

KARCINOM LEDVINY

C64

Datum vydání: 28. 12. 2023

Verze: 03

Počet stran: 12

Autor: MUDr. Lubomír Slavíček, Ph.D. a kolektiv

Schválil: MUDr. Lukáš Velev, MHA

Ředitel Nemocnice Jihlava, p. o.

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	1 z 12	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/014

Obsah

1. Diagnostika	3
2. TNM klasifikace (8. verze)	4
3. Histologie (dle WHO klasifikace z roku 2019)	5
4. Strategie léčby podle stádií (podle Modrá kniha 2023)	6
5. Modality léčby	10
6. Dispenzarizace	11

1. DIAGNOSTIKA

Obligaturní vyšetření (staging):

- anamnéza
- fyzikální vyšetření
- zobrazovací metody:
 - CT vyšetření hrudníku, břicha, pánve – nativně a po aplikaci k.I. i.v. + pozitivní či negativní k.I. p.o., nativně od jugula po symfýzu, postkontrastní vyšetření - arteriální fáze játra- ledviny, venózní fáze od jugula po symfýzu
 - rtg plic (pokud nebylo provedeno CT hrudníku, u nepokročilých nádorů)
 - scintigrafie skeletu
- **patologie - závěr** musí obsahovat MKN kód, MKN-O kód a TNM klasifikaci, dále tyto údaje:
 - histologický typ, grade
 - šíření mimo ledvinu - NE /ANO (tuk renálního sinu, perirenální tuk, Gerotova fascie, nadledvina)
 - postižení renální žíly - NE /ANO
 - resekční linie - negativní/pozitivní (vzdálenost od resekční linie)
 - mikrovaskulární invaze
 - perineurální šíření
 - lymfatické uzliny - nepřítomny/přítomny (postižené/vyšetřené)
- **laboratorní vyšetření:**
 - krevní obraz, biochemie vč. jaterních testů a renálních funkcí
- **ostatní doplňková vyšetření:**
 - stanovení nutričního stavu

Fakultativní vyšetření:

- CT nebo MRI mozku při podezření na mozkové metastázy
- PET-CT (k vyloučení generalizace, průkaz recidivy onemocnění)

2. TNM KLASIFIKACE (8. VERZE)

Staging pouze pro karcinom z renálních buněk.

Regionální uzliny jsou hilové, břišní paraaortální a parakavální.

Klinická TNM klasifikace:

Tx	primární nádor nelze posoudit
T0	žádné známky primárního nádoru
T1	nádor 7 cm nebo méně v největším rozměru, omezen na ledvinu
	T1a nádor 4 cm nebo méně
	T1b nádor > 4 cm, ale ne větší než 7 cm
T2	nádor > 7 cm, omezen na ledvinu
	T2a nádor větší než 7 cm, ne však více jak 10 cm
	T2b nádor větší než 10 cm, omezen na ledvinu
T3	nádor se šíří do velkých vén nebo perirenálních tkání, ale ne do stejnostranné nadledviny, ne přes Gerotovu fascii
	T3a nádor se makroskopicky šíří do v. renalis včetně jejich subsegmentálních větví nebo nádor postihuje perirenální tuk a/nebo tuk renálního sinu, nepřesahuje však Gerotovu fascii
	T3b nádor se makroskopicky šíří do duté žíly pod bránicí
	T3c nádor se makroskopicky šíří do duté žíly nad bránicí nebo postihuje stěnu duté žíly
T4	nádor se přímo šíří přes Gerotovu fascii (včetně šíření do stejnostranné nadledviny)
Nx	regionální mízní uzliny nelze posoudit
N0	bez metastáz v regionálních mízních uzlinách
N1	metastázy v regionálních mízních LU
Mx	přítomnost vzdálených metastáz nelze posoudit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

Patologická TNM klasifikace:

Kategorie pT, pN a pM odpovídají kategoriím T, N a M.

Rozdělení do stádií:

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	jakékoliv N	M0
	T1,T2,T3	N1	M0
Stadium IV	T4	jakékoliv N	M0
	jakékoli T	jakékoliv N	M1

3. HISTOLOGIE (DLE WHO KLASIFIKACE Z ROKU 2019)

- Maligní epitelové nádory:
- světlobuněčný renální karcinom
- multilokulární cystický světlobuněčný karcinom s nízkým maligním potenciálem
- hereditární leiomyomatóza a renální karcinom
- papilární karcinom
- chromofobní karcinom
- karcinom ze sběrných kanálků
- 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

Histopatologický grading (G1-G4)

GX	stupeň diferenciaci nelze posoudit
G1	dobře diferencovaný
G2	středně diferencovaný
G3	nízce diferencovaný
G4	nediferencovaný

4. STRATEGIE LÉČBY PODLE STÁDIÍ (PODLE MODRÁ KNIHA 2023)

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 prokázán. 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. \leq 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).

Léčba generalizovaného onemocnění (neoperabilní lokálně pokročilé onemocnění a IV. st.)

Chirurgická léčba metastazujícího karcinomu ledviny

- Paliativní nefrektomie je indikována v případě výskytu konzervativně neřešitelných lokálních příznaků, jako je například neztížitelné 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 hodnocen 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) cy toredukční 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).

Systémová léčba metastazujícího karcinomu ledviny

Pro léčbu v první linii cílené terapie multikinázovými inhibitory se používá skórovací systém dle MSKCC z roku 2002 (Motzer a kol. 2002) nebo dle IMDC (Heng a kol. 2009). Při použití kombinované

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	6 z 12	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/014

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.

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

- LDH > 1,5 násobek horní hranice normy
- Hemoglobin < dolní hranice normy
- Korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l
- Karnofsky index \leq 70%
- interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby

Dobrá prognosa: žádný faktor

Střední prognosa: 1 nebo 2 faktory

Špatná prognosa: 3 a více faktorů

Modifikovaná MSKCC kritéria (Hudes, 2007) pro léčbu temsirolímem:

- LDH > 1,5 násobek horní hranice normy
- Hemoglobin < dolní hranice normy
- Sérové kalcium > 2,5 mmol/l
- Karnofsky index < 80 (odpovídá PS > 1)
- 2 a více postižené orgány
- interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby

Špatná prognosa: přítomnost 3 a více faktorů

Skórovací systém dle IMDC z roku 2009 (pro léčbu kombinací ipi+nivo):

- Hemoglobin < dolní hranice normy
- Korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l
- Karnofsky index \leq 70%
- interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby
- neutrofilie nad horní limit normy
- trombocytóza nad horní limit normy

Dobrá prognosa: žádný faktor

Střední prognosa: 1 nebo 2 faktory

Špatná prognosa: 3 a více faktorů

Komentář k léčebným schémátům

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 inhibito-rem 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.

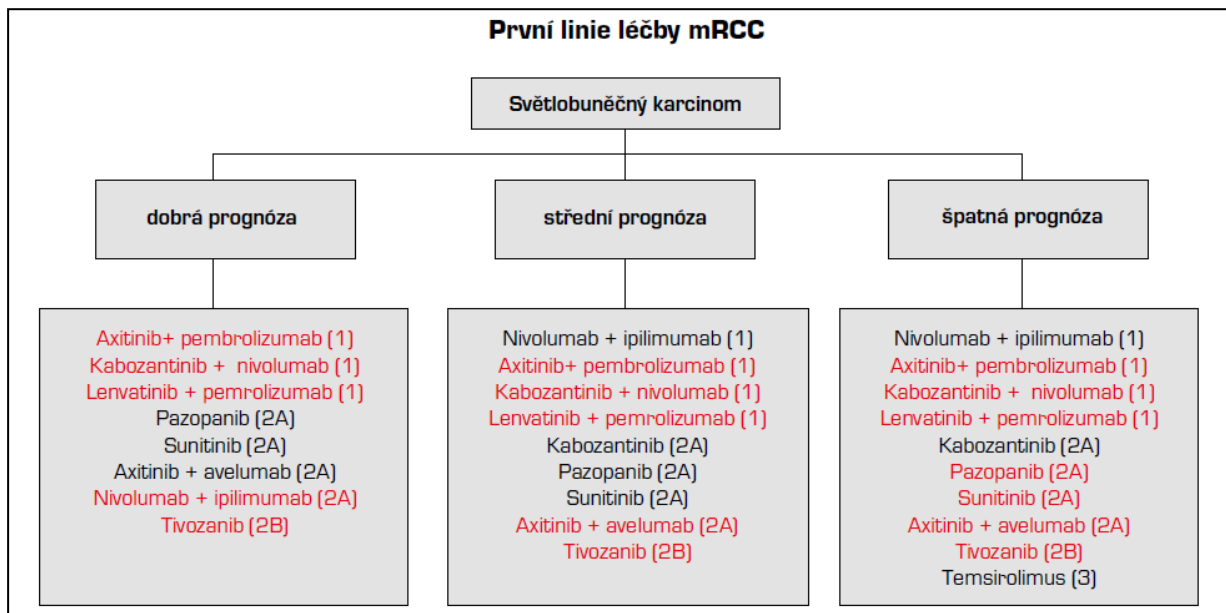
U nemocných s mRCC by mělo být vždy preferenčně zvažováno zařazení do klinické studie.

Doporučuje se zahajovat terapii plnou dávkou cíleného léku s redukcí dávky při limitující toxicitě (2A).

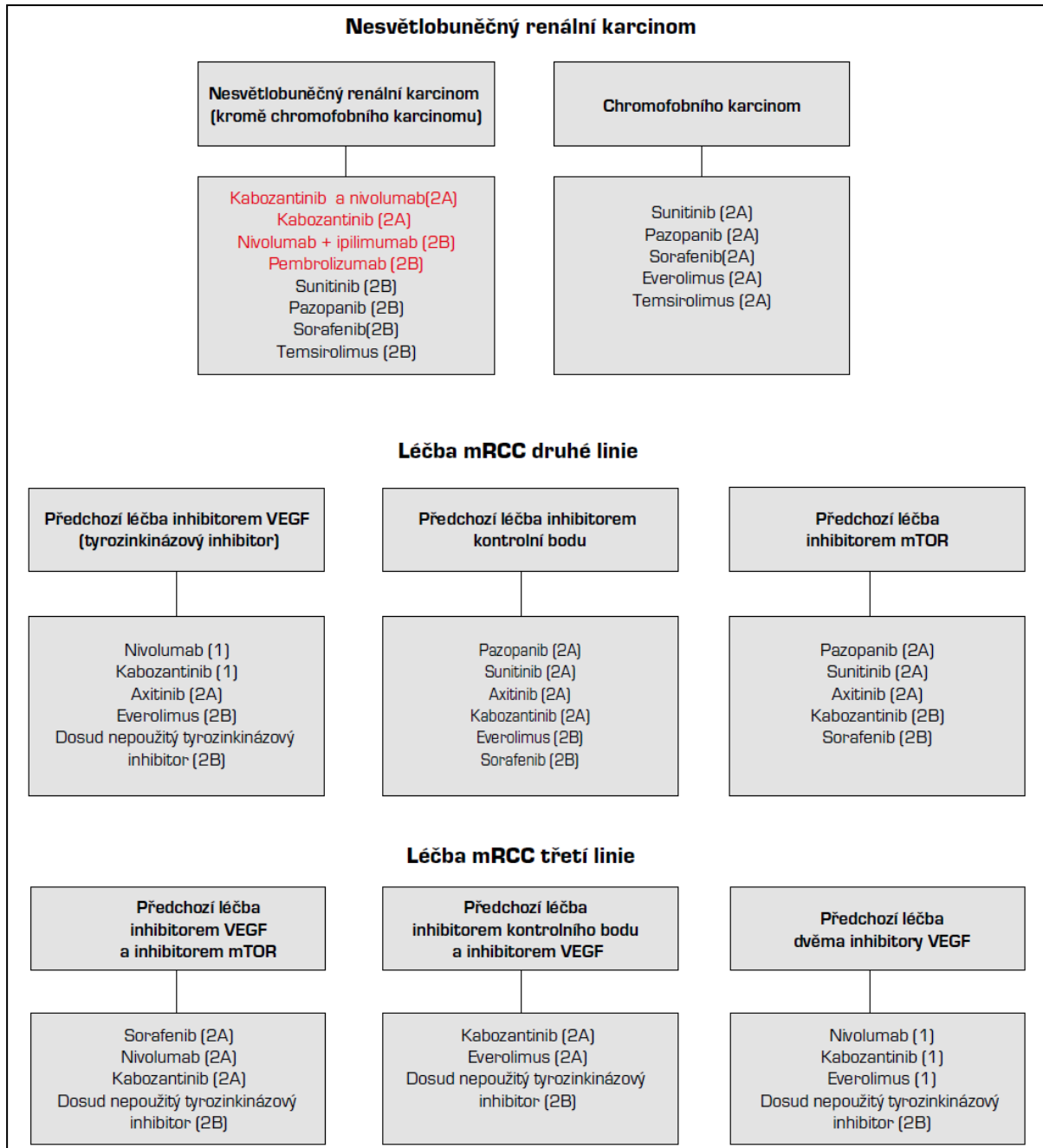
Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	7 z 12	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/014

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 přiřadit také určitý stupeň, který vyjadřuje míru důkazů a míru doporučení ČOS. Vycházíme z modifikovaného systému, který používá NCCN a ESMO.



Červeně jsou označeny léky, které neměly k 1.3.2023 úhradu.



Červeně jsou označeny léky, které neměly k 1.3.2023 úhradu.

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.

5. MODALITY LÉČBY

Operace

je indikována u všech stádií onemocnění, vč. lokálně pokročilého a metastatického onemocnění jako součást multimodální léčby. Indikace k chirurgickému výkonu se řídí operabilitou nálezu a celkovým klinickým stavem pacienta.

- Radikální výkony:
radikální nefrektomie
 - radikální laparoskopická nefrektomie
 - radikální nefrektomie s resekcí nádorového trombu
- Nefron šetřící operační techniky:
 - resekce tumoru
 - enukleace tumoru.

Mezi chirurgické výkonu zařazujeme i termické ablace tumoru – kryoablace a radiofrekvenční ablace.

Primárním cílem kurativní léčby je kompletní odstranění tumoru. Pokud je to technicky možné, volíme na prvním místě nefron šetřící postupy. Lymfadenektomie není standardní součástí výkonu. Je prováděna v případě nálezu zvětšených uzlin na zobrazovacích vyšetřeních (méně než 20% takto zvětšených uzlin je pozitivních) nebo v případě palpačně suspektního nálezu při chirurgickém výkonu.

Cytoredukční nefrektomie prodlužuje přežití, pokud odstraní >75% objemu tumoru, u pac. PS 0-1, bez mozkových a jaterních metastáz, netýká se sarkomatoidního typu. Operaci je možné provést po indukční cílené léčbě.

Operační výkony (radikální, nefron šetřící, paliativní) vč. laparoskopických provádí všechna urologická pracoviště v kraji Vysočina. RFA provádí radiodiagnostické oddělení Nemocnice Jihlava.

Radioterapie

Indikace, objemy, dávky, frakcionace

Použití RT v léčbě ca ledviny jen **výjimečné**.

Možnosti RT: - paliativní RT

Paliativní radioterapie

Indikace: krvácející nádory, recidivy, kostní a mozkové a měkkotkáňové metastázy
GTV: pouze viditelný nádor (metastáza)
CTV: nestanovuje se
PTV: GTV + lem 2 cm
Dávka: individuální, 1x8 Gy, 5x4,0 Gy, 10x3,0 Gy, 15-25x2,0 Gy

Zevní radioterapie - technika

Poloha pacienta: na zádech, ruce za hlavou, polštářek pod hlavu, s fixovanými dolními končetinami (Combifix). CT skeny po 5 mm. Konturuje se GTV, CTV, PTV, játra, kontralaterální ledvina, mícha.

Technika:

- 2-3 šikmá pole, tvarovaná MLC
- paliativní RT: individuální techniky co nejjednodušší

Energie: lineární urychlovač, fotony 18 MV

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	10 z 12	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/014

Kritické orgány:

kontralat.ledvina:	$D_{\text{mean}} < 15 \text{ Gy}$
játra:	$D_{\text{mean}} < 30 \text{ Gy}$, $V_{30} < 60\%$ (vysoká parciální radiorezistence)
mícha:	$D_{\text{max}} = 45 \text{ Gy}$
tenké střevo:	$D_{\text{max}} = 54 \text{ Gy}$ $50 \text{ Gy} (V_{50}) < 10\%$ $15 \text{ Gy} (V_{15}) < 120 \text{ cm}^3$ (jednotlivé kličky)

Histogram dávka-objem se zhotovuje pro druhou ledvinu, játra a míchu, event. tenké střevo.

Plánování radioterapie se řídí podle pracovního postupu „Plánování zevní RT s CT s 3D výpočtem distribuce dávky“.

Verifikace polohy pomocí portálových snímků se řídí podle pracovního postupu „Verifikace nastavení pacienta podle snímků vytvořených portálovým zobrazením“.

Systemová léčba

Doporučované režimy chemoterapie, cílené léčby a imunoterapie jsou uvedeny v aktuálním vydání Modré knihy ČOS JEP.

6. DISPENZARIZACE

Pravidelná a doživotní. Dispenzarizaci provádí urolog. U pacientů léčených systémovou léčbou onkolog (+- urolog). Po 5 letech možno zvážit předat PL.

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 scan 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 a www.mdcalc.com/ssign-score-renal-cell-carcinoma-rcc

Stanovení míry rizika dle UISS (University of California Los Angeles Integrated Staging System):

Pacienti	Riziko	Prognostické skupiny			
		T stádium	Grade dle Fuhrmanové	ECOG status	5-ti leté nádorově spec.přežití (%)
	Nízké riziko	1	1–2	0	91.1
		1	1–2	1 nebo více	

Lokalizované onemocnění (N0, M0)	Střední riziko	1	3–4	Jakýkoliv	80.4
		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 ₁ M ₀	Jakýkoliv	Jakýkoliv	32
		N ₂ M ₀ /M ₁	1–2	0	
	Střední riziko	N ₂ M ₀ /M ₁	1–2	1 nebo více	19.5
			3	0, 1 nebo více	
			4	0	
	Vysoké riziko	N ₂ M 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.