

1 Epidemiologie:

Zhoubné nádory ledvin představují cca 2-3 % všech malignit u dospělých, u dětí však tvoří až 10% všech zhoubných nádorů. V České republice jsou incidence a mortalita jedny z nejvyšších na světě. Křivka incidence karcinomu ledviny v ČR v posledních 10 letech vykazuje pozvolný nárůst. Mortalita je v posledních 10 letech stacionární.

Zhoubné nádory ledviny – incidence a mortalita v České republice (2021)

ZN ledviny		MUŽI		ŽENY	
		abs.	na 100 000 obyv.	abs.	na 100 000 obyv.
C64	incidence	1933	37,36	1100	20,65
	mortalita	550	10,63	357	6,70

Na incidenci se z přibližně dvou třetin podílí muži a onemocnění je nejčastěji diagnostikováno ve věkové skupině 65-69 let. Nejčastějším histologickým podtypem nádoru ledviny u dospělých je světlobuněčný karcinom (tvoří 70-75% všech zhoubných nádorů ledvin-renal cell carcinoma; RCC), druhým nejčastějším je papilární karcinom (10% všech RCC), chromofóbní karcinom je zastoupen v 5% případů a zbytek tvoří další histologické podtypy RCC (karcinom ze sběracích kanálků, mucinózní karcinom atd.). V dětském věku se vyskytuje převážně Wilmsův tumor.

Nádory ledviny metastazují nejčastěji do plic, uzlin retroperitonea, jater, kostí a mozku. Metastazování může být se značnou latencí po odstranění primárního tumoru (5 let i více). O zvláštní biologické povaze nádoru svědčí i popisované spontánní regrese metastáz po primární nefrektomii, které byly popsány u 1% onemocnění.

2 Etiologie:

Podobně jako u jiných onkologických diagnóz ani u RCC není etiologie známá. Rizikové faktory vzniku RCC můžeme rozdělit na dvě skupiny: faktory zevní a faktory vnitřní (genetické).

2.1 Faktory zevní

Nejčastěji zmiňovanými zevními etiologickými faktory RCC jsou obezita, kouření a arteriální hypertenze a její léčba (arteriální hypertenze svým etiologickým charakterem stojí na hranici faktorů zevních a vnitřních). Vysoký body mass index (BMI) je spojen s vyšším rizikem vzniku RCC u mužů (ods ratio, OR 2,3) i u žen (OR 3,3). Kouření je prokázaným rizikovým faktorem pro vznik karcinomu ledviny. Kuřáci s rovno nebo více než 20 „krabičkoroků“ (= 1 balíček cigaret denně po dobu 20 či více let) mají o 30 % větší riziko vzniku RCC než nekuřáci. Arteriální hypertenze a její léčba se též považují za rizikové faktory vzniku, i když výsledky studií jsou rozporuplné. Další rizikové faktory jako například expozice záření, herbicidům, saponátům, azbestu, aromatickým uhlovodíkům, těžkým kovům a jiným kancerogenům bývají také často zmiňovány, nicméně rozsáhlé epidemiologické studie jasnou asociaci mezi těmito kancerogeny a RCC nepotvrdily. Polycystické ledviny, terminální stádium chronické renální insuficience a dlouhotrvající dialýza jsou taktéž signifikantně spojeny s vyšším rizikem vzniku RCC. Možným důvodem vzniku RCC u dlouhodobě dialyzovaných pacientů je vznik získaných mnohočetných cyst v ledvinách, které mohou být předstupněm karcinomu ledviny.

2.2 Faktory vnitřní (genetické)

Onemocnění zhoubným nádorem ledviny může vzniknout spontánně, může však mít i dědičný charakter (odhaduje se, že se jedná až o 3% případy RCC). Je známo několik dědičných syndromů, které jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku RCC. Neznámějším je von Hippel-Lindauova (VHL) nemoc, méně častými chorobami jsou pak syndrom Birt-Hogg-Dubé (BHD syndrom), morbus Bourneville (komplex tuberózní sklerózy, TSC), hereditární forma papilární karcinomu (HPRCC), hereditární leiomyomatóza (HL) a syndrom familiárních feochromocytomů a paragangliomů. U každé z těchto nosologických jednotek již byly identifikovány genetické poruchy, které jsou pravděpodobně zodpovědné za vznik onemocnění. U spontánních RCC nacházíme mutaci VHL genu až u 75% nádorů, mutace dalších genů jako např. BAP1, PBRM1, TP53, TERT, KDM5C a SETD2 se v budoucnu může stát součástí molekulární klasifikace RCC.

3 Histologie:

Karcinomy ledvin dospělých můžeme rozdělit na následující podtypy dle klasifikace Světové zdravotnické organizace (upraveno dle verze 2022, World Health Organisation, WHO):

Světlobuněčné renální tumory

Světlobuněčný renální karcinom

Multilokulární cystická renální léze neoplazie nízkého maligního potenciálu

Papilární renální tumory

Papilární renální adenom

Papilární renální karcinom

Onkocytické a chromofobní renální tumory

Onkocytom ledviny

Chromofobní renální karcinom

Ostatní onkocytické renální tumory

Tumory ze sběrných kanálků

Karcinom ze sběrných kanálků

Ostatní renální tumory

Světlobuněčný papilární renální tumor

Mucinózní tubulární a vřetenobuněčný karcinom

Tubulocystický renální karcinom

Renální karcinom asociovaný se získaným cystickým onemocněním ledvin

Eozinofilní solidní a cystický renální karcinom

Renální karcinom NOS

Molekulárně definované renální karcinomy

TFE3 rearanžované renální karcinomy

TFEB alterované renální karcinomy

ELOC mutovaný renální karcinom

Fumaráthydratáza deficientní renální karcinom

Sukcinátdehydrogenáza deficientní renální karcinom

ALK rearanžované renální karcinomy

SMARCB1 deficientní renální medulární karcinom

Metanefrické tumory

Metanefrický adenom

Metanefrický adenofibrom

Metanefrický stromální tumor

Smíšené epiteliální a stromální renální tumory

Smíšený epiteliální a stromální tumor ledviny

Renální mezenchymové tumory

Renální mezenchymové tumory dospělého věku

Klasický angiomyolipom/PECom ledviny

Epiteloidní angiomyolipom/epiteloidní PECom ledviny

Renální hemangioblastom

Tumor z buněk juxtaglomerulárního aparátu

Tumor z renomedulárních intersticiálních buněk

Renální mezenchymové tumory dětského věku

Osifikující renální tumor dětí

Kongenitální mezoblastický nefrom

Rhabdoidní tumor ledviny

Světlobuněčný sarkom ledviny

Embryonální renální neoplazie

Nefroblastické tumory

Nefrogenní zbytky

Cystický nefrom dětského věku

Cystický částečně diferencovaný nefroblastom

Nefroblastom

Různé renální tumory

Germinální tumory ledvin

4 **Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán** (uvedení odpovědnosti pro ošetřujícího lékaře):

Za uroonkologii:

doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.

Za klinickou onkologii:

Vypracoval: doc. MUDr. A. Poprach, Ph.D.
Platnost od: 1. 3. 2022
Datum aktualizace: 26. 4. 2024
Aktualizaci provedl: doc. MUDr. A. Poprach, Ph.D.

Schválil:

doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.
vedoucí odborného léčebného týmu

Pořadové číslo:

NLPP 4.1.

doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

Za onkochirurgii:

MUDr. Radim Šimůnek

Za radiační terapii:

MUDr. Irena Čoupková

MUDr. Pavel Kroupa, Ph.D.

Za radiodiagnostiku:

MUDr. Michal Standara

MUDr. Jiří Vašina (nukleární medicína)

5 Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:

I. obligátní	II. fakultativní
1. Anamnéza+fyzikální vyšetření	1. Biopsie ložiska při nejistém nálezu při zobrazovacích metodách
2. Vyšetření krevního obrazu, koagulace, biochemie a moče	2. Kostní scintigrafie pokud je klinická indikace
3. CT břicha a pánve	3. CT/MRI mozku při neurologické symptomatologii
4. CT hrudníku k vyloučení plicních metastáz	4. Angiografie cév před ev. vaskulární intervencí
5. Cytologie moče a ureteroskopie při podezření na uroteliální karcinom	5. CT/PET k posouzení míry generalizace

U každého pacienta je standardem anamnéza, fyzikální vyšetření a zhodnocení laboratoře – krevní obraz, biochemie, kalcium, koagulace, vyšetření moče.

Základem diagnózy je kontrastní CT břicha a pánve. Znakem maligních nádorů je enhancement ložisek o 15 HU a více. Vyšetřením CT břicha zhodnotíme rozsah onemocnění, postižení regionálních uzlin, přítomnost žilního trombu, stav nadledvin a ostatních solidních orgánů.

V případě patologických hodnot renálních funkcí, v těhotenství nebo při alergii na kontrastní látku, je indikováno vyšetření magnetickou rezonancí. MRI je taky přínosné k přesnějšímu posouzení cystických lézí a rozsahu žilních trombů. Arteriografie nebo kavografie se provádí zřídka.

Fázovou scintigrafii ledvin není nutné standardně provádět, pouze v případě 1) abnormálních renálních funkcí nebo 2) pokud lze očekávat vliv operace na zhoršení funkce ledvin (solitární ledvina, bilaterální, multiplicitní nádory) nebo 3) pokud jsou na CT morfologické známky hypofunkce kontralaterální ledviny.

U centrálně uložených nádorů je nutné vyloučit uroteliální nádor vyšetřením cytologie moče a případně endoskopickým vyšetřením horních močových cest.

K vyloučení metastatického postižení postačuje obvykle CT břicha a hrudníku. Scintigrafie skeletu nebo CT mozku jsou indikovány pouze v případě symptomatologie. PET/CT není pro staging běžně doporučováno.

Biopsie nádoru nám může pomoci při rozhodování u nejasných nálezů. Dále ji indikujeme u nemocných před zahájením aktivního dohledu, před ablační léčbou a před systémovou léčbou metastatického onemocnění bez předchozí histologie.

6 Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:

TNM klasifikace a rozdělení do klinických stadií

V současné době platí 8. vydání TNM klasifikace z roku 2017

TNM pro RCC, 2017

- T primární nádor
- TX primární nádor nelze hodnotit
- T0 bez známek primárního nádoru
- T1 nejvýše 7 cm v největším rozměru, ohraničený na ledvinu
 - T1a nádor 4 cm a méně
 - T1b nádor větší než 4 cm, ne větší než 7 cm
- T2 nádor větší než 7 cm v největším rozměru, ohraničený na ledvinu
 - T2a nádor větší než 7 cm, ale ne větší než 10 cm, ohraničený na ledvinu
 - T2b nádor větší než 10 cm, ohraničený na ledvinu
- T3 nádor se šíří do velkých žil nebo postihuje perirenální tuk, nepřesahuje však Gerotovu fascii
 - T3a nádor se šíří do veny renalis nebo do jejích segmentálních větví (stěna obsahuje svalovinu), nebo infiltruje perirenální tuk či peripelvicový tuk, nepřesahuje však Gerotovu fascii
 - T3b nádor se šíří do dolní duté žíly pod bránicí
 - T3c nádor se šíří do dolní duté žíly nad bránicí nebo infiltruje stěnu dolní duté žíly
- T4 nádor se šíří přes Gerotovu fascii nebo infiltruje přilehlou nadledvinu
- N regionální mízní uzliny - hilové, břišní paraaortální a parakavální
- NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit
- N0 nejsou metastázy v regionálních mízních uzlinách
- N1 metastáza v jedné nebo více regionálních mízních uzlinách
- M vzdálené metastázy
- MX vzdálené metastázy nelze hodnotit
- M0 nejsou vzdálené metastázy
- M1 vzdálené metastázy

Stádia dle TNM

- Stádium I T1 N0 M0
- Stádium II T2 N0 M0
- Stádium III T3 N0 M0
- T1, T2, T3 N1 M0
- Stádium IV T4 jakékoliv N M0
- Jakékoliv T jakékoliv N M1

G-Histopatologická grading

- GX stupeň diferenciacce nelze hodnotit

- G1 dobře diferencovaný
G2 středně diferencovaný
G3-4 nízce diferencovaný/nediferencovaný

TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 8. vydání 2017, česká verze 2018**Prognostické faktory a modely**

V současné době je však nejvíce uznávaný model dle Henga a kol. Heng validoval jako nezávislé prognostické faktory celkového přežití 4 faktory dle MSKCC: nízkou hladinu hemoglobinu (pod normu), vyšší hladina korigovaného vápníku (nad normu), KPS méně než 80 % a čas od diagnózy do zahájení léčby méně než 1 rok. Další dva nezávislé faktory kratšího přežití byly přidány: vyšší hladina trombocytů (nad hranici normy) a vyšší hladina neutrofilů (nad hranici normy). Tabulka ukazuje rozdělení pacientů z této studie a jejich medián OS (overall survival; celkové přežití) s pravděpodobností 2letého OS.

Rozdělení pacientů ze studie Henga a kol., s mediánem OS a pravděpodobností dvouletého přežití

	Počet rizikových faktorů	Počet pacientů	Medián OS/2letý OS
Dobrá prognóza (nízké riziko)	0	133	37 měsíců / 75 %
Střední prognóza (střední riziko)	1-2	301	27 měsíců / 53 %
Spatná prognóza (vysoké riziko)	3 a více	152	8,8 měsíce / 7 %

Možnosti prediktivního vyšetření v MOU:

RCC: PD-L1 na vyžádání (není problém s úhradou).

7 Léčba dle klinického stadia:**7.1 I. stádium (cT1N0M0)****7.1.1 Parciální nefrektomie**

Parciální nefrektomie (PN) má přednost před radikální nefrektomií (RN) u všech nádorů cT1, pokud je operace technicky schůdná, ale zejména u pacientů s horšími renálními funkcemi. Obě metody, PN i RN, mají srovnatelné onkologické výsledky. PN lze provést otevřeně, laparoskopicky nebo roboticky-asistovaně podle preferencí a zkušeností operátora. Volba operačního přístupu ale nesmí ohrozit onkologický nebo funkční výsledek. Pozitivní chirurgický okraj se vyskytuje u 2-8 % nemocných, obvykle stačí tyto případy pouze sledovat, jelikož dochází k lokální recidivě asi u 15 % z nich.

7.1.2 Radikální nefrektomie

U nádorů cT1 je RN indikována v případech, kdy by PN byla technicky obtížná s vyšším rizikem komplikací. Zejména by měla být zvážena u starých nemocných s normálními renálními funkcemi a funkční kontralaterální ledvinou – u této skupiny není prokázán přínos PN vůči RN na celkové přežití.

7.1.3 Aktivní sledování

Aktivní sledování je alternativou pro pacienty se závažnými komorbiditami, kteří nejsou dobrými kandidáty chirurgické léčby, zejména ve věkové skupině nad 75 let. Jedná se zejména o nádory cT1a (≤ 3 cm; small renal mass), u kterých je medián ročního růstu nádoru menší než 0,5 cm. U selektovaných pacientů dosahuje 5leté nádorově-specifické přežití >95 %.

7.1.4 Ablační léčba (kryoablace, radiofrekvenční ablace)

Ablační léčba je alternativou pro pacienty se závažnými komorbiditami, kteří nejsou dobrými kandidáty chirurgické léčby a u pacientů s kratší předpokládanou dobou života. Lze ji provést perkutánně nebo laparoskopicky. Provádí se u nádorů malého objemu (small renal mass, tj. \leq cca 3 cm), u nemocných je indikována biopsie nádoru s výjimkou pacientů se

závažnými komorbiditami, které znemožňují aktivní léčebný přístup ve smyslu operace nebo termoablace. Při ablační léčbě existuje vyšší riziko lokální recidivy než u PN.

7.1.5 Embolizace renální arterie

Embolizaci lze zvážit u symptomatických nemocných, kteří nejsou vzhledem k celkovému stavu schopni chirurgického zákroku k zmírnění příznaků, jako jsou hematurie nebo lumbalgie.

7.2 II. stádium (cT2N0M0)

7.2.1 Radikální nefrektomie

Radikální nefrektomie je standardní léčbou cT2N0 nádorů. Pokud je to technicky možné, preferovaná je laparoskopická nefrektomie, která má nižší morbiditu než otevřená nefrektomie (transabdominálním nebo lumbotomickým přístupem). Regionální lymfadenektomie je indikována u vysoce rizikových tumorů nebo v případě radiograficky patrné lymfadenopatie z důvodů zpřesnění stagingu a prognózy, i když její onkologický benefit nebyl jednoznačně prokázán. Adrenalektomie se provádí pouze při podezření na její postižení nádorem.

7.2.2 Parciální nefrektomie

PN lze zvážit u selektovaných nemocných, zejména s abnormálními renálními funkcemi, při postižení solitární ledviny nebo při bilaterálním nálezu, v centrech s velkou zkušeností s léčbou renálního karcinomu. PN lze provést otevřeně, laparoskopicky nebo roboticky-asistovaně podle preferencí a zkušeností operátora. Volba operačního přístupu a preference PN před RN nesmí ohrozit onkologický nebo funkční výsledek.

7.2.3 Embolizace

Embolizaci lze zvážit u symptomatických nemocných, kteří nejsou vzhledem k celkovému stavu schopni chirurgického zákroku k zmírnění příznaků, jako jsou hematurie nebo lumbalgie.

7.3 III. stádium (cT3N0 nebo cT1-3N1)

7.3.1 Radikální nefrektomie

Radikální nefrektomie je standardní léčbou. Regionální lymfadenektomie se provádí v případě makroskopické lymfadenopatie (cN1) a u nádorů s nepříznivými klinickými charakteristikami (velikost nádoru) ke zpřesnění stagingu, léčebný přínos není prokázán. Adrenalektomie se provádí pouze při podezření na její postižení nádorem.

V případě nálezu trombu ve vena cava je u nemocných bez průkazu vzdálených metastáz doporučována extirpace nádoru a trombektomie. Pokud trombus zasahuje intrahepatálně a výše, je operace řešena ve spolupráci s kardiouchirurgií.

7.3.2 Embolizace

Embolizaci lze zvážit u symptomatických nemocných, kteří nejsou vzhledem k celkovému stavu schopni chirurgického zákroku k zmírnění příznaků, jako jsou hematurie nebo lumbalgie.

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

IV. stádium (cT4 nebo cM1)

7.3.3 Cytoredukční nefrektomie

Metastatické onemocnění lze chirurgicky léčit pouze v případě, že je možné odstranit primární nádor i metastázy (oligometastatické onemocnění). V těchto případech je cytoredukční nefrektomie (CN) jednoznačně indikována. CN je indikována také u nemocných v příznivé rizikové skupině, u kterých lze odložit systémovou léčbu, a pacienti jsou po CN sledováni.

Většinou je ale nefrektomie paliativní operací a pacient potřebuje systémovou léčbu vzhledem k rozsahu metastáz. Za této situace zvažujeme CN individuálně. Randomizované studie CARMENA a SURTIME (systémovou léčbou byl Sunitinib) naznačují, že u nemocných ve střední rizikové skupině by měla být terapie zahájena systémovou léčbou a lze u nich zvážit

odloženou CN, pokud došlo k odpovědi na léčbu. Tento postup selektuje nemocné s rezistencí na systémovou léčbu, kteří by pravděpodobně neměli benefit z CN. Na tomto místě podotýkáme, že ve studii CARMENA však byli pacienti ve střední nebo špatné prognostické skupině dle MSKCC (přibližně 40% pacientů!). Navíc 17% pacientů této studie v rameni se samotným sunitinibem prodělalo následně nefrektomií a v rameni s nefrektomií a následným sunitinibem opět 17% pacientů nedostalo sunitinib, všichni tito pacienti však byli zařazeni do analýzy celkového přežití (primární cíl studie). Z uvedeného vyplývá určitá opatrnost při hodnocení závěrů této studie. Dále bylo prokázáno, že u pacientů studie CARMENA v rameni se sunitinibem u nichž se z různého důvodu provedla nefrektomie (bolest, krvácení, přání či dosažená CR), byl medián OS prodloužený ve srovnání s pacienty bez nefrektomie (48,5 měsíce vs. 15,7 měsíce). Indikace cytoredukční nefrektomie by měla být, jak již bylo jednou řečeno, přísně individuální, lze ji zvážit u pacientů v dobrém výkonnostním stavu (ECOG 0 či maximálně 1) a bez masivního metastatického postižení. Pacienti v nepříznivé rizikové skupině nemají prospěch z CN, zejména pokud jsou u nich přítomné ≥ 4 rizikové faktory (IMDC).

7.3.4 Metastazektomie

Resekce solitární metastázy nebo oligometastatického onemocnění může zlepšit přežití a oddálit potřebu systémové léčby.

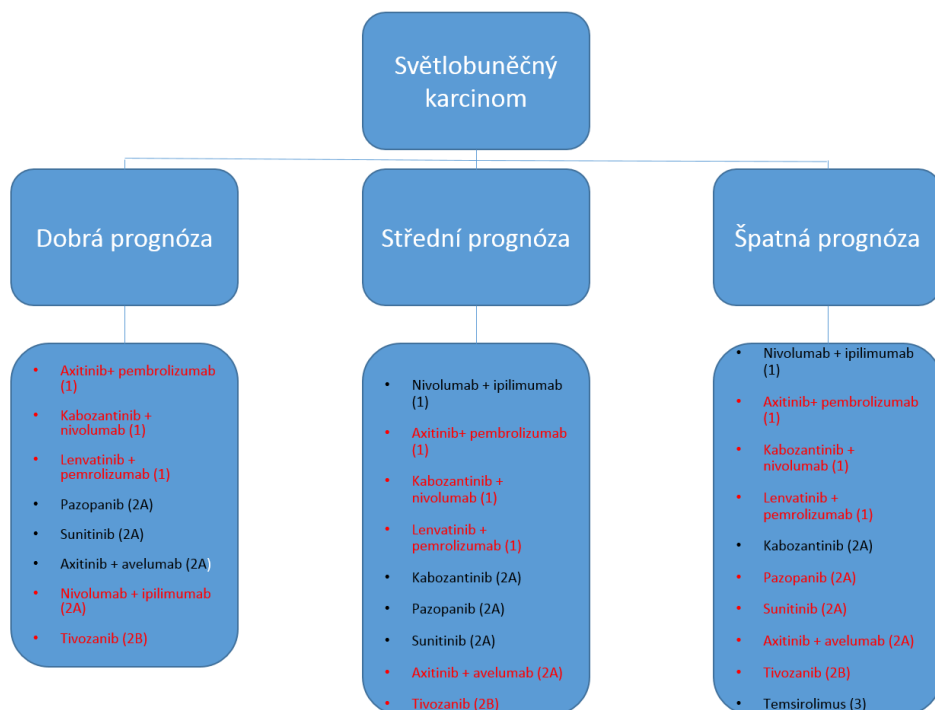
7.3.5 Paliativní radioterapie

Indikována v případech symptomatického skeletálního postižení nebo při nálezu mozkových metastáz.

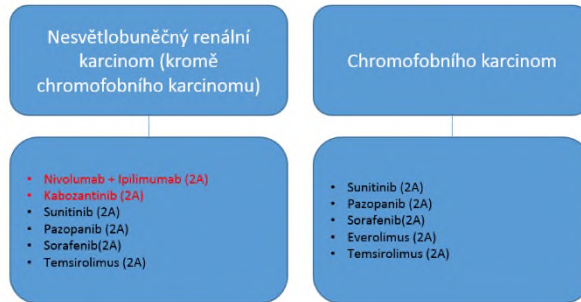
7.3.6 Systémová terapie

Pro léčbu v první linii cílené terapie multikinázovými inhibitory se používá skórovací systém dle MSKCC z roku 2002 (Motzer a kol. 2002) – viz výše - nebo dle IMDC (Heng a kol. 2009) – opět viz výše. 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.**

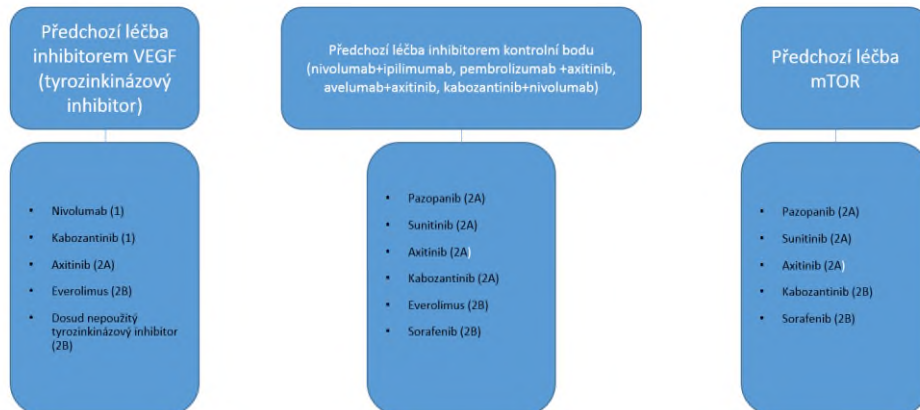
První linie léčby mRCC



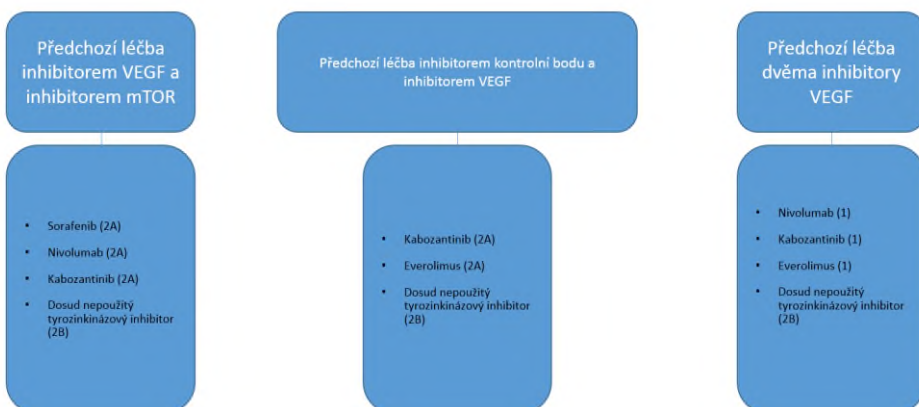
Nesvětlobuněčný renální karcinom



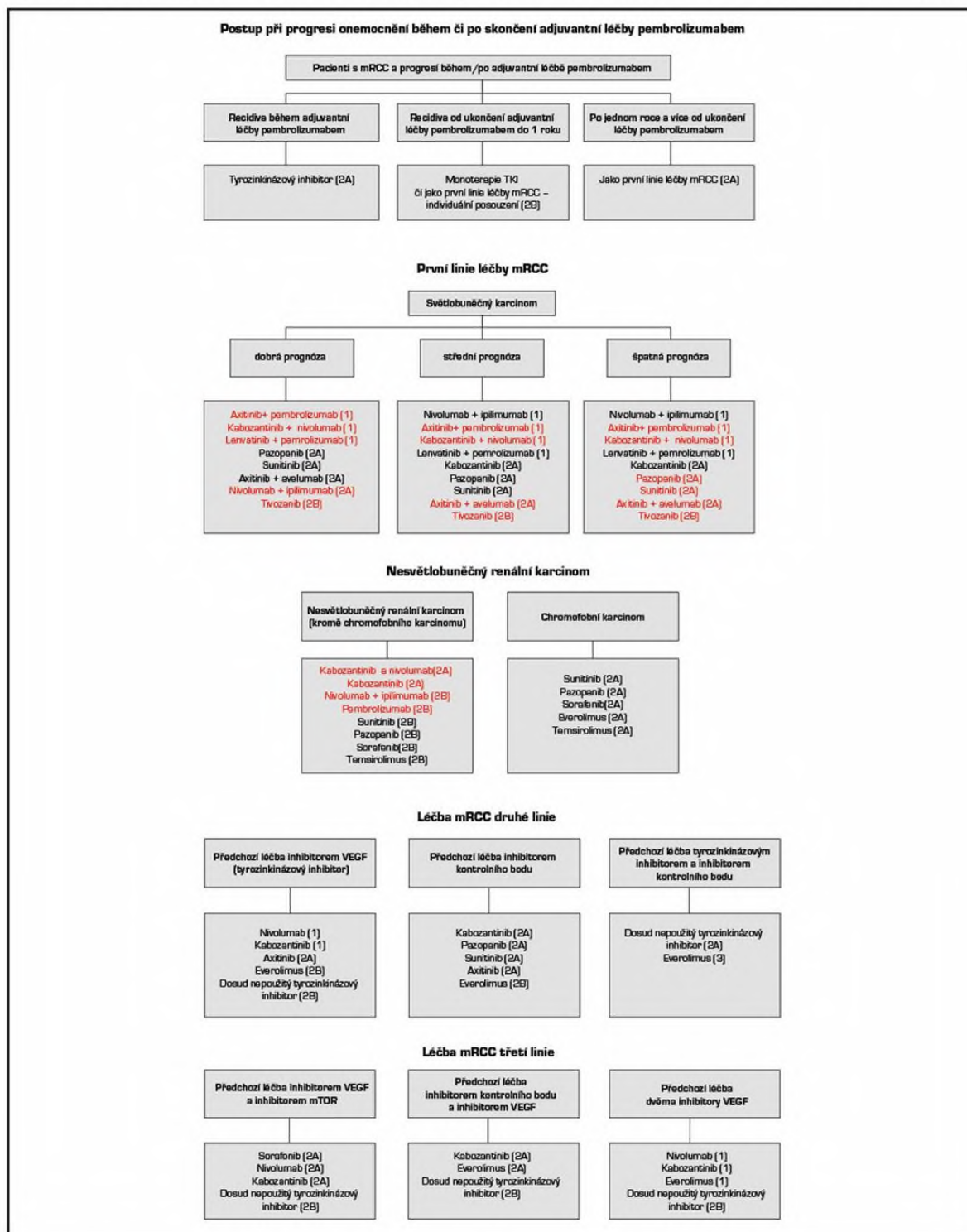
Léčba mRCC druhé linie



Léčba mRCC třetí linie



Léčebný algoritmus u pokročilého karcinomu ledviny. Preferovanou léčbou je možnost s vyšší úrovní důkazů.



Poznámka:

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

Poznámka:

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

Poznámky k léčebným schémátům:

- Uvedená doporučení jsou založená na nejnovějších medicínských poznatcích a nemusí se vždy shodovat s pravidly úhrady léku od plátce péče.
- Pokud se týká kombinace, je v první linii paliativní léčby pacientů s mRCC v dobré prognostické skupině ze zdravotního pojištění hrazena kombinace axitinibu a avelumabu, v případě kontraindikace či nevhodnosti imunoterapie lze podat sunitinib nebo pazopanib (je možno zvolit i strategii sledování – watch and wait). U pacientů se střední a špatnou prognózou je v první linii léčby pacientů s mRCC doporučena kombinovaná terapie s inhibitory kontrolního bodu (viz Léčebný algoritmus paliativní léčby I. linie). V případě kontraindikace či nevhodnosti imunoterapeutických kombinací lze podat u pacientů se střední prognózou kabozantinib, sunitinib nebo pazopanib v monoterapii, u pacientů se špatnou prognózou kabozantinib v monoterapii.
- U nemocných s mRCC by mělo být vždy preferenčně zvažováno zařazení do klinické studie.
- Doporučuje se zahajovat terapii plnou dávkou cíleného léku s redukcí dávky při limitující toxicitě (2A).
- Několik studií ukázalo, že na základě PFS v první linii léčby nelze předpovídat PFS na 2. linii terapie.
- U sarkomatoidního podtypu RCC je dle nejnovějších dat nutno preferovat především kombinovanou imunoterapii checkpoint inhibitory, které mají ve srovnání s konvenční léčbou tyrozinkinázovými inhibitory až trojnásobný response rate (1; nutno dodržovat úhradové omezení); poté lze zvážit chemoterapii v režimech jako pro sarkomy měkkých tkání (viz příslušná kapitola Modré knihy) (2B).
- U nemocných s indolentním průběhem onemocnění je možné sledování bez systémové protinádorové léčby (2A).
- Počet linií léčby mRCC by neměl být limitován jinak než stavem nemocného a dostupností léků (2A). Vyšší počet použitých linií pozitivně koreloval v retrospektivních studiích s celkovým přežitím pacientů.

Doporučení uvedená v Modré knize vychází z medicíny založené na důkazech. Postupně se budeme snažit k jednotlivým doporučením přičlenit také určitý stupeň, který vyjadřuje míru důkazů a míru doporučení ČOS. Vycházíme z modifikovaného systému, který používá NCCN a ESMO.

ČOS (Česká onkologická společnost): 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.

8 Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modality léčby u každého podílejšího se oboru:**Uroonkologie:**

doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.

Klinická onkologie:

doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

Vypracoval: doc. MUDr. A. Poprach, Ph.D.

Platnost od: 1. 3. 2022

Datum aktualizace: 26. 4. 2024

Aktualizaci provedl: doc. MUDr. A. Poprach, Ph.D.

Schválil:

doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.

vedoucí odborného léčebného týmu

Pořadové číslo:

NLPP 4.1.

Radiační onkologie:

MUDr. Irena Čoupková

MUDr. Pavel Kroupa, Ph.D.

9 Terapeutické režimy:**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.	2x denně	kontinuálně
temsirolimus	25 mg i.v. infuze		1x týdně
everolimus	10 mg p.o.	1x denně	kontinuálně
pazopanib	800 mg p.o.	1x denně	kontinuálně
axitinib	5 mg p. o. (dle tolerance navýšení na 10 mg)	2x denně	kontinuálně
kabozantinib	60 mg p.o.	1x 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 +	200 mg TD nebo 400 mg TD	1.	à 3 týdny i.v. (dávka 200 mg), à 6 týdnů (dávka 400 mg)
Axitinib	5 mg	2x denně	s možnou eskalací na 10 mg 2x denně kontinuálně
Avelumab +	800 mg TD	1.	à 2 týdny
Axitinib	5 mg tbl	2x denně	s možnou eskalací na 10 mg 2x denně kontinuálně
Pembrolizumab +	200 mg TD nebo 400 mg TD	1.	à 3 týdny i.v. (dávka 200 mg), à 6 týdnů (dávka 400mg)
Lenvatinib	20 mg tbl		kontinuálně
Nivolumab	240 mg TD nebo 480 mg TD		240 mg à 2 týdny nebo 480 mg à 4 týdny
Kabozantinib	40 mg tbl		kontinuálně
Nivolumab	3 mg/kg		první 4 cykly à 3 týdny poté 240 mg à 2 týdny nebo 480 mg à 4 týdny
ipilimumab	1 mg/kg		à 3 týdny 4 cykly

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
Nivolumab	240 mg TD nebo 480 mg TD	1.	240 mg à 2 týdny
			480 mg à 4 týdny
Pembrolizumab + Axitinib	200 mg	1.	à 3 týdny i.v.
	5 mg	2× denně	s možnou eskalací na 10 mg 2× denně kontinuálně
Avelumab + Axitinib	800mg TD	1.	à 2 týdny
	5 mg tbl	2× denně	s možnou eskalací na 10 mg 2× denně kontinuálně
Nivolumab	240 mg TD nebo 480 mg TD		poté 240 mg à 2 týdny
			nebo 480 mg à 4 týdny
			během 60 minut
			à 3 týdny 4 cykly
Kabozantinib	40 mg tbl		kontinuálně
Nivolumab	3 mg/kg		první 4 cykly à 3 týdny
			poté 240 mg à 2 týdny
			nebo 480 mg à 4 týdny
			během 60 minut
ipilimumab	1 mg/kg		à 3 týdny 4 cykly

10 Doporučení sledování:

Zobrazovací vyšetření a laboratorní vyšetření jsou indikovány dle úvahy lékaře na základě klinického vyšetření. Kontroly a vyšetření se pak u pacientů s RCC zaměřují na pooperační komplikace, renální funkce (kontroly GFR, biochemie, krevní obraz, moč+sed), lokální a kontralaterální rekurence a vzdálené metastázy. Doba sledování není jasná, všeobecné doporučení

je minimálně 5 let po operaci (pozdní relapsy u low- risk tumorů nejsou vyloučené). Základním vyšetřením je CT vyšetření břicha a pánve (možno též zvážit i MRI pro snížení radiační zátěže), CT hrudníku. CT hrudníku může být později nahrazeno RTG plic. UZ břicha a pánve se doporučuje u pacientů s nízkým rizikem- viz níže uvedená tabulka. Kostní skan a CT/PET vyšetření se provádí jen v indikovaných případech.

U pacientů s RCC provádíme skórování rizika rekurence dle nomogramů, následně dle stupně rizika se stanovuje frekvence kontrol a vyšetření, nejčastěji užíváme nomogramy: UISS či SSIGN. Níže je uvedená tabulka UISS, lze použít 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	N1M0	Jakýkoliv	Jakýkoliv	32
		N2M0/M1	1-2	0	
	Střední riziko	N2M0/M1	1-2	1 nebo více	19.5
			3	0, 1 nebo více	
			4	0	
	Vysoké riziko	N2M0M1	4	1 nebo více	0

Frekvence vyšetření a zobrazovacích metod dle míry rizika:

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 tromboektomii pro nádorový trombus zvážit CT přezkoušení za 3 měsíce po operaci.*

11 Stanovení odpovědné osoby za sledování:

doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.

doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

12 Literatura:

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.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer v. 1. 2024.