

Hepatocelulární karcinom - onkologická léčba

MUDr. J. Halámková
Oddělení klinické onkologie, FN
Brno, Bohunice

Hepatocelulární karcinom

- představuje 90% primárních zhoubných onemocnění jater
- ročně na světě diagnostikováno 1 000 000 případů
- velké geografické rozdíly ve výskytu
- incidence v ČR v roce 1998: muži 10,3/100000, ženy 5,5/100000

Léčba HCC

- **Chirurgická** (resekce, transplantace) - kurativní
- **Onkologická léčba** - paliativní
 - **transarteriální chemoembolizace**
 - **cytoredukce** (radiofrekvenční ablace, alkoholizace, laserová ablace, kryoterapie)
 - **systémová léčba** (chemoterapie, imunoterapie, hormonální terapie)
 - **lokoregionální chemoterapie**
 - **radioterapie** (vysoce paliativní péče)

Chemoembolizace, embolizace

Princip:

- hepatocyty jsou ze 70-80% zásobeny krví z portální vény
- tumor je z 80% zásoben hepatální arterií

Embolizace – aplikace vazookluzivního materiálu do cév zásobujících nádor

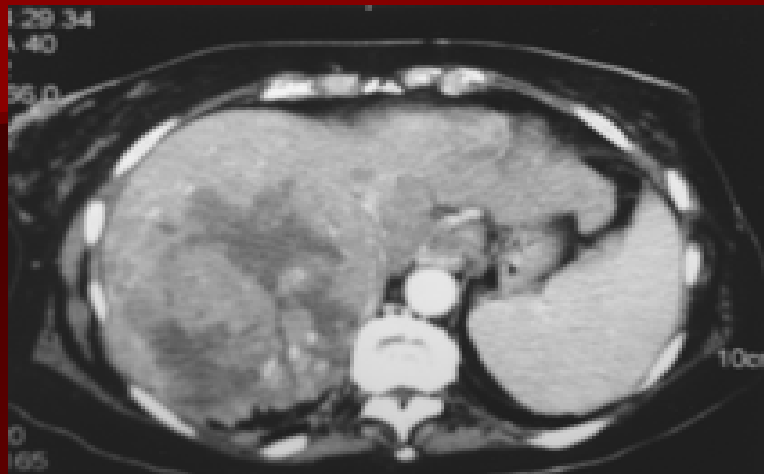
Chemoembolizace – aplikace vazookluzivního materiálu + chemoterapie

Vazookluzivní materiál: lipiodol - iodový ethylester mastných kyselin, po intraarteriální aplikaci je jeho retence až 1 rok - efekt chemoterapie je dlouhodobější (CAVE: postembolizační syndrom), spongostan.

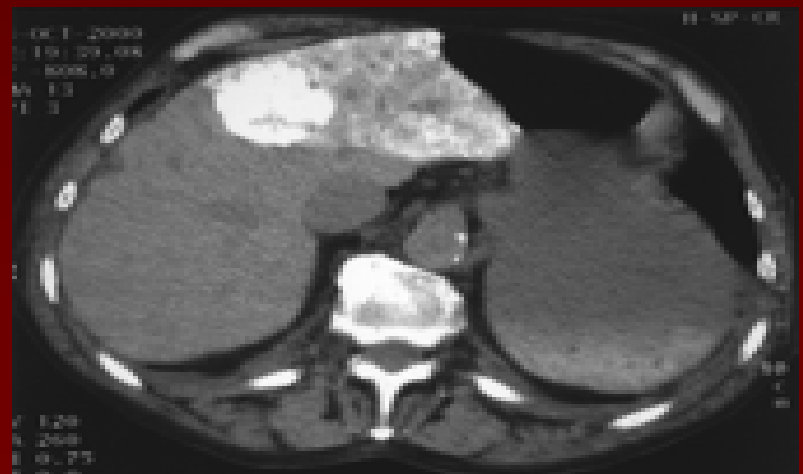
Chemoembolizace, embolizace

- doporučována jako standard u pacientů nevhodných k chirurgické intervenci
- **cytostatika:** mitomycin C, mitoxantron, adriamycin, melfalan, cisplatina, carboplatina
- **radioembolizace:** Yttrium-90 Microspheres (TheraSphere), ^{131}I -lipiodol

Chemoembolizace



Chemoembolizace



Chemoembolizace

- v současné době je trend kombinace chemoembolizace a lokálních ablativních technik (RFA, alkoholizace)
- prokazuje 3- a 5- leté přežití 69% a 47% (u HCC velikosti 3-9cm)

(Lencioni R., Eur Radiol., 1998)

Radiofrekvenční ablace - RFA

- užívá se generace vysokofrekvenčního proudu 100-200kHz, teplota nad 50°C
- maximum energie klesá se vzdáleností od elektrody

Princip: nekróza buněk způsobená lokální produkcí tepla, roztavení membránové fosfolipidové dvojvrstvy

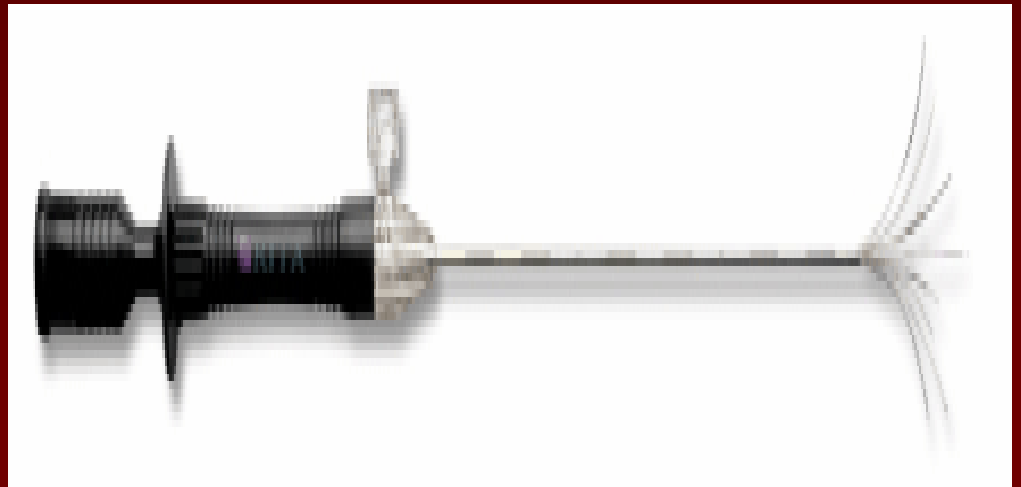
Radiofrekvenční ablace

- perkutánní
- v celkové anestezii
- ložiska velikosti do 3-5 cm (dle sondy)
- interval RFA jednoho ložiska 12-15 min
- efekt lze zvýšit předchozí embolizací ložiska
- neindikována u difúzního postižení jater

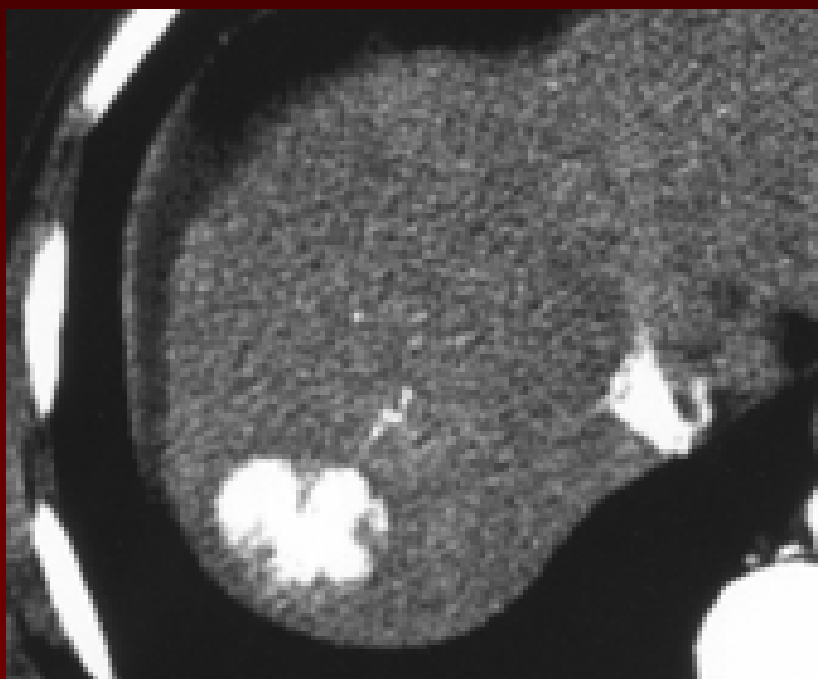
System RADIONICS



System RITA



Radiofrekvenční ablace



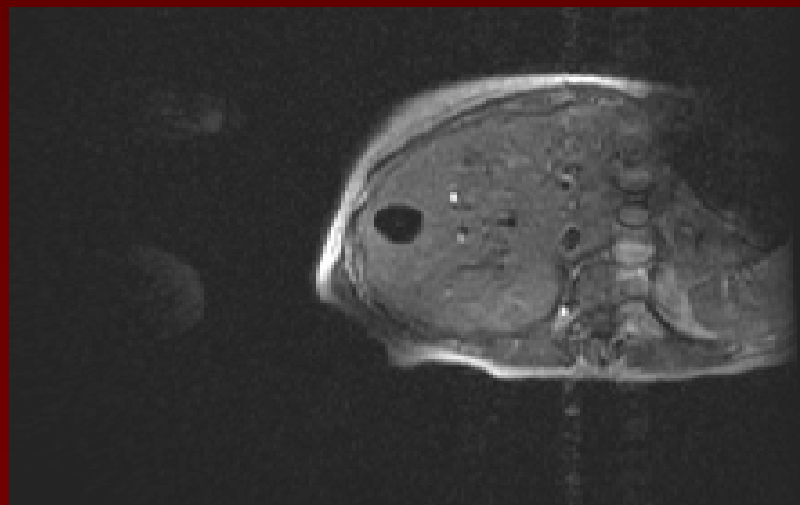
Alkoholizace

- perkutánní injekce ethanolu
- dochází k denaturaci bílkovin → nekróza nádorových buněk → narušení endotelií → trombóza drobných cév → ischemická nekróza

Kryochirurgie

- aplikace tekutého N do tkáně tumoru
- zmrazení tkáně na -190°C , 15 min.
- indikována u tumorů menších než 3cm
- více komplikací než RFA
- spíše experimentální metoda

Kryochirurgie



Kryochirurgie



Systémová léčba

- HCC je chemorezistentní nádor (exprese MDR 1)
- nejlepší efekt prokázal doxorubicin (RR 10-15%)
- 5-fluorouracil (RR 10%)
- kombinace cytostatik efekt nezvyšují
- systémová léčba má limitované užití a je rezervována pro metastatické onemocnění
- metanalýza 37 randomizovaných studií prokázala její minimální vliv na celkové přežití

(Schachschal G., Eur J Gastroenterol Hepatol, 2000, Halm U., Ann Oncol, 2000, Simonetti R. G., Ann Oncol, 1997)

Systémová léčba

- epirubicin+thalidomid (fáze II, 19 pac., CR+PR 0, SD 41%, Zhu A. X., Oncologist, 2005)
- tamoxifen - neprodlužuje OS (420 pac., TMX 20mg/d, Barber J.C., JCO, 2005)
- gemcitabin+oxaliplatina+bevacizumab (fáze II, 33 pac. CR+PR 33%, SD 27%, Zhu A.X., JCO, 2006)
- octreotid (identifikace somatostatinových receptorů na nádorových bb.) neprokázal výraznější benefit
- neosvědčily se: docetaxel, irinotecan, imatinib, stilbesterol, flutamid

Systemová léčba

- malé množství pacientů
- minimum randomizovaných studií
- dle dosavadních poznatků i minimální efekt systémové léčby
- mitomycin C, mitoxantron, fluorouracil, doxorubicin, cisplatina
- zkouší se: interferon alfa, interleukin 2, erlotinib – zatím bez většího efektu

Systémová + lokoregionální léčba

- jako účinná se může jevit kombinace INF alfa systémově + 5-fluorouracilu intraarteriálně – její podání však není standardním postupem. V řadě studií efekt imunoterapie prokázán nebyl.

(Obi S., Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion, Cancer. 2006 May 1;106(9):1990-7)

Lokoregionální chemoterapie

- proti cytoredukčním metodám neprokázala významnější efekt
- užívá se cisplatina, 5-fluorouracil

Timing systémové léčby

- adjuvanční ani neoadjuvanční systémová chemoterapie neprokázala benefit v OS ani DFS

(Soderdahl G., Transpl Int. 2006)

- menatetrenone - analog vitamínu K2 – prokazuje v pilotní studii v adjuvanční indikaci zlepšení přežití

(Mizuta T., Cancer, 2006)

Multidisciplinární přístup v léčbě HCC

- Chirurg
- Onkolog
- Intervenční radiolog
- Gastroenterolog
- Radioterapeut

Nejlépe formou onkologické indikační komise

NCCN guidelines

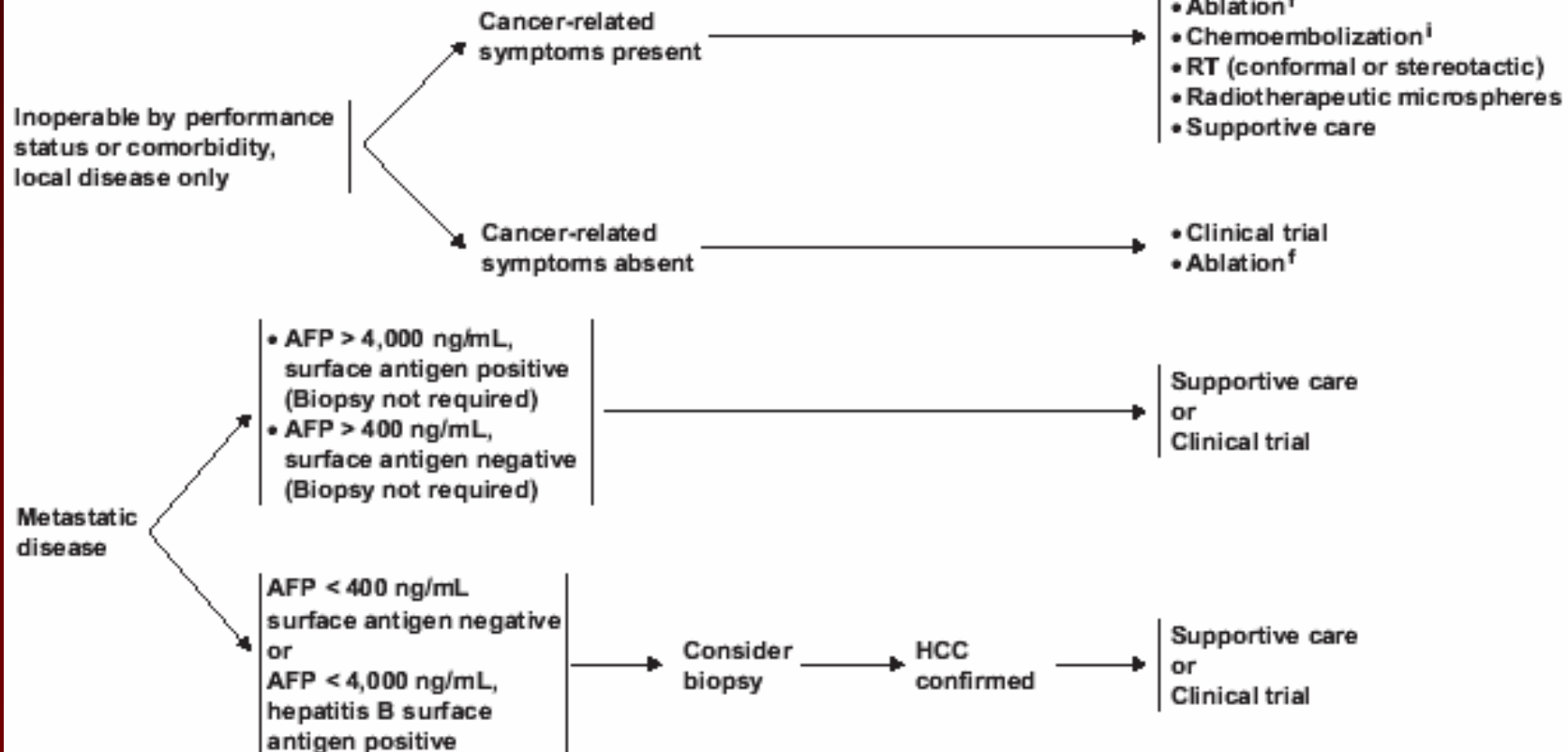
NCCN®

Practice Guidelines
in Oncology – v.1.2006

Hepatocellular Carcinoma

[Guidelines Index](#)
[Hepatobiliary Cancers TOC](#)
[Staging, MS, References](#)

CLINICAL PRESENTATION



Závěr

- cytoredukční léčba (chemoembolizace, embolizace, RFA) jako standardní léčba u pacientů s lokálním onemocněním nevhodných k operačnímu řešení
- systémová léčba neprokázala efekt
- preference zařazení do klinických studií
- best supportive care