

## 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.

## 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  $\alpha$ -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).

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 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:** 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, diferenciální diagnostice ložisek.

**PET/CT:** s <sup>18</sup>F-fluorocholinem – v individuálních případech k upřesnění stagingu, před resekcí nebo transplantací jater

**Alfa-fetoprotein (AFP):** Elevace je zjištěná 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 syčení 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.

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

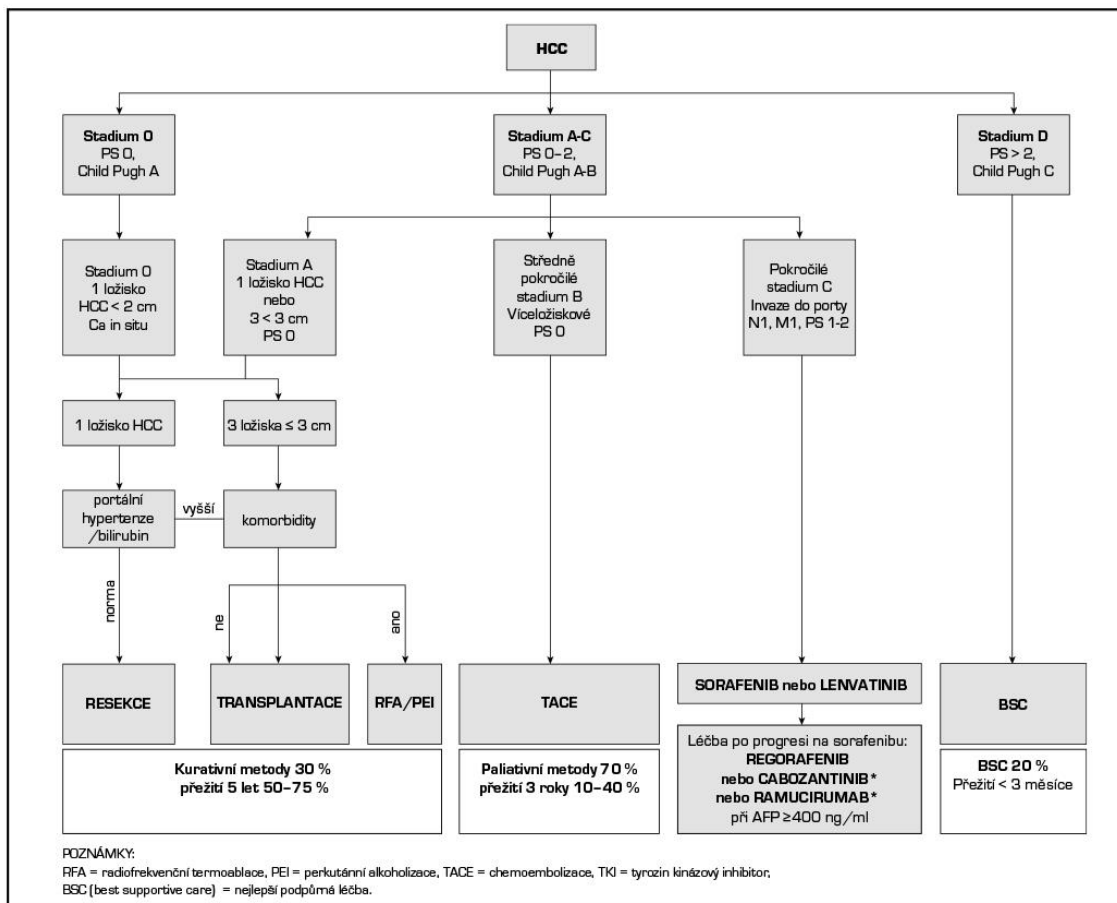
### Systémová terapie HCC

V první linii paliativní systémové léčby HCC lze podat sorafenib, lenvatinib nebo atezolizumab s bevacizumabem. Kombinace atezolizumab/bevacizumab, ikdyž má největší efektivitu, nemá stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění. Nejsou data podporující podávání kombinované léčby tj. pooperační podání sorafenibu či kombinaci nebo sekvenční podání TACE a sorafenibu. Při progresi na lokálně ablativních metodách lze zahájit léčbu systémovou i ve

stadiu B. Při progresi na sorafenibu lze dobře vybraným pacientům v dobrém výkonostním 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

## 9 Zhoubné nádory žlučových cest

### 9.1 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.

### 9.2 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.

### 9.3 Stadium III

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

### 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. Vzhledem k vysoké variabilitě molekulárních prediktorů a vzácnosti onemocnění je indikováno testování NGS. Výsledek testování může v případě prokázání „targetovatelných“ mutací zásadně ovlivnit výběr léčbě 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, nicméně o úhradu léčby z prostředků zdravotního pojištění je nutno žádat. V případě IDH1/IDH2 mutace je efektivní léčba ivosidenibem, ten však nemá registraci v EU. 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).**

### 9.5 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.

## 10 Literatura: (včetně citace doporučení odborné společnosti)

**Doporučení ČOS:** Modrá kniha ČOS, dostupné na [www.linkos.cz](http://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 V.2021