

# Hepatocelulární karcinom – dlouhodobě léčitelné onemocnění

## Hepatocellular Carcinoma – Long-Term Treatable Disease

Fínek J.

Onkologické a radioterapeutické oddělení, FN a LF UK v Plzni

### Souhrn

Kazuistika – 30 měsíců přežívající nemocný s inoperabilním hepatocelulárním karcinomem léčený sorafenibem.

### Klíčová slova

hepatocelulární karcinom – protinádorové léky – molekulárně cílená léčba

### Summary

Case report – 30 months surviving patient with unresectable hepatocellular carcinoma treated with sorafenib.

### Key words

hepatocellular carcinoma – antineoplastic drugs – molecular targeted therapy

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



**prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.**  
Onkologické a radioterapeutické  
oddělení FN a LF UK v Plzni  
Alej Svobody 80  
304 60 Plzeň  
e-mail: finek@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 25. 7. 2012

Přijato/Accepted: 30. 7. 2012

## Úvod

Na svůj první velký onkologický kongres jsem se dostal v roce 1995. Byl v Hongkongu a k mému velkému překvapení se dobrá třetina všech sdělení točila kolem hepatocelulárního karcinomu, onemocnění mně do této doby celkem neznámému. Vysoká incidence tohoto nádoru v asijských zemích naháněla hrůzu, průměrné přežití jakkoli léčených nemocných se pohybovalo mezi 5 až 7 měsíci. Sám jsem se dostal do té doby k léčení asi 10 nemocných s touto diagnózou, většinou mladých, a bohužel osud těchto nemocných potvrzoval neradostné výsledky. Dnes je primární hepatocelulární karcinom řídkou, ale nikoli vzácnou diagnózou mezi českými onkologicky nemocnými.

V současné době postihuje primární hepatocelulární karcinom jednoho z 10 000 obyvatel v Evropské unii. Při léčbě splňuje sorafenib podmínku na zařazení mezi orphan drugs, kde je podmínkou incidence do 5 postižených na 10 000 obyvatel za rok.

## Kazuistika

Jedním z prvních nemocných léčených na našem pracovišti cílenou kauzální léčbou sorafenibem pro inoperabilní hepatocelulární karcinom byl 48letý pacient. Vyhledal lékaře v prosinci roku 2008 pro pocity nadýmání, nechutenství a únavy. Byl kompletně vyšetřen internistou, na sonografii jater ve čtvrtém segmentu bylo patrné nehomogenní nádorové ložisko velikosti 58 mm, ve stejném segmentu byla další dvě drobná ložiska. V pravém laloku byla celkem 4 ložiska, největší velikosti 3 cm, v levém laloku byla 2 drobná ložiska. Vyšetření PET/CT nenašlo známky generalizace mimo játra. Pod CT kontrolou byla provedena punkce zmíněného útvaru v játrech. Získali jsme z jater punkční vzorek délky 10 mm. Histologicky byla nalezena v celém vzorku nádorová infiltrace středně diferencovaným a ložiskově nekrotickým mikrotrabekulárním hepatocelulárním karcinomem. Proliferační aktivita nádoru byla středně vysoká, grade II. Nález byl hodnocen v jaterním týmu jako inoperabilní a nemocný byl 2. 1. 2009 předveden na naše pracoviště.

Z anamnézy: Pacient vážněji nestonal, byl hospitalizován snad před 10 lety pro porfyrii, diabetik II. typu na PAD, kompenzován, hypertonik na účinné léčbě sartany, somatický nález v normě. Pracovní anamnéza: zedník, pracující. Žije s rodinou a dostavuje rodinný dům. Laboratorně: hemogram v normě, mírná elevace jaterních testů (AST 1,68, ALT 2,65, GMT 5,6, alkalická fosfatáza 2,56), glykemie 8,9. Zhodnocení jaterního poškození: hladina celkového bilirubinu fyziologická, stejně tak albuminu, INR, ascites nepřítomen, bez známek mozkové encefalopatie. Závěr: inoperabilní primární středně diferencovaný hepatocelulární karcinom, Child-Pugh A. Výkonnostní stav WHO 0.

2. 1. 2009 byla zahájena systémová léčba sorafenibem (Nexavar®) 800 mg denně per os ve dvou denních dávkách.

Při opakovaných sonografických kontrolách po 3 měsících byla patrna diskrétní regrese velikosti solidní expanze na rozhraní pravého a levého laloku na 6,5 cm. V diskrétní regresi byla i metaložiska v levém laloku, t. č. velikosti do 25 mm, v pravém laloku zůstala neměnná velikost do 35 mm. Bez patrné volné tekutiny. Léčba byla tolerována dobře, bez známek toxicity, objevily se mírné depigmentace obočí. Během léčby nemocný pracoval, odpoledne dostavoval vlastní dům.

13. 10. 2009 se objevily první známky mírné hematologické toxicity léčby, trombopenie 90 000/mm<sup>3</sup>. Jednalo se o 10. měsíc nepřetržité léčby. Léčebná odpověď trvala, pokračovali jsme v terapii sorafenibem bez přerušování a v plné dávce.

30. 10. 2009 bylo pro zhodnocení stavu provedeno dynamické CT jater se závěrem hepatocelulární karcinom v segmentech 2, 3, 4 se satelitními ložisky, progresse velikosti expanze. Další ložiska se nacházela v pravém jaterním laloku v segmentech 5/6, 8. Nález měl charakter multifokálního hepatocelulárního karcinomu či hepatocelulárního karcinomu generalizovaného téměř do všech jaterních segmentů. Dle CT perfuze se jednalo o viabilní ložiska.

Nemocný byl ve výkonnostním stavu WHO 0, stále manuálně pracoval, pokračovali jsme v léčbě sorafenibem 800 mg denně.

## Komplikace

Stav byl stabilizován do 15. 8. 2010, kdy byl nemocný vyšetřen na našem pracovišti pro bolesti břicha, hematemu, melénu, ascites. Endoskopické vyšetření trávicího traktu potvrdilo normální nález na sliznici duodena, bez známek stop po krvácení, ježírko žaludku s hematinem a bez koagula a čerstvé červené krve, sliznice žaludku byla téměř normální, v distálních 2/3 jícnu byly mohutné, nyní nekrvácející jícnové varixy, zdroj předchozího krvácení nebyl patrný. Sorafenib jsme vysadili, byla nasazena diuretika, po kterých ascites do týdne ustoupil.

Po 3 týdnech asymptomatického období od této ataky byl znovu nasazen sorafenib ve snížené dávce 400 mg per os. Nemocný pokračoval v léčbě do 23. 11. 2010, kdy se objevila recidiva vředu, hematemu, meléna. Zdroj krvácení se nacházel v oblasti kardií, nemocný byl hospitalizován na chirurgické klinice FN, kde bylo postupováno konzervativně.

Po 3 týdnech rekonvalescence jsme opět pokračovali v léčbě sorafenibem 400 mg per os denně.

V březnu 2011 byl nález na sonografii jater stabilizovaný, nemocný dosahoval stále dobré výkonnosti WHO 1, stavba rodinného domu byla dokončena, nemocný pokračoval v léčbě sorafenibem 400 mg p. o. denně.

19. 5. 2011 byla provedena sonografie jater s tímto závěrem: Ve srovnání s předchozím USG z 1. 12. 2010 nález stacionární, eventuální lehkou progresi zejména paketu uzlin v porta hepatis nelze vyloučit.

Stejně vyšetření 27. 6. 2011 prokázalo progresi velikosti ložisek v játrech a progresi lymfadenopatie v portě hepatis, progresse ascitu.

Nemocný byl unavený, WHO 2, objevil se znovu ascites, léčba sorafenibem po byla 29 měsících ukončena a zahájena byla symptomatická léčba.

13. 7. 2011 se nemocný akutně dostavil k příjmu pro ascites, objevily se známky encefalopatie, únavnost. Zahájili jsme analgetickou a infuzní léčbu. Nemocný 3. 8. 2011 zemřel 31 měsíců od stanovení diagnózy.

## Diskuze

Před zavedením cílené léčby sorafenibem byl hepatocelulární karcinom onemocněním s mediánem přežití 5 až 7 měsíců [1–5]. Hepatocelulární karcinom je téměř necitlivý k systémovému podávání cytostatik, jedinou účinnou léčbou lokalizovaného onemocnění je intraarteriální chemoembolizace (TACE) [6], která však nebyla u našeho nemocného vzhledem k rozsahu onemocnění a uložení nádoru indikována.

Nemocný byl při zahájení léčby ve vynikajícím výkonnostním stavu, WHO 0, ve stadiu Child-Pugh A. Fyzicky pracoval, tuto normální fyzickou aktivitu si udržel během léčby od ledna 2009 do srpna 2010.

Nemocný byl pravidelně sonograficky kontrolován, nález na játrech pomalu progredoval, léčba však nebyla pro progresi ukončena, neboť progres byla v čase velice pomalá.

U nemocného se objevily první známky významné toxicity v srpnu 2010, tedy po 18 měsících léčby, do listopadu 2010 následovaly 2 ataky krvácení na podkladě portální hypertenze z jícnových varixů.

Z tohoto důvodu byl nemocný od srpna 2010 léčen na 50 % sníženou dávkou sorafenibu ( $2 \times 200$  mg p. o.).

Za poznámku stojí, že do jara 2011 po celou dobu léčby byla hodnota jaterních testů identická s hodnotou výchozí v rámci laboratorní chyby.

Do července 2011 byl nemocný léčen ambulantně, první hospitalizace na onkologickém pracovišti byla zároveň hospitalizací poslední, nemocný po 30 měsících od zahájení léčby umírá na podkladě jaterního selhání.

Výše uvedená kazuistika ukazuje, že měření prosté progresie bez časového faktoru je zcela mylný postup a je nepochybné, že vysazení cílené léčby po prvním objevení se slova progresie v nálezů radiodiagnostika je omyl s mnohdy fatálními důsledky pro nemocného. Otázkou je, zda bylo racionální snížit doporučenou dávkou sorafenibu z 800 mg na 400 mg denně. Z dnešního pohledu soudíme, že jsme měli raději vstoupit do hypoteticky vyššího rizika a dávkou nemodifikovat.

## Závěr

Cílená biologická léčba sorafenibem zajistila nemocnému s inoperabilním he-

patocelulárním karcinomem 30 měsíců kvalitního života, kdy se mu podařilo nejenom polovinu tohoto času náročně fyzicky pracovat, ale po práci i dostávat rodinný dům.

Z akutně probíhajícího infaustního onemocnění se nasazením cílené terapie stalo onemocnění dlouhodobě léčitelné.

## Literatura

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359(4): 378–390.
2. Abou-Alfa GK, Amadori D, Santoro A et al. Is sorafenib (S) safe and effective in patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh B (CPB) cirrhosis? *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): Abstract 4518.
3. Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(1): 25–34.
4. Wörns MA, Weinmann A, Pfingst K et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(5): 489–495.
5. Pinter M, Sieghart W, Graziadei I et al. Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. *Oncologist* 2009; 14(1): 70–76.
6. Pinter M, Huckle F, Graziadei I et al. Advanced-stage hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization versus sorafenib. *Radiology* 2012; 263(2): 590–599.