

7. PRIMÁRNÍ NÁDORY JATER

Primární karcinomy jater vznikají z hepatocytů (hepatocelulární karcinom – HCC) nebo z nitrojaterních žlučovodů (intrahepatální cholangiokarcinom - ICC).

7.1 Hepatocelulární karcinom (HCC)

Diagnostika a staging

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

CT: S podáním kontrastu intravenózně. Pro došetření charakteru ložisek, jejich počtu, vztahu k cévním strukturám, vyloučení extrahepatálního postižení. Torakoabdominální CT k vyloučení metastáz v plicích.

CT AP: CT s aplikací kontrastní látky do cévky zavedené do jaterní tepny. Sycení tumorů v arteriální fázi bývá výraznější.

MRI: Zjištění počtu ložisek, jejich velikosti, vztahu k cévním strukturám, diferenciální diagnostika ložisek.

Positronová emisní tomografie (PET) přispívá k diagnostice vzdálených lymfatických či hematogenních metastáz. Ještě přesnější informaci přináší kombinovaná metoda PET/CT

Alfa-fetoprotein (AFP): Elevace je zjištěná u 60%–90% pacientů s HCC. Největší procento elevace AFP u HCC je u pacientů v jihovýchodní Asii. Normální hladina je 10–20 ng/ml, hladina nad 400 ng/ml je považována za signifikantní. Zvýšení do 250 ng/ml může být u prosté cirhozy.

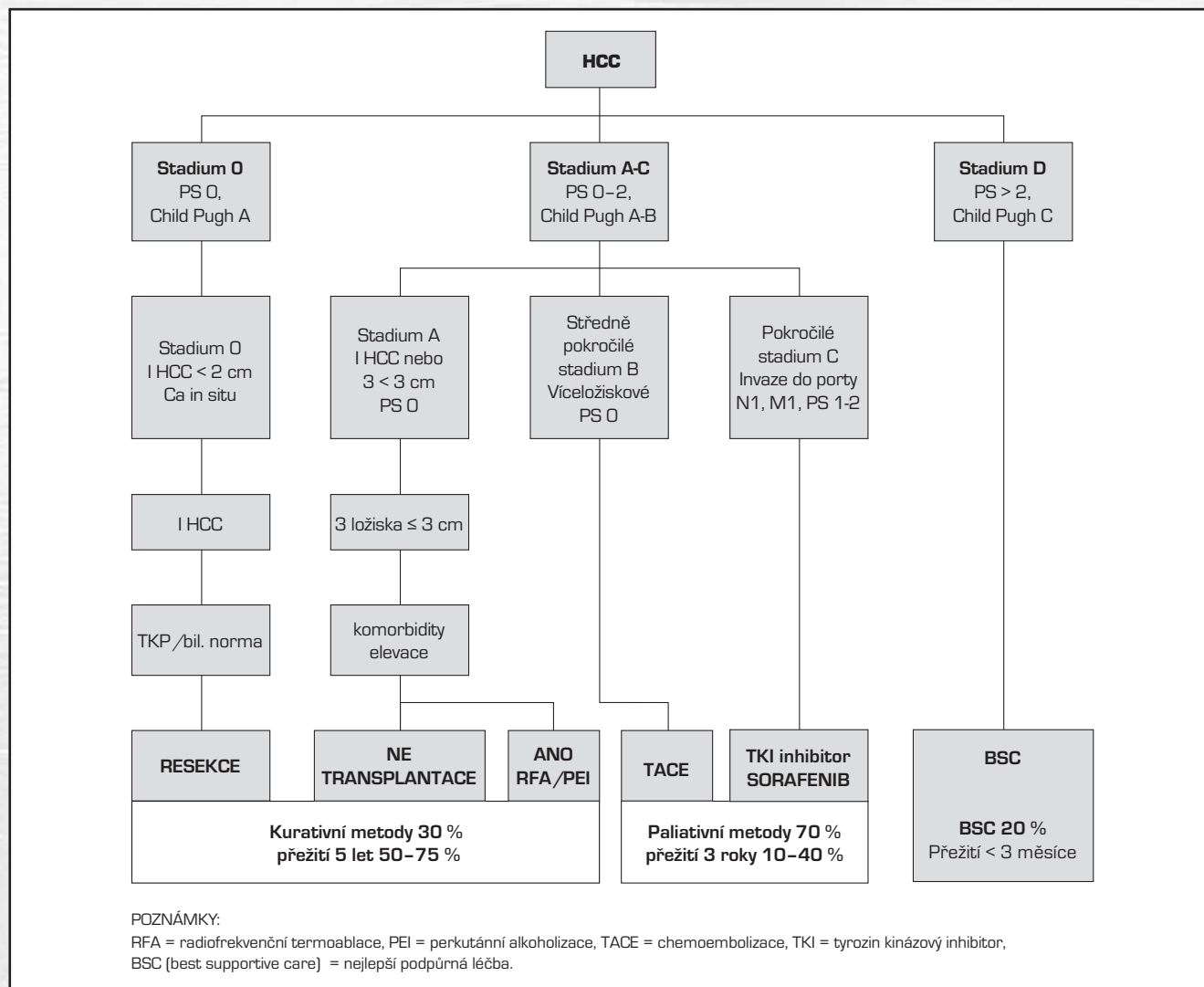
Při rozhodování o léčbě HCC nutno zvažovat hledisko onkologické – rozsah a lokalizace postižení nádorem a zároveň rozsah postižení jaterního parenchymu – Child Pugh skóre.

Pro potřebu léčby lze primární nádory jater rozdělit na chirurgicky léčitelné onemocnění (T1, T2, T3 a selektivně T4; N0; M0), primárně chirurgicky neléčitelné onemocnění (selektivně T2, T3 a T4; N0; M0) a pokročilé onemocnění (každé T, N1 nebo M1)

Prognostické faktory

- hodnota AFP (přežití pacientů AFP negativních je signifikantně delší než AFP pozitivních),
- performance status,
- funkční stav jater.

7.1.1 Léčebné schéma dle rozsahu onemocnění



Možnosti radiologických onko-intervenčních metod jsou rozebrány v samostatné kapitole č. 34 na straně 189.

Léčba

Chirurgická léčba

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,
- **tumorektomie:** odstranění tumoru bez resekce jaterního parenchymu.

Rozhodnutí o realizaci konkrétního výkonu se řídí anatomickou lokalizací tumoru, jeho biologickou povahou a funkčním stavem jaterního parenchymu.

Další kurativní metodou je **transplantace jater**. Obě metody se spíše doplňují, záleží zejména na rozsahu tumoru a funkčnosti jaterního parenchymu. Resekce je možná jen u pacientů s dobrou jaterní funkcí – Child-Pugh A, protože jinak je významné riziko pooperační dekompenzace jaterní. Výhodou transplantace je provedení hepatektomie. Je tak zajištěna maximální onkologická radikalita. Odstraněním jater je současně vyřešeno i chronické jaterní onemocnění. Nevýhodou je nutnost imunosuprese.

Indikace k transplantaci jater:

- pacient s cirhózou s tumorem menším než 5 cm,
- pacient s cirhózou se 2–3 ložisky do 3 cm velikosti,
- není angioinvaze podle výsledků zobrazovacích metod,
- je vyloučeno extrahepatické postižení lymfatických uzlin, plic, kostí, abdominálních orgánů,
- 5-ti leté přežití po transplantacích je až 75 %.

Indikace k resekci jater u HCC:

- pacient s HCC bez cirhózy (včetně fibrolamelární varianty),
- vybraní pacienti s HCC v cirhóze s dobrou jaterní funkcí, kteří nejsou kandidáty transplantace.

Kontraindikace jaterní resekce u HCC:

- multifokální postižení jater,
- infiltrace sousedních orgánů,
- infiltrace jaterního hilu,
- trombóza v. portae, v.cava inferior,
- vzdálené metastázy.

Možnosti zlepšení resekovatelnosti tumorů jater

– **Embolizace větve vena porte**

Indukuje hypertrofii druhostranného laloku a zvětšuje tak velikost parenchymu, který bude ponechán po resekcím výkonu. Má nízké riziko komplikací – pod 5 %. Používána je zejména při plánování velkých resekcí (u metastáz kolorektálního karcinomu nejčastěji před pravostrannou lobektomií). Je indikována u plánovaného odstranění 4 a více segmentů, kdy reziduálního parenchymu je méně než 30–40 %.

– **Kombinace resekce s radiofrekvenční ablací (RFA)**

Je provedena anatomická resekce jaterní s odstraněním velkého ložiska (nebo ložisek) a ošetření zbývajících ložiska v reziduálním parenchymu.

Embolizace a chemoembolizace má své jednoznačné místo v léčbě inoperabilního hepatocelulárního karcinomu. Stejně tak má své uplatnění u pacientů s HCC plánovaných k transplantaci, i když v posledních letech je v této indikaci spíše preferovaná radiofrekvenční termoablace (RFA). Chemoembolizace vykazuje lepší výsledky než embolizace a jednoznačně lepší výsledky než BSC. Klasická chemoembolizace se dominantně používá u pacientů s CHILD A, u pacientů s CHILD B je preferována šetrnější chemoembolizace s nosiči cytostatika např. DCB. Vzhledem k opakovaným chemoembolizacím a lepším výsledkům léčby je v současné době častější použití DCB i u CHILD A.

Doporučení pro systémovou léčbu HCC pro pacienty v dobrém stavu PS 0-2, Child Pugh A-B

Podle mezinárodních doporučení (NCCN 2011, ESMO 2010, AASLD 2010) je jako systémová standardní možnost indikovaná léčba sorafenibem, jako alternativu uvádí léčbu symptomatickou.

7.1.2 Biologická léčba

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
sorafenib	400	p.o.	2x denně (800 mg denně)	kontinuálně

V léčbě pokročilého inoperabilního hepatocelulárního karcinomu u pacientů v celkově dobrém stavu (PS 0–1) je indikován sorafenib v dávce 800 mg/den.

Vybrané informace k biologické léčbě

7.1.3 Sorafenib v léčbě hepatocelulárního karcinomu

Indikace

Sorafenib je indikován jako terapie první volby v léčbě inoperabilního nebo metastazujícího hepatocelulárního karcinomu s omezením na Child-Pugh třídu A a B.

Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku.

Lékové interakce

Nepodávat s preparáty snižujícími aciditu, induktory metabolických enzymů.

Nežádoucí účinky

Dermatologická toxicita – kožní reakce na dlaních a chodidlech, hypertenze, krvácení, srdeční ischemie nebo infarkt, zhoršené hojení ran – přechodné přerušování léčby sorafenibem je doporučováno z preventivních důvodů u pacientů podstupujících vážný chirurgický zákrok, zhoršená funkce jater – nejsou k dispozici žádné údaje o podání přípravku u pacientů s těžkým (Child Pugh C) poškozením jater.

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

Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický benefit, nebo dokud nenastane neakceptovatelná toxicita.

Ikdyž v rámci žádné klinické studie fáze III nebyl prokázán benefit chemoterapie (intravenosní či systémové) na prodloužení mediánu přežití, přípouští ESMO quidlines z roku 2010 pro případ nedostupnosti léčby sorafenibem paliativní chemoterapii (cisplatina nebo doxorubicin v monoterapii či kombinovanou chemoterapii GEMOX).

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
monoterapie				
doxorubicin	40–50		1.	à 3 týdny
cisplatina	80		1.	à 4 týdny
GEMOX				
gemcitabin	1000	i.v.	1.	
oxaliplatin	100	infuze na 2 hodiny	2.	à 2 týdny

Doporučené sledování

Po resekci pro hepatocelulární karcinom: první 2 roky sonografické vyšetření jater každých 3 až 6 měsíců. Pokud byla předoperačně elevace AFP, pak je po operaci doporučeno vyšetření jeho hladiny každé 3 měsíce první 2 roky, později jednou za 6 měsíců. Pokud je zjištěna recidiva onemocnění, pak následuje vyšetřovací proces podobně jako u primárně zjištěného onemocnění.

7.1.4 CHILD - PUGH skóre

body	1	2	3
bilirubin (µmol/l)	< 35	35–50	> 50
albumin (g/l)	> 35	28–35	< 28
ascites	0	reverzibilní	ireverzibilní
encefalopatie	0	mírná	zřetelná
INR	< 1,7	1,71–2,20	> 2,20

Zhodnocení:

třída A: 5–6 bodů / třída B: 7–9 bodů / třída C: 10–15 bodů

7.2 Zhoubný novotvar žlučových cest

7.2.1 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.

7.2.2 Stadium II

Po radikálním odstranění karcinomu žlučníku nebo žlučových cest adjuvantní chemoradioterapie s podáním 5-FU, v ostatních případech po zajištění derivace žluči indikovaná paliativní chemoterapie založená na 5-FU nebo paliativní chemoradioterapie s podáním 5-FU.

7.2.3 Stadium III

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

7.2.4 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*. 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.

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo rozhoduto k 1. 2. 2012.**

Příklady léčebných schémat

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. ozařování
nebo			
5-FU	225	i.v. inf.	každý ozařovací den
adjuvantní chemoterapie po ukončení aktinoterapie			
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–5.
5-FU	425	i.v. bolus	1.–5. à 4 týdny 6 cyklů

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
paliativní chemoterapie				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–5.	
5-FU	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny
nebo				
leukovorin	200	2 hod. infuze	1.	
5-FU	400	i.v. bolus	1.	
5-FU	2400	46 hod. kont. inf.	1., 2.	à 2 týdny
cisplatina	25	2 hod. infuze	1., 8.	à 3 týdny
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8.	à 3 týdny
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny

Doporučené sledování

Po resekci pro ICC monografie 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.

Literatura:

- Llovet JM., Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. J Clin Onc 2007, Vol 25, No185 (June 20 Supplement), 2007: LBA 1.
- Llovet JM, et al. Stage of disease determined by the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification systém. Hepatology 1999, 29, 62-67.
- Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Natl cancer Inst. 2008, 100, 698-711.
- Aguayo A., Patt Z. Y. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma. Seminars in Oncology 2001, 28: 5, 503 - 513
- Schwartz M. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 2004; 127: S268-
- Venook AP: Treatment of hepatocellular carcinoma: too many options? J Clin Onc 12(6):1323-1334, 1994.
- Lammer J., Malagami K., Vogl T., et al: Prospective randomized study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. Cardiovasc Intervent Radiol 2010, 33, 41-52
- Dhanasekaran R., Kooby DA., Staley C. et al: Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting bead (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma. J Surgical Oncol 2010, 101, 476-480.
- Llovet JM., Real M.I., Montana X., et al: Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomized controlled trial. Lancet 2002, 359, 1734-1739.
- Llovet J., Ricci S., Mazzaferro V., et al: Sorafenib in advcded hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008, 359, 378-390.
- Louafi S., Bojte V., et al.: Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patiens with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Results of a phase II study. Cancor, 2007, April 1,1384-1390.
- Bouza C., Cuadro LT, Alcazar R., et al: Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. BMC Gastroenterology 2009, 9:31.
- Valle J., Wasan H., Palmer DH. et al:Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. N Engl J Med, 2010, April 8, 1273-81.