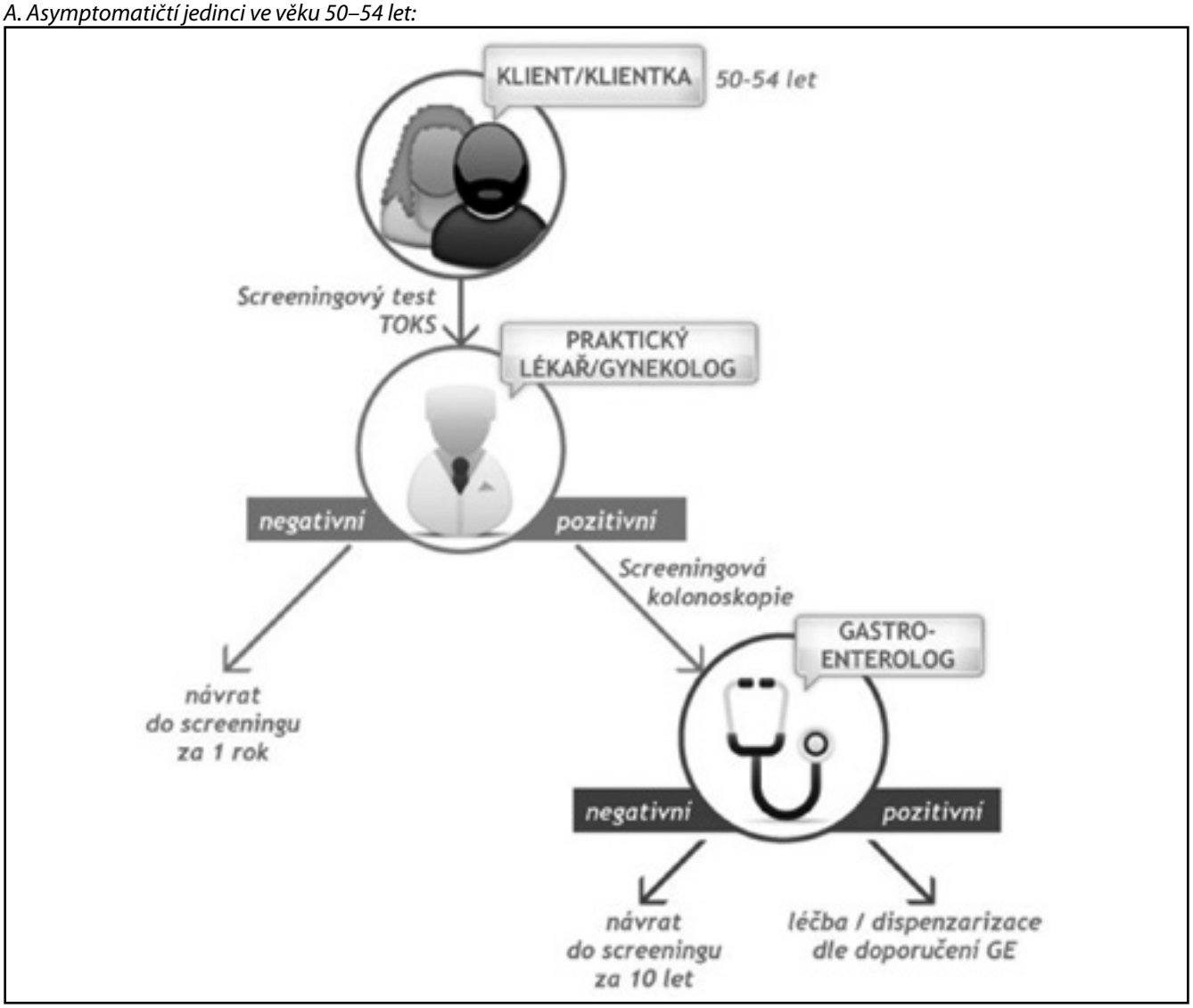
Mamární screening: jedná se o organizované, kontinuální a vyhodnocované úsilí o časný záchyt zhoubných nádorů prsu u populace žen, které nepociťují žádné přímé známky přítomnosti karcinomu prsu.
– screening je prováděn z důvodů radiační ochrany a zabezpečení optimální kvality pouze ve screningových centrech,
– 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.

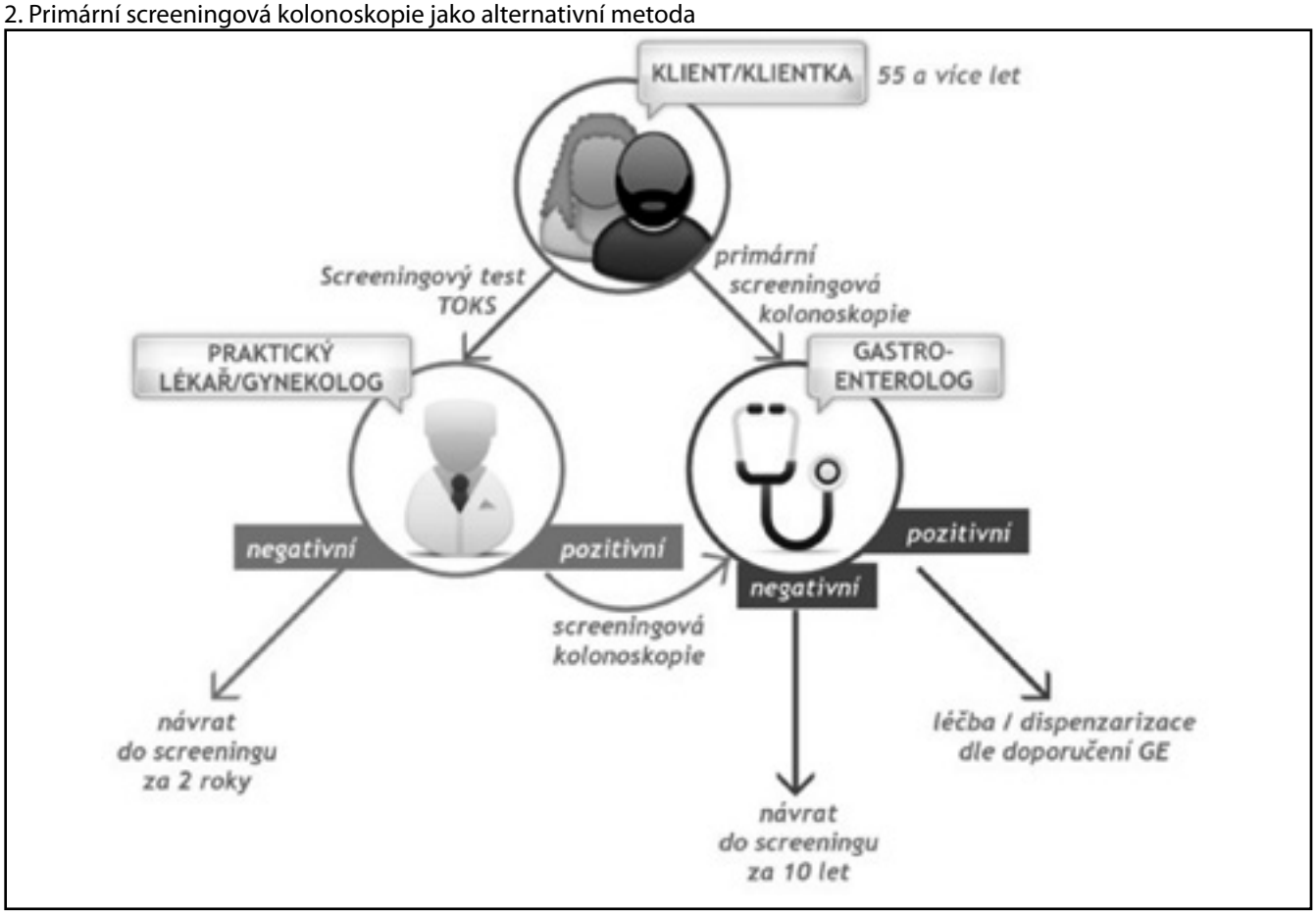
A. Asymptomatičtí jedinci ve věku 50–54 let:



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 1× za rok.

Ženy ve věku 25–60 let, které 2 roky nebyly v rámci gynekologické prevence vyšetřeny, obdrží od zdravotní pojišťovny, u které jsou ze zákona pojištěny, oznámení s doporučením gynekologického vyšetření. Nedostaví-li se, bude jim 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

42. STUPNĚ DOPORUČENÍ LÉČEBNÝCH POSTUPŮ

Stupně doporučení léčebných postupů

Doporučení uvedená v Modré knize vychází z medicíny založené na důkazech. Postupně se budeme snažit k jednotlivým doporučením 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.

43. KINÁZOVÉ INHIBITORY A JEJICH NEJBĚŽNĚJŠÍ FARMAKOKINETICKÉ INTERAKCE

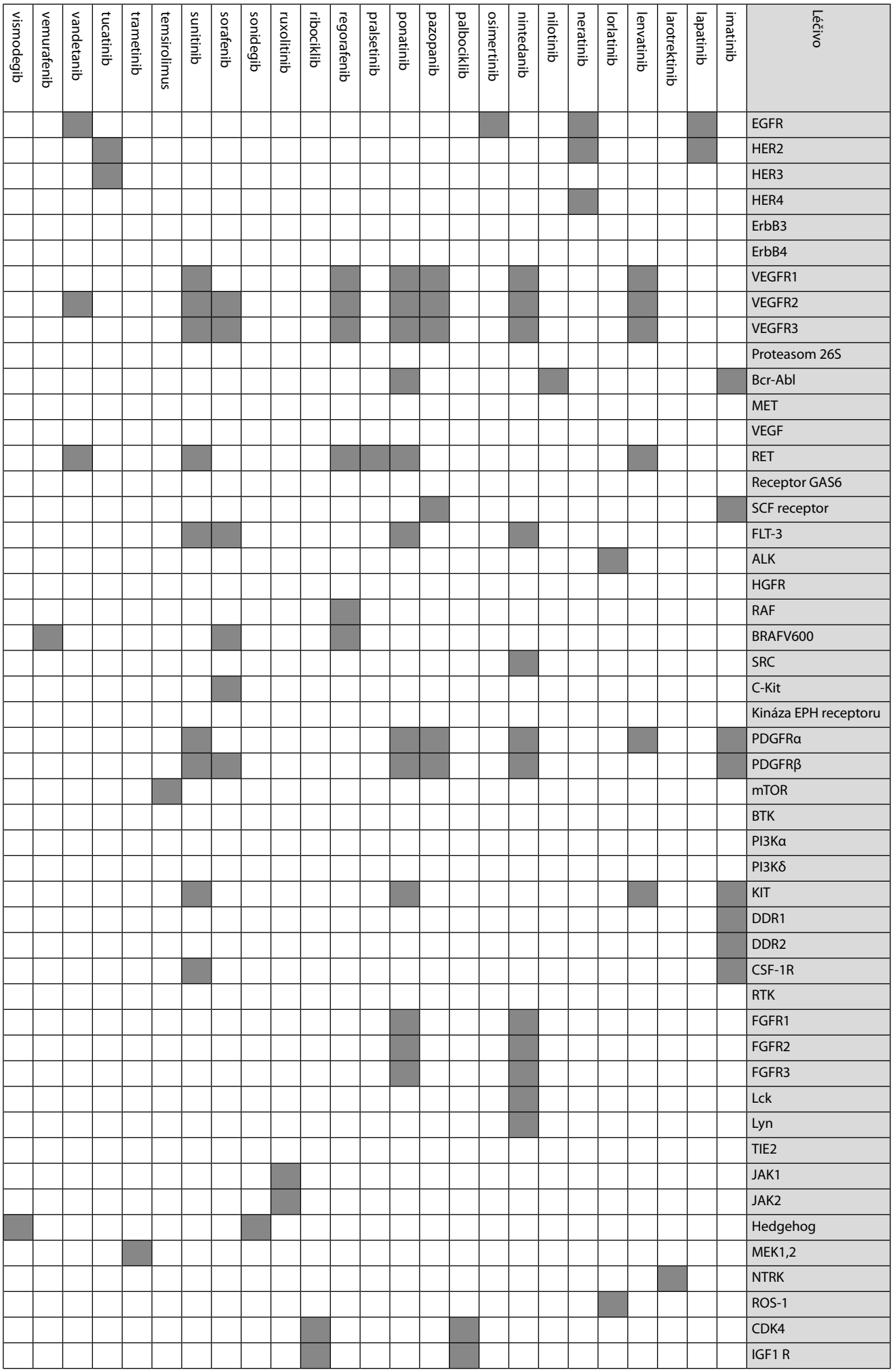
Inhibicí kinázy, která je součástí signální dráhy v buňce, se ovlivní transkripce nebo translace genů a tím se může zastavit buněčný růst, proliferace nebo metabolismus buňky. Účinnost kinázových inhibitorů je ovlivněna několika faktory. Signální dráhy v buňkách jsou velmi komplexní a vyřazení jednoho proteinu může vést k využívání alternativní signální dráhy. Některé molekuly ovšem inhibicí hned několika proteinů působí na více místech a omezují využívání alternativních drah. Cílový protein také může být mutován takovým způsobem, že na něj molekula léčiva nepůsobí. K takovému vzniku rezistence může dojít i v průběhu léčby anebo při relapsu.

Molekulárně genetické vyšetření nádorové tkáně může poskytnout informaci o tom, jaké signální dráhy nádorová buňka využívá, jsou-li v kinázách přítomny konkrétní mutace a jaká léčba by tak mohla být účinná. V celé řadě případů je toto vyšetření podmínkou úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění (toto je uvedeno v předchozích kapitolách u jednotlivých diagnóz). V případě vzácných nádorů nebo nádorů neznámého origa může molekulárně genetické vyšetření pomoci indikovat účinnou léčbu.

Přehled v Česku registrovaných inhibitorů kinázových receptorů a jejich cílových struktur uvádí následující tabulka.

Tabulka 1. Kinázové inhibitory [1, 2]

Léčivo	EGFR	HER2	HER3	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
abemaciklib																																																■	
afatinib	■	■			■	■																																											
alectinib														■				■																																
alpelisib																													■																				
avapritinib																									■						■																		
axitinib							■	■	■																																									
binimetinib																																													■					
bortezomib										■																																							
bosutinib											■																																						
brigatinib																		■																														■		■
cabozantininb												■	■	■	■	■	■																																
carfilzomib										■																																							
ceritinib																		■																														■		■
cobimetinib																																													■				
crizotinib																		■	■																															
dabrafenib																				■	■																												
dasatinib											■											■	■	■		■																								
encorafenib																																																	
erlotinib	■																																																
everolimus																											■																						
gefitinib	■																																															
ibrutinib																												■																				
idelalisib																														■																		


vismodegib
vemurafenib
vandetanib
tucatinib
trametinib
temsirolimus
sunitinib
sorafenib
sonidegib
ruxolitinib
ribociklib
regorafenib
pralsetinib
ponatinib
pazopanib
palbociklib
osimertinib
nintedanib
nilotinib
neratinib
lorlatinib
lenvatinib
larotrektinib
lapatinib
imatinib
Léčivo
EGFR
HER2
HER3
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

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 tabulce 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									
avapritinib									
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									
pralsetinib									
regorafenib									
ribociklib									
ruxolitinib									
sonidegib									
sorafenib									
sunitinib									
temsirolimus									
trametinib									
tucatinib									
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	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4,5,7
amiodaron	klopidogrel	gemfibrozil	amiodaron	cimetidin	bupropion	cimetidin	indinavir
efavirenz	thiotepa	montelukast	efavirenz	esomeprazol	dacomitinib	esomeprazol	nelfinavir
fluorochinolony	tiklopidin		flukonazol	felbamát	fluoxetin	felbamát	ritonavir
fluvoxamin	vorikonazol		isoniazid	fluoxetin	chinidin	fluoxetin	klaritromycin
tiklopidin			metronidazol	fluvoxamin	paroxetin	fluvoxamin	itrakonazol
			paroxetin	isoniazid	tipranavir	isoniazid	ketokonazol
			sulfametoxazol	ketokonazol		ketokonazol	nefazodon
			vorikonazol	lansoprazol		lansoprazol	erytromycin
			konopí	omeprazol		omeprazol	grapefruitová šťáva
				p.o. kontraceptiva (estrogeny)		p.o. kontraceptiva (estrogeny)	verapamil
				pantoprazol		pantoprazol	diltiazem
				tiklopidin		tiklopidin	amiodaron
				vorikonazol		vorikonazol	azitromycin
				konopí		konopí	fluvoxamin
						terbinafin	vorikonazol
							konopí

Vliv 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*		
avapritinib							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									
pralsetinib			*	*			*	*	*
regorafenib									
ribociklib									
ruxolitinib									
sonidegib									
sorafenib									
sunitinib									
temsirolimus									
trametinib									
tucatinib									
vandetanib									
vemurafenib									
vismodegib									

** kontroverzní dostupná data, nejasná klinická interpretace o možném účinku na substráty, předběžná opatrnost u léčiv s úzkým ter. rozmezím a dominantní cestou metabolizace uvedeným enzymem*

*** in vitro prokázána přímá inhibice (projeví se okamžitě) a současně schopnost indukce, která se může projevit při dlouhodobé léčbě; kontroverzní závěry in vitro studií*

Vztah expozice a účinku, terapeutické referenční rozmezí

U většiny zmíněných léčiv je dobře znám vztah mezi účinkem, potažmo toxicitou a plazmatickou koncentrací. Jako měřítka efektu se používá nejčastěji TTF, OS a PFS.

Měřítkem expozice je pak plocha pod koncentrační křivkou (AUC), která je často extrapolovaná z údolní koncentrace léčiva (tj. minimální koncentrace před podáním opakované dávky léčiva). Častěji se proto přistupuje právě k monitoringu této hladiny (tzv. trough level, Ctrough).

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.[6]

Literatura:

1. UpToDate: UpToDate, Waltham, MA.; 2022.

2. InfoPharm. AISLP; 2022.

3. Anzenbacher P, Anzenbacherová E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. Cell Mol Life Sci. May 2001;58(5-6):737-47.

4. Flockhart D. CYTOCHROME P450 DRUG-INTERACTION TABLE; 2008.

5. Nelson DR. Human P450 table; 2003.

6. Lankheet NA, Kloth JS, Gadellaa-van Hooijdonk CG et al. Pharmacokinetically guided sunitinib dosing: a feasibility study in patients with advanced solid tumours. Br J Cancer. 2014; 110; 2441-2449.

44. PÉČE O ZDRAVÉ NOSITELE MUTACÍ SPOJENÝCH SE ZVÝŠENÝM RIZIKEM NÁDORŮ

Většina malignit není dědičného původu a jejich příčina je multifaktoriální. Nicméně je odhadováno, že část malignit je geneticky podmíněná; jedná se především o nádory prsu a ovarií, nádory tlustého střeva, v menší míře i o jiné malignity. Předpokládá se, že 5–10 % nádorů prsu je asociováno s dědičnou nádorovou predispozicí. U nádorů ovarií je to asi 20 %. Je popsáno více jak 200 syndromů a není možné veškeré syndromy a doporučení péče o tyto probandy zahrnout do doporučení. Výskyt nádorů geneticky podmíněných narůstá a není možné veškeré syndromy a doporučení péče o tyto probandky zahrnout do doporučení. Proto jsme vybrali nejčastěji se vyskytující syndromy a onemocnění a část těch, u kterých je jasně dané, jak tyto probandy sledovat. U těch méně častých si dovolíme odkázat na knihu publikovanou v roce 2022 – Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi (Foretová, Macháčková, Gaillyová a kol.), popř. na doporučení NCCN (www.nccn.org) a ESMO (www.esmo.org).

Hereditární syndrom nádorů prsu a ovarií je definován na základě výskytu vícečetných malignit – nádorů prsu a ovarií v rodině a molekulárně je definován identifikací germinální patogenní mutace v určitých genech – viz tabulka č. 1.

Gen	Karcinom prsu	Tubo-ovariální karcinom	Karcinom pankreatu	Karcinom kolorektální	Jiné nádory
ATM	Ano, 25–30 %	Ano, ≤ 5 %	Ano, < 5 %	ne	Ca prostaty, 30 %
BARD1	Ano, 20 %	Ne	Ne	Ne	Ne
BRCA1	Ano, > 60 %	Ano, 40–60 %	Ano, < 5 %	Ne	
BRCA2	Ano, > 60 %	Ano, 15–30 %	Ano, < 5 %	Ne	Ca prostaty, 33 %
BRIP1	Ne	Ano, 5–10 %	Ne	Ne	Ne
CDH1	Ano (ILC) 40 %	Ne	Ne	Ne	Difuzní ca žaludku 35–45 %
CHEK2	Ano, 25–30 %	ne	Ne	Ano,15	Ne
PALB2	Ano, 40–60 %	Ano, 3–5 %	Ano, 2–3 %	Ne	Ne
PTEN	Ano, 40 %	Ne	Ne	Ano, 10 %	Štítnice 20 %, ca endometria 20 %
RAD51C	Ano, 20 %	Ano, 10 %	Ne	Ne	Ne
RAD51D	Ano, 10 %	Ano, 10 %	Ne	Ne	Ne
STK11	Ano, 40 %	Ne	Ano, 10–30 %	Ano, 30 %	Ca žaludku 30 %, Sertoli-Leydig 10–20 %
TP53	Ano, 40 %	Ne	nejspíše	nejspíše	Sarkomy, nádory CNS, leukémie, adrenokortikální nádory

Péče o nositele patogenních mutací spojených s vysokým rizikem vzniku nádoru je založena na redukci tohoto rizika pomocí preventivních operačních výkonů. Další možností je pravidelný screening této rizikové populace, jehož cílem je diagnostikovat malignitu co nejdříve, tzn. v časném klinickém stádiu, kdy je šance na vyléčení nejvyšší.

Následná doporučení se týkají nejčastěji se vyskytujících patogenních mutací a s nimi spojených malignit.

Syndrom dědičné formy nádorů prsu a ovarií (HBOC) – screening a riziko redukující operace

Indikace pro testování:

SPORADICKÉ FORMY:

- Karcinom ovaria/tuby/primární peritoneální karcinom v jakémkoliv věku.
- Triple negativní/medulární karcinom prsu v jakémkoliv věku.
- Unilaterální karcinom prsu do 45 let (do 50 let, pokud není známa rodinná anamnéza)

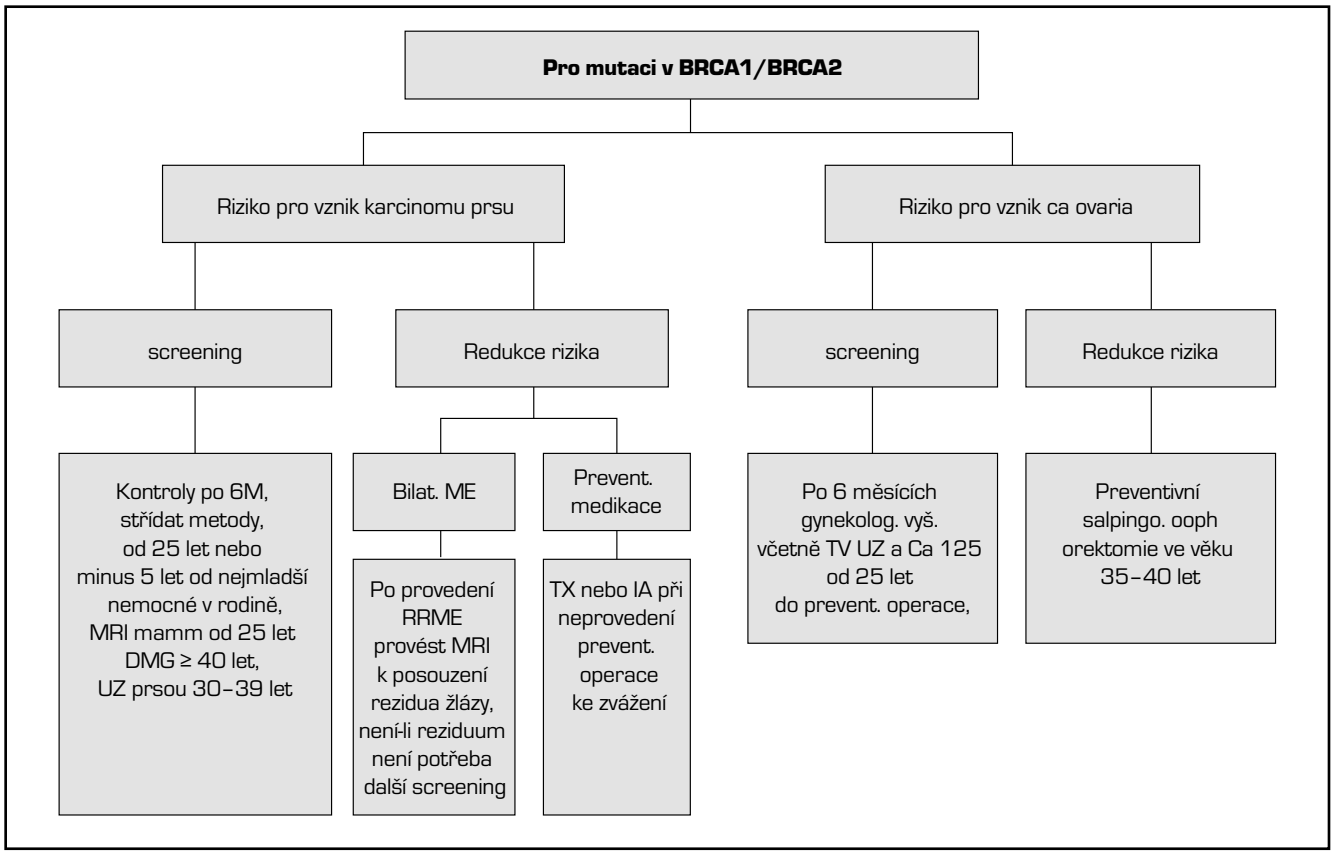
- Dva samostatné primární karcinomy prsu, první do 50 let nebo oba do 60 let (bilaterální nebo ipsilaterální synchronní nebo metachronní).
- Duplicita karcinomu prsu a pankreatu v jakémkoliv věku.
- Karcinom prsu u muže v jakémkoliv věku.

FAMILIÁRNÍ FORMY: (karcinom ovaria, tuby nebo primární peritoneální karcinom v RA je vždy indikací k testování)
- 3 příbuzní – alespoň 3 příbuzní s karcinomem prsu v jakémkoliv věku.
- 2 příbuzní – 2 příbuzné s karcinomem prsu, alespoň jedna dg. ve věku pod 50 let nebo obě do 60 let.
- Probandka s karcinomem prsu v jakémkoliv věku a přímý příbuzný s:
  - Karcinomem ovaria
  - TNBC/medulárním karcinom prsu
- Karcinom prsu u muže
- Karcinom pankreatu
- High-grade (Gleason skóre ≥ 7)nebo primárně metastatický karcinom prostaty
- Probandka s lobulárním karcinomem prsu a s osobní anamnézou nebo rodinnou anamnézou difuzního karcinomu žaludku

INDIKACE K TESTOVÁNÍ PRO NÁDORY PROSTATY:
- ≥ 2 případy karcinomu prsu u blízkých příbuzných, alespoň u jednoho ve věku ≤55 let
- ≥ 3 případy karcinomu prsu u blízkých příbuzných v jakémkoliv věku
- Karcinom prostaty (Gleason skóre ≥7 nebo primárně metastatický karcinom) a ≥1 případ karcinomu prostaty, prsu, ovaria nebo pankreatu u blízkých příbuzných

INDIKACE K TESTOVÁNÍ KARCINOMU PANKREATU:
Exokrinní karcinom pankreatu v jakémkoliv věku, pro účely perzonalizované léčby i pro včasnou diagnostiku dědičného syndromu v rodině.
Pokud pacient nežije, testování u příbuzného prvního stupně.

Screening a riziko redukující operace HBOC – schéma: vychází z doporučení v ČR a ESMO guidelines



Pro ostatní mutace: vychází z doručení v ČR a ESMO + NCNN

mutace	Riziko karcinomu prsu	Riziko karcinomu ovaria	Riziko karcinomu pankreatu a jiných
ATM	DMG 1× ročně od 40 let, event MRI Nejsou data pro RRM (dle RA)	Nejsou stanovená doporučení, nejsou data pro RRSO – dle RA	Karcinom pankreatu – sledování dle výskytu nádorů v RA*
BARD1	DMG 1x ročně od 40 let, popř. MRI, nejsou data pro RRM	Není zvýšené riziko	Nejsou data
BRIP1	UZ prsou ročně, od 40, od 45 l. MG/UZ ročně	RRSO ve věku 45–50 let	Nejsou data
CDH1	DMG a MRI od 30 let 1× ročně, lze diskutovat RRM	Není zvýšené riziko	Hereditární difuzní karcinom žaludku – 1× ročně GFS <20 let nebo profylaktická gastrektomie ve 20–30 letech
CHEK2	DMG od 40 let, MRI od 30–35 let, 1× ročně vyšetření	Není zvýšené riziko	CRC – sledování od 45 let – kolonoskopie po 3–5 letech
PALB2	MRI střídat s DMG od 25 let 1× za 6 M Lze diskutovat RRM	Pravidelné gynekolog. Vyšetření včetně TV UZ, lze zvažovat RRSO ve věku >45 let	Karcinom pankreatu – sledování dle výskytu nádorů v RA - *
PTEN	Střídat DMG a MRI od 30 let 1× ročně	Není vyšší riziko	Nádory CRC, endometria, renální
RAD51C	DMG střídat s MRI 1× ročně od 40 let	Pravidelné gynekolog. vyšetření včetně TV UZ, lze zvažovat RRSO ve věku 45–50 let	Nejsou data
RAD51D	DMG střídat s MRI 1× ročně od 40 let	Pravidelné gynekolog. vyšetření včetně TV UZ, lze zvažovat RRSO ve věku 45–50 let	Nejsou data
STK11	DMG střídat s MRI 1× ročně od 30 let, lze diskutovat RRM	Není zvýšené riziko	Ca pankreatu – screening*, non-epiteliální ovariální ca – viz sledování Peutz-Jeghers sy

** sledování u probandů s výskytem nádorů pankreatu v rodině – zahájení sledování od 50 let nebo minus 10 let od nejmladšího nemocného s tumorem pankreatu v rodině, každoroční vyšetření – EUS pankreatu a /nebo MRI – lze střídat EUS a MRI. Sledování u těch probandů, kdy lze provést operační výkon v případě nálezu patologie.*

Peutz-Jehgersův syndrom – mutace v genu STK11

Je spojen s výskytem gastrointestinálních polypů, mukokutánních pigmentací a predispozicí k nádorovým onemocněním GIT i extraintestinálním malignitám.

Sledování se u mužů doporučuje od 18 let s frekvencí 1× za 2–3 roky nebo podle přítomnosti symptomů. U mladších nemocných od 8 let nebo jakmile se objeví symptomy. Od 30 let se doporučuje MR nebo MR-cholangiopankreatografie nebo EUS pankreatu s frekvencí 1× za 1–2 roky.

U žen od 8 let každoroční vyšetření k detekci event. předčasné puberty, od 18–20 let každoročně gynekologické vyšetření včetně TVUZ, cervikální cytologie a Ca 125, ostatní viz tabulka.

Liův - Fraumeniho syndrom – mutace v genu TP 53

Vzácná autozomálně dominantně dědičná predispozice spojená s výskytem mnohočetných malignit již od dětského věku. K nejčastěji se vyskytujícím nádorům patří sarkomy z měkkých tkání, mozkové nádory, karcinomy nadledvin, osteosarkomy, leukémie, plicní bronchoalveolární nádory, karcinom prsu.

Doporučený screening u dospělých pacientů:
- fyzikální vyšetření po 6 měsících,
- 1× ročně MRI mozku,
- 1× ročně celotělová MRI,
- 1× ročně UZ pánve a břicha,
- od 25 let 1× za 2–5 let GFS a kolonoskopie,
- od 18 let 1× ročně kožní vyšetření,
- od 18 let samovyšetření prsů,
- od 20 let fyzikální vyšetření prsů,
- od 20 let 1× ročně MRI prsů,
- k diskuzi bilaterální preventivní mastektomie.

Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC) – Lynchův syndrom

Jedná se o autozomálně dominantně dědičné onemocnění, které je charakterizováno vyšším rizikem vzniku kolorektálního karcinomu (30–73 %), nádorů endometria (30–51 %), ovaria (4–15 %), žaludku (do 18 %), tenkého střeva (3–5 %), urinárního traktu – ledviny, ureteru a pánvičky, prostaty (2–20 %), pankreatu (4 %) a další. Prokázána je mutace jednoho z mismatch repair (MMR) genů – MLH1,MSH2,MSH6 nebo PMS2, popř. EPCAM. Více jak 70 % mutací je v genech MLH1, MSH2 nebo EPCAM v nádorech s mikrosatelitní instabilitou (MSI-high).

Indikace ke genetickému vyšetření: Původně byla využita Amsterodamská kritéria II, II a poté revidovaná kritéria z Bethesdy – uvádíme dvoje – předpokládáme rozdílné použití jednotlivých pracovišť.

U pacienta se zhoubným nádorem – s podezřením na možný Lynchův syndrom – nejčastěji s CRC je nejprve vyšetřena nádorová tkáň IHC a/nebo molekulárně geneticky. Je-li prokázána ztráta MMR, je vhodné doplnit genetickou konzultaci, po ní je doplněno molekulárně-genetické vyšetření zárodečných patogenních variant v genech MMR (dle RA). Podrobněji viz schéma včetně zařazení vyšetření BRAF mutace do algoritmu – u pacientů, kdy je k dispozici nádorová tkáň.

Amsterdamská kritéria II:
1. V rodině jsou minimálně 3 příbuzní s karcinomem sdruženým s HNPCC (kolorektální karcinom, karcinom endometria, tenkého střeva, ureteru a ledvinné pánvičky), jeden z nich je příbuzný prvního stupně ostatních dvou.
2. Jsou postiženy alespoň 2 generace.
3. Alespoň jeden nemocný je mladší 50 let v době diagnózy.
4. Nádor byl verifikován patologem.
5. Je vyloučena familiární adenomatózní polypóza.

Revidovaná kritéria z Bethesdy:
1. Kolorektální karcinom (CRC) verifikovaný u pacienta mladšího 50 let.
2. Přítomnost synchronních nebo metachronních karcinomů střeva nebo jiných malignit sdružených s HNPCC (karcinom endometria, žaludku, tenkého střeva, ovaria, pankreatu, ureteru a pánvičky, biliárního traktu, mozku-glioblastom, kůže – nádory se sebaceózní diferenciací a keratoakantomy) bez ohledu na věk.
3. CRC s histologií odpovídající MSI-high diagnostikovaný u pacienta mladšího 60 let.
4. CRC diagnostikovaný u jednoho nebo více příbuzných prvního stupně s nádorem charakteristickým pro HNPCC, jeden z nádorů je diagnostikován před 50. rokem života.
5. CRC diagnostikovaný u dvou nebo více příbuzných prvního nebo druhého stupně s nádory sdruženými s HNPCC bez ohledu na věk.

Sledování pacientů s prokázaným Lynchovým syndromem:

Typ nádoru	vyšetření	frekvence
Kolorektální karcinom	kolonoskopie	Každé 2 roky od 25 do 75 let u nosičů mutace MLH1 a MSH2, od 35 let u nosičů mutace MSH6 a PMS2
Karcinom endometria	Transvaginální UZ, zvážit endometriální biopsii	1× ročně od 30–35 let
Karcinom ovaria	TV UZ n+ Ca 125	1× ročně od 30–35 let
Karcinom žaludku a duodena	Horní endoskopie u probandů s výskytem ca žaludku v RA a u osob asijského původu, vyšetřit H.Pylori	Každých 3–5 let od 30–35 let věku
Nádory ledvinové pánvičky, ureteru a moč. měchýře	Moč na cytologii pro zjištění mikroskopické hematurie v rodinách s výskytem urotel. ca	1× ročně od 30–35 let
Karcinom pankreatu	Zvážit screening u osob s výskytem ca pankreatu v rodině – EUS nebo MRI	1× ročně (lze střídat MRI a EUS), věk – není stanoven
Jiné karcinomy	Žádné specifické doporučení není	
Karcinom prsu	Mírně zvýšené riziko	Střídat UZ/DMG od 40 let 1× ročně

(upraveno dle knihy Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi, Foretová, 2022).

Familiární adenomatózní polypóza (FAP)

Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění spojené s germinální mutací v APC genu. Pro onemocnění je charakteristický výskyt mnohočetných kolorektálních adenomů. U klasické formy je téměř 100% riziko rozvoje CRC, pokud není provedena profylaktická totální kolektomie.

Doporučení pro sledování u klasické FAP: podle ESMO , Cyrany Jiří (Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi)

Výskyt nádoru	Metoda vyšetření	věk	frekvence
Kolorektální karcinom	Kolonoskopie	10–15 let	1× ročně od dg. Polypózy, u pahýlu rekta a ileo-pouch-analní anastomózy, každé 2 roky u ileostomie
Duodenum, žaludek	GFS s boční optikou	Od 25 let nebo od dg. polypózy	1–5 let podle Spigelman klasifikace
Štítná žláza	Palpace nebo UZ štítnice	25–30 let	1× ročně
Intraabdomin. desmoid	Palpace,popř. zvážit MRI	Od dg. polypózy	1× ročně

Literatura

1. Sessa C, Balmana J,Bober SL, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO clinical Practice Guideline. Annals of Oncol. 2022.

2. Stjepanovic N, Moreira L,Carneiro F, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO clinical practice guidelins for diagnosis,treatment and follow-up. Annals of Oncol 30:1558-1571,2019.

3. Genetic/Familial high-risk assessment.Breast,ovarian and pancreatic. NCCN guidelines, version 1.2023.

4. Foretová L, Macháčková E, Gaillyová R a kol. Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi.

45. MOLEKULÁRNÍ TUMOR BOARD

Spektrum nových cílených léků účinných pro různé podskupiny pacientů se specifickými genetickými změnami se rychle rozšiřuje a v některých případech může mít dramatický dopad na průběh onemocnění pacienta. Rozvoj precizní onkologie a nové možnosti testování desítek až stovek genů, proteinů nebo jiných charakteristik nádorů, 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 další 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 rozdělené 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 (levelů). 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. Studie prokázaly, že nejlepších výsledků genomicky podmíněné terapie je v případě indikace u léků řazených do kategorie 1 a 2.[3] 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*
3. *Andre F, Filleron T, Kamal M, et al. Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer. Nature. 2022 Oct;610(7931):343-348.*

46. IMUNITNĚ PODMÍNĚNÉ VEDLEJŠÍ ÚČINKY PO MODERNÍ IMUNOTERAPII S CHECKPOINT INHIBITORY

46.1 Kožní toxicita

Incidence irAE

- nejčastější IO toxicitu, incidence nad 50 %
- nejčastěji jako makulopapulozní exantém s postižením do 30 % povrchu G1 (10 % mono nivo, 40 % kombi ipi+nivo) nebo svědění kůže (15 % mono, 35 % kombi)

Nástup irAE

- nejrychleji se projevují toxicita, již od 3. týdně, max incidence v 6. týdnu

Doporučený postup při výskytu ir-kožní toxicity

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Vstupní vyšetření	Léčba a další postup
Grade 1 postižení < 10 % povrchu kůže s/bez symptomů (pruritus, pálení apod.)	klinické vyšetření a vyloučení jiných příčin (virových, infekčních či toxoalergických exantémů apod.)	**Pokračování v léčbě s IO lokální kortikoidy** (hydrokortison, triamcinolon, metylprednisolon) při svědění p.o. antihistaminika lokální emolientia vyhnout se slunci a podráždění pokožky
Grade 2 postižení 10–30 % povrchu kůže s/bez symptomů (pruritus, pálení apod.); nebo omezující denní činnosti; nebo postižení > 30 % povrchu kůže s/bez mírných symptomů bez omezení denních aktivit	jako u G1 kožní vyšetření zvážit kožní biopsii	**Zvážit přerušení léčbě IO** • zahájení středně (betametason, mometason) a vysoce účinných lokální kortikoidů (např. klobetazol) • při svědění p.o. antihistaminika • lokální emolientia • Pokud nedojde ke zlepšení do týdne, pak p.o. prednison 0,5–1 mg/kg, vysazovat postupně aspoň 4 týdny • znovuzahájení IO při G1 a dávce prednisonu <10 mg denně
Grade 3 postižení > 30 % povrchu kůže se středně těžkými či těžkými symptomy (puchýře, ulcerace, nekrózy, trvalé svědění); omezení běžných denních činností	jako u G2 kožní vyšetření zvážit kožní biopsii provést fotodokumentaci	**Přerušit léčbu IO** • zahájení vysoce účinných lokální kortikoidů (např. klobetazol) • při svědění p.o. antihistaminika • lokální emolientia • pokud nedojde ke zlepšení do týdne, pak zahájit prednison 0,5–1 mg/kg, vysazovat postupně aspoň 4 týdny • znovuzahájení IO při G1 a dávce prednisonu pod 10 mg denně
Grade 4 život ohrožující komplikace s potřebou akutní intervence	jako u G2 kožní vyšetření zvážit kožní biopsii provést fotodokumentaci	**Trvalé ukončení IO léčby** • hospitalizace pacienta • vyloučit systémové komplikace, prevence infekcí i.v. metyl-prednisolon 1–2 mg/kg • pokud je onem. rezistentní ke kortikoidům přidat Infliximab 5 mg/kg i.v. či Tocizilumab 8mg/kg à 3 týdny Stav zlepšen: převod na p.o. formu kortikoidů a jejich pomalé vysazování po dobu minimálně 4 týdnů Stav nezlepšen: možno opakovat infliximab 5 mg/kg i.v. za 2 týdny, a event. za další 4 týdny

Literatura:

1. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncol 2022, doi: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001.

2. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Accessed November 2, 2022. http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf

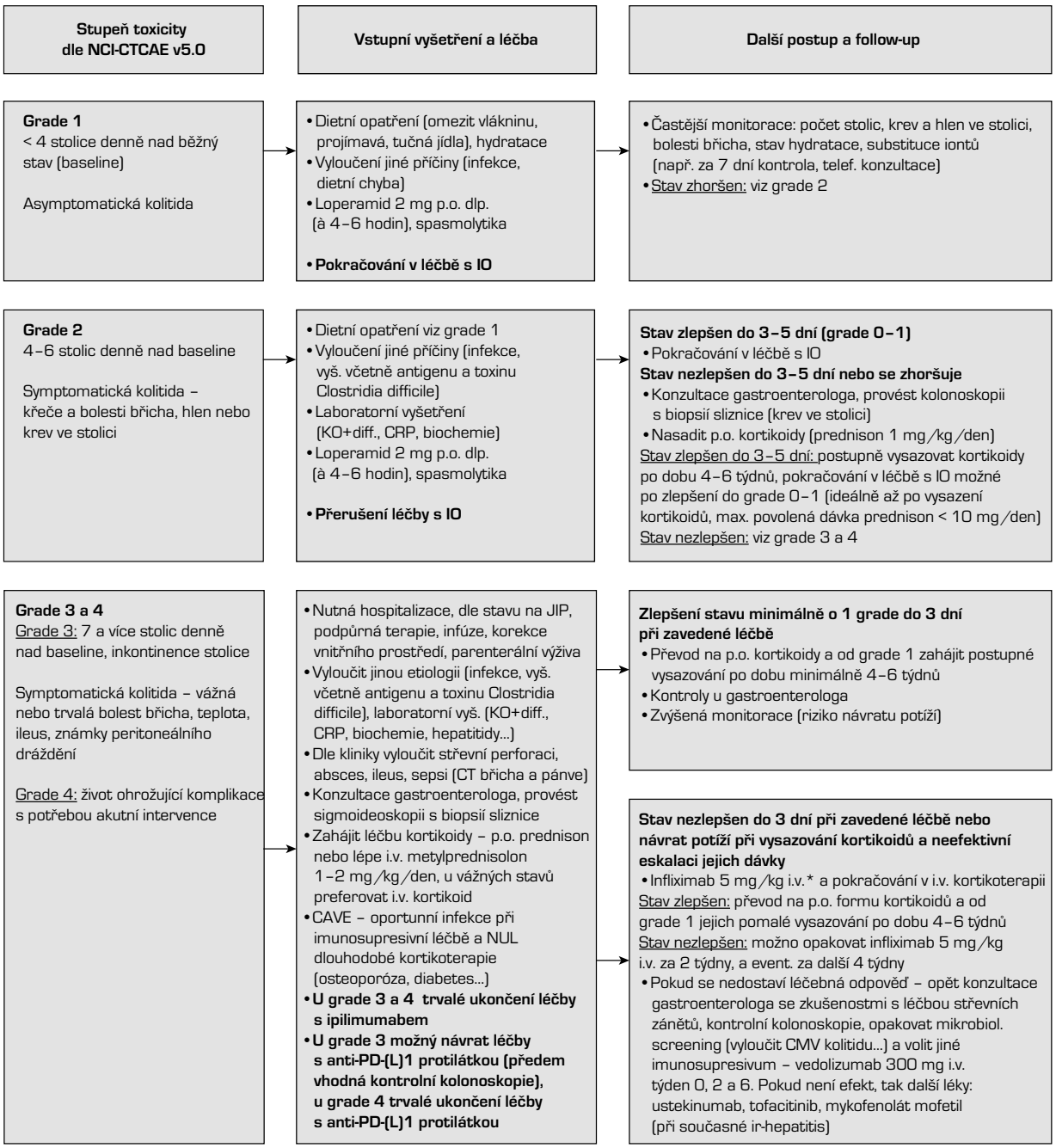
3. National Comprehensive Cancer Network, dostupné z https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf

46.2 Střevní toxicita

Incidence: průjem – kombinace anti-CTLA-4 a anti-PD-(L)1 protilátek cca 44 % (10 % stupně ≥ 3), anti-CTLA-4 protilátka v monoterapii cca 36 % (8 % stupně ≥ 3), anti-PD-(L)1 protilátky v monoterapii cca 11 % (1 % stupeň ≥ 3), **kolitida** – kombinace anti-CTLA-4 a anti-PD-(L)1 protilátek cca 16 % (11 % stupeň ≥ 3), anti-CTLA-4 protilátka v monoterapii 8 % (5 % stupeň ≥ 3), anti-PD-(L)1 protilátky v monoterapii 1 % (1 % stupně ≥ 3). Mezi vážné komplikace kolitidy patří – krvácení, ischemie, nekróza, toxické megakolon, perforace střeva.
Medián nástupu: 5–10 týdnů od zahájení léčby (často variabilní), po anti-CTLA-4 za 1 měsíc, po anti-PD-1 za 2–4 měsíce od zahájení léčby.

Před nasazení biologické léčby u idiopatických střevních zánětů je gastroenterology doporučováno:
• screening tuberkulózy – RTG plic ve 2 projekcích + Quantiferon
• hepatitidy – anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HBs
• HIV, dále sérologie na HSV, VZV, EBV, CMV
• vyloučení klostridiové kolitidy (antigen + toxin)
• je-li podezření na možnou CMV kolitidu, provádí se vyšetření z biopsie při koloskopii

Doporučený postup při výskytu ir-průjmu a kolitidy



*Infliximab nepodávat u pacientů s hepatopatií a srdečním selháváním

Literatura:

1. *National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Accessed November 2, 2022. http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf*
2. *Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126.*
3. *Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1217-1238.*
4. *Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022 Apr;20(4):387-405.*
5. *Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. J Immunother Cancer. 2021 Jun;9(6):e002435.*
6. *Bortlík M, Ďuricová D, Douda T, et al. Doporučení pro podávání biologické léčby pacientům s idiopatickými střevními záněty: čtvrté, aktualizované vydání. Gastroent Hepatol 2019; 73(1): 11-24.*

46.3 Jaterní toxicita

Incidence irAE

Incidence autoimunitní hepatitis jako irAE se pohybuje mezi 5 % – 10 % u monoterapie checkpoint inhibitory (stupně 3 a více u 1 % – 2 %), u samotného ipilimumabu se tato toxicita vyskytuje u cca 3 % – 9 % pacientů a u anti-PD-1/PD-L1 protilátek je to mezi 0,7 % – 1,8 %. Při použití kombinace ipilimumabu a nivolumabu to je pak mezi 25 % – 30 % (stupně 3 a více u 15 %).

Nástup irAE od zahájení léčby

Medián nástupu je typicky za 5–6 týdnů po zahájení léčby, může však přijít mnohem dříve (především u kombinace imunoterapie), ale i velmi pozdě po mnoha měsících.

Všichni pacienti by měli mít vyšetřeny jaterní testy před zahájením léčby imunoterapií a pak pravidelně v jejím průběhu. Obecně není požadováno nutné testování na infekční žloutenky, HIV před nasazením imunoterapie. IrAE hepatitis je často asymptomatická, mezi základní příznaky patří pocit břišního dyskomfortu, žloutenka, malátnost, teplota a anorexie. V laboratoři pak kromě různě zvýšených jaterních testů můžeme nacházet koagulopatii, která je nepříznivým prognostickým faktorem, podobně jakou současná elevace bilirubinu a jaterních testů. Vždy je nutno myslet i na jiné příčiny hepatopatií: infekční žloutenky, metabolické poruchy, lékové poškození či poškození noxami jako např. alkohol, houby atd., progresi onkologického onemocnění a srdeční etiologii. Při pozitivní histologii v rámci jaterní biopsie nacházíme nejčastěji lobulární hepatitidu s nekrózami, při anti-PD-1/PD-L1 terapii pak je patrné různorodé jaterní poškození lobulárně a periportálně, zatímco u anti-CTLA-4 je typičtější sinusoidální hepatitis a endotelitida centrálních žil.

Před nasazení biologické léčby je gastroenterology doporučováno:

• screening tuberkulózy - RTG plic ve 2 projekcích + Quantiferon
• hepatitidy - anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HBs
- HIV, dále sérologie na HSV, VZV, EBV, CMV
• vyloučení klostridiové kolitidy (antigen + toxin)
• je-li podezření na možnou CMV kolitidu, provádí se vyšetření z biopsie při koloskopii

Doporučený postup při výskytu ir-hepatoxicity

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Další postup	Follow-up
Grade 1 AST či ALT > ULN – 3× ULN a/nebo celkový Bil > ULN –1,5× ULN	• **Pokračování v léčbě imunoterapií**	• Častější monitorace JT (každé 1–2 týdny) • Při zhoršení JT: viz grade 2–4
Grade 2 AST nebo ALT > 3× ULN – ≤ 5× ULN a/nebo celkový Bil > 1,5× ULN – ≤ 3× ULN	• Došetření etiologie (virové hepatitidy, včetně CMV, EBV, HSV; léková etiologie; noxy-alkohol, houby, atd; anti-ANA, SMA, LKM, SLA/LP, LCI, metabolismus železa) • Častější monitorace JT (každé 3 dny), zvážit koagulace a UZ či CT vyšetření jater a okolí • **Přerušení léčby imunoterapí**	• Pokud se hodnoty JT nelepší do 3 dnů nebo se zhoršují: nasazení prednisonu 0,5–1 mg/kg/den či jeho ekvivalentu (per os) • Pokud se hodnoty JT do 3 dnů při kortikoterapii nelepší, léčba jako grade 3 • Při návratu do normy, či grade 1 nebo baseline: opatrné vysazování kortikoidů (nejméně 1 měsíc) a pokračování léčby imunoterapií pokud je dávka kortikoidů (prednisonu) max. 10 mg/denně (zvýšená pozornost, nevracet imunoterapii při současné elevaci JT grade 2 s hyperbilirubinémií) • Při rebound elevaci JT re-eskalace kortikoidů
Grade 3 AST či ALT –> 5× ULN – ≤ 20× ULN a/nebo celkový Bil –> – 3× ULN – ≤ 10× ULN nebo symptomatická porucha jater, fibróza při biopsii, kompenzovaná cirhóza, nebo reaktivace chronické hepatitidy	• Došetření etiologie • Častější monitorace JT (každý den) + koagulace, albumin • UZ, CT či MRI přešetření • metylprednison v dávce 1–2 mg/kg/denně i.v. • Zvážit jaterní biopsii • Konzultace hepatologa • **Přerušení léčby imunoterapí**	• Při návratu JT do grade 2: opatrné vysazování kortikoidů (1 měsíc) • Při návratu do normy, či regrese do grade 1 a/nebo baseline: **pokračování léčby imunoterapií, pokud hepatopatie byla asymptomatická (při kombinaci anti-CTLA-4 a anti-PD-1/L1 se doporučuje vrátit jen anti-PD-1/L1 léčba), pokud byla symptomatická – definitivní ukončení imunoterapie** • Pokud se hodnoty JT nelepší do 2 dnů nebo se zhoršují: nasazení mykofenolátu v dávce 0,5–1 g 2× denně p.o. • Pokud není zlepšení na mykofenolátu – zvážit tocilizumab, takrolimus, azathioprine, cyclosporin či anti-tymocytární globulin, NEPODÁVAT INFLIXIMAB (hepatotoxicita)
Grade 4 AST nebo ALT > 20× ULN a/nebo celkový Bil > 10× ULN nebo dekompenzovaná porucha jater (ascites, koagulopatio, jaterní encefalopatie, kóma)	• Došetření etiologie viz grade 2+3 • Monitorace JT každý den • metylprednison 2 mg/kg (1–2× denně) i.v. nebo ekvivalentní jiný kortikoid, ale vždy i.v. • Konzultace hepatologa • CAVE-oportunní infekce • **Trvalé ukončení léčby imunoterapí**	• Při návratu JT do grade 2: opatrné vysazování kortikoidů (1 měsíc) • Pokud se nezlepší JT za 2 dny či se zhorší: - Podání myelosupresiv: mykofenolát mofetil (dávka 0,5–1 g 2× denně p.o.) - Pokud se nedostaví léčebná odpověď – zvážit tocilizumab, takrolimus, azathioprine, cyclosporin či anti-tymocytární globulin • Rebound fenomén: re-eskalace kortikoidů či podání mykofenolátu

Literatura:

1. *National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Accessed November 2, 2022. http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf*
2. *Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126.*
3. *Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1217-1238.*
4. *Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022 Apr;20(4):387-405.*
5. *Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. J Immunother Cancer. 2021 Jun;9(6):e002435.*

46.4 Endokrinní toxicita

Incidence: Endokrinní poruchy jako nežádoucí účinky (adverse events - AE) moderní imunoterapie (immune-related - ir) se vyskytují poměrně často. Jejich léčba se liší od jiných druhů toxicity třemi klíčovými faktory: definitivní ukončení imunoterapie nebývá ve většině případů nutné, méně často je potřeba použít vysoké dávky kortikoidů a endokrinologický deficit obvykle přetrvává.

Poruchy štítné žlázy:
Ir –primární hypothyreóza je nejčastější endokrinopatií a vyskytuje se u 6–9 % pacientů léčených anti-PD1 a/nebo anti-PDL-1 terapií, u 4 % v případě anti-CTLA4 léčby a u ≤ 16 % v případě kombinované terapie anti-PD(L)-1 – anti-CTLA4 terapie. Většina případů se objeví do 3 měsíců od zahájení léčby.
Ir-primární hyperthyreóza je méně častá; je popisována u ≤ 2–5 % pacientů léčených anti-PD1 a/nebo anti-PDL-1 terapií a u 10 % v případě kombinované terapie anti-PD(L)-1 – anti-CTLA4 terapie. Nejčastější příčinou je přechodná thyreoiditida; ve 40 % se projeví jako symptomatická thyreotoxikóza a v 60% jako subklinická forma následovaná hypothyreózou.

Poruchy hypofýzy:
Incidence Ir-hypofyzitidy je nejvyšší v případě použití kombinované terapie anti-PD(L)-1 – anti-CTLA4 terapie (2–6 %) a anti-PD-1 terapie (1 %). Pacienti léčení režimy zahrnujícími anti-CTLA-4 protilátky vyvinou Ir-hypofyzitidu během prvních 3–4 měsíců léčby, zatímco výskyt této komplikace v případě monoterapie anti-PD-1 odpovídá mediánu 6 měsíců.

Poruchy nadledvin:
Ir-primární adrenální insuficience je stále častěji diagnostikovaná Ir-toxicita, která se může projevit akutně. Byly zaznamenány fatální případy addisonské krize s hypovolemickým šokem. Incidence se pohybuje mezi 1 % – 2 % v případě anti-PD(L)-1 terapie a mezi 5 % – 8 % v případě kombinované anti-PD(L)-1 a anti-CTLA-4 léčby. Nástup příznaků je možný v řádu dní, ale také za více než 12 měsíců (medián 4 měsíce).

Jiné Ir-endokrinopatie:
Incidence Ir-hypogonadismu je pravděpodobně podhodnocená. Jedná se o poruchu se zvyšujícím se významem, zejména s ohledem na adjuvantní léčbu a dlouhodobé přežití pacientů. Ve většině případů se projeví v rámci hypofyzitidy. Byla popsána také Ir-hypoparathyreoiditida, Cushingův syndrom a diabetes insipidus.

Imunitně podmíněná endokrinní toxicita
Doporučený postup při výskytu ir-endokrinní toxicity – hypofyzitida

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Vstupní opatření a léčba	Další postup a follow-up
Grade 1 **asymtomatická (subklinická) hypofyzitida** intervence není indikována sledování (klinika/laboratoř)	• zvážit konzultaci s endokrinologem • biochemické vyšetření (ranní odběr krve): TSH, f-T4, ranní kortisol a ACTH, iontogram, glykémie, FH, estrogen, testosteron • zvážit MRI hypofýzy - negativní nález nevylučuje hypofyzitidu - při pozitivním nálezu bez klinických projevů sledovat hodnoty kortizolu každý týden po dobu jednoho měsíce	• **Zlepšení:** Pokračování v IO s odpovídající hormonální substitucí, případně po stabilizaci laboratorních hodnot • **Zhoršení:** viz grade 2
Grade 2 **mírné symptomy** (např. bolesti hlavy, změny nálady, únava, anorexie, bez poruchy vizu) je indikována intervence	• **přerušení IO do stabilizace hodnot** • kooperace s endokrinologem • zvážit MRI hypofýzy (příp. k vyloučení metastáz v mozku v difdg. bolesti hlavy) • vyšetření zorného pole • v případě expanze hypofýzy nebo dle klinických symptomů (útlak chiasma opticum) p.o. prednisolon v dávce 0,5–1 mg/kg, při nezlepšení do 48 hodin přejít na iv. formu • po zlepšení hodnot postupné snížení dávek kortikoidů na denní dávku 5 mg během 1–2 týdnů	• **Léčba:** **Pokračování v IO** s odpovídající hormonální substitucí dle doporučení endokrinologa po stabilizaci Hormonální léčba dle laboratorních hodnot a po konzultaci s endokrinologem (např. substituce hydrokortizon, levothyroxin) Substituční léčba estrogeny či testosteronem při jejich snížené hladině ke zvážení Léčba diabetes insipidus • **Zhoršení:** Viz grade 3–4
Grade 3 **závažné symptomy,** bez přímého ohrožení života (intenzivní bolesti hlavy, poruchy vizu, letargie, hypotenze, závažná elektrolytová dysbalance) • indikována hospitalizace) **Grade 4** **závažný, život ohrožující stav** • indikována urgentní intervence	• **trvalé přerušení léčby IO** • nutná hospitalizace • kooperace s endokrinologem • MRI hypofýzy (příp. k vyloučení metastáz v mozku) • vyšetření zorného pole • léčbu kortikoidy zahájit až po odběru hormonálních hladin • iv. methylprednisolon 1–2 mg/kg, postupný přechod na po. kortikoidy, snižování dávky na 5 mg za den během 2–4 týdnů • analgesie při bolestech hlavy	**Stav zlepšen (toxicita ≤ grade 2)** • pokračování v po. kortikoterapii, úplné vysazení až po restituci osy, pod dohledem endokrinologa **Stav stejný/zhoršen (toxicita ≥ grade 3)** • v případě přetrvávajících či progredujících neurologických symptomů bolusy kortikoidů: methylprednisolon 250–500 mg i.v.

Doporučený postup při výskytu ir-endokrinní toxicity – adrenální insuficience

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Vstupní opatření a léčba	Další postup a follow-up
Grade 1 **asymtomatická (subklinická) hypofyzitida** intervence není indikována sledování kliniky, laboratorního nálezu	• zvážit konzultaci s endokrinologem • biochemické vyšetření (ranní odběr krve): ranní kortisol, iontogram, glykémie • doplnění ACTH v případě snížené hladiny kortisolu – v případě adrenální etiologie je ACTH vysoká • cave! poučit pacienta pro případ stresových situací	• **Zlepšení:** **Pokračování v IO** s odpovídající hormonální substitucí, případně po stabilizaci laboratorních hodnot • **Zhoršení:** Změny mineralogramu, hypoglykémie viz grade 2 Možný rozvoj adrenální krize v přítomnosti spouštěcích faktorů (stres, trauma, operační výkon, infekce, závažné průjmy)
Grade 2 **mírné symptomy** je indikována intervence	• **přerušit IO** • zvážit konzultaci s endokrinologem • biochemické vyšetření: TSH, fT4, ranní kortisol a ACTH, iontogram, glykémie • zvážit CT nebo MRI nadledvin pro vyloučení jiné etiologie (např. metastáza) • kortisol 100–300 nmol/l – zahájit substituci při změnách mineralogramu, hypoglykémii, v zátěžových situacích • kortizol < 100 nmol/l – substituce vždy • léčba: hydrocortison 15–30 mg, rozdělit do • 2–3 dávek (2/3–1/3–0) • fludrocortison 0,05–0,1 mg/den	• **Zlepšení:** **Pokračování v IO** s odpovídající hormonální substitucí, případně po stabilizaci laboratorních hodnot • **Zhoršení:** viz grade 3
Grade 3 **závažné symptomy,** bez přímého ohrožení života (hypotenze, anorexie, nauzea, zvracení, apatie, deprese, paranoia, hyponatrémie, hyperkalémie, hyperglykémie, metabolická alkalóza) indikována hospitalizace **Grade 4** **závažný, život ohrožující stav** indikována urgentní intervence	• **přerušení léčby IO do hormonální stabilizace/trvalé ukončení IO** • nutná hospitalizace (bilance tekutin, monitorace vitálních a laboratorních parametrů) • kooperace s endokrinologem • léčba: hydrocortison 100 mg iv. 2–4× denně, postupná redukce dávek a přechod na po. medikaci hydrocortison 15–30 mg (viz výše) • fludrocortison 0,05–0,1 mg/den v případě průkazu periferní formy (↑ ACTH) • při addisonské krizi: hydrocortison iv., případně jiné glukokortikoidy, např. prednison 1–2 mg/kg/den; přechod po dobu 5 dnů na udržovací dávku dle kliniky	V případě ukončení IO možná úprava hypokortikalismu. Pokračující léčba hydrocortison 15–30 mg/den fludrocortison 0,05–0,1 mg/den dávkování dle laboratorních hodnot, nežádoucích účinků pravidelná monitorace hladiny kortisolu, iontogramu, glykémie; interval dle fáze léčby 1× týdně – 1× za 3 měsíce

Doporučený postup při výskytu ir-endokrinní toxicity – primární hypothyreóza

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Vstupní opatření a léčba	Další postup a follow-up
Grade 1 **asymtomatická (subklinická) hypofyzitida** intervence není indikována sledování kliniky, laboratorního nálezu	• **pokračování v IO** • zvážit konzultaci s endokrinologem • pravidelné sledování hladin TSH, fT4 à 4 týdny (obvyklý nález ↑TSH, fT4 v normě) • zvážit vyšetření protilátek (antiTPO, antiTG), ultrazvuk štítnice • při normální/snížené hodnotě TSH a nízké hladině fT4 nutno vyloučit centrální hypothyreózu	• **Setrvalý stav:** Monitoring TSH, fT4 à 4 týdny prvních 6 měsíců, pak à 3 měsíce po dobu 6 měsíců, pak à 6 měsíců. Při hladině TSH > 10 zvážit levothyroxin • **Zhoršení:** viz grade 2
Grade 2 **primární hypothyreóza** klinické symptomy s mírnou limitací denní činnosti indikována hormonální substituce	• zvážit konzultaci s endokrinologem • hormonální substituce u rozvinuté primární hypothyreózy, resp. při přetrvávající hladině > 10 mIU/L • dávkování levothyroxinu: bez rizikových faktorů 1–1,6 ug/kg/den kardiaci, senioři titrace od nízké dávky 25 ug/den	• **Setrvalý stav:** **pokračování v IO** s odpovídající hormonální substitucí, sledování hormonálních hladin • **Zhoršení:** viz grade 3/4
Grade 3 **závažné symptomy,** bez přímého ohrožení života (bradykardie, převodní poruchy, snížená voltáž na ekg, neuromuskulární symptomy, psychiatrické symptomy) indikována hospitalizace **Grade 4** **závažný, život ohrožující stav** indikována urgentní intervence	• nutná hospitalizace (bilance tekutin, monitorace vitálních a laboratorních parametrů) • kooperace s endokrinologem • substituce levothyroxinem 1,6 ug/kg/den • cave! hrozí akutní hypothyreozní kóma • vyloučit konkomitantní adrenální insuficienci	• přerušení léčby IO při závažných symptomech do stabilizace stavu, pak možno pokračovat za monitorace hladin hormonů štítnice a adekvátní substituce • úprava laboratorních parametrů v řádu týdnů

Doporučený postup při výskytu ir-endokrinní toxicity – primární hyperthyreóza

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Vstupní opatření a léčba	Další postup a follow-up
Grade 1 **asymtomatická (subklinická) hypofyzitida** intervence není indikována sledování kliniky, laboratorního nálezu	• **pokračování v IO** • zvážit konzultaci s endokrinologem • pravidelné sledování hladin TSH, fT4 à 2–3 týdny (obvyklý nález ↓TSH, fT4 v normě) • zvážit vyšetření protilátek (antiTPO, antiTG, antiTSH), ultrazvuk štítnice • možná iniciální (toxická) fáze autoimunitní thyreoiditis s přechodem do hypothyreózy (v 50–90 % případů) • cave! zákaz podání jódu v jakékoliv formě	• **Setrvalý stav:** Monitoring TSH, fT4 • **Zhoršení:** Zhoršení laboratorního nálezu, symptomy viz grade 2
Grade 2 **primární hypothyreóza** mírné klinické symptomy indikována hormonální substituce	• **zvážit přerušení IO do odeznění symptomů** • zvážit konzultaci s endokrinologem • β-blokátor (efektivní k časnému odeznění symptomů – tachyarytmie) – atenolol, propranolol • thyreostatika: thiamazol 20–40 mg/den • pokračující léčba včetně možných derivačních příznaků (orbitopatie) v režimu endokrinologa	• **Setrvalý stav:** Monitoring TSH, fT4, úprava laboratorních parametrů • **Zhoršení:** Zhoršení laboratorního nálezu, symptomy např. po podání jódu (kontrastní látka, amiodaron), při intoleranci tyreostatik, zhoršení orbiotopatie viz grade 3/4
Grade 3 **závažné symptomy,** bez přímého ohrožení života (závažná tachyarytmie, neklid, třes, pocení, hypertermie, kachektizace) indikována hospitalizace **Grade 4** **závažný, život ohrožující stav** indikována urgentní intervence	• hospitalizace • kooperace s endokrinologem • obvyklý nález TSH 0, ↑↑ fT4 • léčba viz G2 + prednison 1 mg/kg/den • cave! thyreotoxická krize, hrozí multiorgánové selhání	• přerušení léčby IO při závažných symptomech do stabilizace stavu/trvalé ukončení • léčba s postupnou úpravou stavu během několika týdnů • snaha o snížení dávky, případně vysazení thyreostatik • zvážení definitivní léčby thyreotoxikózy – strumektomie

Literatura:

1. *Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126.*
2. *Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022 Apr;20(4):387-405.*
3. *Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncol 2022, doi: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001.*
4. *National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Accessed November 2, 2022. http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.*

46.5 Plicní toxicita

Incidence

Pneumonitida v souvislosti s imunoterapií je relativně vzácná, může však znamenat závažnou a potenciálně život ohrožující komplikaci léčby. V klinických studiích je udávána incidence cca 4 % po anti-PD-1, cca 2 % po anti-PD-L1 a <1 % po anti-CTLA-4 check-point inhibitorech; pneumonitida stupně G3/4 se vyskytuje cca v 1 %. Častější výskyt je u kombinované terapie anti-PD(L)1/anti-CTLA-4 oproti monoterapii: 10 % vs. 1–5 %.

Doporučený postup při výskytu ir-pneumonitidy

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Diagnostické metody	Opatření a management léčby
Grade 1 Bez symptomů, jen radiologické změny s postižením jednoho plicního laloku nebo do 25 % plicního parenchymu	• Základní vyšetření: Pulzní oxymetrie, kompletní laboratoř včetně CRP • Kontrastní CT plic • Zvážit mikrobiologické vyšetření sputa • Vyloučení virových a bakteriálních infekcí včetně oportnunních a atypických infekcí v závislosti na klinickém stavu	Zvážit přerušení imunotrapie a přehodnotit za 1–2 týdny Monitorace symptomů každé 2–3 dny, při zhoršení léčit jako G2 ev. G3/4
Grade 2 Mírné symptomy – dyspnoe, krátký dech, kašel, bolest na hrudi	• Denně monitorace stavu • Základní vyšetření viz. výše • Kontrastní CT plic, kontrolní RTG plic týdně • Funkční vyšetření plic: spirometrie + TLCO • Zvážit bronchoskopii + BAL k vyloučení infekce/nádorové infiltrace • Zvážit mikrobiologický screening dle klinického stavu	Přerušení imunoterapie ATB při podezření na infekci (horečka, elevace CRP, neutrofilie) Pokud nedojde ke zlepšení do 48 hodin od zahájení ATB zahájit kortikoterapii prednison per os 1mg/kg/den, vysazovat 4–6 týdnů Zvážit profylaxi pneumocysty v závislosti na klinickém kontextu Pokud není zlepšení za 48h na léčbě prednisonem řešit jako G3/4
Grade 3/4 Závažné symptomy – nová nebo progredující hypoxie, dušnost, život ohrožující stav ARDS	• Léčba vždy za hospitalizace • Základní vyšetření viz. výše • Kontrastní CT plic • Funkční vyšetření plic: Spirometrie + TLCO • Zvážit bronchoskopii + BAL	Trvalé ukončení imunoterapie Empiricky antibiotika Kortikoterapie (metyl)prednisolonem 1–2mg/kg/den Kortikoterapii vysazovat 6–8 týdnů Dle vývoje zvážení intenzifikace léčby ve smyslu plicní ventilace Pokud nedojde ke zlepšení do 48 hodin nebo při zhoršení stavu lze zvážit: infliximab 5mg/kg nebo tocilizumab 8mg/kg nebo Mykofenolát mofetil nebo cyklofosfamid

Diferenciální diagnostika:

- Pneumonie (včetně atypických, pneumocysta, TBC)
- Lymfangoitis
- Idiopatická plicní fibróza
- Plicní edém
- Plicní embolizace
- Kardiální etiologie
- Karcinomatóza pleury

Antibakteriální léky doporučené u empirické ambulantní léčby komunitní pneumonie:

- Amoxicilin/kyselina klavulanová
- Makrolidy (klaritomycin, azitromycin)
- Cefalosporin II. generace (cefuroxim)
- Doxycyklin
- Fluorchinolony – při alergii na výše zmíněná atb. či jejich nedostatečném efektu
- Kombinace: Beta-laktam (amoxicilin/kyselina klavulanová nebo cefalosporin) + makrolid

Literatura:

1. *Haanen J, Obeid M, Spain L et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology Volume 33 Issue 12 Pages 1217-1238 (December 2022) DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.001*
2. *NCCN Gudelines version 1.2023 - Non-Small Cell Lung Cancer: www.nccn.org*
3. *Diagnostika a léčba komunitní pneumonie dospělých. Gudelines ČPFS a Společnosti infekčního lékařství 2019*

46.6 Kardiovaskulární toxicita

Kardiovaskulární toxicita spojená s léčbou checkpoint inhibitory může mít podobu myokarditidy, perikarditidy, vaskulitidy, akutního koronárního syndromu, srdečního selhání, Takotsubo syndromu nebo může být manifestována arytmiemi a poruchami vedení.

V případě podezření nebo při potvrzení kardiovaskulární toxicity by měli být pacienti monitorování a léčení na JIP nebo ARO, další postup vždy konzultovat s kardiologem/internistou.

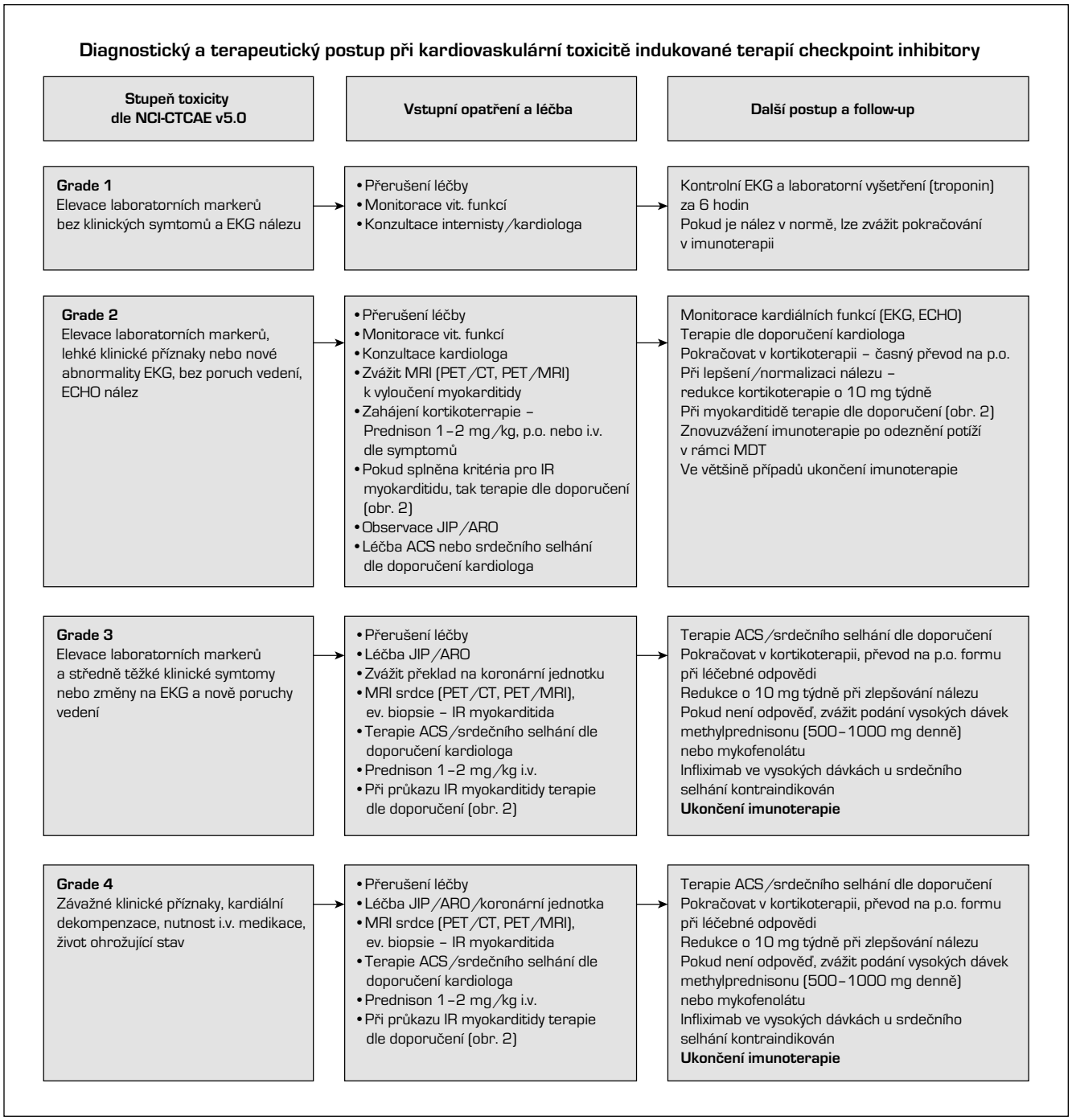
V případě rozvoje kardiovaskulární toxicity je doporučeno přerušení terapie do odeznění obtíží u všech stupňů závažnosti, v případě závažných projevů (např. myokarditida) trvalé ukončení terapie. Infliximab je spojen s rizikem srdečního selhání, podání vysokých dávek (5mg/kg) je kontraindikováno u pacientů se středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním.

Incidence: ≤5 % pacientů léčených checkpoint inhibitory

Medián nástupu: nejčastěji první čtyři cykly léčby, srdeční selhání se vyskytuje nejčastěji ≥3 měsících léčby. Arytmie se mohou vyskytovat i v důsledku jiných imunitně podmíněných AE (thyreotoxikóza, syndrom akutní systémové zánětlivé odpovědi, poruchy vnitřního prostředí).

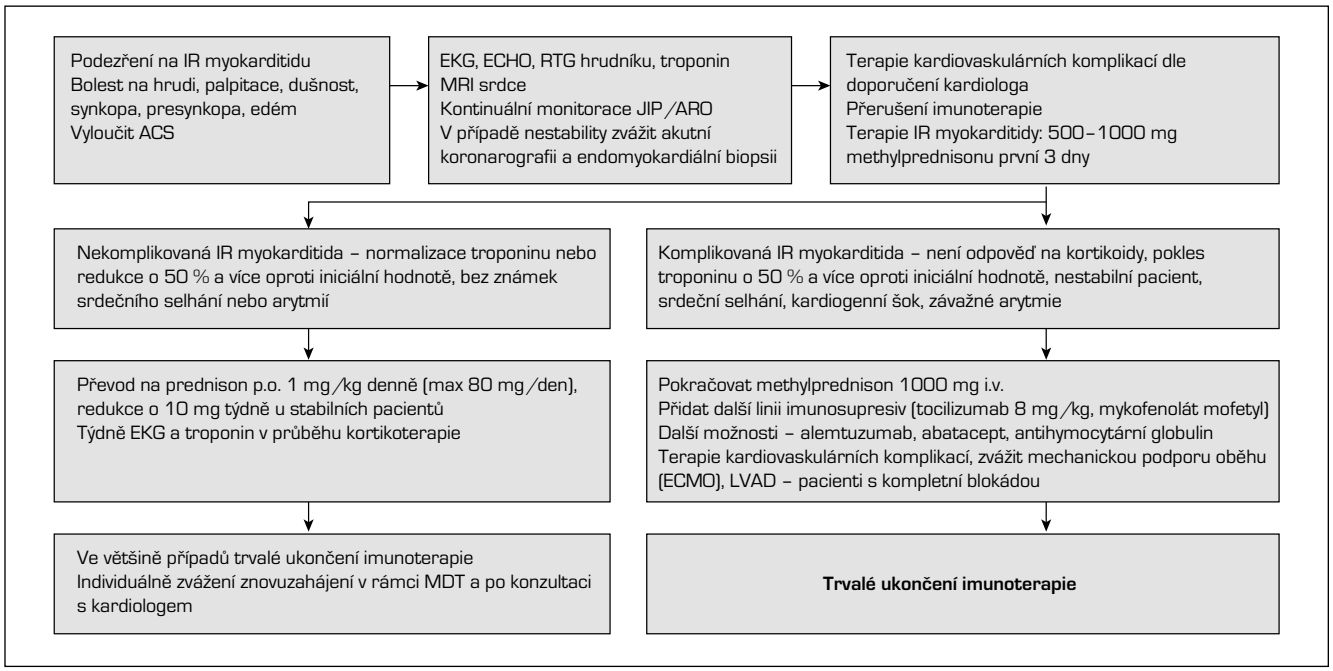
Diagnostika: klinický nález, EKG, laboratorní markery (troponin, nt-proBNP), zobrazovací metody (ECHO srdce, RTG hrudníku, MRI srdce, PET/CT nebo PET/MRI srdce), biopsie. Elevace troponinu – podezření na IR myositis, myasthenia, myokarditis!

Obr. 1: Diagnostický a terapeutický postup při kardiovaskulární toxicitě indukované terapií checkpoint inhibitory



IR myokarditida: diagnostika pomocí výše zmíněných vyšetření, vysoce senzitivní diagnostickou metodou je MRI srdce, více jak polovina IR myokarditid nemá nález na ECHO srdce a není přítomna elevace troponinu. Pokud nelze MRI provést, indikováno PET/CT nebo PET/MRI. V případě nejasností může být zvážena biopsie. Diagnóza IR myokarditidy by měla být splněna na základě jednoho velkého (MRI nález) nebo dvou malých kritérií (klinický nález, arytmie, poruchy vedení, pokles EFLK, jiné imunitně podmíněné AE, MRI suspektní nález – pouze některé modifikovaná Lake Louise kritéria). Diagnostika a léčba myokarditidy indukované checkpoint inhibitory je zobrazena na Obr. 2.

Obr. 2: Diagnostika a léčba myokarditidy indukované terapií checkpoint inhibitory.



Zkratky: IR – immune related, ACS – akutní koronární syndrom, MDT – multidisciplinární tým, ECMO – extracorporeal membrane oxygenation, LVAD – left ventricular assist device. Upraveno dle HAANEN J. et al., Annals of Oncology, 2022

Literatura:

1. *HAANEN, J., et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up . Annals of Oncology, 2022, 33.12: 1217-1238.*
2. *HERRMANN, Joerg, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. European heart journal, 2022, 43.4: 280-299.*
3. *SCHNEIDER, Bryan J., et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. Journal of Clinical Oncology, 2021, 39.36: 4073-4126.*

46.7 Renální toxicita

Incidence: výskyt renální toxicity, jako nežádoucího účinku (adverse events – AE) moderní imunoterapie (immune-related – ir) je vzácný, postihuje pouze 2–7 % pacientů. Vyšší pravděpodobnost výskytu ir-renální toxicity je popisovaná u kombinované anti-PD(L)1 + anti-CTLA-4 terapie a pohybuje se kolem 5 %, v případě monoterapie anti-PD(L)1 je incidence kolem 2 %.

Medián nástupu: 6 až 12 týdnů. Nejčastěji bývá ir-renální toxicita vyjádřená v podobě akutní intersticiální nefritidy (AIN). U většiny pacientů jsou souběžně popisované také extrarenální irAE. Základ terapie ir-renální toxicity, viz níže, je založen kortikoidech, jejichž efekt byl prokázán u AIN nezávislé na imunoterapii.

Použité zkratky: ULN – upper limit of normal; GN – glomerulonefritida

Doporučený postup při výskytu ir-renální toxicity

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Vstupní opatření a léčba	Další postup a follow-up
Grade 1 kreatinin > ULN – 1,5× ULN	• Symptomatická léčba, navýšení hydratace • Vyloučení nefrotoxické medikace, obstrukce vývodných močových cest, jiné příčiny (moč vyšetření – uroinfekce, proteinurie, hematurie) • **Pokračování v léčbě s IO**	• Častější monitorace: kontrola hladiny kreatininu 1× týdně • Vyloučení nefrotoxické medikace • Stav zhoršen: viz grade 2
Grade 2 kreatinin > 1,5–3× ULN nebo 1,5–3× baseline	• Postup jako u grade 1 – viz výše • V případě proteinurie doplnění sběru moči za 24 hod., u hematurie konzultace s nefrologem stran doplnění fázově kontrastního mikroskopického vyšetření k vyloučení GN • Navýšení hydratace, monitorace bilance tekutin, kontrola kreatininu a hladiny K^+ à 48–72 hod. • **Přerušení léčby IO**	**Při zlepšení do grade 0–1** • Pokračování v léčbě IO **Při přetrvávání nebo zhoršení toxicity** • Nasadit kortikoidy per os (prednison 0,5–1 mg/kg/den) • kontroly kreatininu a K^+ à 48–72 hod. • stav zlepšen: postupně vysazovat kortikoidy po dobu 8–12 týdnů • pokračování v léčbě s IO je možné po zlepšení do grade 0–1 (ideálně až po vysazení kortikoidů, maximální povolená dávka k znovu nasazení IO je prednison < 10 mg/den) • stav zhoršen: viz grade 3 a 4
Grade 3 a 4 Grade 3 kreatinin > 3–6× ULN nebo > 3× baseline Grade 4 kreatinin > 6× ULN	• Postup jako u grade 2 – viz výše • Hospitalizace, dle stavu na JIP, navýšení hydratace, monitorace bilance tekutin, kontrola kreatininu a hladiny K^+ à 24 hod. • Konzultace nefrologa, u grade 4 zvážení hemodialýzy • Nasazení kortikoidů i.v. (methylprednisolon = Solu-Medrol 1–2 mg/kg/den) • **Trvalé přerušení léčby IO**	**Stav zlepšen po 5–7 dnech terapie (toxicita ≤ grade 2)** • Převod na p.o. kortikoidy a od grade 1 zahájit postupné vysazování po dobu 8–12 týdnů • Kontroly u nefrologa • Zvýšená monitorace (riziko návratu toxicity) **Stav stejný/zhoršen po 5–7 dnech terapie (toxicita ≥ grade 3)** • V případě chybění efektu kortikoidů lze zkusit do terapie přidat mykofenolát mofetil, cyklofosfamid, rituximab • Efekt terapie lze předpokládat také při přidání infliximabu nebo tocilizumabu. U těchto léků ale chybí důkaz o efektivitě u AIN nezávislé na imunoterapii.

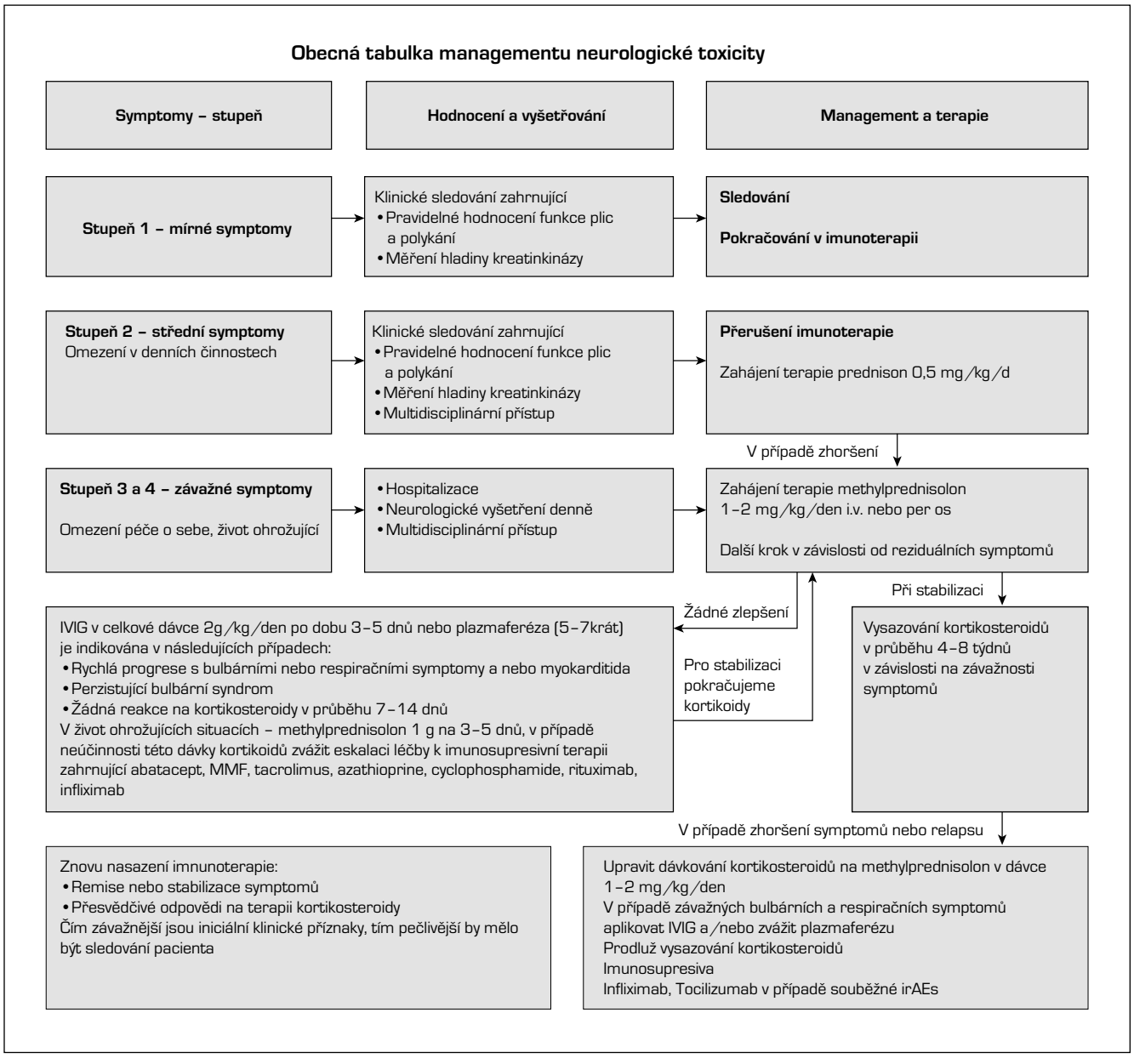
Literatura:

1. *Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126.*
2. *Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022 Apr;20(4):387-405.*
3. *Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. J Immunother Cancer. 2021 Jun;9(6):e002435.*
4. *Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncol 2022, doi: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001.*
5. *National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Accessed November 2, 2022. http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.*
6. *Meraz-Muñoz A, Amir E, Ng P, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. J Immunother Cancer. 2020;8(1):e000467. doi:10.1136/jitc-2019-000467.*
7. *Gupta S, Cortazar FB, Riella LV, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Nephrotoxicity: Update 2020. Kidney360. 2020;1(2):130-140. Published 2020 Jan 14. doi:10.34067/KID.0000852019.*

46.8 Neurologická toxicita

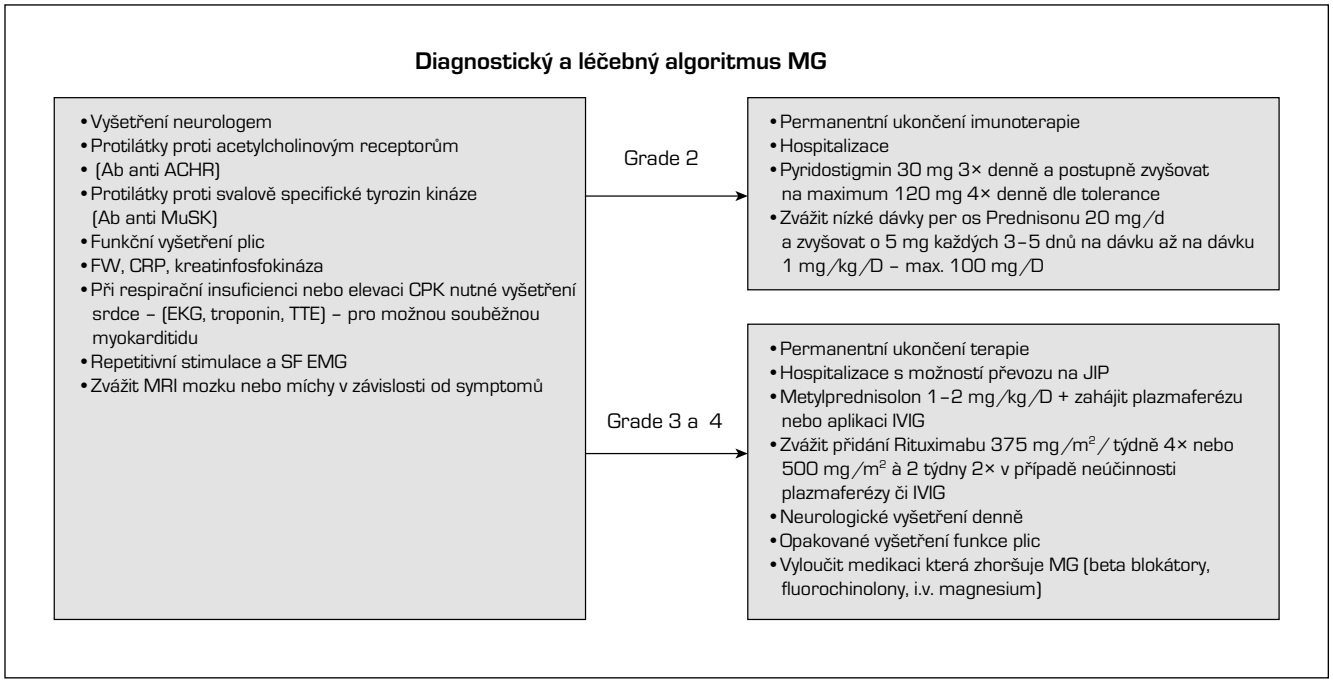
Odhadovaná incidence neurologických irAE je ~1 %-5 %.
Doba do nástupu se pohybuje nejčastěji od 6 do 13 týdnů .
Byla popsána řada neurologických irAE, včetně irAE zahrnujících centrální nervový systém (encefalitida a aseptická meningitida) a těch, které zahrnují periferní nervový systém (akutní zánětlivá demyelinizační polyneuropatie, chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie, kraniální neuropatie, myastenické syndromy a myositida). Neuromuskulární poruchy tvoří ~50 % neurologických irAE, mezi které patří především myositida, myasthenia gravis (MG), demyelinizační polyneuropatie a overlap syndromy. Je důležité rozpoznat IR-myozitidu a sledovat postižení myokardu, stejně jako bulbární postižení, které může rychle vést k srdečnímu nebo respiračnímu selhání, přetrvávající invaliditě nebo dokonce smrti.

Obecná tabulka managementu neurologické toxicity



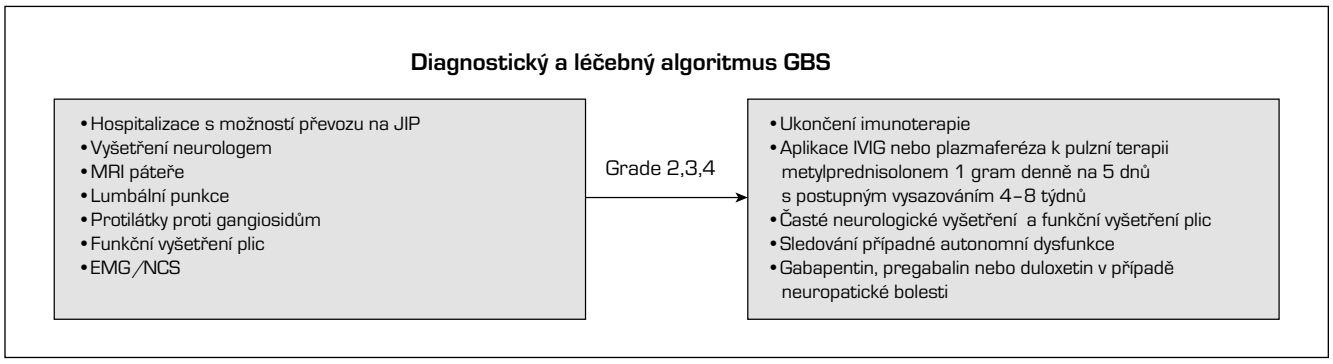
IR - mystenia gravis - like syndrom (IR-MG)

IR-MG je stále více uznávanou a obávanou komplikací související s imunoterapií. Typické příznaky zahrnují kolísající proximální svalovou slabost, která je závislá fyzické aktivitě, dále bulbární příznaky (dysfagie, dysartrie) a oční příznaky (asymetrická ptóza či diplopie).



IR-periferní neuropatie

IR-neuropatie jsou většinou demyelinizační a mohou se projevovat jako akutní polyradikuloneuritida [IR-Guillain-Barrého syndrom (GBS)] s incidencí ~0,2 %–0,4 %. Klinické nálezy připomínají klasické ascendentní symptomy GBS, včetně progredující symetrické svalové slabosti, poruchy čití, případně může být přítomna ataxie, autonomní dysfunkce či postižení hlavových nervů. Antigangliosidové protilátky jsou negativní. Je potřeba pravidelné sledování a včasné rozpoznání případné respirační insuficience (v důsledku slabosti respiračních svalů) a případné autonomní dysfunkce. U imunitně zprostředkovaného GBS může být v mozkomíšním moku přítomna proteinocytologická disociace, nicméně celková bílkovina nemusí být zvýšena a naopak může být přítomna mírná pleiocytóza. Na rozdíl od klasického GBS u IR-GBS jsou kortikosteroidy spojeny s dobrým efektem a u IR-GBS jsou doporučovány jako léčba první volby. Pomalé snižování steroidů je doporučeno, jakmile příznaky odezní. Znovunasazení imunoterapie není doporučeno.



Algoritmus diagnostiky a léčby periferní polyneuropatie

Grade 1 Vyloučit jiné příčiny – medikace, infekce, metabolické / endokrinní příčiny, cévní nebo autoimunitní nemoci, úrazy, atd. Došetření z indikace neurologa	Lze pokračovat v imunoterapii Monitorace symptomů týdně
Grade 2 Vyloučit jiné příčiny – medikace, infekce, metabolické / endokrinní příčiny, cévní nebo autoimunitní nemoci, úrazy, atd. Došetření z indikace neurologa Zvážit EMG / NCS	Zvážit pokračování v imunoterapii Iniciální observace nebo zahájení per os Prednisonu v dávce 0,5–1 mg / kg per os v případě progrese nálezu z grade 1 V případě progrese zahájit terapii methylprednisolonem 2–4 mg / kg / den Gabapentin, pregabalin nebo duloxetin v případě neuropatické bolesti
Grade 3 a 4 Vyšetření jako u GB syndromu	

IR-centrální neurologická toxicita

U IR centrální neurologické toxicity je v prvním kroku nutné vyloučení infekční etiologie potíží

Diagnostický a léčebný algoritmus u u encephalitídy

Neurologické vyšetření MRI mozku Lumbální pukce EEG FW, CRP, KO+diff, ANCA(při susp. vaskulitidě), odběry na ŠŽ včetně TPO a thyreoglobulinu Odběry na autoimunitní encefalitidy a paraneoplastické protilátky	U grade 1 pokračování v imunoterapii U grade 2 a grade 3 a 4 vysadit imunoterapii Hospitalizace u grade 3 a 4 Lze zvážit aplikaci i.v. acikloviru do výsledku PCR na herpetické viry Aplikace methylprednisolonu 1–2 mg / kg / D Při závažných a progredujících symptomech nebo při přítomnosti oligoklonálních pásů, či progresi stavu v průběhu 24 hod. se doporučuje pulz methylprednisolonu 1 g i.v. po dobu 3–5 dnů + IVIG nebo plazmaferéza V případě pozitivity autoprotilátek nebo při nelepšení se stavu za 7–14 dnů zvážit Rituximab

Diagnostický a léčebný algoritmus u aseptické meningitidy

Vyšetření neurologem MRI mozku Lumbální punkce	Pokračování v terapii u grade 1 a 2 Ukončení terapie u grade 3 a 4 Hospitalizace u grade 3 a 4 Lze zvážit aplikaci acikloviru do výsledku PCR Po vyloučení bakteriální a virové etiologie lze nasadit Prednison 0,5–1 mg / kg / D anebo methylprednisolon 1–2 mg / kg / D

46.9 Revmatoidní toxicita

Přítomná je zhruba u 10 % pacientů léčených imunotearpii (problémem je nedostatečné reportování v klinických studiích a heterogenní definice revmatoidních irAE). Charakteristické je široké spektrum příznaků, které ne vždy splňují indikační kritériá tradičních revmatoidních nemocí. Nejčastější jsou symptomy jako artralgia a myalgia, které jsou přítomny zejm. u anti-PD-1 protilátek nebo u kombinace anti-PD-1/anti-CTLA-4. Často se jedná pouze o nespecifický symptom (není projevem revmatoidních irAE), léčba je formou analgetik/NSAID.
Nejčastěji reportované revmatoidní irAE jsou: inflamatorní artritida, revmatická polymyalgie (+/- obrovskobuněčná arteriitida) a myositida (+/- myastenia gravis, myokarditida). Méně časté až raritní jsou pak sicca syndrom, vaskulitida, lupus-like syndrom, antifosfolipidový syndrom, skleroderma-like syndrom atd.).
Léčba revmatoidních irAE je často zdlouhavá, případně i doživotní. Základem jsou kortikoidy a DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs). Nasazení zejm. csDMARDS (conventional synthetic DMARDs) může pomoct snížit expozici kortikoidům. BDMARDs (biological DMARDs) se uplatňují obecně u závažnějších stavů. Významnější formy toxicity (≥G2) konzultovat s revmatologem. Doporučené postupy onkologických a revmatologických společností se mohou lišit. Zde uvedená doporučení se opírají o poslední doporučení ESMO z roku 2022.

Inflamatorní artritida
Ztuhnutí kloubů a jejich otok, mono-, oligo- polyartritida ev. s tenosynovitidou. Až v 50 % v souvislosti s jiným orgánovým irAE. RF a CCP většinou negativní.

Revmatická polymyalgie
Bolesti šíje, většinou bilaterální bolest ramenních a/nebo kyčelních kloubů s ranní ztuhlostí ev. s otokem rukou a kolen. Bývá zvýšená sedimentace, CRP. ANA, RF, CPP, CK a myoglobin jsou negativní. Může být provázena obrovskobuněčnou arteriitidou.

Myositida
Potenciálně život ohrožující irAE, medián nástupu po 4 týdnech léčby. Projevuje se myalgii s axiální, končetinovou, bulbární a okulomotorickou slabostí, CK a/nebo myoglobin jsou pozitivní. Častá asociace s myokarditidou nebo myasthenii gravis!

Doporučený postup při výskytu
IR- INFLAMATORNÍ ARTRITIDY (IA) / REVMATICKÉ POLYMYALGIE (PMR) / MYOSITIDY

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0	Vstupní opatření a léčba	Další postup a follow-up
Grade 1 Mírná bolest, ztuhlost a/nebo slabost	• Dif. dg. neonkologické příčiny • Dokumentace zánětlivých projevů, sedimentace, CRP, CK, (myoglobin) • RTG a/nebo USG postižených kloubů, (analýza synoviální tekutiny) • panel ANA, RF, anti-CCP • myositida: EMG, (Ab asociovány s myositidou), Ab proti acetylcholinovému receptoru, MRI, (biopsie), EKG, CK-MB, troponin, echokardiografie, plicní vyšetření • Léčba: symptomatická (NSAID), u mono/oligoartritidy zvážit intraartikulární kortikoidy	• **Pokračování v ICI** • **(zvážit u myositidy)**
Grade 2 Střední bolest, ztuhlost a/nebo slabost limitující instrumentální ADL	• **Odeslání k revmatologovi** • Diagnostický postup jako u G1 • Ev. USG/CT/MRI v případě refrakterní artritidy • Zvážit ANCA nebo PET/CT u refrakterní revmatické polymyositidy • **Léčba (IA/PMR):** prednison 10–20 mg/den, ev. vyšší dávky pokud není zlepšení • Zvážit intra-artikulární kortikoidy (mono/oligoartritida) • **Léčba (myositida):** prednison 0,5–1 mg/kg/den	• **IA/PMR: Zvážit pokračování v ICI** • Je léčebná odpověď: snižování dávky kortikoidů • Není léčebná odpověď: csDMARDs ev. zvážit bDMARDs, pokud není zlepšení • **Myositida: zastavit ICI** • Je léčebná odpověď: snižování dávky kortikoidů • Není léčebná odpověď: csDMARDs ev. mykofenolát mofetil, takrolimus ev. IL-6R inhibitor, při fasciitidě ev. TNF-α inhibitor
Grade 3 Výrazná bolest, ztuhlost a/nebo slabost limitující self-care ADL	• **Odeslání k revmatologovi** • Diagnostický postup jako u G1/2 • **Léčba (IA/PMR):** jako u G2 • **Léčba (myositida):** Hospitalizace, prednison 1 mg/kg/den nebo i.v. pulzy mehtylprednisolonu (2 mg/kg nebo vyšší) ± IVIG ± výměna plasmy (v případě život ohrožujících komplikací)	• **IA/PMR: (dočasně) zastavit ICI** • Je léčebná odpověď: snižování dávky kortikoidů • Není léčebná odpověď: csDMARDs ev. zvážit bDMARDs, pokud není zlepšení • **Myositida: zastavit ICI** • Je/není léčebná odpověď: jako u G2 myositidy
Grade 4 Život ohrožující následky	• **Odeslání k revmatologovi** • Diagnostický postup jako u G1/2 • **Léčba (IA/PMR):** prednison 0,5 mg/kg/den • **Léčba (myositida):** Jako u G3	• **IA/PMR: zastavit ICI** • Pokud není odpověď na kortikoidy, podat IL-6R inhibitor (preferovaný) nebo TNF-α inhibitor • **Myositida:** jako u G3

Literatura:

1. *National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Accessed January 2, 2023. http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf*
2. *Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126.*
3. *Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1217-1238.*
4. *Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022 Apr;20(4):387-405.*
5. *Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. J Immunother Cancer. 2021 Jun;9(6):e002435.*
6. *Kostine M, Finckh A, Bingham CO, Visser K, Leipe J, Schulze-Koops H, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. Ann Rheum Dis. 2021 Jan;80(1):36-48*

46.10 Hematologická toxicita

Závažná imunitně podmíněná (IR, immune related) hematologická toxicita je relativně vzácná (<5 %), ale může být spojena s významnou mortalitou. Medián doby do nástupu IR-hematologické toxicity u kombinované imunoterapie je kratší než u monoterapie (12 oproti 25 týdnů). Doposud nejsou známe jasné predisponující rizikové faktory. U pacientů se základními hematologickými poruchami, jako je např. chronická lymfocytární leukémie léčených checkpoint inhibitory (ICI), byl pozorován vyšší výskyt hemolytické anémie. Diagnostický algoritmus a terapie klíčových IR – hematologických toxicit jsou shrnuté v tabulce č.1. U závažných stupních toxicity (stupně ≥3) je nutná úzká spolupráce s hematologem.

Tabulka č.1

Diagnóza	Diagnostický algoritmus	Terapie
Autoimunitní hemolytická anémie (AIHA)	• Krevní obraz + diferenciál (KO+diff) (normocytární/makrocytární anemie; retikulocytoza; hemolýza v krevním nátěru, nízký haptoglobin) • Biochemie: elevace LDH, zvýšený nepřímy bilirubin • Pozitivní přímý Coombsův test • Metabolismus železa, vit. B12 a foláty • Vyšetření kostní dřeně jenom při refrakterní AIHA Vyloučení ostatních příčin AIHA: • Lékové příčiny (ribavirin, rifampin, metyldopa, interferon, cefalosporiny, peniciliny, NSAID, chinin/chinidin, fludarabin, ciprofloxacin, lorazepam, diklofenak) • Infekční příčiny: mykoplazmata, mononukleóza, hepatitida B a C, HIV, parvovirus 19 • Autoimunitní systémové onemocnění: revmatoidní artritida, lupus, tyreoiditida • Lymfoproliferativní onemocnění krve – chronická lymfocytární leukémie	G1: • možné pokračovat v terapii ICI s pečlivou monitorací KO+diff G2: • přerušení ICI • kortikosteroidy (prednison 0,5 – 1 mg/kg/den) G3-G4: • ukončení terapie ICI • kortikosteroidy (prednison nebo methylprednisolon 1–2 mg/kg/den po dobu 15 dní) • Pečlivé zvážení krevní transfuze ke zlepšení symptomů anemie (snaha o minimální podávaní transfuzí) a jenom po zahájení léčby i.v steroidy • V případě neúplné odpovědi na steroidy 15. den zvážení terapie rituximabem
Pancytopenie/ aplastická anemie	• Anamnéza a fyzikální vyšetření (pozor na léky: sulfonamidy, chloramfenikol, tyreostatika, antidiabetika, antirevmatika), expozice záření, nedávné virové infekce) • KO+diff, krevní nátěr, počet retikulocytů • Základní biochemické vyšetření včetně CRP a FW • Serologie: CMV, HHV6, EBV, parvovirus 19 • Nutriční hodnocení včetně B12, folátu, železa, vitaminu D • LDH v séru, funkce ledvin • Biopsie + aspirace kostní dřeně	G1 • přerušení ICI • podpůrná terapie: G-CSF a krevní transfuze • pečlivá monitorace KO+diff G2 -4 • kortikosteroidy (prednison nebo methylprednisolon 1–2 mg/kg/den) • Pokud nenastane zlepšení po dvou týdnech, doporučuje se co nejdříve přidat cyklosporin 3–5 mg/kg/den nebo v případě potřeby ATG (antithymocytární globulin) • podpůrná terapie: G-CSF a krevní transfuze
Imunitní trombocytopenie (ITP)	• Anamnéza a fyzikální vyšetření (zvláštní pozornost na léky jako fludarabin, ATG, kortikosteroidy, cytotoxická léčba) • KO+diff, krevní nátěr, počet retikulocytů • Základní biochemické vyšetření včetně CRP a FW • Biopsie kostní dřeně jenom v případě, že jsou přítomné další cytopenie • Vyloučení infekcí: HIV, hepatitida B a C, CMV, a Helicobacter pylori • Přímý Combsův test k vyloučení souběžného Evansova syndromu • Testování na přítomnost protidestičkových protilátek se obecně nedoporučuje z důvodu nízké citlivosti	G1 • možné pokračovat v terapii ICI s pečlivou monitorací KO+diff G2 • přechodné vysazení ICI • aplikace kortikosteroidů (prednison 1 mg mg/kg/den) • postupné snižování kortikosteroidů po dobu 2–4 týdnů G3-4 • ukončení terapie ICI • kortikosteroidy (prednison nebo methylprednisolon 1–2 mg/kg/den) • Pokud je potřeba rychlého zvýšení trombocytů lze ke kortikosteroidům přidat intravenózní imunoglobuliny (IVIG) – (1 g/kg jako jednorázová dávka; lze v případě potřeby opakovat) • Pokud léčba první linie selže, lze zvážit rituximab, splenektomii, agonisty trombopoetinového receptoru nebo imunosupresiva druhé linie jako cyklosporin, azathioprin

Neutropenie	• KO+diff, krevní nátěr, počet retikulocytů • Základní biochemické vyšetření včetně CRP a FW • Vyloučení/potvrzení lymfadenopatie, hepatosplenomegalie • Nutriční hodnocení včetně B12, folátu, železa, vitaminu D • Možná pozitivita protilátek proti neutrofilům • Vyšetření sternální punkce a trepanobiopsie kostní dřeně k vyloučení aplastické anémie, MDS, akutní leukemie, leukemie z vlasatých lymfocytů Vyloučení sekundární příčiny: • Poléková: (chloramfenikol, trimetoprim-sulfametoxazol, vankomycin, sulfasalazin, tiklopidin, prokainamid, klozapin • Předchozí cytotoxická terapie, radioterapie • Infekce: Serologie: HIV, hep. B a C, EBV, CMV, parvovirus 19	G1-2 není doporučení dle NCCN a ESMO G3-4 • G-CSF • Orální nebo IV steroidy (prednison nebo methylprednisolon 1–2 mg/kg/den) • Další látky: IVIG, mykofenolát mofetil, cyklosporin, ATG

Literatura

1. *Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2018;36(17):1714-1768. doi:10.1200/JCO.2017.77.6385*
2. *Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(12):1217-1238. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.001*
3. *Kroll MH, Rojas-Hernandez C, Yee C. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors. Blood. 2022;139(25):3594-3604. doi:10.1182/blood.2020009016*
4. *Michot JM, Lazarovici J, Tieu A, et al. Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2019;122:72-90. doi:10.1016/j.ejca.2019.07.014*
5. *Naqash AR, Appah E, Yang LV, et al. Isolated neutropenia as a rare but serious adverse event secondary to immune checkpoint inhibition. J Immunother Cancer. 2019;7(1):169. doi:10.1186/s40425-019-0648-3*
6. *Rogers BB, Zawislak C, Wong V. Management of Hematologic Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. J Adv Pract Oncol. 2021;12(4):392-404. doi:10.6004/jadpro.2021.12.4.4*
7. *Zhuang J, Du J, Guo X, et al. Clinical diagnosis and treatment recommendations for immune checkpoint inhibitor-related hematological adverse events. Thorac Cancer. 2020;11(3):799-804. doi:10.1111/1759-7714.13281*

46. 11 Infuzní reakce

- dělí se na alergické reakce (imunitně podmíněné, např. anafylaktická reakce) a na neimunitně podmíněné reakce (pseudoalergické/anafylaktoidní reakce, např. CRS= cytokine-release syndrome, který se typicky objevuje při CAR T-cell terapii, je způsoben uvolněním cytokinů z buněk, klinicky se manifestuje nauzeou, cefaleou, tachykardií, hypotenzí, exantémem a dušností)
- incidence výskytu infuzních reakcí při podávání checkpoint inhibitorů je velmi nízká (méně než 1 % nežádoucích účinků v klinických studiích fáze III), většina z nich jsou mírné a střední intenzity (G1 a G2), nejčastěji se klinicky vyskytují subfebrilie až fbrilie, zimnice, cefalea a nauzea
- G3 a G4 infuzní reakce se vyskytují u méně než 1% pacientů
- nejčastěji byly pozorovány infuzní reakce po podání avelumabu (PD-L1 inhibitoru), a to až u 25 % pacientů, kterým byl podáván (G3-G4 toxicita u 0,7 % pacientů), většinou se objevují během prvních čtyř cyklů podávání léčiva, proto je zde indikována premedikace antihistaminikem (bisulepin 1 mg i.v.) a antipyretikem (paracetamol 500 mg p.o.) během prvních 4 cyklů, poté lze premedikaci vysadit
- incidence infuzních reakcí u vybraných checkpoint inhibitorů: atezolizumab (1–2 %), ipilimumab (2–5 %), nivolumab (5 %), pembrolizumab (3 %), u těchto léčiv není premedikace standardně doporučována

Typ reakce a stupeň toxicity (CTCAE v5) Léčba	**G1**	**G2**
Infuzní reakce[a]	mírné přechodné reakce nevyžadující přerušení infuze léčiva, bez nutnosti intervence	reakce vyžadující přerušení infuze léčiva nebo zahájení terapie, což vede k rychlé odezvě
Léčba a další doporučení	bez léčby či symptomatická léčba (antipyretika, antiemetika, antihistaminika, analgetika, anxiolytika, ev. i.v. hydratace)	antihistaminika (bisulepin 1mg i.v.) + H2-blokátory (ranitidin 50 mg i.v.), analgetika, antiemetika, anxiolytika, i.v. hydratace, oxygenoterapie je-li třeba
	před aplikací dalšího cyklu premedikace antihistaminikem (bisulepin 1 mg i.v.) + H2-blokátorem (ranitidin 50 mg i.v.)	po odeznění všech symptomů pokračování v infuzi léčiva se snížením rychlosti na ½ + před dalším cyklem léčby premedikace (antihistaminika+ H2-blokátory), ev. lze zvážit kortikosteroidy
Alergické reakce[b]	mírné přechodné reakce nevyžadující přerušení infuze léčiva, bez nutnosti intervence	reakce vyžadující přerušení infuze léčiva nebo zahájení terapie, což vede k rychlé odezvě
Léčba a další doporučení	bez léčby či symptomatická léčba (antipyretika, antihistaminika, anxiolytika)	antihistaminika (bisulepin 1mg i.v.) + H2-blokátory (ranitidin 50 mg i.v.), antipyretika (paracetamol 1 g i.v.), i.v. hydratace, anxiolytika, oxygenoterapie je-li třeba
	před aplikací dalšího cyklu premedikace antihistaminikem (bisulepin 1 mg i.v.) + H2-blokátorem (ranitidin 50 mg i.v.)	po odeznění všech symptomů pokračování v infuzi léčiva se snížením rychlosti na ½ + před dalším cyklem léčby premedikace (antihistaminika+H2-blokátory+paracetamol), ev. lze zvážit kortikosteroidy
Anafylaxe[c]	–	–

Typ reakce a stupeň toxicity (CTCAE v5) Léčba	**G3**	**G4**
Infuzní reakce[a]	protrahovaná reakce i po přerušení infuze léčiva nebo podání záchranné medikace či recidivující symptomy po úvodním zlepšení, indikována hospitalizace	život ohrožující reakce, indikována urgentní intervence s hospitalizací na JIP
Léčba a další doporučení	léčba symptomatická (antihistaminika, H2-blokátory, kortikoidy- metyl/prednisolon 1–2 mg/kg à 6 hod. i.v., anxiolytika, antipyretika, i.v. hydratace, oxygenoterapie	oběhová a dechová podpora, korekce vnitřního prostředí, parenterální výživa
	trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem	trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem
Alergické reakce[b]	protrahovaná reakce i po přerušení infuze léčiva nebo podání záchranné medikace či recidivující symptomy po úvodním zlepšení, indikována hospitalizace	život ohrožující reakce, indikována urgentní intervence s hospitalizací na JIP (oběhová a dechová podpora)
Léčba a další doporučení	léčba stejná jako u infuzní reakce G3, viz výše	oběhová a dechová podpora, korekce vnitřního prostředí, parenterální výživa
	trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem	trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem
Anafylaxe[c]	bronchospazmus, +/-urtika, angioedém, hypotenze, vyžaduje okamžitou parenterální léčbu	život ohrožující reakce, indikována urgentní intervence s hospitalizací na JIP (oběhová a dechová podpora)
Léčba a další doporučení	adrenalin 0,2–0,5 mg i.m. à 5–15 min., kortikoidy, i.v. hydratace, oxygenoterapie	
	trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem	trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem

[a] **Definice infuzní reakce:** nežádoucí reakce na infuzi či farmakologickou nebo biologickou složku, klinicky se manifestují nejčastěji febriliemi, zimnicemi, třesavkami, urtikou, pruritem, angioedémem, exantémem, cefaleou, hypertenzí nebo hypotenzí, dušností, kašlem, nauzeou, pocením, vertigem, bolestmi břicha, artralgiemi, myalgiemi

[b] **Definice alergické reakce:** nežádoucí reakce lokální nebo celkové odpovědi na expozici alergenu, klinicky se manifestuje návaly horkosti, exantémem a subfebriliemi

[c] **Definice anafylaxe:** akutní zánětlivá reakce způsobená uvolněním histaminu a histaminu podobných látek z mastocytů způsobující hypersenzitivní imunitní reakci, klinicky se manifestuje dušností, vertigem, hypotenzí, cyanózou, poruchou vědomí a může vést rychle k úmrtí

Literatura:

1. *Roselló, S., Blasco, I., García Fabregat, L., Cervantes, A., Jordan, K., & ESMO Guidelines Committee (2017). Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology, 28(suppl_4), iv100–iv118. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx216*
2. *Thompson, J. A., Schneider, B. J., Brahmer, J., Achufusi, A., Armand, P., Berkenstock, M. K., Bhatia, S., Budde, L. E., Chokshi, S., Davies, M., Elshoury, A., Gesthalter, Y., Hegde, A., Jain, M., Kaffenberger, B. H., Lechner, M. G., Li, T., Marr, A., McGettigan, S., McPherson, J., … Hang, L. (2022). Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN, 20(4), 387–405. https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0020*