

Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové	Platnost od:	1.1.2023
	Počet stran:	11
	Přílohy:	Nejsou
Dokument: standardní léčebný postup	Verze	2023.1
Komplexní léčba karcinomu ledviny		
Schválili:		
Garant standardu:	MUDr. Adam Paulík MUDr. Jindřich Kopecký, 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 karcinom ledviny. Na diagnostice těchto nádorů se dále podílí Urologická klinika ve spolupráci s Fingerlandovým ústavem patologie, Radiologickou klinikou a dalšími pracovišti FNHK. Na léčbě se podílí Urologická klinika a Klinika onkologie a radioterapie.

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 (urolog, onkolog, radiolog), která iniciálně stanoví léčebnou rozvahu včetně rozhodnutí o charakteru histologické verifikace.

II. Odpovědnost jednotlivých pracovišť

Diagnostika: Urologická klinika ve spolupráci s Fingerlandovým ústavem patologie, Radiologickou klinikou a dalšími pracovišti

Systémová léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Radiační léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Chirurgická léčba: Urologická klinika

Poléčebné sledování: Urologická klinika, Klinika onkologie a radioterapie

III. Staging onemocnění

Klinická stadia onemocnění

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

Regionální mízní uzliny:

Hilové, paraaortální, parakavální. Lateralita N klasifikaci neovlivňuje.

T – Primární nádor

TX primární nádor nelze hodnotit

T0 bez známek primárního nádoru

T1 nádor velikosti 7cm nebo méně v největším rozměru, omezený na ledvinu

T1a 4 cm a méně

T1b větší než 4cm, ale ne větší než 7cm

T2 nádor větší než 7cm v největším rozměru, omezený na ledvinu

T2a 10cm nebo méně

T2b větší než 10cm

T3 nádor se šíří do velkých žil nebo perirenálních tkání, ne však do stejnostranné ledviny, ne přes Gerotovu fascii

T3a makroskopicky se šíří do v. renalis včetně subsegmentálních větví (obsahujících svalovinu) nebo postihuje perirenální tuk a/nebo tuk renálního sinu (peripelvický)

T3b makroskopicky se šíří do duté žíly pod bránicí

T3c makroskopicky se šíří do duté žíly nad bránicí nebo postihuje stěnu duté žíly

N – Regionální mízní uzliny

NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit

N0 regionální mízní uzliny bez metastáz

N1 metastázy v regionální mízní uzlině (uzlinách)

M – Vzdálené metastázy

MX vzdálené metastázy nelze hodnotit

M0 nejsou vzdálené metastázy

M1 vzdálené metastázy

Rozdělení do stádií	
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 jakékoliv N M0 T1-3 N1 M0
IV	T4 jakékoliv N M0 jakékoliv T jakékoliv N M1

Obligatorní stagingová a předléčebná vyšetření:

- Anamnéza, fyzikální vyšetření
- Laboratorní vyšetření: KO+diff., biochemie (včetně Ca, CaI, hodnoty korigovaného kalcia na albumin, LDH, moč chemicky + sediment)
- Zobrazovací vyšetření: CT hrudníku (u cT1 postačuje rtg plic), břicha a pánve

Fakultativní vyšetření:

- Při symptomatologii – CT mozku, scintigrafie skeletu
- UZ/MRI – při podezření na trombózu v.cava
- PET/CT – není obligatorní metodou
- EKG – před zahájením terapie TK inhibitory u pacientů s kardiální komorbiditou (QT interval)
- TSH, fT3, fT4

Histologické vyšetření:

- Bioptické ověření je obligátní před zahájením časně systémové léčby bez indikace k cytoreduktivní nefrektomii, před nebo současně při léčbě ablativními technikami nebo (dle stavu) před aktivním sledováním (active surveillance u cT1 tumorů).
- Biopsie není indikována, pokud její výsledek neovlivní další postup.
- Histologie z nefrektomie

Histologický popis reflektuje WHO klasifikaci renálního karcinomu z roku 2016 a prognostické faktory validované ISUP (International Society of Urological Pathology).

- Nádorový histologický subtyp
- ISUP jaderný grading (měl by být používán pouze u světlebuněčného a papilárního RCC)
- Přítomnost nekróz
- Přítomnost sarkomatoidní a/nebo rhabdoidní diferenciaci (tj. grade IV tumor)
- Přítomnost mikroskopické vaskulární invaze
- TNM staging (klinický i patologický)

Skórovací systém dle MSKCC z roku 2002: platí pro léčbu TKI a bevacizumab

- Karnofsky index 70 % a méně
- < 1 rok od stanovení diagnózy do zahájení systémové léčby
- Hemoglobin < dolní hranice normy
- LDH > 1.5 mmol/l
- Korigované sérové kalcium > 2.5 mmol/l

Dobrá prognóza: žádný faktor

Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory

Špatná prognóza: 3 a více faktorů

Skórovací systém IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium), tzv. Hengova kritéria

- Karnofsky index 70% a méně

- < 1 rok od stanovení diagnózy do zahájení systémové léčby
- Hemoglobin < dolní hranice normy
- Korigované sérové kalcium > 2.5 mmol/l
- Trombocyty > horní hranice normy
- Neutrofily > horní hranice normy

Dobrá prognóza: žádný faktor

Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory

Špatná prognóza: 3 a více faktorů

Pokud dochází k rozdílnému výsledku v rámci skórovacích systému (dobrá versus střední prognosa) je možné zvolit dle vlastního uvážení, který systém bude použit. Výběr skórovacího systému musí reflektovat požadavky v úhradové vyhlášce pro konkrétní lék. Oba skórovací systémy slouží jako prognostický nástroj pro odhad celkového přežití (OS) v 1. i 2. linii terapie RCC tyrosin-kinázovými inhibitory.

IMDC skóre a jeho prognostický význam

Počet rizikových faktorů	Riziková kategorie	Medián OS v 1.linii	Medián OS ve 2.linii
0	Dobrá	43.2	35.3
1-2	Střední	22.5	16.6
3-6	Špatná	7.8	5.4

Vzorec pro výpočet kalcia korigovaného na albumin:

$Ca_{\text{korigované}} = Ca_{\text{celkové}} + 0,020 (41,3 - \text{albumin})$

(NORIP, Nordic Reference Interval Project, viz. Jabor et al. Vnitřní prostředí)

IV. Obecné zásady léčebné strategie

V léčbě lokální či loko/regionální choroby je jedinou kurativní metodou chirurgický výkon. V současné době jediným registrovaným přípravkem k adjuvantnímu podání je pembrolizumab. Má se podávat do recidivy onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až jednoho roku. V ČR nemá tato indikace prozatím úhradu. Pacienti by měli být preferenčně zařazováni do klinických studií s adjuvantním designem.

Základním léčebným postupem u neresekabilního či metastatického onemocnění je systémová protinádorová terapie. Důležitou součástí komplexní léčby zůstává nadále zařazení cytoredukční nefrektomie, která vede i v současné době moderní imunoterapie k zlepšení terapeutických výsledků. Je indikována u definované skupiny pacientů: výkonostní stav ECOG 0-1, IMDC skóre 0-3, nepřítomnost sarkomatoidní či duktální diferenciaci, tumor ledviny tvoří $\geq 75\%$ celkové nádorového objemu, nepřítomnost jaterních a mozkových metastáz. Rozhodnutí

o provedení či neprovedení cytoredukční nefrektomie musí být výsledkem konsenzu mezioborového semináře.

V případě výskytu oligometastatického postižení zvažujeme metastazektomii. Jedná se o potenciálně kurativní přístup s možností dlouholetého přežívání. Při meta postižení mozku zvažujeme chirurgickou extirpaci či ozáření Leksellovým gama nožem, vždy s přihlédnutím k celkovému stavu a rozsahu onemocnění. Indikace k chirurgické intervenci je v kompetenci multidisciplinárního týmu.

Paliativní radioterapie je indikována jako analgetického ozáření při bolestivých kostních metastázách, dále může být využita v kombinaci s chirurgickým výkonem při syndromu míšní komprese, při mnohočetném postižení mozku neumožňujícím radikální řešení, případně dalších indikacích.

Při metastatickém postižení skeletu aplikujeme bisfosfonáty či denosumab dle aktuálního stavu a předpokládaného přežití.

Jednou z možností přístupu k pacientovi s ledviny je i aktivní sledování bez aplikace jakékoliv léčby. Můžeme ho použít jak u nemetastatického onemocnění s velikostí primárního tumoru ledviny do 3-4 cm s předpokladem růstu cca 3 mm/rok, tak u metastatického onemocnění u pacientů s indolentním průběhem nemoci, plicními metastázami, bez přítomnosti jiných viscerálních metastáz a dlouhým obdobím bez nemoci.

V. Postup léčby dle stádií

Vždy nutno zvážit zařazení do klinické studie

Stádium I a II (T1 N0 M0, T2 N0 M0)

- Parciální nefrektomie - do rozměru 7cm (T1b), je-li technicky možná
 - renální insuficience
 - solitární ledvina
 - bilaterální tumory
 - pokud lze, tak laparoskopicky či roboticky

Ablativní metody - radio-frekvenční ablace (RFA), mikrovlnná ablace (MWA)
- není-li možný chirurgický výkon (věk, PS, komorbidity,...)

- Transperitoneální radikální nefrektomie – odstranění ledviny, perirenálního tuku, Gerotovy fascie, adrenalectomie při lokalizaci v horní 1/3 ledviny nebo při makroskopickém postižení nadledviny
 - pokud lze, tak laparoskopicky

Stádium III (T3 jakékoliv N M0, T1-3 N1 M0)

- Transperitoneální radikální nefrektomie – ve stadiu T3b resekce renálních žil a vena cava inferior. Lymfadenektomie při cN1 nebo peroperační vizualizaci patologické lymfadenopatie.
- T3c N0 M0 – nefrektomie ve spolupráci s kardiochirurgy – odstranění trombu v mimotělním oběhu

Stádium IV (T4 jakékoliv N M0)

- Transperitoneální radikální nefrektomie + lymfadenektomie při N1 (tj. postižení uzlin zjištěné předoperační zobrazovací metodou nebo zjištěné perioperačně).

U pacientů s nemetastatickým tumorem ledviny a přidruženými komorbiditami lze aplikovat i aktivní sledování (aktivní surveillance) s pravidelnými 3-6 měsíčními kontrolami stavu onemocnění zobrazovacími metodami (UZ, CT) při předpokladu růstu velikosti tumoru cca 3mm/rok. Doporučeno především u velikosti tumoru do cca 3-4cm (cT1a).

Stádium IV (metastatické onemocnění – M1)

1) Lokální terapie

Vždy zvážit zařazení do klinické studie

- Cytoreduktivní nefrektomie
 - hlavní benefit: výkonostní stav ECOG 0-1, IMDC skóre 0-3, nepřítomnost sarkomatoidní či duktální diferenciace, tumor ledviny tvoří $\geq 75\%$ celkového nádorového objemu, nepřítomnost jaterních a mozkových metastáz. U prognosticky rizikovějšího onemocnění je vhodné nefrektomii vynechat a co nejdříve zahájit systémovou terapii po předchozí bioptické verifikaci. Možností je provedení odložené cytoredukční nefrektomie po podání systémové terapie.
- Paliativní nefrektomie
 - symptomatický primární nádor (bolest, hematurie, pyelonefritis)
- Embolizace a.renalis
 - úleva od symptomů (neovlivňuje prognózu) – bolest, hematurie, není-li možný chirurgický výkon
- Paliativní radioterapie
 - bolestivé kostní metastázy, hrozící patologická fraktura, v kombinaci s chirurgickým výkonem u míšní komprese při obratlové fraktuře, ozáření mozku při mnohočetném meta rozsevu (v kombinaci s antiedémovou léčbou), paliativní ozáření symptomatického primárního tumoru při kontraindikaci nefrektomie či embolizace (bolest, hematurie)

Cílové objemy radioterapie se zakreslují individuálně dle lokalizace a rozsahu postižení. Paliativní radioterapie krania se řídí příslušným léčebným protokolem. Dávka a frakcionace se volí individuálně dle lokalizace a rozsahu postižení a celkového stavu pacienta. U karcinomu ledviny vždy preferujeme aplikaci vysoké dávky záření na frakci, včetně použití stereotaktické radioterapie či radiochirurgie.

- Bisfosfonáty
 - zolendronát snižuje riziko vzniku SRE (skeletal related event) o cca 30% oproti placebo, denosumab snižuje toto riziko oproti zolendronátu o dalších 15-20%. Nutno zvažovat indikaci i dle předpokládané délky života. Všichni pacienti by před zahájením terapie bisfosfonátem či denosumabem měli podstoupit stomatologické vyšetření a být edukováni o možných komplikacích (osteonekróza čelisti). Součástí léčby musí být i substituce kalcia a vitamínu D z důvodu prevence hypokalcémie (při normokalcémii) – substituční dávky nejsou přesně specifikovány. Většinou je doporučena substituce denní dávky 1200-1500mg kalcia a 400-800IU vitamínu D.
- Metastazektomie
 - zvažovat vždy – primární, sekundární (po dosažení resekability na systémové léčbě)
 - hlavní benefit = prodloužení celkového přežití u plicních metastáz, dlouhého disease-free intervalu, odpovědi na imunoterapii/cílenou léčbu (retrospektivní a nerandomizované studie)
 - rozsáhlé klinické zkušenosti prodloužení přežití i v jiných lokalitách (mozek – chirurgická exstirpace, Leksellův gama nůž, prs, štítná žláza, pankreas, axilární lymfadenopatie, podkoží)

2) Systémová terapie

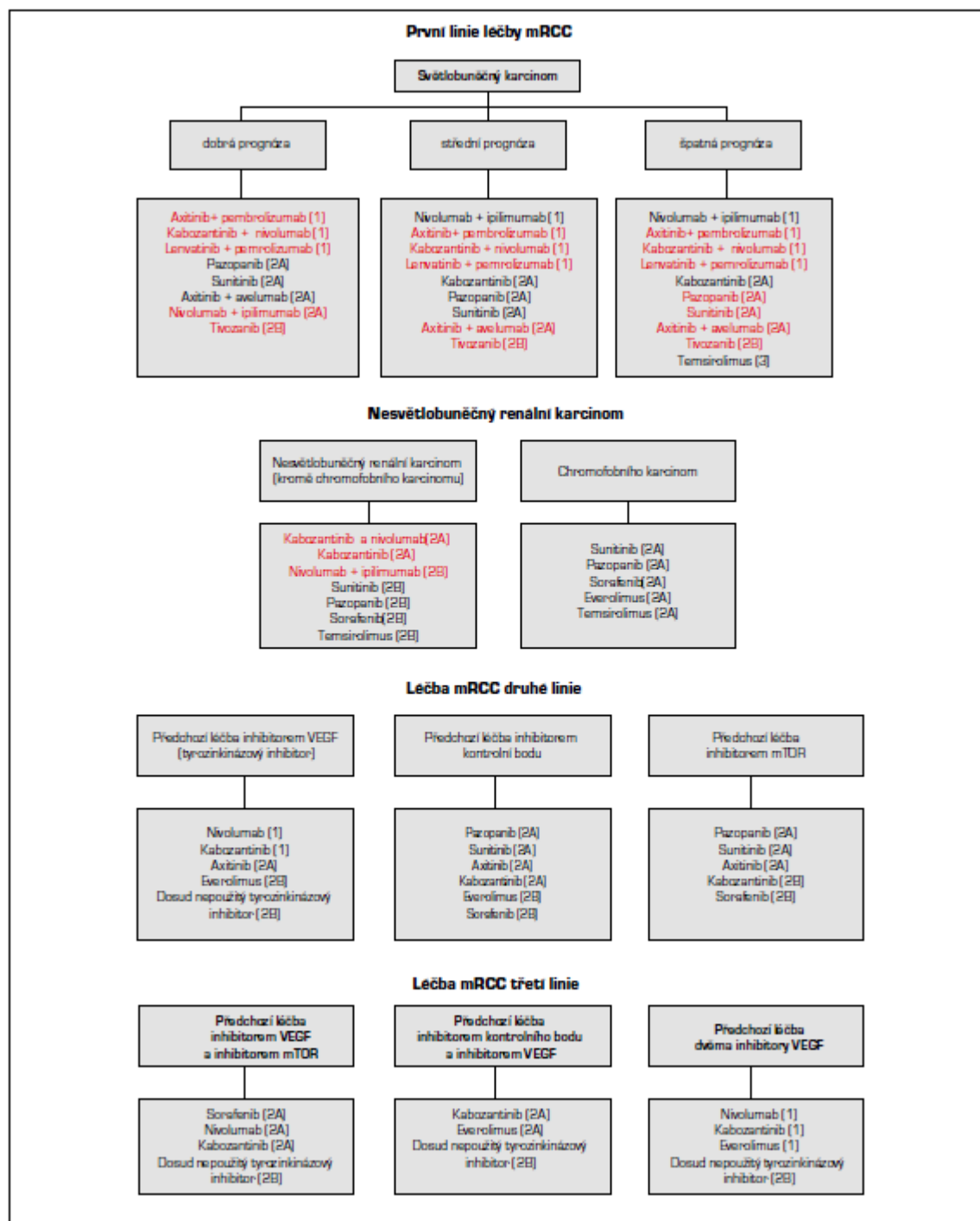
Léčba generalizovaného nádoru ledviny je založena na cílené terapii a imunoterapii. Vždy je nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanovené SÚKL. V určitých případech je možné indikovat:

- chemoterapie je možné zvažovat u vzácných podtypů:
 - medulární karcinom ledviny : cisplatina/paclitaxel, karboplatina/gemcitabin
 - Belliniho karcinom (ze sběracích kanálek): cisplatina/gemcitabin
- hormonální léčba medroxyprogesteron acetátu (ORR 2%, 2 leté přežití 12%) – lze zvážit při vyčerpání jiných možností léčby (CAVE: trombogenní efekt)

3) Aktivní sledování (active surveillance)

U pacientů s indolentním průběhem nemoci je možností aktivní sledování nemoci. Především u pacientů s plicními metastázami, bez přítomnosti jaterních a mozkových metastáz, dlouhým obdobím bez nemoci (DFI > 2 roky) a komorbiditami.

Doporučení léčebného algoritmu dle aktuálního vydání Modré knihy české onkologické společnosti (aktualizace 28, platnost od 1.3.2022):



Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1. 3. 2022 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL

V. Režimy léčby

- **sunitinib**
 - 50mg/den p.o. den 1.-28. á 6 týdnů (4/2) do progresse či toxicity
 - alternativní režim 50mg/den 1.-14. á 3 týdny (2/1)
 - při toxicitě režimu 4/2 primárně změnit na režim 2/1 a až následně snížit dávku na 37,5mg,
 - redukce pod 25mg není doporučena
 - režim 2/1 je oproti režimu 4/2 méně toxický a dle studií může být i účinnější
- **pazopanib**
 - 800mg/den p.o. kontinuálně do progresse či toxicity
 - lze snížit na 600mg/den až 400mg/den
- **sorafenib**
 - 800mg/den p.o. – 400mg 2xdenně p.o. kontinuálně do progresse či toxicity
 - lze snížit na 200mg 2xdenně až 200mg 2xdenně obden
- **axitinib**
 - 5mg 2xdenně p.o. kontinuálně do progresse či toxicity (možno navýšit dle tolerance na 10mg)
- **everolimus**
 - 10mg/den p.o. kontinuálně do progresse či toxicity
 - lze snížit na 5mg/den
- **cabozantinib**
 - 60mg/den p.o. kontinuálně do progresse či toxicity
 - lze snížit na 40 mg až 20 mg za den
- **nivolumab**
 - flat dose 240mg i.v. na 30min á 2 týdny nebo 480mg i.v. na 30min á 4 týdny
 - do progresse či toxicity
 - maximálně však celkem 52 cyklů (při čtrnácti denním podávání) při podávání v rámci 2. nebo 3. linie léčby
- **nivolumab + ipilimumab**
 - nivolumab 3mg/kg i.v. na 30 min a ipilimumab 1mg/kg i.v. na 30 min první 4 cykly á 3 týdny (mezi jednotlivými léky vždy 30 min pauza)
 - následně 240 mg á 2 týdny nebo 480 mg á 4 týdny iv na 30 minut do progresse či toxicity maximálně po dobu 60 měsíců

- **axitinib + avelumab**
 - axitinib 5mg tbl. 2 x denně s možnou eskalací na 10mg kontinuálně
 - avelumab 800mg i.v. na 60 min á 2 týdny

- **doxorubicin/gemcitabin**
 - lze zvážit u plné sarkomatoidní diferenciaci (mezenchymální fenotyp)
 - doxorubicin 50mg/m² i.v. 1. a 8. den
 - gemcitabin 1500mg/m² i.v. 1. a 8. den á 3 týdny

- **doxorubicin/ifosfamid**
 - lze zvážit u plné sarkomatoidní diferenciaci (mezenchymální fenotyp)
 - doxorubicin 50mg/m² i.v. 1. den
 - ifosfamid 3000-5000mg/m² i.v. 1. den á 3 týdny

- **cisplatina/gemcitabin**
 - u tumoru ze sběrných kanálek (Belliniho duktů)
 - cisplatina 75mg/m² i.v. 2.den
 - gemcitabin 1000mg/m² i.v. 1. a 8. den á 3-4 týdny

- **cisplatina/paclitaxel**
 - lze zvážit u medulárního karcinomu
 - cisplatina 75mg/m² i.v. 1. den
 - paclitaxel 175mg/m² i.v. 1. den á 3 týdny

V. Poléčebné sledování

a) Lokální/ lokálně pokročilé onemocnění (sledování v gesci Urologické kliniky)

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinická a zobrazovací vyšetření mají být zaměřena na možné symptomy relapsu a jsou založena na stanovení vstupního rizika relapsu. Po 5 letech bez relapsu je možná i dispenzarizace cestou praktického lékaře nebo příslušného specialisty.

Nízké riziko

<i>T1 N0 M0</i>	<i>GI-II nekrózy -</i>	<i>sarkomatoidní forma -</i>
<i>T2 N0 M0</i>	<i>GI-II nekrózy -</i>	<i>sarkomatoidní forma -</i>

- 1.-5.R UZ retroperitonea + RTG plic á 6M
- > 5. R UZ retroperitonea + RTG plic á 1R

Střední riziko

<i>T1 N0 M0</i>	<i>GIII-IV</i>	<i>nekrózy +/-</i>	<i>sarkomatoidní forma +/-</i>
<i>T2 N0 M0</i>	<i>GIII-IV</i>	<i>nekrózy +/-</i>	<i>sarkomatoidní forma +/-</i>
<i>T3 N0 M0</i>	<i>GI-II</i>	<i>nekrózy -</i>	<i>sarkomatoidní forma -</i>

- 1. – 2.R UZ břicha + RTG plic á 3M
CT plic á 6M
- 3. – 5.R UZ retroperitonea + RTG plic á 6M
CT plic á 1R, scan skeletu á 1R
- >5.R UZ retroperitonea + RTG plic á 1R

Vysoké riziko

<i>T2 N0 M0</i>	<i>GIII-IV</i>	<i>nekrózy +</i>	<i>sarkomatoidní forma +</i>
<i>T3 N0 M0</i>	<i>GIII-IV</i>	<i>nekrózy +/-</i>	<i>sarkomatoidní forma +/-</i>
<i>T4 N0 M0</i>	<i>GI-IV</i>	<i>nekrózy +/-</i>	<i>sarkomatoidní forma +/-</i>

- 1. – 2.R CT břicha + CT plic á 3M
- 3. – 5.R CT břicha + CT plic á 6M, scan skeletu á 1R
- >5.R UZ břicha + RTG plic á 6M

b) Metastatické onemocnění (M1) (sledování v gesci Kliniky onkologie a radioterapie)

Restaging každé 3-4 měsíce jakoukoliv dostupnou zobrazovací metodou, hodnocení dle RECIST kritérií – nejvhodnější CT s i.v. kontrastem.

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
- Escudier B, et al.; ESMO Guidelines Committee. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019; a následující aktualizace: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma>
- 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/>