

186 Primární a sekundární zhoubné nádory jater – strategie léčby.

Halámková J., Kiss I., Tomášek J.

Oddělení klinické onkologie FN Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity Brno

Primární zhoubné nádory jater

Nejčastějším primárním zhoubným nádorem jater je **hepatocelulární karcinom (HCC)**, který představuje 90% všech primárních jaterních malignit.

Pro rozhodnutí o léčbě je důležité, jak zhodnocení základních charakteristik tumoru prostřednictvím **TNM klasifikace**, tak stavu jaterního parenchymu dle **Child-Pugha** či **Okudy**. V neposlední řadě je třeba věnovat pozornost prognostickým faktorům mezi něž řadíme vaskulární invazi, grading, multiplicitu tumoru a hladinu AFP v séru.

Chirurgická léčba (resekce či transplantace jater) je jediná potenciálně kurativní metoda, 5 let po resekci tumoru přežívá 60-70% pacientů. Její výsledek závisí nejen na lokalizaci a velikosti ložiska, ale především na funkční schopnosti jater. Po radikální resekci HCC je celkové 5-leté přežití 30-50 %, ale k recidivě dochází do pěti let až u 70% pacientů. Pro některé pacienty je nejvhodnější léčbou hepatocelulárního karcinomu transplantace jater. Dochází při ní nejen k odstranění vlastního maligního ložiska a případných dalších dosud neverifikovaných, ale je současně vyřešena i jaterní cirhóza. Dle zahraničních studií se 5-leté přežití u pacientů transplantovaných pro HCC prakticky rovná 5-letému přežití u pacientů po transplantaci jater bez nádorového postižení a představuje kolem 70% s rizikem recidivy nižším než 15%. Podmínkou pro zařazení pacientů do transplantačního programu je splnění tzv. „milánských kritérií“: játra postihuje pouze jeden tumor do 5 cm nebo maximálně 3 menší než 3 cm, není vaskulární invaze či postižení lymfatických uzlin. Případně rozšířená tzv. „san franciská kritéria“ (UCSF kritéria): jeden tumor velikosti do 6,5 cm nebo 2-3 tumory, největší z nich velikosti do 4,5 cm, kdy celkový průměr tumorů nepřesahuje 8 cm. Po transplantaci je nutné trvalé užívání imunosupresiv, což kromě dalších vedlejších účinků vede také ke zvýšení rizika pro vznik jiných malignit.

Před indikací jakéhokoliv chirurgického výkonu je však třeba předem zhodnotit velikost tumoru, počet ložisek a jejich lokalizaci v játrech, vaskulární invazi a invazi do pouzdra jater. Musí být vyloučena i extrahepatální diseminace. Bohužel dosud neexistuje žádná randomizovaná studie srovnávající jednotlivé chirurgické techniky a není tedy ani jednoznačně stanovena metoda léčby první volby. Resekce jater je ve většině indikována u pacientů se solitárním tumorem a dobrou jaterní funkcí. Oproti tomu je transplantace vhodnou léčbou především pro pacienty s poruchou jaterní funkce (Child-Pugh B-C). Celkově však chirurgickou léčbu podstupuje jen menší množství pacientů. Pro další nemocné jsou alternativou nechirurgické postupy v podobě transarteriální chemoembolizace a lokálních ablačních technik (radiofrekvenční ablace, alkoholizace, kryoterapie, laserová ablace atd.). Celkové přežití a léčebná odpověď však nedosahuje výsledků resekce či transplantace jater. Standardně je prováděna **embolizace či chemoembolizace (transcatheter arterial chemoembolization – TACE)**. K chemoembolizaci jsou nejčastěji volena cytostatika mitomycin C, adriamycin a cisplatina. Nově lze také použít mikrosféry na bázi hydrogelu, na kterém je navázáno cytostatikum – nejčastěji doxorubicin. Mikrosféry působí vazookluzivně a cytostatikum se z nich uvolňuje postupně a dlouhodobě. Tím lze dosáhnout vyšší koncentrace cytostatika přímo v ložisku a systémové působení je mnohem nižší. TACE je indikována pro pacienty s inoperabilním hepatocelulárním karcinomem s jaterní cirhózou A-B dle Childa-Pugha, absencí portální trombozy, arterio-venózních shuntů, extrahepatálního postižení či renální insuficience.

Další z možností lokálního ošetření je **alkoholizace ložisek HCC (percutaneous ethanol injection – PEI)**, která spočívá v perkutánní injekci 96% ethanolu do ložiska, což způsobí 70-100% koagulační nekrózu tumoru. Pro perkutánní alkoholizaci jsou nejvhodnější pacienti s velikostí tumoru do 3 cm, ne více než 3 ložiska, klasifikace jaterní cirhózy Child A nebo B.

Významnou léčebnou metodou HCC je **radiofrekvenční ablace (RFA)**. Jedná se o intervenční výkon prováděný za kontroly CT nebo peroperačně. Principem je nekróza buněk způsobená lokální produkcí tepla při zavedení radiofrekvenční sondy do tumoru. Je indikována u ložisek velikosti 3-5 cm (dle charakteru užití sondy i 7 cm). Tuto metodu lze kombinovat s chemoembolizací případně alkoholizací. RFA není indikována u difúzního postižení jater hepatocelulárním karcinomem, maximálně lze takto ošetřit 3-5 ložisek, většinou však ne v jedné době. Radiofrekvenční ablace může také doplnit resekční výkon na játrech v případě, že některé z ložisek není resekabilní. K dalším lokálním ablativním technikám patří **kryoterapie**, při níž dochází k aplikaci tekutého dusíku do tkáně tumoru zavedením kryosondy a následnému zmrazení tkáně. Tuto techniku je možno použít u tumorů menších než 3 cm, má však více komplikací, kratší přežití a vyšší riziko recidivy než RFA.

Laserová terapie (laser interstitial thermal therapy – LITT) užívá k dosažení léčebného efektu ve tkáni tumoru infračervených paprsků přenášených prostřednictvím tenkých optických vláken. Zvláště v asijských zemích je používána **perkutánní mikrovlnná koagulační terapie (PMCT)**.

Zevní radioterapie, v minulosti opomíjená vzhledem k špatné toleranci jater, se nyní znovu zařazuje do léčby pacientů s pokročilým HCC, ať už v podobě zevní konformní radioterapie s využitím lineárního urychlovače či protonového záření. Na některých světových pracovištích se lze setkat i s metodou selektivní **vnitřní radioterapie (selective internal radiation therapy – SIRT)** v podobě radioembolizace, kdy je spolu s vazookluzivním materiálem do tumoru aplikován i radionuklid jako například Yttrium-90 Microspheres nebo 131I-lipiodol případně 188Re-lipiodol.

Jednou z dalších možností je **systémová chemoterapie**, která však vzhledem k primární chemorezistenci hepatocelulárního karcinomu neprokázala proti operačním metodám a lokálním ablativním technikám výraznějšího efektu. Zatím nejlepšího výsled-

PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ NÁDORY JATER

ku z cytostatik dosahuje systémová léčba doxorubicinem. Dosud zkoušené kombinace cytostatik efekt léčby zásadně nezvyšují, jednoznačně však dochází ke zvýšení toxicity. I když bylo provedeno mnoho studií s velkým množstvím cytostatik, ať v mono-terapii či v kombinaci, dosud nebyl nalezen jednoznačně účinný lék z této skupiny. Lze říci, že systémová cytostatická léčba má limitované užití a je rezervována pouze pro metastatické onemocnění.

Ani užití **lokoregionální intraarteriální chemoterapie** nepřineslo lepší výsledky. Princip vychází z výše popsaného cévního zásobení jater a tím dosažení vyšší koncentrace cytostatika v tumoru proti zdravé tkáni hepatocytů, při nižší celkové toxicitě v organismu. Byl zkoušen mitomycin C, mitoxantron či cisplatin. Dosahovaný léčebný efekt byl až kolem 50%, jednalo se však o studie s malým počtem pacientů, jejichž design je třeba vnímat kriticky a tento efekt následně nebyl potvrzen. Zatím tedy není lokoregionální chemoterapie standardní metodou. Recentně byla publikována studie hodnotící efekt kombinace interferonu alfa v systémovém podání společně s 5-fluorouracilem v intraarteriální aplikaci do jater. I když se tento kombinací režim zdá slibným, je třeba mít na paměti, že v řadě studií efekt imunoterapie prokázán nebyl, a proto její podání zatím není standardním postupem.

Dnes nejnadějnější novou molekulou je **sorafenib**, perorálně podávaný inhibitor tyrozinkinázy, který je inhibitorem signální dráhy Ras/Raf/MAPK na úrovni kinázy Raf, která hraje zásadní roli v kontrole růstu nádorové buňky. Byl u něj prokázán i anti-angiogenní efekt inhibicí receptorových kináz PDGFR a VEGFR. Do budoucna jsou velké naděje vkládány do cílené **genové terapie**.

Zatím stále diskutovanou otázkou je načasování vhodné lokální či systémové léčby. Včasné zahájení protinádorové léčby je nutné v případě, pokud je pacient plánován k transplantaci jater a při čekání na vhodného dárce by mohlo dojít k progresi tumoru. Stejně tak je neoadjuvantní léčba vhodná ke zmenšení ložiska a usnadnění operability dosud inoperabilního nálezu. K této tzv. „bridging therapy“ je užíváno lokálních ablačních technik jako RFA, PEI či TACE. Zatím není jednoznačný názor na podávání pooperační **adjuvantní léčby**, ale dle některých studií může zlepšit efekt samotné chirurgické léčby. Jsou zkoušeny preparáty jako 5-fluorouracil, tegafur, doxorubicin nebo cisplatin. Žádný z těchto preparátů však neprokázal signifikantně lepší přežití v adjuvantním podání. Adjuvantní léčba interferonem alfa je stále předmětem diskuzí, každopádně řada autorů se shoduje na tom, že snižuje riziko recidivy u pacientů s preexistující hepatitidou B a C.

Pacienti stádia 0 a stádia A (dle BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer kritérií) jsou kandidáti vhodní k radikálnímu řešení. Pro pacienty s maximálně 3 tumory velikosti do 3 cm nebo jedním tumorem do 5 cm je nejlepším řešením transplantace. Perkutánní metody lokální kontroly tumoru jako radiofrekvenční ablace jsou vhodné pro pacienty s neresekabilním tumorem menší velikosti. Pacienti s mnohočetným postižením jater (stadium B) by měli podstoupit chemoembolizaci. Pacienti s inoperabilním pokročilým tumorem (stadium C) jsou vhodní k léčbě novými protinádorovými léky. Pacienti v terminálním stádiu onemocnění (stadium D) či ve špatném klinickém stavu by měli být léčeni symptomaticky.

I přes značné pokroky v terapii je dosud diagnóza hepatocelulárního karcinomu spojena se špatnou prognózou. Je tomu tak díky pozdní diagnostice, a především často preexistující jaterní cirhóze, která je sama o sobě negativním prognostickým faktorem. Vzhledem k velkému počtu možných léčebných postupů, je v případě terapie hepatocelulárního karcinomu nutno využít **multidisciplinárního přístupu** a to nejlépe formou onkologických indikačních komisí. Péče o nemocné by tak měla být soustředěna do center s potřebným personálním a technickým vybavením.

Cholangiokarcinom je druhým nejčastějším primárním nádorem jater, vychází z epitelu intrahepatických žlučovodů a představuje asi 5% primárních maligních nádorů jater.

Základní terapeutickou metodou je **resekční výkon**. Bohužel kurativní resekce je možná pouze u malého množství pacientů. Na rozdíl od hepatocelulárního karcinomu není zatím na transplantaci jater u cholangiokarcinomu jednoznačný názor. Chemoterapie samotná je prakticky neúčinná, nejčastěji se užívá 5-fluorouracil či gemcitabin. Významný vliv na délku a kvalitu života nemocných má zajištění **drenáže žlučových cest**. Individuálně je nutné zvážit optimální metodu drenáže pro jednotlivého pacienta. Endoskopicky lze při ERCP zajistit **duodenobiliární drenáž** zavedením endoprotézy, kterou je pak nutno v určitých intervalech měnit. Pomocí **perkutánní transhepatální drenáže (PTD)** je zaváděn zevně vnitřní drén, který zajišťuje drenáž žluči do střeva, eventuálně pouze zevní drenáž. Biliární drén je třeba pravidelně proplachovat a jeho výměna je také v určitých intervalech nutná. Komfortnějším řešením je perkutánní **implantace biliárního stentu**. **Brachyradioterapií**, při které je do stentu intraluminálně zaváděn zářič, lze jeho životnost prodloužit a dosáhnout tak trvalejšího paliativního účinku. Brachyradioterapii lze kombinovat s chemoterapií, případně se zevní radioterapií. Význam radioterapie je zvláště v adjuvantní indikaci u pacientů po resekci s pozitivními resekčními liniemi. Indikace radioterapie u pacientů po kompletní resekci v případě negativních resekčních okrajů, případně v neoadjuvantním podání, je zatím nejasná. V rámci klinických studií se zkouší **fotodynamická léčba**.

Angiosarkom je poměrně vzácné nádorové onemocnění jater, představuje asi 2% primárních jaterních malignit. Jedná se o tumor s velmi špatnou prognózou, prakticky nereagující na jakoukoliv terapii. Vyskytuje se zvláště u pacientů s postižením jater toxickými látkami např. monomerní vinylchlorid, který se může uvolňovat z PVC, oxid thoričitý nebo arsen. Častější výskyt byl též zaznamenán u pacientů s Recklinghausenovou chorobou. Kromě ultrasonografie a CT jater je zásadní metodou v diagnostice angiosarkomu arteriografie, v případě pochybností lze provést i magnetickou rezonanci. Při podezření na angiosarkom jater je potřeba indikaci jaterní biopsie pečlivě zvážit. Díky velké vaskularitě nádoru je biopsie spojena s vysokým rizikem krvácení. **Radikální resekce** je možná pouze u pacientů s malým nádorem a dostatečnou jaterní rezervou. Transplantace se neprovádí, stejně tak ani zevní radioterapie není doporučována. Z cytostatik je nejčastěji užívána kombinace doxorubicinu a ifosfamidů eventuálně cyklofosfamidů, vzhledem k malému počtu pacientů však její efekt nebyl hodnocen ve větších klinických studiích.

I když primární zhoubné nádory jater netvoří tu nejpočetnější skupinu ze všech onkologických onemocnění a jejich prognóza není nejpříznivější, je právě u těchto pacientů třeba klást důraz na multioborovou spolupráci více specializací. Právě díky velkému rozvoji diagnostických a léčebných metod v posledních letech je třeba soustředit tyto pacienty do zdravotnických zařízení, kde jsou zkušenosti s jednotlivými léčebnými modalitami a tím i větší šance na vyléčení či prodloužení života těchto nemocných, při zachování jeho dobré kvality.

Sekundární zhoubné nádory jater

Játra představují predilekční místo metastazování dalších zhoubných nádorů, nejčastěji z trávicího traktu, prsu, plic, ledvin, ovarii či varlat. Časté je mnohočetné postižení zahrnující oba laloky jaterní, pouze v 10% je metastáza solitární. V současné době je díky resekci jaterních ložisek a využití lokálních oblačních technik úspěšná léčba i metastatického onemocnění a to zvláště u kolorektálního karcinomu. Léčebné postupy zaměřené na játra by měly být zvažovány i u metastatického postižení neuroendokrinními nádory. Zatím jsou však malé úspěchy v léčbě metastáz jiných nádorů, které se často pojí i s extrahepatální diseminací, jako jsou například karcinom prsu, plic nebo pankreatu. V těchto případech je nejvhodnější metodou léčby systémová terapie v podobě chemoterapie či biologické léčby.