

Shrnutí

Hepatocelulární karcinom (HCC) je sedmou nejčastější malignitou na světě, ovšem ve Spojených státech představuje malignitu s nejvyšším nárůstem úmrtnosti. Riziko onemocnění stoupá s prodělanou hepatitidou C, u těchto nemocných se v 5–30 % vyvine chronické jaterní onemocnění přecházející u 30 % pacientů v cirhózu, u těchto osob je pak 1–2 % roční pravděpodobnost, že se u nich vyvine HCC. Polovina všech případů HCC vzniká v terénu chronického jaterního onemocnění. Různá jaterní onemocnění mají různé riziko rozvoje karcinomu, existují i případy HCC bez jaterní cirhózy, zde se pak uplatňují především zmíněné mechanismy s přímým podílem etiologického faktoru (např. X protein u infekce virem hepatitidy B – HBV). V precirhotickém stadiu onemocnění se HCC může vyvinout u osob s chronickou infekcí HBV a u pacientů s nealkoholovou steatohepatitidou (NASH).

Symptomatologie HCC je nespecifická se symptomy jako žloutenka, nechutenství a anorexie, tyto potíže však bývají často pozdním znamením, a onemocnění je tak velmi často diagnostikováno v pokročilém stadiu. Hladina alfa-fetoproteinu bývá zvýšena u 60–90 % pacientů s výraznými geografickými rozdíly – nejvyšší sekrece je popisována u nemocných z asijských zemí. Zde též probíhá screening mezi vysoce rizikovou populací postiženou hepatitidou C se sonografickými vyšetřeními každých 3–6 měsíců a s vyšetřením alkalické fosfatázy, albuminu a alfa-fetoproteinu. **K zahájení léčby dle onkologických guidelines** je vyžadována histologická verifikace nádoru. Histologický nález zahrnuje nodulární, masivní a difuzní variantu HCC. Hodnocení se provádí na základě TNM klasifikace či dle rozsahu postižení jaterního parenchymu pomocí Child-Pugh skóre, které je vhodnější pro stanovení biologické agresivity a prognózy onemocnění. Je zřejmé, že v diagnostice se budou nadále aplikovat metody genetického testování nádorů.

Léčba HCC je postavena na rozhodnutí **multidisciplinárního týmu** ve složení hepatolog, transplantolog, chirurg, onkolog, intervenční radiolog a radioterapeut. Prvním krokem týmu by mělo být rozhodnutí, zda pacient splňuje podmínky k transplantaci jater. Transplantace jater je jediným kurativním zákrokem, ovšem pouze 5 % nemocných s HCC je vhodných k transplantaci, hlavními limitacemi jsou rozměr nádoru a nedostatečné jaterní funkce. Ovšem 5letého přežití je dosahováno až u 75 % transplantovaných jedinců. Pokud pacienti nejsou kandidáty pro transplantaci, může jim některá z ablativních technik prodloužit život či učinit nádor operabilním. Nemocným s maligním ložiskovým procesem v játrech můžeme nabídnout řadu onkointervenčních postupů. Patří sem především různé formy radiofrekvenční termoblance, chemoembolizace a regionální chemoterapie.

Katérová arteriální chemoembolizace (TACE) prováděná intervenčním radiologem může přes arterii zásobující nádor podat cytostatika do nádoru po embolizaci gelovou pěnou pro zabránění systémové toxicity. Protože nádory jsou zásobovány v 80–85 % převážně arteriální krví, léčba nepostihuje ve větší míře jaterní parenchym, který je zásobován portální krví. TACE je technika s velice limitovanou toxicitou, může být nabídnuta i dobře kompenzovaným jedincům s jaterní cirhózou. Nejčastější toxicitou TACE je postembolizační syndrom charakterizovaný teplotami, zvýšenými hladinami transamináz a bolestmi břicha. U dekompenzovaných nemocných s cirhotickými játry je TACE kontraindikována. Dopad TACE na léčebné výsledky není ovšem zcela jasný. Objevují se zprávy o velmi limitovaném až žádném benefitu i zprávy o prodloužení dvouletého přežití z 27 % na 63 % ve skupině 112 osob. Studie fáze II TACTICS (n = 156) prokázala, že přidání sorafenibu k TACE prodlužuje čas přežití do progresu (progression-free survival – PFS) proti TACE samotné. První

metodou **ablativní terapie** byla perkutánní alkoholová injekce, aplikace etanolu přímo do nádorového ložiska, s velikostí ≤ 3 cm v průměru. Provádí se pod sonografickou kontrolou a pro kompletní ablaci je třeba 3–6 aplikací. Tato metoda však nebyla prospektivně randomizovaně komparována s chirurgickými metodami. Perkutánní aplikace etanolu byla ve většině případů nahrazena **radiofrekvenční ablací (RFA)**, kdy proud běží mezi jehlou zavedenou do nádoru a velkou disperzní elektrodou. Tato metoda nabízí větší šanci na dvouleté přežití proti perkutánní aplikaci etanolu (98 vs. 88 %), ovšem tento rozdíl je bez statistické významnosti. Úspěch RFA je limitován přítomností portálních či jaterních žil a odváděním potřebného vytvořeného tepla.

Existuje ještě řada dalších **lokálních ablativních metod** (mikrovlnná ablace, laserová kryoblance, kryoblance), ovšem bez dat z randomizovaných studií. Brachyterapie využívá drobných skleněných mikrosfér (terasfér) s ⁹⁰Y, které jsou podávány arteriální cestou.

Hepatocelulární karcinom je bohužel k **systémovému podání cytostatik** velmi rezistentní. Nejúčinnějšími preparáty jsou doxorubicin, 5-fluorouracil a cisplatin, bohužel nedosahující > 10 % léčebné odpovědi. Nebyl ani potvrzen pozitivní efekt adjuvantní chemoterapie po resekcích výkonech.

Cílená léčba přinesla zásadní změnu již před 13 lety pro nemocné s neresekovatelným, metastatickým či pokročilým HCC, kdy první účinnou molekulou byl **sorafenib**. Ten byl a doposud je preparátem první volby u neresekovatelného, pokročilého či metastatického HCC. Americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) byl schválen již v roce 2007. Jedná se o perorální preparát s antiangiogenními, proapoptotickými vlastnostmi, je inhibitorem Raf kinázy. Sorafenib prodloužil ve III. fázi klinického zkoušení přežívání pacientů v komparaci s placebem o 3 měsíce. Medián přežití u nemocných léčených sorafenibem dosáhl v této skupině

10,7 měsíce, ve skupině léčené placebem 7,9 měsíce (HR 0,69; 95% CI 0,55–0,87; $p < 0,001$). Nebyl však zaznamenán žádný rozdíl v čase do symptomatičké progresy (4,1 vs. 4,9 měsíce; $p = 0,77$), čas do radiologické progresy byl 5,5 měsíce ($p < 0,001$) ve skupině s sorafenibem a 2,8 měsíce ($p < 0,001$) ve skupině s placebem. Po selhání sorafenibu se nabízí řada nových molekul či molekul s novou úlohou v boji s tímto onemocněním. V březnu 2017 byl **regorafenib** schválen FDA pro jedince s HCC, kteří byli předléčeni sorafenibem. Registrační studií byla RESOURCE na 573 nemocných, kteří progredovali na léčbě sorafenibem. Ve studii RESOURCE byl regorafenib nasazen proti placebo a prodloužil přežití ze 7,8 měsíce (6,3–8,8 měsíce) na 10,6 měsíce (95% CI 9,1–12,1 měsíce, HR 0,63; 95% CI 0,50–0,79; $p < 0,0001$), PFS pak z 1,5 měsíce na 3,1 měsíce, míra kontroly onemocnění se zvýšila z 36,1 na 65,2 % a míra léčebné odpovědi ze 4,1 na 10,6 %. Jednalo se o randomizovanou, dvojitě slepou studii fáze III, která probíhala v 152 centrech a 21 zemích u pacientů, kteří tolerovali sorafenib (≥ 400 mg/den po více než 20 předchozích dní z 28), progredovali na něm a měli výkonnost jater Child-Pugh A. Nemocní užívali regorafenib 160 mg denně proti placebo v 1.–3. týdnu v 4týdenním cyklu. Hlavním cílem studie bylo celkové přežití (overall survival – OS). Studie probíhala do prosince roku 2015, 573 nemocných bylo randomizováno, 567 léčeno (374 dostávalo regorafenib a 193 placebo).

Nivolumab, anti PD-L1, obdržel v roce 2017 schválení FDA pro nemocné s HCC, kteří byli předtím léčeni sorafenibem. V březnu letošního roku pak byla schválena kombinace nivolumab a ipilimumab. **Lenvatinib** byl schválen v roce 2018, jedná se o multikinázový inhibitor, inhibitor receptoru vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) 1–3, inhibitor receptorů fibroblastového růstového faktoru 1–4, receptoru α desičkového růstového faktoru a inhibitor *RET* a *KIT* (VEGF), byl zkoušen v 1. linii léčby neresekabilního HCC. Lenvatinib (12 mg/denně pro nemocné s tělesnou hmotností ≥ 60 kg nebo 8 mg/denně pro nemocné s hmotností < 60 kg) nebo

sorafenib 400 mg 2× denně v 28denních cyklech. V této registrační studii fáze III REFLECT se ukázalo, že lenvatinib je noninferitní k sorafenibu v 1. linii léčby. Medián času celkového přežití byl 13,6 měsíce s lenvatinibem (95% CI 12,1–14,9) a 12,3 měsíce se sorafenibem (10,4–13,9 měsíce; HR 0,92, 95% CI 0,79–1,06). **Pembrolizumab** (anti PD-L1) schválila FDA ve zrychleném řízení v listopadu 2018 pro nemocné dříve léčené sorafenibem, Child-Pugh A, ECOG PS 0–1 a s očekávanou délkou života > 3 měsíce. Schválení bylo na základě studie KEYNOTE-224, kde pembrolizumab dosáhl objektivní dopovědi u 18 nemocných (17 %; 95% CI 11–26 %) ze 104 nemocných dříve léčených sorafenibem. **Kabozantinib** byl schválen v lednu 2019 pro nemocné předléčené sorafenibem pro HCC. Jedná se o multikinázový tyrozinkinázový inhibitor inhibující také *RET*, *MET* a VEGFR-2. Registrační studií byla fáze III CELESTIAL trial ($n = 707$). Celkové přežití se prodloužilo proti placebo o 2,2 měsíce – kabozantinib (10,2 měsíce vs. placebo 8,0 měsíce). Riziko úmrtí se snížilo o 24 % (HR 0,76).

Ramucirumab, VEGFR-2 antagonist, byl schválen FDA v lednu 2019 pro léčbu HCC. Je indikován v monoterapii u nemocných HCC, kteří mají alfa-fetoprotein (AFP) > 400 ng/ml nebo vyšší a byli dříve léčeni sorafenibem. Jednalo se o registrační studii REACH 2, randomizovanou, dvojitě slepou, placebem kontrolovanou studii ($n = 292$). Pacienti byli randomizováni 2 : 1 k ramucirumabu 8 mg/kg a nejlepší podpůrné péči (best supportive care – BSC) nebo placebo a BSC každé 2 týdny do progresy onemocnění nebo do dosažení neakceptovatelné toxicity. Odhadovaný medián OS byl 8,5 měsíce (7,0–10,6) pro ramucirumab a 7,3 měsíce (5,4–9,1) pro placebo (HR 0,71).

Studie fáze III IMbrave 150 posuzovala efektivitu **atezolizumabu** a **bevacizumabu** (kombinace cílené léčby a imunoterapie) pro léčbu neresekabilního HCC u jedinců s neresekabilním HCC, kteří byli naivní k systémové léčbě. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 do ramene atezolizumab a bevacizumab nebo sorafenib, léčba probíhala do

ztráty klinického benefitu nebo do neakceptovatelné toxicity. Hlavními cíli bylo nezávisle hodnocené OS a PFS v ITT (intention to treat) populaci. Celkem bylo zařazeno 336 nemocných do ramene atezolizumab a bevacizumab, 165 nemocných do skupiny se sorafenibem. V čase primární analýzy v září 2019 bylo HR pro úmrtí kombinace proti sorafenibu 0,58 (95% CI 0,42–0,79; $p < 0,001$). Přežití ve 12 měsících bylo 67,2 % (95% CI 61,3–73,1) u atezolizumab-bevacizumab 54,6 % (95% CI 45,2–64,0) se sorafenibem. Medián PFS byl u kombinace 6,8 měsíce (95% CI, 5,7–8,3) a 4,3 měsíce (95% CI 4,0–5,6).

Dále byla testována řada kombinací – kombinace pembrolizumabu a tyrozinkinázového inhibitoru regorafenibu, kombinace multikinázového inhibitoru lenvatinibu a anti-PD-1 protilátky pembrolizumabu byla testována ve studii fáze Ib u pacientů s pokročilým HCC, další studie probíhají. Další zajímavou zkoumanou možností je **kombinace TACE a imunoterapie**, je testována kombinace radioembolizace s ^{90}Y v kombinaci s nivolumabem.

Systémová léčba se tak stává vhodným doplňkem lokální léčby a slibuje v této kombinaci posunout léčebné výsledky tohoto závažného onemocnění dál.

I při optimální léčbě je HCC zatížen vysokým počtem rekurencí, 80 % jich vzniká do 2 let. Časná poresekční rekurence snižuje pravděpodobnost 5letého přežití ze 70 na 30 %. Riziko rekurence zvyšuje mnohočetné jaterní postižení, postižení jaterní kapsuly, nádor > 5 cm a vaskulární invaze. Je prokázán pozitivní efekt adjuvantní terapie nádorů s vaskulární invazí.

Obecně je doporučováno kontrolní CT vyšetření měsíc po resekčním výkonu, následně pak radiografické vyšetření, hladina AFP každých 3–6 měsíců do 3 let. Pro léčbu vyšších linií máme řadu léčebných možností.

V současné době jsou v našich podmínkách pro screening HCC cílovou populací osoby s jaterní cirhózou, je však otázkou, zda takto postavená cílová skupina je opravdu optimální. V oblasti primární prevence máme pouze jedinou použitelnou metodu vakcinace HBV.

Zmíněné pestré možnosti systémové léčby ukazují, že stále hledáme po malých krůčcích pokrok v léčbě tak závažného onemocnění, kterým HCC nepochybně je. Významný pokrok očekáváme od genomického profilování nádorů na základě NGS (next generation sequencing) a léčbě cílené na základě

tohoto vyšetření bez ohledu na typ nádoru.

Pro pacienty je však zcela krucální multidisciplinární přístup se zvážením transplantace jater. Je tedy nezbytné nemocného s podezřením na HCC co nejdříve referovat do komplexního onkologického centra, jehož součástí je

chirurgické pracoviště zabývající se jaterní chirurgií s podmínkou dostupnosti kvalitních patologicko-anatomických a radiodiagnostických metod.

*prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.
Onkologická a radioterapeutická
klinika FN Plzeň*