

16. ZHOUBNÝ NOVOTVAR LEDVINY (C64)

16.1 Léčba lokalizovaného onemocnění

Základem léčby je léčba chirurgická.

Do současnosti nebyl prokázán klinický přínos neoadjuvantní ani adjuvantní léčby nádorů ledvin, proto není doporučována.

16.2. Léčba generalizovaného onemocnění

16.2.1 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 systérovou imunoterapií u pacientů: s operabilním nádorem, při limitovaném rozsahu onemocnění (nefrektomie odstraní >75 % celkového objemu tumoru), bez mozkových a jaterních metastáz, v dobrém celkovém stavu (ECOG 0-1), při absenci duktálního karcinomu nebo sarkomatoidního tumoru

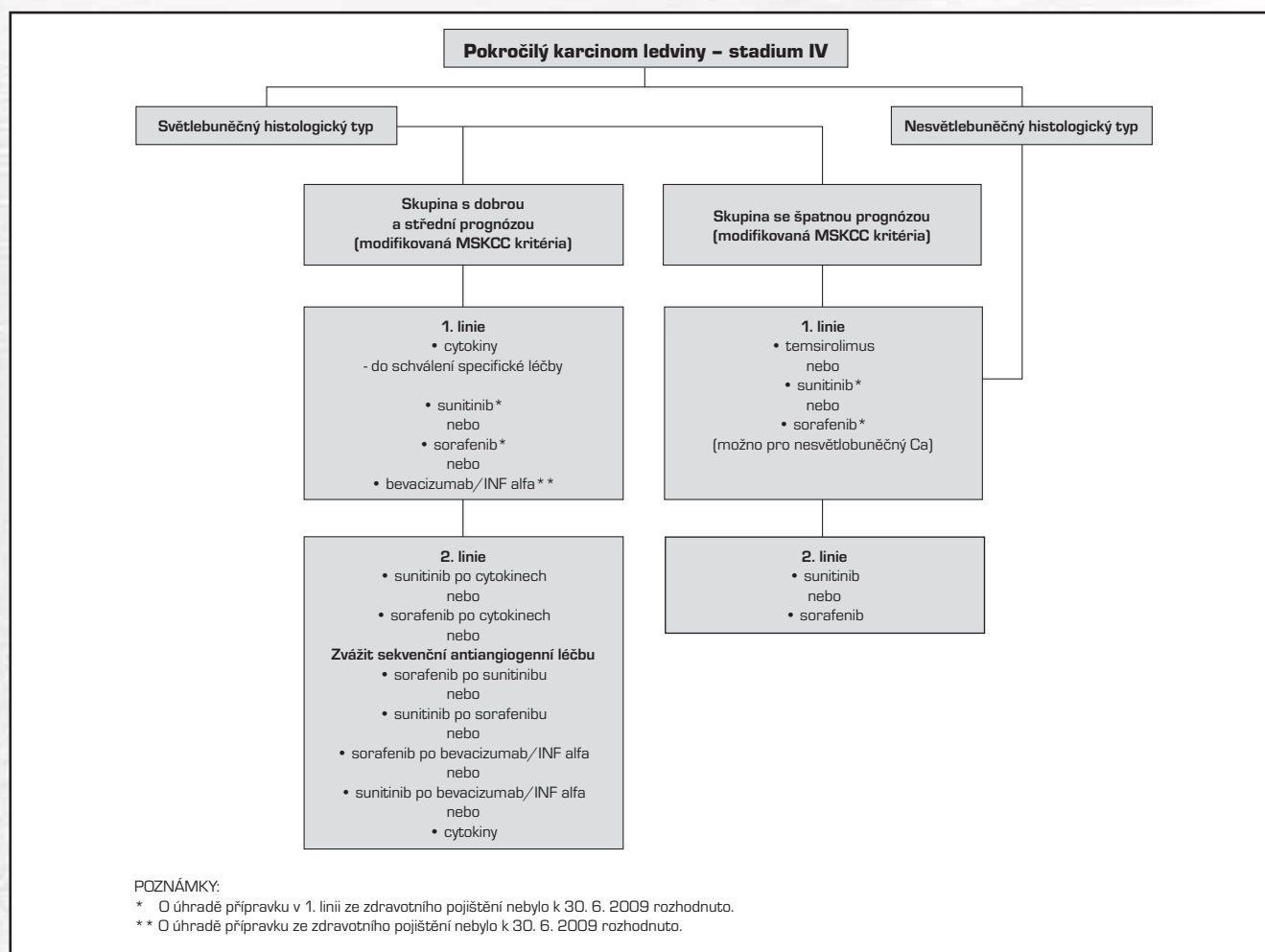
- v případě omezeného počtu metastáz a za podmínky jejich operability je indikováno jejich chirurgické odstranění. Chirurgické odstranění metastáz je doporučováno při postižení maximálně ve dvou orgánových lokalizacích

16.2.2 Systémová léčba metastazujícího karcinomu ledviny

Modifikovaná MSKCC kritéria

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

Špatná prognóza: přítomnost 3 a více kritérií



16.2.2.1 Biologická terapie metastatického karcinomu ledviny

Na základě randomizovaných klinických studií bylo registrováno několik léků, které prokázaly benefit ve srovnání se současnou léčbou. Přímá srovnávací studie mezi těmito novými léky nebyla zatím provedena, proto je na léky uvedené jako 1. linie pro pokročilý karcinom ledviny s nízkým a středním rizikem nutno nahlížet jako na rovnocenné alternativy.

V současnosti probíhají jednání o úhradě biologických léků v 1. linii. Do ukončení tohoto řízení, doporučujeme zahájit terapii pokročilého karcinomu ledviny dobré a střední prognózy imunoterapií interferon-alfa nebo IL-2. Při progresi pak pokračovat biologickým lékem 2. linie podle schématu Doporučený algoritmus léčby.

U pacientů se špatnou prognózou zahájit léčbu temsirolimem.

Možnosti imunoterapie:

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
1. INF alfa	5–10 MU j.	3× týdně	do progrese onemocnění nebo toxicity
nebo			
2. IL-2	18 MU j.	3× týdně	4 týdny, à 6 týdnů, do progrese nebo toxicity

16.2.3 Biologická léčba

16.2.3.1 Bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa*

První linie léčby pokročilého či metastatického renálního karcinomu. Kontraindikací podání bevacizumabu je gravidita a alergie na složky přípravku. Podává se 10 mg/kg tělesné hmotnosti po 14 dnech + interferon alfa 9MIU s.c. 3× týdně. Ve studii Avoren bylo zjištěno, že snížení iniciálních dávek interferonu alfa v kombinaci s bevacizumabem během léčby nevedlo ke zhoršení efektivity kombinace.

16.2.3.2 Aplikace inhibitorů tyrozinkináz: sunitinib či sorafenib

Léčba pokročilého či metastatického renálního karcinomu po selhání či intoleranci imunoterapie interferonem alfa či interleukinem 2 u pacientů s PS 0-1. Sunitinib a sorafenib by měly být aplikovány v určených centrech. Sunitinib je též indikován v 1. linii léčby u pacientů s pokročilým karcinomem ledviny a s PS 0–1.

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
sunitinib	50 mg/den p. o.	D 1.–28.	à 6 týdnů
sorafenib	400 mg (800 mg denně) p. o.	2× denně	kontinuálně
temsirolimus	25 mg	i. v. infuze	1× týdně do progrese
bevacizumab	10 mg/kg	i. v. infuze	1., 15. do progrese
interferon-alfa	9MIU	s.c.	3× týdně

Redukce dávek interferonu alfa na 6 nebo 3 MIU vedla ke snížení toxicity při stejné aktivitě.

16.2.3.3 Temsirolimus v monoterapii

Inhibitor savčího receptoru pro rapamycin (mTOR) k léčbě pacientů se špatnou prognózou či nesvětlebuněčným histologickým typem nádoru. Podává se 25 mg v krátké infuzi jednou týdně.

16.3. Vybrané informace k biologické léčbě.

16.3.1 Bevacizumab v léčbě karcinomu ledviny

Bevacizumab je indikován v kombinaci s interferonem alfa k léčbě první linie nemocných s pokročilým anebo metastatickým karcinomem ledvin.

Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků (CHO) nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky, těhotenství.

Upozornění

V současné době není k dispozici žádný klinický ani biochemický marker, podle kterého by bylo možno vybírat nemocné k léčbě.

Hypertenze: korigovaná hypertenze není kontraindikací léčby bevacizumabem. U všech nemocných je nutné v průběhu léčby monitorovat krevní tlak, při výskytu nové (nebo zhoršení stávající) hypertenze se doporučuje přerušit léčbu bevacizumabem do úpravy hodnot.

Arteriální tromboembolie: Výskyt arteriální tromboembolie (mozkové cévní příhody, přechodné ischemické ataky, infarkt myokardu) v anamnéze nebo věk nad 65 let souvisí se zvýšeným rizikem vzniku arteriálních tromboembolických příhod během léčby bevacizumabem. Proto je nutné věnovat těmto pacientům během léčby přípravkem bevacizumab zvýšenou pozornost, věk nebo pozitivní anamnéza však samy o sobě nejsou kontraindikací.

Dávkování

Doporučená dávka bevacizumabu je 10 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za 2 týdny podávaná ve formě intravenózní infuze.

V registrační studii byl interferon alfa-2a podáván po dobu až 52 týdnů nebo do progresu v doporučené úvodní dávce 9 MIU třikrát týdně s možností redukce na 3 MIU třikrát týdně ve dvou krocích. Při redukcí dávky interferonu alfa-2a došlo k výraznému zlepšení tolerancce režimu, přičemž účinnost kombinace zůstala zachována. První dávka bevacizumabu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut.

***O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.**

16.3.2 Sunitinib v léčbě karcinomu ledviny

Indikace

Metastatický adenokarcinom ledviny

Sunitinib je indikován pro léčbu pokročilého anebo metastatického renálního karcinomu.

Kontraindikace

Přecitlivělost na sunitinib-malát.

Interakce

Nedoporučuje se současné podávání se silnými CYP3A4 induktory a inhibitory.

Vedlejší účinky

Nejzávažnějšími jsou: plicní embolie, trombocytopenie, krvácení do tumoru, febrilní neutropenie a hypertenze.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku sunitinib je 50 mg denně perorálně po dobu 4 po sobě následujících týdnů, dále následuje 2týdenní pauza (režim 4/2), která zakončuje celý 6 týdenní cyklus.

Na základě individuální bezpečnosti a tolerability se mohou provádět úpravy dávky v přírůstcích po 12,5 mg. Denní dávka by neměla překročit 87,5 mg ani by neměla klesnout pod 37,5 mg. Sunitinib může, ale nemusí být užíván s jídlem.

***O úhradě přípravku v 1. linii ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.**

16.3.3 Sorafenib v léčbě karcinomu ledviny**Indikace**

Sorafenib je indikován k léčbě nemocných s pokročilým zhoubným nádorem ledvin, u nichž léčba založená na podání interferonu alfa či interleukinu-2 nebyla úspěšná nebo je pro ně nevhodná.

Léčba má pokračovat do selhání, tj. ztráty klinického benefitu pro nemocného, či závažné toxicity.

Kontraindikace

Přecitlivělost nemocných na preparát.

Lékové interakce

Nepodávat s preparáty snižujícími aciditu, induktory metabolických enzymů.

Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s podáváním přípravku byly průjem, vyrážka, alopecie a syndrom dlaní a chodidel (odpovídající syndromu palmoplantární erytrodysézie).

Dávkování

2 tablety po 200 mg 2x denně ve stejném denním čase (800 mg denní dávka) bez jídla nebo s nízkotučným jídlem.

***O úhradě přípravku v 1. linii ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.**

16.3.4. Temsirolimus v léčbě karcinomu ledviny**Indikace**

Temsirolimus je určen jako lék první volby k léčení pacientů s pokročilým karcinomem ledviny, kteří mají alespoň 3 ze 6 prognosticky nepříznivých rizikových faktorů.

- méně než jeden rok mezi započítáním léčby a datem diagnózy
- dva a více metastaticky postižené orgány
- Karnofsky index menší než 80
- sérové kalcium > 2,5 mmol/l
- hemoglobin pod dolní hranicí normy
- LDH > 1,5 násobek horní hranice normy

Kontraindikace

Temsirolimus je kontraindikován u pacientů přecitlivělých na temsirolimus, na jeho metabolity (včetně sirolimu), polysorbát 80 nebo na některou z jeho pomocných látek.

Lékové interakce

Je třeba se vyhnout současnému podávání léků majících indukční potenciál na CYP3A4/5 . Snižují celkovou expozici temsirolimu. Látky inhibující CYP3A4 zvyšují koncentraci účinné látky, proto je třeba vyloučit současné podávání.

Dávkování

25 mg podaných intravenózně v 30–60 minutové infúzi, jednou za týden.

Léčba by měla pokračovat, dokud trvá klinicky příznivý účinek léčby nebo dokud se nedostaví nepříjemné toxické účinky. Není třeba speciální úpravy dávkování u dosud zkoumaných populací (pohlaví, starší lidé).

Pacienti by měli být upozorněni, že léčba temsirolimem může být spojena se zvýšením hladiny glukózy v krvi a poruchami krevního obrazu.

Reference:

Escudier B et al, Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal carcinoma: a randomised, double blind phase III trial; *Lancet* 2007; 370:2103-11

Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu ledvin 1. linie

preparát	dávkování	studie/fáze	n pacientů	linie mRCC	design	RR + SD biol (%)	RR + SD IFN (%)	PFS nebo TTP (měs)	OS (měs)	rizikové skupiny
Sunitinib	intermit 4/2 1 x D p.o.	Motzer/ III f	750 pac.	1. linie	Su vs IFN	47 (+40)	12 (+54)	11 vs 5 (IFN)	26,4 vs 21,8 (IFN) 28,1 vs 14,1 (IFN)	nízké, střední, vysoké
Bevacizumab	1 x /2T i. v.	AVOREN/III f	649 pac.	1. linie	Av+IFN vs IFN	31	12	10,4 vs 5,5 (IFN)	23,3 vs 21,3 (IFN)	
Bevacizumab	CALGB 90206/III f	732 pac.		1. linie	Av+IFN vs IFN	25,5	13	8,4 vs 4,9 (IFN)	18,3 vs 17,4 (IFN) 13,1 vs 9,1	
Temsirolimus	1 x T i. v. inf	Hudes/ III. f	626 pac.	1. linie	Tor vs INF	9 + 32	5 + 10	5,5 vs 3,1 (IFN)	11 vs 7,3	jen vysokoriziková
Sorafenib	2 x D p.o.	Szczylik/ II f	189 pac.	1. linie-->2. linie	Nex vs IFN-->Nex vysokoriziková	5 (+74)	8 (+64)	5,7 vs 5,6 (IFN)	N/A	N/A

RR = response rate; SD = stabilizace onemocnění; PFS = progression free survival; TTP = time to treatment progression, OS = celkové přežití; IFN = rameno s IFN alfa; N/A = data nejsou k dispozici; D = den; T = týden

Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu ledvin 2. linie

preparát	studie/fáze	n pacientů	linie mRCC	design	RR + SD zk.l. (%)	RR + SD plac. (%)	PFS (měs)	OS (měs)
Sunitinib	Motzer: 2 studie/f II	168	2. linie po cytokinech	poolovaná analýza 2 studií	pool. anal. 45 + 32	-	pool. anal. 8,4	pool. anal. 20 měs
Sunitinib	f II	105	2. linie po cytokinech	jednoramenná	49 + 28	-	8,8	24 měs
Sorafenib	TARGET/f III	903	2. linie po cytokinech	jednoramenná	40 + 27	-	8,7	16,4 měs
Everolimus	RECORD-1/f III	410	2. linie po biol léčbě	Nex vs plac	11 + 74	2 + 53 (plac)	5,5 vs 2,8 (plac)	17,8 vs 14,3 (plac)
				Eve zejména po Sut, Nex vs placebo	1 + 63	0 + 32	4,6 vs 1,8 (plac)	NR vs 8,8 (plac)

NR = zatím nedosažen medián; N/A = data nejsou k dispozici; RR = response rate; SD = stabilizace; zk.l. = zkoušená látka; plac = placebo