

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, deficece 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).

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 specificitu. 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 ¹⁸F-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 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.

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

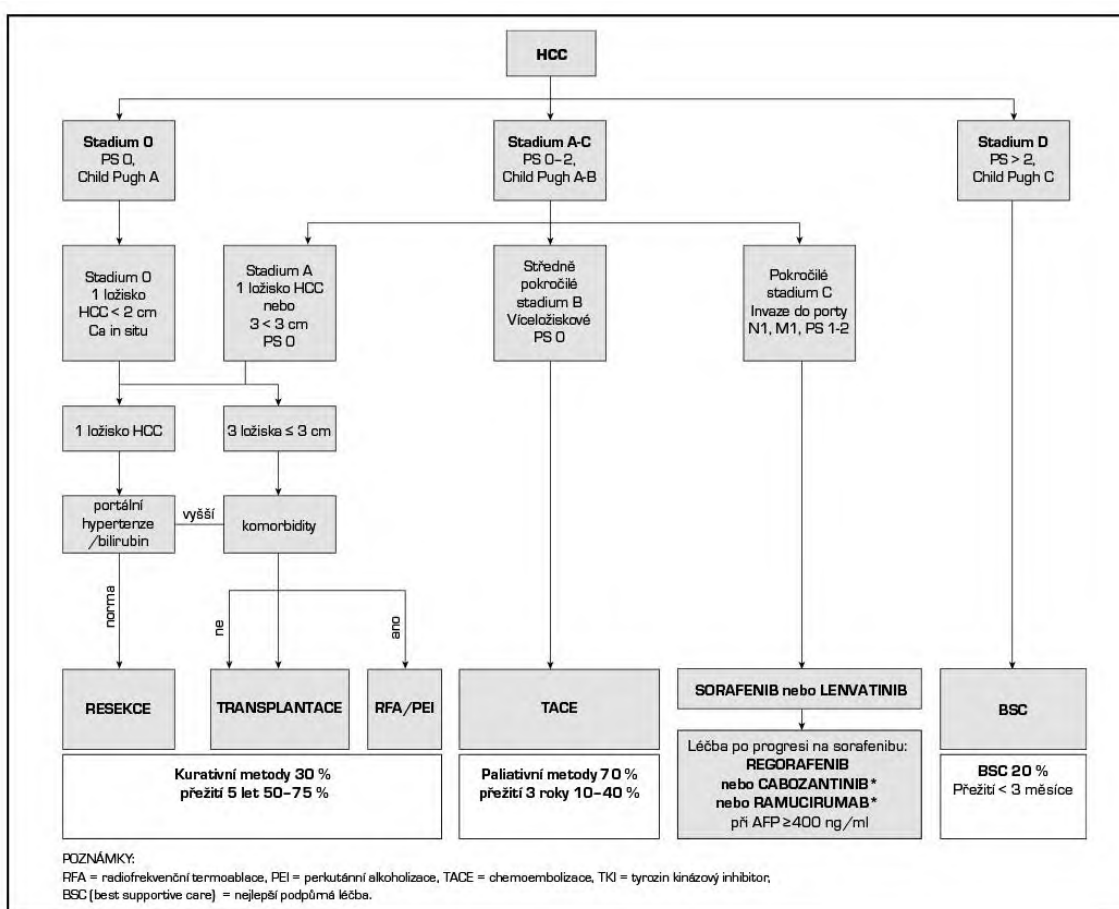
Systémová terapie HCC

- **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

výkonnostním stavu (PS≤1) podat regorafenib nebo cabozantinib nebo ramucirumab při AFP ≥400 ng/ml. Podmínkou je předpoklad dobré spolupráce.

- **Systémová chemoterapie v adjuvantní indikaci a v indikaci paliativní nezlepšuje výsledky přežití.**
- Metaanalýza tří velkých randomizovaných kontrolovaných studií fáze 3 imunoterapie u pacientů s pokročilým HCC: CheckMate-459: nivolumab versus sorafenib v první linii léčby, IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib v první linii léčby a KEYNOTE-240: pembrolizumab versus placebo ve druhé linii léčby prokázala, že imunoterapie zlepšila přežití v celkové populaci (HR 0,77; 95% CI 0,63-0,94). Přežití bylo lepší než v kontrolním rameni u pacientů s HCC souvisejícím s HBV (n=574; p=0,0008) a HCC souvisejícím s HCV (n=345; p=0,04). Přežití nebylo lepší než v kontrolním rameni u pacientů s nevírovým HCC (n=737; p=0,39). Imunoterapie v indikaci léčby HCC nemá úhradu ani registraci.

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.

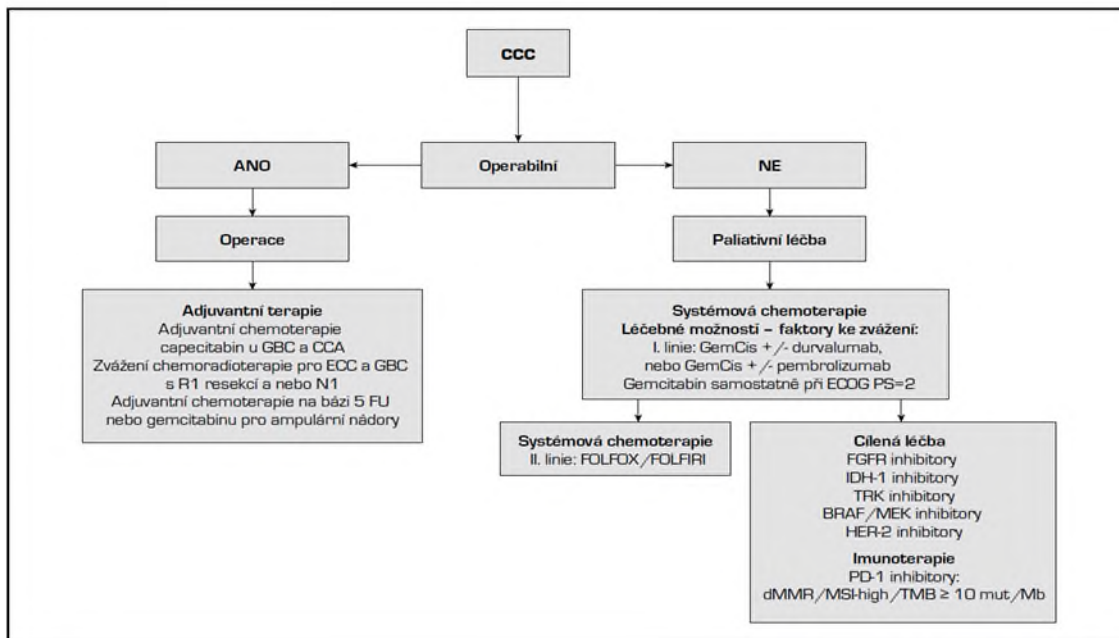
9.3 Stadium III

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 založená 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).



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

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