

Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové	Platnost od:	1.1.2023
	Počet stran:	7
	Přílohy:	Nejsou
Dokument: standardní léčebný postup	Verze	2023.1
Komplexní léčba karcinomu ledvinné pánvičky a močovodu		
Schválili:		
Garant standardu:	MUDr. Miroslav Hodek, Ph.D.	
Klinika onkologie a radioterapie		
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.	
Zástupce přednosta pro LP	Doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.	
Urologická klinika		
Přednosta kliniky	Prof. MUDr. Miloš Broďák, Ph.D.	
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Josef Košina	

I. Úvod

Protokol obsahuje standardní léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro karcinomy ledvinné pánvičky a močovodu. Na diagnostice a léčbě těchto nádorů se podílí především Klinika onkologie a radioterapie, Urologická klinika, Fingerlandův ústav patologie, Radiologická klinika a další pracoviště FNHK.

Léčebný standard nezahrnuje všechny postupy aplikovatelné při této diagnóze podle národních a mezinárodních standardů. Ty jsou u pacientů zvažovány v případě potřeby individuálně. Klíčový význam pro stanovení léčebného postupu každého pacienta má multidisciplinární komise.

Zhoubné nádory ledvinné pánvičky v naprosté většině vycházejí z uroteliální výstelky horních močových cest a mají proto mnoho společných rysů s uroteliálními nádory močového měchýře. Nejčastější histologickou variantou je uroteliální karcinom, méně často se můžeme setkat s dlaždicobuněčným karcinomem a zcela vzácný je z urotelu vycházející adenokarcinom. Protokol je zaměřen především na léčbu uroteliálního karcinomu.

II. Odpovědnost jednotlivých pracovišť

Diagnostika, staging:	Urologická klinika
Chirurgická léčba:	Urologická klinika
Systémová léčba:	Klinika onkologie a radioterapie
Radiační léčba:	Klinika onkologie a radioterapie
Poléčebné sledování:	Urologická klinika a Klinika onkologie a radioterapie

III. Staging onemocnění

Klinické stadium onemocnění je určeno podle zásad TNM klasifikace (TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018). pTNM odpovídá cTNM

T – Primární nádor

- TX primární nádor nelze hodnotit
- T0 bez známek primárního nádoru
- Ta neinvazivní papilární karcinom
- Tis karcinom in situ
- T1 nádor postihuje subepiteliální vazivo
- T2 nádor postihuje svalovinu
- T3 **ledvinná pánvička:** nádor se šíří přes svalovinu do peripelvického tuku / parenchymu ledviny
ureter: Nádor se šíří přes svalovinu do periureterální tukové tkáně
- T4 nádor postihuje okolní orgány nebo se šíří ledvinou do perirenálního tuku

N – Regionální mízní uzliny

- NX Regionální mízní uzliny nelze hodnotit
- N0 Regionální mízní uzliny bez metastáz
- N1 metastáza v 1 mízní uzlině do 2 cm v největším rozměru
- N2 metastáza v 1 mízní uzlině větší než 2 cm nebo ve dvou a více uzlinách

Regionální mízní uzliny: uzliny v malé pánvi, pánevní uzliny pod bifurkací aa. iliacaе communes. Lateralita klasifikaci N neovlivňuje

M – Vzdálené metastázy

- M0 Bez vzdálených metastáz
- M1 Vzdálené metastázy přítomny

Rozdělení do klinických stádií

Stádium 0a	Ta	N0	M0
Stádium 0is	Tis	N0	M0
Stádium I	T1	N0	M0
Stádium II	T2	N0	M0
Stádium III	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Stádium IV	Jakékoliv T	N1, N2	M0
	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1

Obligatoční stagingová a předléčebná vyšetření:

- Klinické fyzikální vyšetření, vyšetření moči chemicky a močového sedimentu (včetně cytologie)
- Zobrazovací metody cílené na ledvinnou pánvičku:
- Vylučovací urografie (IVU) nebo CT-urografie
- Ultrasonografie
- Ascendentní ureteropyelografie
- Ureterorenoskopie, případně perkutánní nefroskopie
- Cystoskopie
- CT pánve (fakultativně MR pánve)
- CT hrudníku
- Scintigrafie skeletu (pokud zvýšená alkalická fosfatáza nebo pokud příznaky)
- Krevní obraz, biochemické vyšetření

Další fakultativní vyšetření: další nutná odborná vyšetření vyplývající z nálezů obligatočních vyšetření či symptomů nemocného

IV. Obecné zásady léčebné strategie

Základem léčby uroteliálního papilokarcinomu je léčba chirurgická.

Chirurgie

Operabilní stádia: 0, I, II, III, IV (jenom M0)

Rozhodování o léčebném postupu v rámci multioborového týmu (Uroonkologický kabinet)

Low grade:

- Ureteronefrectomie se současným odstraněním terčíku stěny měchýře okolo ureterálního ústí

- Záchovné postupy zvažujeme individuálně

High grade nebo objemný tumor nebo šíření do parenchymu ledviny:

- neoadjuvantní chemoterapie → restaging (CT trupu + cystoskopie) → za 6-8 týdnů ureteronefrectomie se současným odstraněním terčíku stěny měchýře okolo ureterálního ústí a regionální lymfadenektomie.

Metastazující nádor M1:

- Paliativní nefroureterektomie je indikována v případě výskytu konzervativně neřešitelných lokálních příznaků

Systemová chemoterapie

Neoadjuvantní chemoterapie:

- Zvážit pro stadia II, III, IV (jenom M0)
- Kombinované režimy na bázi cisplatiny
- cisplatinu v rámci neoadjuvantního podání nelze nahrazovat carboplatinou!
- V případě zhoršených renálních funkcí se doporučuje rozložit dávku cisplatiny do dvou dnů (D1 a D2 nebo D1 a D8 35mg/m²)

Režimy:

- cisplatina/gemcitabin 4 cykly, interval 3 týdny

cisplatina	70 mg/m ²	D2
gemcitabine	1000 mg/m ²	D1+8
- Dose Dense MVAC – 3 až 4 cykly s podporou růstovými faktory (alternativní režim), interval 2 týdny

methotrexat	30 mg/m ²	D1
vinblastin	3 mg/m ²	D2
doxorubicin	30 mg/m ²	D2
cisplatina	70 mg/m ²	D2

Adjuvantní chemoterapie:

- Pro pT2, pT3, pT4, pN+

Režimy:

- cisplatina/gemcitabin 4 cykly, interval 3 týdny

cisplatina	70 mg/m ²	D2
gemcitabine	1000 mg/m ²	D1+8

V odůvodněných případech lze nahradit cisplatinu karboplatinou, nejedná se však o rovnocenný režim.

- Dose Dense MVAC – 3 až 4 cykly s podporou růstovými faktory (alternativní režim), interval 2 týdny
 - methotrexat 30 mg/m² D1
 - vinblastin 3 mg/m² D2
 - doxorubicin 30 mg/m² D2
 - cisplatina 70 mg/m² D2

Paliativní chemoterapie:

1.linie

- cisplatina/gemcitabine 6 cyklů, interval 3 týdny
 - cisplatina 70 mg/m² D2
 - gemcitabine 1000 mg/m² D1+8
- karboplatina/gemcitabine, interval 3 týdny
 - karboplatina AUC 5-6 D1
 - gemcitabin 1000 mg/m² D1+8
- avelumab 800 mg iv a 2 týdny; jako udržovací léčba u pacientů, kde bylo dosaženo nejméně stabilizace onemocnění po na chemoterapii v první linii léčby pro pokročilé onemocnění, založené na platinovém derivátu, léčba do progresse onemocnění.
- atezolizumab v monoterapii 1200mg iv a 3 týdny
 - u pacientů nezpůsobilých k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 ≥ 5 (k 1.1.2023 bez úhrady ze ZP)
- pembrolizumab v monoterapii 200mg iv a 3 týdnů nebo 400mg iv a 6 týdnů
 - u pacientů nezpůsobilých k léčbě cisplatinou a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (combined positive score, CPS) ≥ 1 (k 1.1.2023 bez úhrady ze ZP)

2. linie a další linie chemoterapie

Složení individuálně dle výkonnostního stavu a složení předešlé léčby

- vinflunin, 280-320 mg/m², D1, interval 3 týdny
- gemcitabine 1000 mg/m², D1+8+15, interval 4 týdny
- docetaxel v monoterapii 75mg iv a 3 týdny

- paklitaxel v monoterapii iv 175 - 200mg a 3 týdny
- paklitaxel/karboplatina, interval 3-4 týdny

paklitaxel	175 mg/m ²	D1
karboplatina	AUC 5–6	D1
- paklitaxel/cisplatina, interval 3 týdny

paklitaxel	135 mg/m ²	D1
cisplatina	70 mg/m ²	D1
- atezolizumab monoterapie 1200mg iv a 3 týdny
 - po předchozí chemoterapii obsahující platinu (k 1. 9. 2022 bez úhrady ZP)
- nivolumab monoterapie 240mg iv a 2 týdny
 - po předchozí chemoterapii obsahující platinu (k 1. 9. 2022 bez úhrady ZP)
- pembrolizumab monoterapie 200mg iv a 3 týdny nebo 400mg iv a 6 týdnů
 - po předchozí chemoterapii obsahující platinu
- Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg (max 125 mg) iv D1, 8, 15 a 28dní
 - Pro pacienty, kteří dříve podstoupili chemoterapii obsahující platinu a inhibitor receptoru 1 programované buněčné smrti nebo ligand 1 programované buněčné smrti (k 1. 9. 2022 bez úhrady ZP).

V. Sledování po léčbě

Pacienti s nádorem ledvinné pánvičky vyžadují celoživotní sledování. Způsob dispenzarizace závisí na rozsahu nádoru a předchozí terapii. Vzhledem k multifokálnímu charakteru onemocnění, které přináší vysoké riziko vzniku nádoru v měchýři a kontraleterálním kalichopánvičkovém systému, musí dispenzarizace zahrnovat i pravidelné kontroly těchto lokalit.

Dispenzarizace u lokalizovaných nádorů léčených zachovnými postupy:

Klinické vyšetření, laboratorní vyšetření (včetně cytologie moči), cystoskopie, IVU (případně CT-uografie), případně dle nálezu a stavu UPG (ureteropyelografie) s výplachovou cytologií nebo ureteroskopie a 3 měsíce během prvních 2 let, dále s narůstajícím intervalem.

Dispenzarizace u lokalizovaných nádorů léčených ureteronefrektomií

Klinické vyšetření, laboratorní vyšetření (včetně cytologie moči), cystoskopie a ultrasonografie kontralaterální ledviny a 3-6 měsíců během prvních 2 let, dále a 6-12 měsíců. Zobrazovací

metody (dle potřeby UZ břicha + RTG plic nebo CT trupu, případně CT-urografie,) 1x ročně po dobu 5 let. Další metody volíme dle individuální situace

Dispenzarizace u nádorů s uzlinovými nebo vzdálenými metastázami

Klinické vyšetření, laboratorní vyšetření (včetně cytologie moči), cystoskopie a zobrazovací metody (dle potřeby UZ břicha + RTG plic nebo CT trupu, případně CT-urografie) a 3-6 měsíců do 3 let, dále a 6-12 měsíců do 5 let a dále a 1 rok. Další metody volíme dle individuální situace.

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
- Powles T, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022; 33: 244-258.
- EAU guidelines: <https://uroweb.org/individual-guidelines/oncology-guidelines/>
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- Národní radiologické standardy – radiační onkologie (2016): <https://www.srobf.cz/downloads/dokumenty/nrs2016.docx>