

21. ZHOUBNÝ NOVOTVAR LEDVINY (C64)

Před zahájením onkologické léčby musí být proveden staging onemocnění. U každého pacienta bychom měli zvážit možnosti multioborového přístupu. Níže jsou uvedena indikační kritéria pro prezentaci pacienta na multioborovém týmu:

- a) pacienti s pT2G4 a pT3 a více onemocněním
- b) pacienti s pozitivními uzlinami N1
- c) pacienti s M1 postižením, u kterých se předpokládá multioborový přístup
- d) všichni pacienti k operační léčbě (zvážení robotické chirurgie)
- e) jiné histologické podtypy RCC než světlóbuňčného
- f) všichni pacienti s klinicky lokalizovaným tumorem, u kterých se nezvažuje operace (zvažuje se použití lokálních metod, např. SBRT, RFA atd.)

21.1 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. Regionální lymfadenektomie je možná u vysoce rizikových tumorů nebo v případě radiograficky patrné lymfadenopatie z důvodů zpřesnění stagingu a prognózy, i když její onkologický benefit nebyl jednoznačně prokázán.

Miniinvasivní přístupy (laparoskopický nebo robotický) mají nižší morbiditu oproti otevřenému přístupu. Onkologické výsledky jsou srovnatelné. Miniinvasivní 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 miniinvasivní 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 zvažována u pacientů s operabilním světlóbuňčným 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 potenciální dlouhodobé nežádoucí účinky (úroveň důkazů 1). Možnosti léčby po progresi léčby jsou uvedené ve schématu níže. U pacientů po metastasektomii (dle registrační studie optimálně do jednoho roku od nefrektomie) pro oligometastatické onemocnění lze nabídnout adjuvantní pembrolizumab po kompletní resekci (stupeň doporučení 1).

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

21.2.1 Chirurgická léčba metastatického 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 neměly vést ke kontraindikaci cytoredukční nefrektomie u pacientů především s nízkým objemem metastatického onemocnění, ECOG stavem 0–1 a v 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 podstupujících léčbu moderní imunoterapií byly lepší, pokud podstoupili primární nebo odloženou (při efektu systémové terapie) cytoredukční nefrektomii. U pacientů v nepříznivé rizikové skupině je primárně indikována systémová léčba. U všech nemocných podstupujících primárně systémovou terapii (zejména imunoterapii) je možné zvážit, dle odpovědi na léčbu, odloženou nefrektomii, buď jako cytoredukci, nebo jako pokus o kurativní léčbu po vymizení, dlouhodobé stabilizaci nebo adekvátním ošetření všech metastáz (úroveň důkazů 2A).
- Chirurgická léčba metastáz je doporučena pouze v případě možnosti jejich kompletního odstranění a zvážení přínosu vs. operační zátěže (úroveň důkazů 2A).

21.2.2 Systémová léčba metastatického karcinomu ledviny

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. 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.**

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

- | |
|---|
| • LDH > 1,5násobek 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 dle IMDC z roku 2009: platí pro léčbu TKI nebo kombinace TKI a imunoterapie či nivolumabu a ipilimumabu

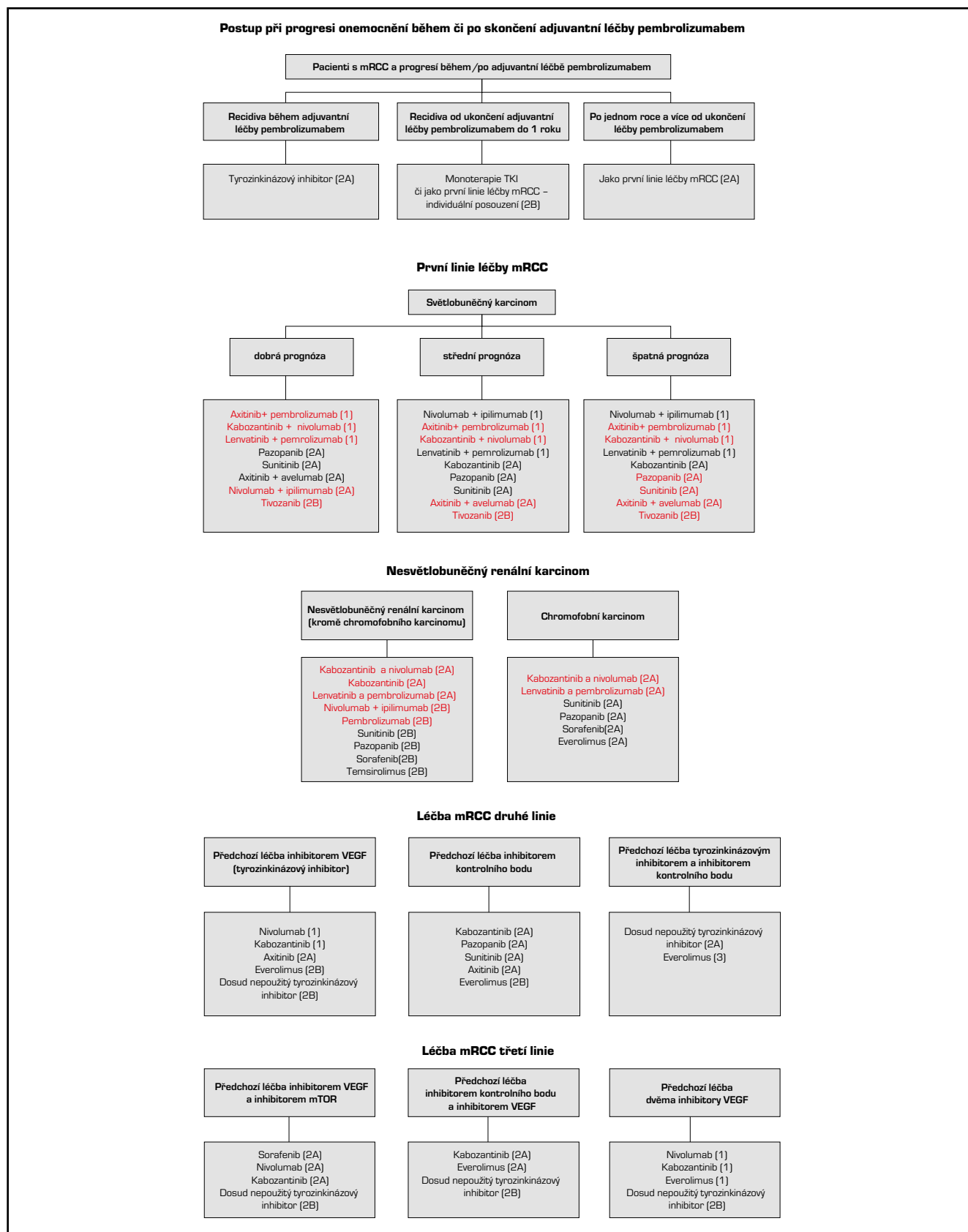
- | |
|---|
| • hemoglobin < dolní hranice normy, |
| • korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l, |
| • Karnofsky index ≤ 70 %, |
| • interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby, |
| • neutrofile nad horní limit normy, |
| • trombocytoza nad horní limit normy. |

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.



Poznámka:

Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1. 3. 2025 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

Komentář 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 léčby pacientů s mRCC v dobré prognostické skupině ze zdravotního pojištění hrazena kombinace axitinibu a avelumabu nebo lze podat sunitinib nebo pazopanib v monoterapii (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 inhibítorem 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).
- 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: 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
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

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 + Axitinib	200 mg TD nebo 400 mg TD 5 mg	1. 2× denně	à 3 týdny i.v. (dávka 200 mg), à 6 týdnů (dávka 400 mg) s možnou eskalací na 10 mg 2× denně kontinuálně
Avelumab + Axitinib	800 mg TD 5 mg tbl	1. 2× denně	à 2 týdny s možnou eskalací na 10 mg 2× denně kontinuálně
Pembrolizumab + Lenvatinib	200 mg TD nebo 400 mg TD 20 mg tbl	1.	à 3 týdny i.v. (dávka 200 mg), à 6 týdnů (dávka 400mg) kontinuálně
Nivolumab	240 mg TD nebo 480 mg TD		240 mg à 2 týdny nebo 480 mg à 4 týdny kontinuálně
Kabozantinib	40 mg tbl		
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

Literatura:

1. Powles T, Albiges L, Bex A, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024 Aug;35(8):692-706.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer v. 2. 2025.

21. 3 Doporučené prediktivní vyšetření u kandidátů na systémovou léčbu

- 1/ světlobuněčný mRCC: fakultativně PD-L1 a další cílitelné aberace (multigenový NGS onkopanel)
- 2/ nesvětlobuněčný mRCC: vzhledem k nedostatku uspokojivých možností systémové léčby lze zvážit vyšetření na cílitelné aberace (multigenový NGS onkopanel) již iniciálně v době zjištění metastatického onemocnění
- 3/ genetické vyšetření při podezření na syndrom Von Hippel Lindau

21.4 Renální karcinom-follow-up

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 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 uvedena 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	Pětileté 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	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 přezkoušení za 3 měsíce po operaci.