

21. ZHOUBNÝ NOVOTVAR LEDVINY (C64)

21.1 Léčba lokalizovaného onemocnění (stádium I, II a operabilní III. stádium)

Základem je léčba chirurgická. U pacientů s T1 nádorem preferujeme ledvinu šetřící výkony, především u nádorů do 4 cm ve vhodné anatomické lokalizaci, u ostatních radikální nefrektomie. Přístupy otevřený, laparoskopický či robotický jsou srovnatelné. Podle situace preference miniinvasivního přístupu. U nádorů malého objemu (small renal mass) u pacientů s kratší předpokládanou dobou života je možné sledování nebo miniinvasivní postupy, např. RFA.

Do současnosti nebyl prokázán klinický přínos neoadjuvantní ani adjuvantní léčby nádorů ledvin, proto není indikována mimo klinické studie.

21.2 Léčba generalizovaného onemocnění (neoperabilní lokálně pokročilé onemocnění a IV. stádium)

21.2.1 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. Bylo prokázáno prodloužené přežití po cytoredukční nefrektomii před systémovou imunoterapií u pacientů: s operabilním nádorem, při limitovaném rozsahu onemocnění (nefektomie odstraní >75 % celkového objemu tumoru), bez mozkových a jaterních metastáz, v dobrém celkovém stavu (ECOG 0-1), při absenci duktálního karcinomu nebo sarkomatoidního tumoru,
- v případě omezeného počtu metastáz a za podmínky jejich operability je indikováno jejich chirurgické odstranění. Chirurgické odstranění metastáz je doporučováno při postižení maximálně ve dvou orgánových lokalizacích.

21.2.2 Systémová léčba metastazujícího karcinomu ledviny

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

Tabulka 1: Skórovací systém dle MSKCC z roku 2002: platí pro léčbu TKI a bevacizumab

- | |
|---|
| • LDH > 1,5 násobek horní hranice normy, |
| • hemoglobin < dolní hranice normy, |
| • korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l, |
| • Karnofsky index ≤ 70 %, |
| • interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby. |

Dobrá prognóza: žádný faktor

Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory

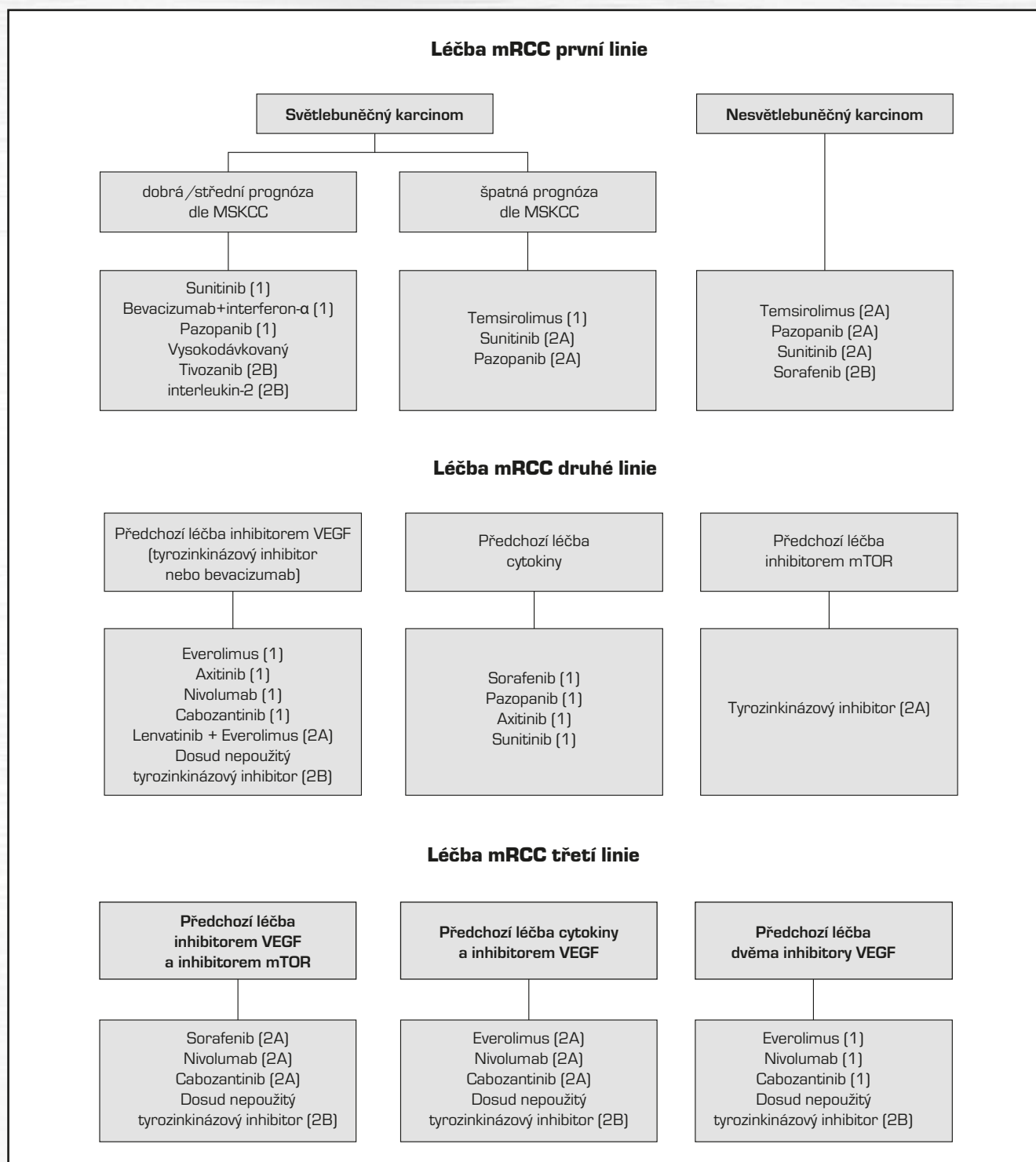
Špatná prognóza: 3 a více faktorů

Tabulka 2: Skórovací systém pro temsirolimus (Hudes a kol. 2007)

- | |
|---|
| • LDH > 1,5 násobek horní hranice normy, |
| • hemoglobin < dolní hranice normy, |
| • korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l, |
| • Karnofsky index ≤ 70 %, |
| • 2 a více postižené orgány, |
| • interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby. |

Špatná prognóza: přítomnost 3 a více faktorů

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



Poznámka:

Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanované SÚKL.

<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

Komentář k léčebným schémátům

• **Uvedená doporučení jsou založená na nejnovějších medicínských poznatcích a nemusí se vždy shodovat s pravidly úhrady léku od plátce péče.**

- U nemocných s mRCC by mělo být vždy preferenčně zvažováno zařazení do klinické studie.
- U mRCC se doporučuje zvážit kompletní resekci primárního nádoru a všech metastáz, případně alespoň paliativní nefrektomie (2A). Operaci lze provést před zahájením systémové cílené terapie nebo po indukční cílené léčbě (2A).
- 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 typu RCC lze zvážit chemoterapii v režimech jako pro sarkomy měkkých tkání (viz příslušná kapitola Modré knihy)(2B). Srovnání chemoterapie s cílenou léčbou u těchto pacientů nicméně nebylo provedeno.
- U nemocných s indolentním průběhem onemocnění je možné sledování bez systémové protinádorové léčby (2B).
- 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.

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.

Režimy s cílenou léčbou

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
sunitinib	50 mg/den p.o.	1.–28.	à 6 týdnů do progresu
sorafenib	400 mg (800 mg denně) p.o.	2× denně	kontinuálně do progresu
temsirolimus	25 mg i.v. infuze		1× týdně do progresu
bevacizumab interferon-alfa	10 mg/kg i.v. infuze 9 MIU s.c.	1., 15.	do progresu 3× týdně
everolimus	10 mg p.o.		kontinuálně do progresu
pazopanib	800 mg p.o.		kontinuálně do progresu
axitinib	5 mg p. o. (dle tolerance navýšení na 10 mg)	2× denně	kontinuálně do progresu
cabozantinib	60 mg p.o.		kontinuálně do progresu
tivozanib	1,5 mg (1340 ug) p.o.	1.–21.	à 4 týdny
lenvatinib a everolimus	18 mg a 5 mg p.o.		kontinuálně do progresu

Vhodné zařazení do klinických studií ve všech liniích léčby.

21.2.3 Možnosti imunoterapie**Možnosti imunoterapie:**

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
Nivolumab	3 mg/kg i.v.		1× 14 dnů do progresu či toxicity, celková doba podání není známa
INF alfa	5–10 MIU s.c.		do progresu onemocnění nebo toxicity 3× týdně

Literatura:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2516-24.
6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):115-24.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. TARGET Study Group. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):125-34.
11. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1280-9. Epub 2009 Jan 26. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2009 May 1; 27(13):2305.
12. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF et al. ARCCS Study Investigators. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer*. 2010 Mar 1;116(5):1272-80.
13. Beck J, Bajetta E, Escudier B et al. A large open-label, non-comparative, phase III study of the multi-targeted kinase inhibitor Sorafenib in European patients with advanced renal cell carcinoma. *European Journal of Cancer Suppl* 2007; 5:300 (abstract 4506).
14. 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.
15. Robert Motzer, studie COMPARZ, ESMO 2012.
16. 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.
17. Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v58-v68.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.