

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 (2018)

ZN ledviny		MUŽI		ŽENY	
		abs.	na 100 000 obyv.	abs.	na 100 000 obyv.
C64	incidence	1990	38,05	1124	20,83
	mortalita	656	12,54	373	6,91

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 světlóbněčný 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 „krabičkorok“ (= 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 významně 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 2016, World Health Organisation, WHO):

- Světlobuněčný renální karcinom
- Multilokulární cystický světlobuněčný karcinom s nízkým maligním potencionálem
- Hereditární leiomyomatóza a renální karcinom
- Papilární karcinom
- Chromofóbní karcinom
- Karcinom ze sběrných kanálků (Belliniho karcinom)
- Medulární renální karcinom
- Renální karcinom s translokací transkripčních genů rodiny MiT
- Renální karcinom s deficiencí sukcinát dehydrogenázy
- Mucinózní tubulární a vřetenobuněčný karcinom
- Tubulárně cystický renální karcinom
- Renální karcinom spojený se získanou cystózou ledvin
- Světlobuněčný papilární renální karcinom
- Neklasifikovaný karcinom
- Papilární adenom
- Onkocytom

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

Za uroonkologii:

doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.

doc. MUDr. Jan Doležel, Ph.D.

Za klinickou onkologii:

doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

Za onkochirurgii:

MUDr. Libor Němec

MUDr. Radim Šimůnek

Za radiační terapii:

MUDr. Irena Čoupková

MUDr. Pavel Kroupa, Ph.D.

Za radiodiagnostiku:

MUDr. Milan Prášek

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 bránici
- T3c nádor se šíří do dolní duté žíly nad bránici 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 diferenciaci nelze hodnotit
- G1 dobře diferencovaný
- G2 středně diferencovaný
- G3-4 nízké diferencovaný/nediferencovaný

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

V literatuře je nejčastěji zmiňován prognostický model z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC, kritéria dle Motzera) z roku 2002. Tento model se opírá o následující prognostické faktory:

- zvýšená hladina laktát dehydrogenázy (nad 1,5násobek normy)
- nízká hladina hemoglobinu (pod normu)
- vyšší hladina korigovaného kalcia (nad normu)
- Karnofsky performance status (KPS) méně než 80 %
- doba od stanovení diagnózy k systémové terapii (podání léčby za méně než jeden rok od diagnózy)

Za pomoci tohoto skórování se pacienti dělili do tří prognostických skupin: s dobrou prognózou (žádný rizikový faktor), se střední prognózou (1 nebo 2 rizikové faktory) a špatnou prognózou (3 a více rizikových faktorů).

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 %
Špatná prognóza (vysoké riziko)	3 a více	152	8,8 měsíce / 7 %

K indikaci cílené terapie se pak v ČR užívají modifikovaná MSKCC kritéria s modifikací dle Hudese (viz níže).

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 Ablace léčba (kryoablace, radiofrekvenční ablace)

Ablace 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 zvážet 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 nález, 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 cílená léčba není indikována.

7.4 IV. stádium (cT4 nebo cM1)

7.4.1 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 nefrektomii a v rameni s nefrektomií a následným sunitinibem opět 17% pacientů nedostalo sunitinib, všichni tito pacienti však byli zařazeni do analýzy celkového přežití (primární cíl studie). Z uvedeného vyplývá určitá opatrnost při hodnocení závěrů této studie. 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 prodloužen 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).

7.4.2 Metastazektomie

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

7.4.3 Paliativní radioterapie

Indikována v případě symptomatického skeletálního postižení nebo při nálezů mozkových metastáz.

7.4.4 Systémová terapie

Pro léčbu v první linii cílené terapie multikinázovými inhibitory se používá skórovací systém dle MSKCC z roku 2002 (Motzer a kol. 2002) - tabulka 1 nebo dle IMDC (Heng a kol. 2009) - tabulka 2, pro léčbu temsirolimem pak tzv. modifikovaná MSKCC kritéria (Hudes a kol. 2007). Pokud pacient patří do skupiny se střední prognózou dle skórovacího systému MSKCC z roku 2002 nebo dle IMDC z roku 2009 a zároveň do skupiny se špatnou prognózou dle Hudes a kol. 2007 je možné podání jak TKI (sunitinib a pazopanib), tak i temsirolimu, rozhodnutí je plně v kompetenci indikujícího lékaře. Při indikaci imunoterapie v první linii paliativní léčby se nejčastěji využívá skórovací systém dle IMDC.

Skórovací systém dle MSKCC z roku 2002: platí pro léčbu TKI LDH > 1,5 násobek horní hranice normy,

- hemoglobin < dolní hranice normy,
- korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l,
- Karnofsky index < 80 %,
- 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

Skórovací systém dle IMDC z roku 2009: platí pro léčbu TKI a pro imunoterapii

- hemoglobin < dolní hranice normy,
- korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l,
- Karnofsky index < 80 %,
- interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby,
- neutrofilie nad horní limit normy,
- trombocytóza nad horní limit normy.

Dobrá prognóza: žádný faktor

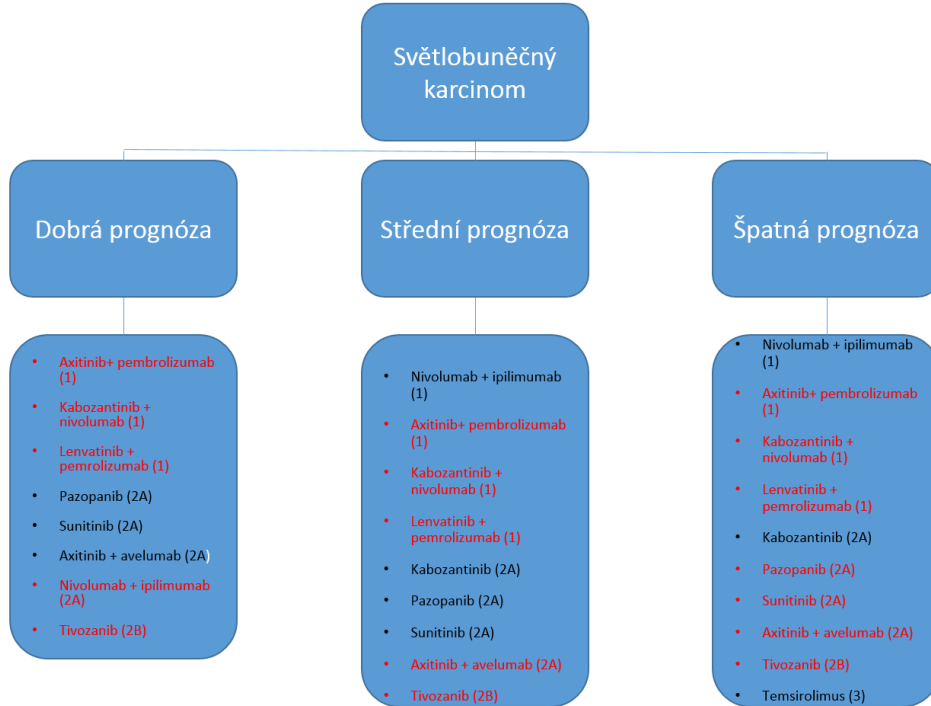
Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory

Špatná prognóza: 3 a více faktorů

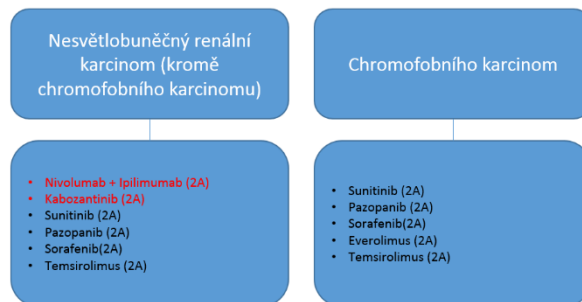
Léčebný algoritmus u pokročilého karcinomu ledviny.

Preferovanou léčbou je možnost s vyšší úrovní důkazů:

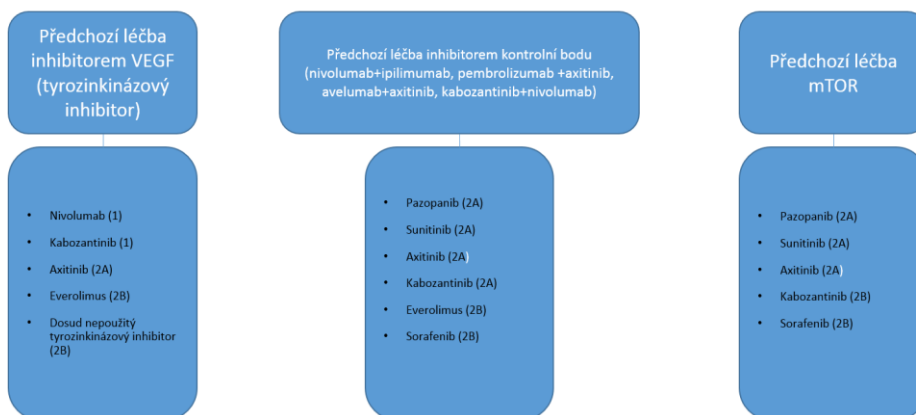
První linie léčby mRCC



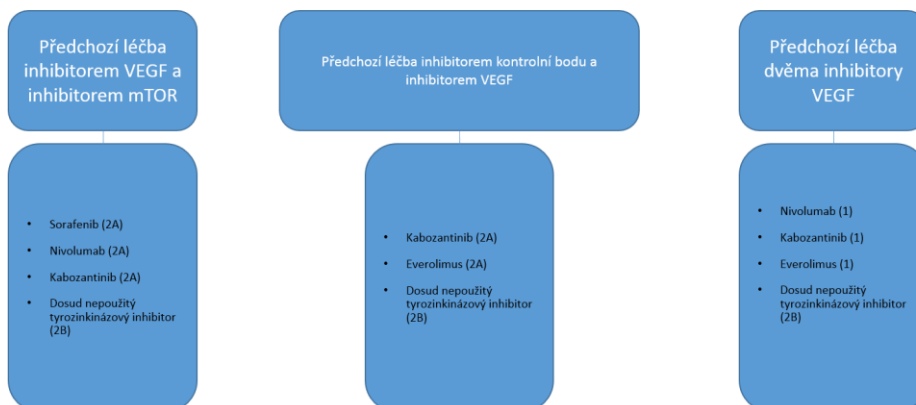
Nesvětlobuněčný renální karcinom



Léčba mRCC druhé linie



Léčba mRCC třetí linie



Poznámka:

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

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 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
- 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 (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.

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 podílejícího se oboru:**Uroonkologie:**

- doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.
doc. MUDr. Jan Doležel, Ph.D.

Klinická onkologie:

- doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

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.	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 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 sken 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 uvedena tabulka UISS, lze použít on-line kalkulátory: <https://www.mdcalc.com/ucla-integrated-staging-system-uiss-renal-cell-carcinoma-rcc>

<https://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	
	Vysoké riziko	3	2-4	Jakýkoliv	54.7
		3	2-4	1 nebo více	
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:

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

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

11 Stanovení odpovědné osoby za sledování:

doc. MUDr. Jan Doležel, Ph.D.

doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.

doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

12 Literatura: (včetně citace doporučení odborné společnosti)

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2019); 30: 706-720.

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.

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.

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.

Motzer R.J; Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib Versus Sorafenib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results From a Phase III Trial. Journal of Clinical Oncology. Volume 31. 2013: 30:3791.

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.

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

Platnost od: 1. 3. 2022

Datum aktualizace: 1. 3. 2022

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

Schválil:

doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.

vedoucí odborného léčebného týmu

Pořadové číslo:

NLPP 4.1.

Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. 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.

Méjean A, Ravaud A1, Thezenas S1, Colas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2;379(5):417-427.

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.

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.

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.

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.

Rini BI, Powles T, Atkins MB, et al. IMmotion151 Study Group. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated met- astatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Jun 15;393(10189):2404-2415.

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/esmopen-2020-001079.

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.

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.

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.

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.

21. ZHOUBNÝ NOVOTVAR LEDVINY (C64) » Linkos.cz. Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně » Linkos.cz [online]. Copyright © 2020 ČOS ČLS JEP [cit. 16.08.2021]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/27-21-zhoubny-novotvar-ledviny-c64/>

National Comprehensive Cancer network. Kidney Cancer,version 1.2022 [online]. Dostupné z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney_blocks.pdf