

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 onemocněním méně častým. Karcinomy žlučových cest patří také mezi vzácná onemocnění.

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, deficiencie α -1 antitrypsinu. Uvažován je také vztah HCC k nealkoholické steatohepatidě. 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:

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

Pacienti s cirhózou a chronickou HBV i v precirhotických stádiích jsou proto indikováni k provádění surveillance HCC – ultrasonografickému vyšetření jater v pravidelném intervalu 6 měsíců. Za provádění surveillance rizikových pacientů odpovídá dispenzarizující specialista (nejčastěji hepatogastroenterolog). Při nálezů suspektního ložiska většinou následuje doplnění kontrastního CT břicha a/nebo MR jater s kontrastní látkou.

V případě typického vzorce syčení a vymývání kontrastní látky v ložisku lze pouze u pacientů s cirhózou považovat diagnózu HCC za jistou. U nemocných bez cirhózy nelze tato neinvazivní radiologická kritéria uplatnit a ložisko by mělo být histologicky ověřeno cílenou biopsií. Solitární ložisko menší než 1cm by mělo být kontrolováno za 3-6 měsíců.

Laboratorní vyšetření: etiologie hepatopatie (HBV, HCV atd.), základní parametry jaterní funkce (alb, CB, INR, bilirubin, ALT, AST, GMT, ALP), KO – počet trombocytů.

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

Na základě klinických a laboratorních parametrů stanovit Child Pugh skóre.

Klinické a laboratorní parametry	Bodová hodnota parametrů		
	1	2	3
Bilirubin (μmol/l)	<35	35–50	>50
Albumin g/l	>35	28–35	<28
Ascites	0	reverzibilní	ireverzibilní
Encefalopatie	0	mírná (1 a 2)	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

Sonografie: Je používána jak pro screening rizikových skupin tak i screening pooperační. Kombinace sonografie s podáním kontrastní látky intravenózně (Sonovue).

CT s kontrastní látkou: 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 s kontrastní látkou: V individuálních případech ke zjištění počtu ložisek, jejich velikosti, vztahu k cévním strukturám, diferenciální diagnostice ložisek.

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

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 stadiu 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:

Většina pacientů by měla být projednána Komisí digestivní onkologie.

Jedinou potenciálně kurativní léčebnou metodou maligních nádorů jater je chirurgické odstranění tumoru (resekce, transplantace).

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 kardiovaskulární 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. V individuálních případech lze zvážit SBRT.

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

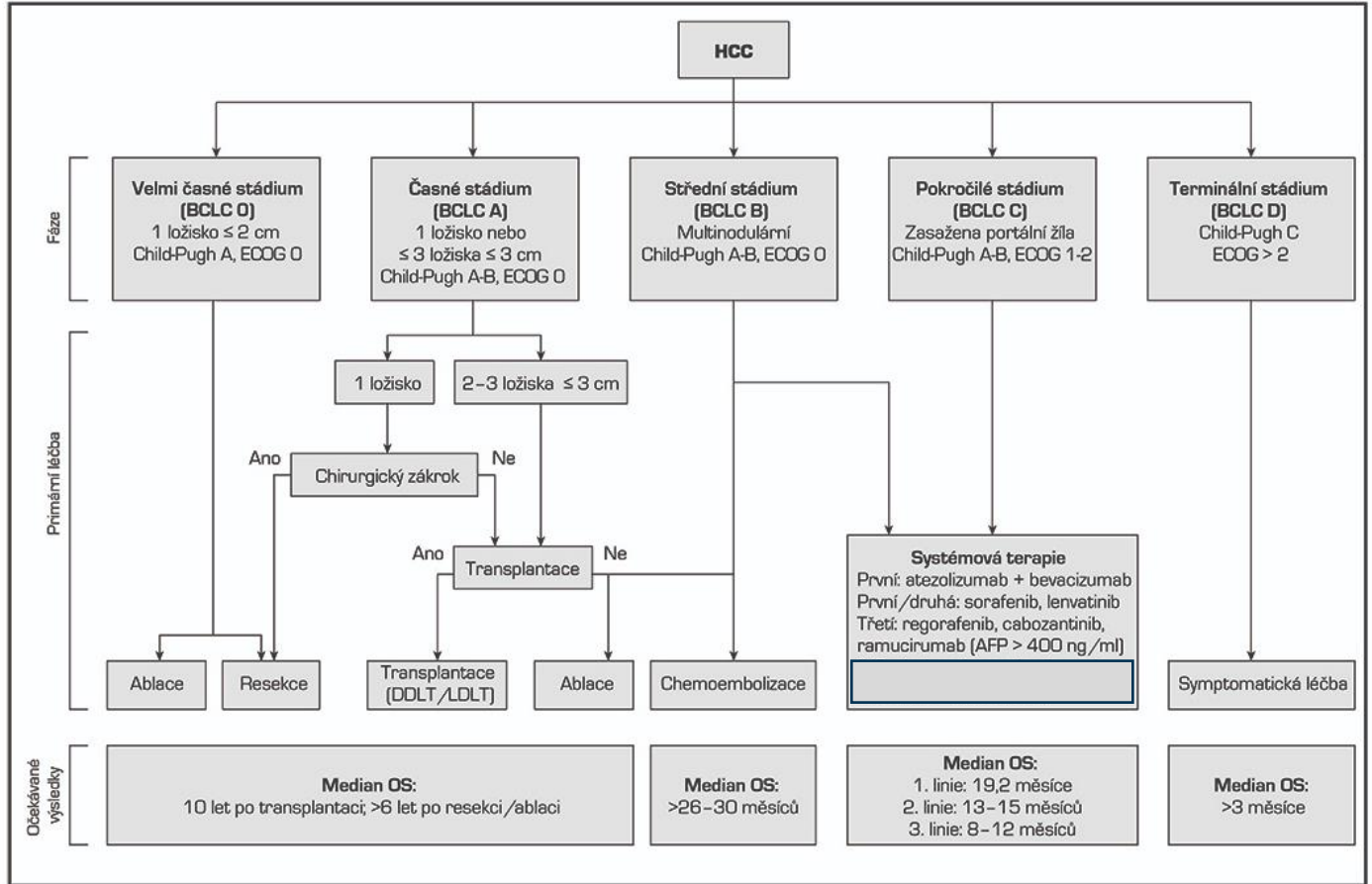
Systémová terapie HCC

V první linii paliativní systémové léčby HCC lze podat sorafenib, lenvatinib nebo atezolizumab s bevacizumabem. Při progresi na lokálně ablativních metodách lze zahájit léčbu systémovou i ve stadiu B. 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. (Cabozantinib a ramucirumab nemají stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění). Podmínkou indikace systémové léčby je předpoklad dobré spolupráce.

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

Ekonomické hledisko:

Zdroje nejsou bezedné, proto je nutné brát při volbě optimálního léčebného režimu v úvahu také ekonomické hledisko. Léčebné kombinace s obdobnou efektivitou se mohou významně lišit svou ekonomickou náročností.



Systémová léčba I. linie

	dávka (mg)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
sorafenib	400	p.o.	2x denně (800 mg denně)	kontinuálně
lenvatinib	8 mg	p.o.	jednou denně u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg	kontinuálně
	12 mg	p.o.	jednou denně u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 60 kg.	kontinuálně
atezolizumab a následně bevacizumab	1200 mg 15 mg/kg	i. v. i. v.	1. 1.	à 3 týdny

Následné linie systémové léčby

	dávka (mg)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
regorafenib	160	p.o.	denně 3 týdny denně 1 týden bez léčby	à 4 týdny
cabozantinib	60	p.o.	denně	
ramucirumab	8 mg/kg	i.v. inf.		à 2 týdny

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

9 Zhoubné nádory žlučových cest

9.1 Stadium I

Po radikálním odstranění karcinomu žlučníku nebo žlučových cest u stadia I (T1N0M0) bez další léčby.

9.2 Stadium II

Po radikální resekci (R0) karcinomu žlučníku u stadia II (T2N0M0) je indikovaná adjuvantní chemoradioterapie s podáním 5-fluorouracil, alternativou je systémová chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů či gemcitabinu.

V případě intrahepatálního či extrahepatálního karcinomu žlučových cest je po R0 resekci standardem dispenzarizace. Chemoradioterapie není indikovaná.

9.3 Stadium III

Po zajištění derivace žluči je indikovaná paliativní chemoterapie založena na 5-fluorouracilu či gemcitabinu nebo paliativní chemoradioterapie s podáním 5-fluorouracil. Z multivariační analýzy vyplynul největší benefit z adjuvantní léčby u pacientů s pozitivními lymfatickými uzlinami nebo zachyceným karcinomem v resekcčním okraji (R1).

9.4 Stadium IV

U stadia IV je u pacientů v dobrém celkovém stavu indikovaná paliativní chemoterapie založena na kombinaci platiny a gemcitabinu. Kombinace gemcitabinu s cisplatinou prokázala vyšší efektivitu jako monoterapie a pro pacienty ve velmi dobrém celkovém stavu je doporučována tato kombinace jako léčebný standard. Nově durvalumab v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou je nejefektivnější léčbou v první linii u dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem žlučových cest se zlepšením celkového přežití o 24 %. Jako alternativu lze v této indikaci použít pemrolizumab. V obou případech je nutné žádat o úhradu. Vzhledem k vysoké variabilitě molekulárních prediktorů a vzácnosti onemocnění je indikováno testování NGS. Výsledek testování může v případě prokázání „targetovatelných“ mutací zásadně ovlivnit výběr léčby do druhé linie. Nejčastěji se jedná o FGFR2 fúzi (10–16 %), IDH1/ IDH2 mutaci (19 %), NTRK fúzi (4 %), HER-2 overexpresi (4–16 %) a BRAF V600E mutaci (1–5 %), MSI-H (2–5 %). V případě průkazu fúze FGFR2 je efektivní léčba pemigatinibem, který je registrován již i v EU i ČR, nicméně o úhradu léčby z prostředků zdravotního pojištění je nutno žádat. V případě IDH1/IDH2 mutace je efektivní léčba ivosidenibem, ten má registraci v EU i ČR, ale o úhradu se musí žádat. V ostatních případech „targetovatelných“ mutací jsou všechna léčiva v podmínkách ČR standardně používána u jiných indikací a proto je potřeba o úhradu v indikaci léčby nádorů žlučových cest a žlučníku žádat. Další možností do druhé linie léčby je kombinace FOLFOX.

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).

Ekonomické hledisko:

Zdroje nejsou bezedné, proto je nutné brát při volbě optimálního léčebného režimu v úvahu také ekonomické hledisko. Léčebné kombinace s obdobnou efektivitou se mohou významně lišit svou ekonomickou náročností.

Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
Adjuvantní chemoradioterapie				
5-fluorouracil	400 mg (celková dávka)	i.v. bolus	1–4. a 17.–20. ozařování	
nebo				
5-fluorouracil	225	i.v. inf.	každý ozařovací den	
Adjuvantní chemoterapie po ukončení radioterapie				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny 6 cyklů
5-fluorouracil	425	i.v. bolus	1.–5.	
Paliativní chemoterapie				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny
5-fluorouracil	425	i.v. bolus	1.–5.	
nebo				
leukovorin	200	2 hod. infuze	1.	à 2 týdny
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	
cisplatina	25	2 hod. infuze	1., 8.	à 3 týdny
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8.	
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny
durvalumab	1500 mg (celková dávka)			à 3 týdny až 8 cyklů, následně à 4 týdny v monoterapii
cisplatina	25	2 hod. infuze	1., 8.	à 3 týdny
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8.	
pembrolizumab	200 mg (celková dávka)		1.	à 3 týdny
cisplatina	25	2 hod. infuze	1., 8.	
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8.	
<i>Pozn.: pembrolizumab max. po dobu 35 cyklů, cisplatina max. 8 cyklů</i>				

9.5 Doporučené sledování

Pacienti po kurativním výkonu jsou sledováni včetně markerů a CT v intervalu 3 měsíce po dobu 2 let, následně v intervalu 6 měsíců, po 5 letech lze prodloužit interval sledování na jedenkrát ročně. V průběhu paliativní léčby je doporučeno sledování v intervalu 2–3 měsíce.

10 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: Hepatocellular Carcinoma 1.2024

Hepatobiliary Cancers Version 1.2023