

**1. Epidemiologie:**

Hepatocelulární karcinom (HCC) patří ve světě k nejčastějším malignitám, a je častější u mužů nežli u žen. V České republice, stejně jako v ostatních zemích Evropy, jsou v dospělosti onemocnění méně častým. Karcinomy žlučových cest patří také mezi vzácná onemocnění. Incidence HCC a intrahepatálního cholangiokarcinomu v roce 2017 byla 9,14/100 000 obyvatel a mortalita 7,72/100 000 obyvatel. U mužů je proti ženám tato nemoc častější.

2. Etiologie:

HCC vzniká dominantně v terénu jaterní cirhózy. Příčinou cirhózy je běžně chronická virová hepatitida B nebo C, často také alkoholická hepatopatie. Z metabolických onemocnění je to cirhóza vyvolaná pozdní kožní porfyrií a hereditární hemochromatózou, s menším rizikem je spojena cirhóza na podkladě autoimunní hepatitidy, Wilsonovy choroby, deficeince α -1 antitrypsinu. Uvažován je také vztah HCC k nealkoholické steatohepatitidě. V našich podmínkách je vzácnou příčinou vzniku HCC expozice aflatoxinu.

3. Histologie:

Makroskopické dělení HCC:

- multinodulární typ - víceméně kulovité ohraničené noduly
- masivní (velkouzlový) typ – velký uzel a kolem satelitní menší uzlíky
- difusní typ

Mikroskopické dělení podle histologické stavby:

- trabekulární typ
- pseudoglandulární typ (event. adenoidní, acinární)
- kompaktní (solidní, cirhotický)
- Existují další méně početné skupiny a podtypy

4. Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:**Odpovědná osoba: ošetřující lékař**

Anamnézu zaměřit na rizikové faktory (hepatitida, i.v. toxikomanie, alkohol). Klinicky se HCC může projevit symptomy chronického jaterního onemocnění (ikterus, ascites, splenomegalie, encefalopatie).

Laboratorní vyšetření: etiologie hepatopatie (HBV, HCV atd.), základní parametry jaterní funkce (alb, CB, INR, bilirubin, ALT, AST, GMT, ALP), KO – počet trombocytů. Marker AFP je důležitý pro sledování dynamiky onemocnění.

Na základě klinických a laboratorních parametrů stanovit Child Pugh skóre.

Klinické a laboratorní parametry	Bodová hodnota parametrů		
	1	2	3
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	<35	35-50	>50
Albumin g/l	>35	28-35	<28
Ascites	0	reverzibilní	ireverzibilní
Encefalopatie	0	mírná (1 a2)	zřetelná (3 a 4)
INR	<1,7	1,71-2,20	>2,20

Tabulka 1 Child-Pughova klasifikace funkčního hodnocení jater u pacientů s cirhózou

Zhodnocení: třída A: 5-6 bodů, třída B: 7-9 bodů, třída C: 10-15 bodů

Vypracoval: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.
Platnost od: 01. 11. 2016
Datum aktualizace: 01. 11. 2017, 4. 5. 2020
Aktualizaci provedl: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.

Schválil:
NLPP MUDr. Igor Kiss, Ph. D.

Poznámka:

Pořadové číslo:

NLPP 3.4.



Sonografie: Zobrazovací metoda první volby. Má vysokou senzitivitu i specifitu. Sonograficky je možné detekovat 85 % – 95 % HCC velikosti mezi 3 a 5 cm. Je používána jak pro screening rizikových skupin tak i screening pooperační. Kombinace sonografie s podáním kontrastní látky intravenózně (Sonovue).

CT: S intravenózně podaným kontrastem umožní zjistit charakter ložisek, jejich počet, vztah k cévním strukturám, vyloučení extrahepatálního postižení. Vstupně také CT hrudníku k vyloučení plicních metastáz.

MRI: V individuálních případech ke zjištění počtu ložisek, jejich velikosti, vztahu k cévním strukturám, diferenciaci ložisek.

PET/CT: s ¹⁸F-fluorocholinem – v individuálních případech k upřesnění stagingu, před resekci nebo transplantací jater

Alfa-fetoprotein (AFP): Elevace je zjištěna u 60 % – 90 % pacientů s HCC. Zvýšení do 250 ng/ml může být u prosté cirhózy.

Diagnózu HCC lze stanovit neinvazivně na základě radiologického vyšetření nebo histologickou verifikací.

Zobrazovací vyšetření: Diagnózu HCC lze stanovit v jednotlivých případech na základě korektně provedeného radiologického vyšetření bez nutnosti biopsie. Diagnóza HCC je prokázána při typickém CT či MR obraze ložiska většího než 1 cm v cirhotických játrech. Typické je arteriální sycení a pozdní (venózní) vymývání kontrastu, rozhoduje nález radiologa. Pokud není obraz ložiska typický pro HCC, nebo se ložisko objeví v necirhotických játrech je třeba diagnózu ověřit biopsií. Solitární ložisko menší než 1cm by mělo být kontrolováno za 3-6 měsíců.

Prognostické faktory

- pokročilost nádoru – TNM klasifikace, lokalizace ložisek v játrech
- performance status
- funkční stav jater

5. Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:

Na základě přesného stagingu a stanovení TNM klasifikace, stanovení Child-Pugh skóre a výkonnostního stavu je pacient zařazen do stadia podle BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer). BCLC klasifikace vyjadřuje dobře prognózu pacienta a jednotlivým stadiím je přiřazen optimální léčebný postup. Pokud tento postup není realizovatelný, volí se obvykle postup pro pokročilejší stadium.

6. Léčba dle klinického stadia:

Jedinou potenciálně kurativní léčebnou metodou maligních nádorů jater je chirurgické odstranění tumoru.

Jaterní resekce se nejčastěji dělí podle anatomických hranic resekce:

- typické resekce (anatomické): odstranění anatomicky definované části jater podle segmentárního uspořádání (segment, více segmentů, lalok),
- atypické resekce: odstranění části jater, kdy resekční linie nerespektuje segmentární uspořádání,
- Rozhodnutí o realizaci konkrétního výkonu se řídí anatomickou lokalizací tumoru, jeho biologickou povahou a funkčním stavem jaterního parenchymu.

Milánská kritéria pro transplantaci jater pro HCC

K transplantaci indikován nemocný, který má jaterní cirhózu s jedním ložiskem nádoru do 5 cm nebo maximálně třemi ložisky do 3 cm. Základním předpokladem je nepřítomnost vaskulární invaze a extrahepatální diseminace. Indikace k transplantaci jater probíhá po projednání v týmu za účasti lékařů Centra kardiiovaskulární a transplantační chirurgie Brno.

Ablační metody léčby HCC

Je nutné zvážit indikaci termoablačních metod (RFA, MWA) a embolizačních metod. Nejčastěji je prováděna chemoembolizace s DCB po vysycení doxorubicinem.

Vypracoval: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.
Platnost od: 01. 11. 2016
Datum aktualizace: 01. 11. 2017, 4. 5. 2020
Aktualizaci provedl: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.

Schválil:
NLPP MUDr. Igor Kiss, Ph. D.

Poznámka:

Pořadové číslo:

NLPP 3.4.



Masarykův onkologický ústav

Standard

SEKCE:
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA

Karcinom jater

STRANA PROCEDURY:
3/5

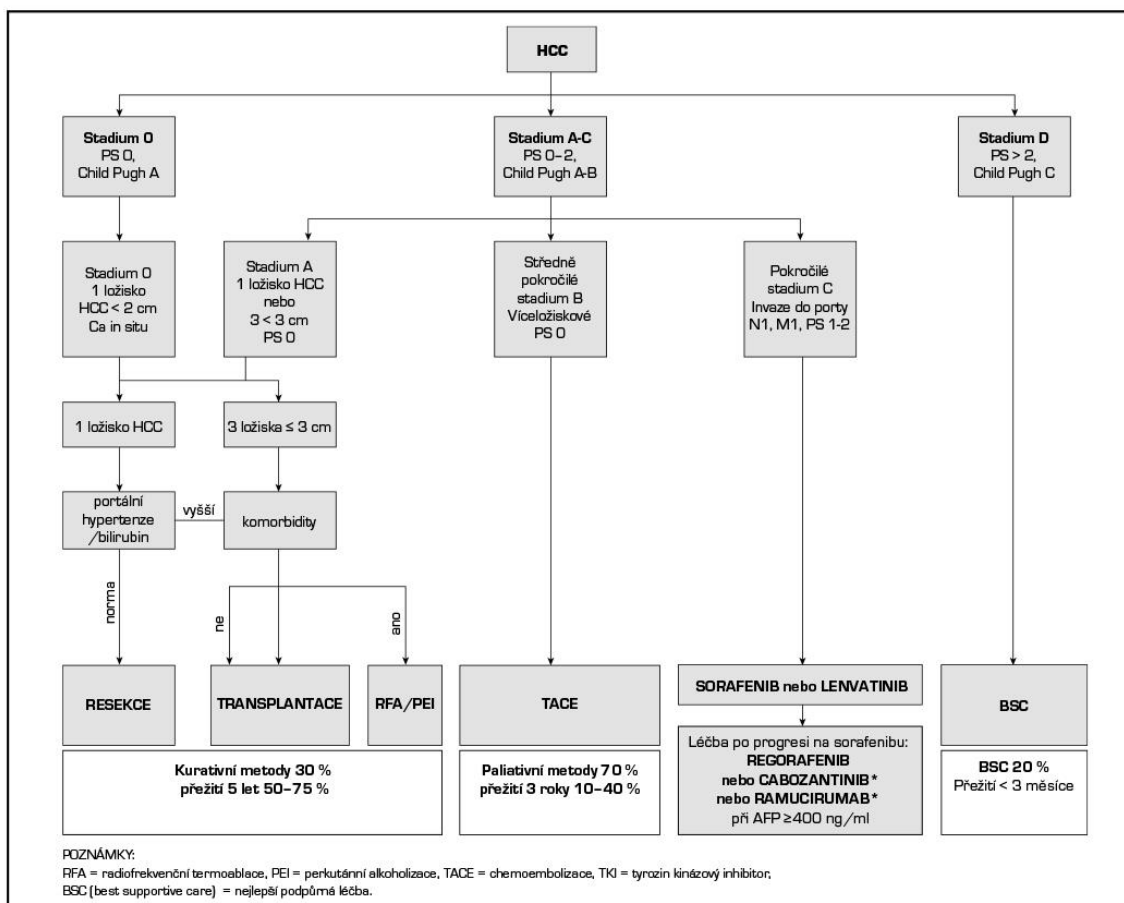
Léčba HCC je multimodální, plán terapie by měl být stanoven u většiny pacientů v prostředí multioborové indikační komise.

Systémová terapie HCC

V první linii systémové léčby HCC lze podat sorafenib nebo lenvatinib. Nejsou data podporující podávání kombinované léčby tj. pooperační podání sorafenibu či kombinaci nebo sekvenční podání TACE a sorafenibu. Při progresi na sorafenibu lze dobře vybraným pacientům v dobrém výkonnostním stavu ($PS \leq 1$) podat regorafenib nebo cabozantinib nebo ramucirumab při $AFP \geq 400$ ng/ml. Podmínkou je předpoklad dobré spolupráce.

Systémová chemoterapie v adjuvantní indikaci a v indikaci paliativní nezlepšuje výsledky přežití.

BCLC klasifikace HCC:



7. Doporučení sledování:

CT nebo UZ jater každé 3-6 měsíců a AFP první 2 roky, později každých 6-12 měsíců.

8. Stanovení odpovědné osoby za sledování:

Klinický onkolog

Vypracoval: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.
Platnost od: 01. 11. 2016
Datum aktualizace: 01. 11. 2017, 4. 5. 2020
Aktualizaci provedl: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.

Schválil:
NLPP MUDr. Igor Kiss, Ph. D.

Poznámka:

Pořadové číslo:

NLPP 3.4.



Masarykův onkologický ústav
Standard

SEKCE:
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA

Karcinom jater

STRANA PROCEDURY:
4/5

Zhoubné nádory žlučových cest

Stadium I

Po radikálním odstranění karcinomu žlučníku nebo žlučových cest u stadia IA (T1N0M0) bez další léčby, u stadia IB (T2N0M0) adjuvantní chemoradioterapie s podáním 5-FU.

Stadium II

Po radikálním odstranění karcinomu žlučníku nebo žlučových cest adjuvantní chemoradioterapie s podáním 5-FU, pokud není indikována resekce, tak po zajištění derivace žluči indikovaná paliativní chemoterapie založená na 5-FU nebo paliativní chemoradioterapie s podáním 5-FU.

Stadium III

Po zajištění derivace žluči indikovaná paliativní chemoterapie založená na 5-FU nebo paliativní chemoradioterapie s podáním 5-FU.

Stadium IV

Indikovaná paliativní chemoterapie založená na 5-FU. Léčba další linie individualizované paliativní chemoterapie je založena na 5-FU a leukovorinu. V léčbě inoperabilních karcinomů se uplatňuje také kapecitabin a gemcitabin (off label indikace). Zvláště kombinace gemcitabinu s cisplatinou prokázala vyšší efektivitu jako monoterapie a pro pacienty ve velmi dobrém celkovém stavu je doporučována tato kombinace jako léčebný standard 1. linie léčby.

Léčba nádorů žlučových cest je multimodální, návrh léčby je vhodné stanovit v prostředí multioborové komise (resekce, způsob drenáže žlučových cest, DBD, indikace ZV drénů, stentů, brachyterapie).

	Dávka mg/m ²	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
Adjuvantní chemoradioterapie				
5-FU	400mg (celková dávka)	i.v. bolus	1.- 4. a 17. – 20. radioterapie	
nebo				
5-FU	225	i.v. inf.	každý ozařovací den	
Adjuvantní chemoterapie po ukončení radioterapie				
leukovorin	20	i.v. bolus	1. – 5.	á 4 týdny 6 cyklů
5-FU	425	i.v. bolus	1. – 5.	
Paliativní chemoterapie				
Leukovorin	20	i.v. bolus	1. – 5.	á 4 týdny
5-FU	425	i.v. bolus	1. – 5.	
nebo				
leukovorin	200	2 hod. infuze	1.	á 2 týdny
5-FU	400	i.v. bolus	1.	
5-FU	2400	46 hod. kont. inf.	1.	

Vypracoval: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.
Platnost od: 01. 11. 2016
Datum aktualizace: 01. 11. 2017, 4. 5. 2020
Aktualizaci provedl: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.

Schválil:
NLPP MUDr. Igor Kiss, Ph. D.

Poznámka:

Pořadové číslo:

NLPP 3.4.



Masarykův onkologický ústav
Standard

SEKCE:
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA

Karcinom jater

STRANA PROCEDURY:

5/5

cisplatina	25	2 hod infuze	1., 8.	á 3 týdny
gemcitabin	1000	30 min infuze	1., 8.	
gemcitabin	1000	30 min infuze	1., 8., 15.	á 4 týdny

Doporučené sledování

Po resekci pro nádor žlučových cest sonografie jater každých 6 měsíců první 2 roky od operace. Pokud byly zvýšeny onkomarkery, pak vyšetření CEA a Ca 19-9. Později vyšetření jednou za rok.

9. Literatura: (včetně citace doporučení odborné společnosti)

Doporučení ČOS: Modrá kniha ČOS, dostupné na www.linkos.cz

Doporučení ESMO: Vogel A, Cervantes A, Chau I et al. Hepatocellular Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol 2018; 29 (Suppl 4): iv238–iv255.

eUpdate – Hepatocellular Carcinoma Treatment Recommendations Published: 14 January 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee

Doporučení NCCN: Hepatobiliary Cancers Version 1.2020

Vypracoval: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.
Platnost od: 01. 11. 2016
Datum aktualizace: 01. 11. 2017, 4. 5. 2020
Aktualizaci provedl: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.

Schválil:
NLPP MUDr. Igor Kiss, Ph. D.

Poznámka:

Pořadové číslo:

NLPP 3.4.