

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Hepatocelulární karcinom

Hepatocellular carcinoma

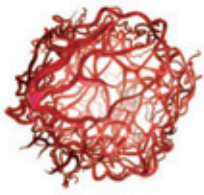
Kolektiv autorů

Toto supplementum vyšlo s podporou firmy Roche.



Vydává ČLS JEP. ISSN 0862-495X. ISSN 1802-5307 on-line přístup
Indexed in MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO,
SCOPUS, Bibliographia medica čechoslovaca, Index Copernicus

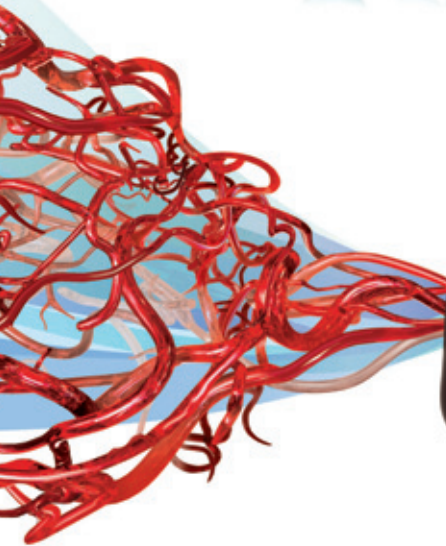
ročník 33 | 2020 | Supplementum 3



AVASTIN®

bevacizumab

Prokázaná účinnost u 6 typů nádorů¹



AVASTIN® 25 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku – Zkrácená informace o přípravku • **Účinná látka:** bevacizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační čísla:** EU/1/04/300/001-002. **Indikace:** Bevacizumab je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta v kombinaci chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu. Bevacizumab v kombinaci s kapecitabinem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých se léčba jinou možnou chemoterapií, včetně antracyklinů a taxanů, nepovažuje za vhodnou. Pacienti, kteří byli v posledních 12 měsících léčeni režimem obsahujícím taxan a antracyklin v adjuvantním podání nemají být léčeni kombinací Avastin + kapecitabin. Bevacizumab přidáný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekabilním pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk. Bevacizumab v kombinaci s erlotinibem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nedlaždicovým nemalobuněčným plicním karcinomem s aktivující mutací receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). Bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny. Bevacizumab v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k úvodní léčbě dospělých pacientek s pokročilým stádiem III B, III C a IV dle klasifikace FIGO) epitelovým nádorem vaječnicků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice. Bevacizumab v kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem nebo v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k léčbě dospělých pacientek s první rekurencí epitelového nádoru vaječnicků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice citlivého na platinu, které nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jiným inhibítozem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptorem VEGF. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem, topotekanem nebo pegylovaným liposolmálním doxorubicinem je indikován k léčbě dospělých pacientek s rekurencí epitelového nádoru vaječnicků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice rezistentního k platině, které nebyly léčeny více než dvěma předchozími režimy chemoterapie a které nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jiným inhibítozem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptorem VEGF. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou nebo alternativně, u pacientek, kterým nemůže být podána léčba platinou, s paklitaxelem a topotekanem, je indikován k léčbě dospělých pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. Tehotenství. **Upozornění:** Zvýšená pozornost u pacientů s intraabdominálním zátlivým procesem (zvýšené riziko vzniku perforace a píštěle GIT), po operaci (byly hlášeny případy závažných komplikací při hojení ran, včetně anastomotických komplikací, končící úmrtím), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hypertenzní krize a proteinurie), ve věku nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolických příhod), u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií nebo u pacientů léčených plnou dávkou antikoagulancií k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheoesofageálního píštěle nebo jakékoli píštěle 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvážit v případě vnitřní píštěle mimo oblast GIT. V ojedinělých případech riziko vzniku reakce na infuzi/hypersenzitivní reakce. Nežádoucí účinky (některé z nich se jeví jako závažné) byly hlášeny při užití v neregistrovaném nitročním podání. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, irinotekanu, kapecitabinu, oxaliplatinu, cisplatinu, paklitaxelu, doxorubicinu, interferonu alfa-2a a erlotinibu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinibem maláto byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anémie (MAHA). Monoklonální protilátky proti EGFR nemají být podávány k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu v kombinaci s režimem chemoterapie zahrnujícím bevacizumab. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií): Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky – gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arteriální a žilní tromboembolismus, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie, osteonekróza čelistí, aneurysmata a arteriální disekce*. Nejčastější nežádoucí účinky – neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, periferní senzorycká neuropatie, astenie, průjem, dysfonie, nauzea a jinak nespecifikované bolesti, selhání vaječnicků, ve většině případů reversibilní, paronychium při léčbě s erlotinibem. **Dávkování a způsob podání** – obecná doporučení: První dávka Avastinu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávejte jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekci. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snížení dávky při výskytu nežádoucích příhod se nedoporučuje. V případě nutnosti musí být léčba buď trvale ukončena nebo dočasně pozastavena. **Doporučené dávkování** pro jednotlivé diagnózy: viz platný Souhrn údajů o přípravku. Dostupná balení přípravku: 1 × 100 mg bevacizumabu ve 4 ml; 1 × 400 mg bevacizumabu v 16 ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2°C–8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 25. 2. 2020. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady viz www.SUKL.cz. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Avastin nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Kontakt pro hlášení nežádoucích účinků: czech_republic.pa_susar@roche.com. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) www.ema.europa.eu. * Vismněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.



Obsah | Contents

Editorial	3S4
PŘEHLEDY REVIEWS	
Hepatocelulární karcinom – zobrazovací metody a intervence pod kontrolou zobrazovacích metod	3S5
Hepatocellular carcinoma – imaging methods and imaging guided therapy Ferda J., Ferdová E., Mírka H., Duras P., Fínek J.	
Hepatocelulární karcinom z pohledu transplantologa	3S13
Hepatocellular carcinoma from the view of a transplant surgeon Kočík M., Taimr P., Froněk J.	
Současné možnosti léčby hepatocelulárního karcinomu	3S20
Current treatment options for hepatocellular carcinoma Kubala E.	
Budoucí možnosti léčby hepatocelulárního karcinomu	3S26
Hepatocellular carcinoma future treatment options Tomášek J., Kiss I.	
Chirurgická léčba hepatocelulárního karcinomu	3S30
Surgical treatment of hepatocellular carcinoma Třeška V.	
Hepatocelulární karcinom z pohledu gastroenterologa/hepatologa	3S34
Hepatocellular carcinoma from the view of gastroenterologist/hepatologist Urbánek P., Hříbek P.	
Shrnutí	3S45

Editorial

Hepatocelulární karcinom (HCC) byl ještě před čtvrt stoletím vzácnou malignitou s velmi omezenými léčebnými možnostmi a tristními léčebnými výsledky. Nemocní se počítali na pracovištích v jednotkách za rok, pokud se vůbec podařilo jaterní lézi správně diagnostikovat. Převládala léčba symptomatická pokročilých stadií onemocnění, pak lokální způsoby léčby; ze systémové terapie to byl doxorubicin, kterým jsme se snažili změnit nepříznivý průběh chirurgicky neřešitelného onemocnění. Nezdравý životní styl se zvýšeným požíváním alkoholu, obezitou, diabetem jako civilizačními nemocemi a cestování do míst s vysokým rizikem hepatitidy C, posléze pak příchod zahraničních zaměstnanců a dělníků z těchto zemí způsobily,

že i v našich podmínkách se stal HCC poměrně běžným onemocněním.

Diagnostika a léčba HCC prochází jako u všech onkologických diagnóz rychlým rozvojem, rozvíjejí se screeningové programy. Nová data je však třeba podrobovat přísným hodnoticím kritériím. Polovina všech nemocných pochází z Číny, a proto nelze přebírat výsledky a závěry studií z této oblasti automaticky pro naši populaci.

Přední čeští odborníci zabývající se hepatologií, patologickou anatomii, transplantologií, radiodiagnostikou, chirurgickou léčbou jater a systémovou terapií připravili supplementum představující „state of the art“ v péči o nemocné s HCC. Možná že než zaschne tiskařská čerň na těchto stránkách, objeví se nové

postupy a léčebné kombinace. V blízké době očekáváme hlavní posun ve výzkumu genomického profilování nádoru a v testování nových léčebných molekul a postupů v „basket“ studiích, kdy nebude nosnou informací pacientova diagnóza, ale genetická informace společná pro několik nádorových skupin. Doufejme, že tato cesta, která si razí již svoji klinickou dráhu u sarkomů, nádorů slinných žláz, nemalobuněčného plicního karcinomu a mnohých dalších, včetně pediatrických nádorů, přinese pozitivní výsledky i u tohoto agresivního onemocnění, kterým HCC nepochybně je.

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

Hepatocelulární karcinom – zobrazovací metody a intervence pod kontrolou zobrazovacích metod

Hepatocellular carcinoma – imaging methods and imaging guided therapy

Ferda J.¹, Ferdová E.¹, Mírka H.¹, Duras P.¹, Fínek J.²

¹ Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň

² Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Výběr zobrazovacích metod u hepatocelulárního karcinomu (HCC) závisí především na klinické otázce, u podezření na HCC slouží k vyšetření zpravidla v 1. linii ultrasonografie následovaná provedením výpočetní tomografie. V pokročilé diferenciální diagnostice a se zaměřením na posouzení stadiu a případného biologického chování jsou dalšími metodami magnetická rezonance s podáním hepatospecifické kontrastní látky nebo hybridní metody – pozitronová emisní tomografie s výpočetní tomografií nebo pozitronová emisní tomografie s magnetickou rezonancí s podáním ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy nebo ¹⁸F-fluorocholinu. V terapii HCC je možno využívat intervenční metody lokálně destruktivní, především radiofrekvenční ablace nebo transarteriální chemoembolizaci, příp. radioembolizaci.

Klíčová slova

hepatocelulární karcinom – výpočetní tomografie – magnetická rezonance – pozitronová emisní tomografie – hybridní zobrazovací metody

Summary

The imaging modality choice depends on the clinical question in hepatocellular carcinoma (HCC); when HCC is suspected, then ultrasound serves as imaging at the first line, followed by computed tomography. When specialized differential diagnosis or biological behaviour of HCC is a clinical issue, magnetic resonance imaging with a use of hepatospecific contrast agent or hybrid imaging using positron emission tomography and computed tomography or positron emission tomography and magnetic resonance imaging with the application of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose or ¹⁸F-fluorocholine are exploited. In the therapy of HCC, it is possible to use locally destructive methods of interventional radiology, especially radiofrequency ablation or transarterial chemoembolization, or radioembolization, as the case may be.

Key words

hepatocellular carcinoma – computed tomography – magnetic resonance imaging – positron emission tomography – hybrid imaging methods

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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 zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.
Klinika zobrazovacích metod
LF UK a FN Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň-Lochotín
e-mail: ferda@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 7. 2020

doi: 10.14735/amko2020355

Úvod

Zobrazovací metody se u hepatocelulárního karcinomu (HCC) využívají k detekci onemocnění, k stanovení stadiu a dále k diferenciální diagnostice mezi HCC a podobnými afekcemi nenádorového i nádorového původu. Ze zobrazovacích metod je využívána ultrasonografie (USG), vč. podání echokontrastní látky (contrast-enhanced ultrasound – CEUS), dále výpočetní tomografie (CT) v podobě vícefázového vyšetření po intravenózním podání kontrastní látky [1–3], magnetická rezonance (MR) s využitím hepatospecifické kontrastní látky a dále metody hybridního zobrazení s pozitronovou emisní tomografií (PET) – PET/CT a PET/MR) s použitím ^{18}F -fluorodeoxyglukózy (^{18}F -FDG) nebo ^{18}F -fluorocholinu (^{18}F -FCH) [4–6]. Pod kontrolou zobrazovacích metod se provádí odběr bioptického vzorku ke stanovení histologické diagnózy a dále se provádějí pod kontrolou zobrazovacích metod terapeutické výkony s lokálním účinkem, jako je radiofrekvenční ablace, alkoholizace, chemoembolizace a radioembolizace.

Základní vlastností HCC, o níž se opírají diagnostické metody radiodiagnostiky, je hypervaskularizace. HCC je jedním z nádorů typických vznikem patologické vaskularizace, která v jaterním parenchymu vyvolává lokální nerovnováhu mezi portálním a arteriálním jaterním zásobením. Typická nádorová tkáň HCC vykazuje velmi časně a bohatě nasycení extracelulárními kontrastními látkami v tzv. arteriální fázi, po níž následuje relativně rychlé vymývání extracelulární kontrastní látky ve fázi portální či fázi vyrovnání nasycení (ekvilibría). Tato arteriální hypervaskularizace se podílí na specifickém obrazu v CEUS, CT i MR, ale podílí se i na redistribuci látek v jaterním parenchymu, která má specifické důsledky pro rozložení radiofarmaka ^{18}F -FCH nebo i specifické distribuci radioembolizačního materiálu.

Hepatocelulární karcinom zahrnuje poměrně heterogenní skupinu manifestace onemocnění s výskytem solitárních nádorových ložisek, ložisek vícečetných, mnohočetných i difúzní infiltrace nádorovou tkání v části jaterního parenchymu. V části případů se současně

objevuje invaze do venózních struktur, zejména do vena portae hepatis, ale v některých případech i do jaterních žil nebo až do dolní duté žíly. Kromě charakteristických vzorců růstu zahrnuje také HCC varianty dobře diferencované, hůře diferencované, nebo dokonce anaplastické a smíšené formy, které mohou vyvolávat také některé specifické nálezy u zobrazovacích metod. K posouzení stupně diferenciace je možné využívat jednak MR s posouzením schopnosti akumulace hepatospecifické kontrastní látky na bázi gadolinia, nebo lze použít metody molekulárního zobrazení pomocí hybridních metod PET/CT nebo PET/MR s podáním ^{18}F -FDG nebo ^{18}F -FCH.

Ultrasonografie

Ultrasonografické vyšetření (USG) je základní vyšetřovací metodou u onemocnění jaterního parenchymu, a to jak u difúzního, tak u ložiskového. V zobrazování HCC hraje USG ústřední roli zejména v diferenciální diagnostice ložiskových procesů, jakými jsou cysty, jaterní hemangiomy a také ložiskové procesy podobné HCC – fokální nodulární hyperplazie (FNH) a hepatocelulární adenom (HCA), v neposlední řadě sekundární jaterní nádory a nádory cholangiogenního původu.

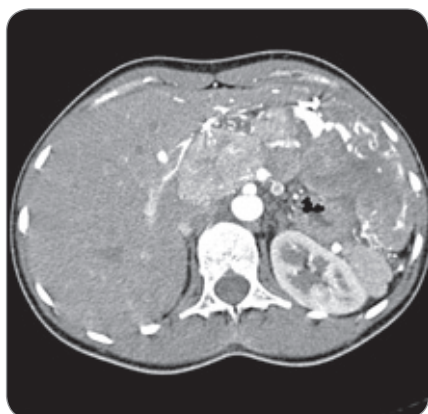
V cílené diagnostice HCC se uplatňuje podání echokontrastní látky na bázi fluoridu sírového, která je čistě intravaskulární kontrastní látkou a dovoluje po nitrožilním podání zobrazit arteriální hypervaskularizaci s typickým vymýváním (wash-out) v pozdějších fázích. Vzhledem k poměrně charakteristickému chování FNH, kdy hypervaskularizace v ložisku přetrvává a vyrovnává se s okolím jaterním parenchymem, je možné odlišit tyto ložiskové procesy od ložisek podezřelých z HCC. Nevýhodou USG je do jisté míry subjektivita metody, resp. závislost na zkušenostech vyšetřujícího, a dále některé podobné rysy chování HCC, HCA a také některých nádorových procesů, jako jsou metastázy hypervaskularizovaných nádorů nebo intrahepatální cholangiocelulární karcinom.

Výpočetní tomografie

Vyšetření CT se při podezření na HCC provádí min. v arteriální a portální fázi

sycení po intravenózní aplikaci jodové kontrastní látky. Výhoda CT je izotropní rozlišení v libovolné rovině a možnost provést trojrozměrnou rekonstrukci cévního zásobení jater a také přesné určení segmentární anatomie jater před eventuálním chirurgickým výkonem. Typický HCC se výrazně sytí v arteriální fázi, ve fázi portální se objevuje často již lehké snížení denzity nádorové tkáně zvýrazněné bohatým nasycením okolního jaterního parenchymu. V pozdější fázi se objevuje časnější vymývání kontrastní látky, u solitárních ložisek bývá přítomna i pseudokapsula. V arteriální fázi bývá u větších ložisek přítomna také tzv. patologická vaskularizace, tedy nerovné, nepravidelné cévy, které nerespektují přirozenou architekturu jaterních lalůček a vykazují i známky arterioportální zkratové cirkulace. Z dat získaných v arteriální fázi lze provést trojrozměrnou rekonstrukci CT angiografie (CTA), která má význam zejména při plánování výkonů intervenční radiologie, jakými jsou embolizace, chemoembolizace nebo radioembolizace. CTA dovoluje zobrazit arteriální kmeny, které se podílejí na zásobení jater, a to vč. častějších variant – a. hepatica odstupující z a. mesenterica superior, nebo i variant méně častých – akcesorní jaterní tepny odstupující z a. gastrica sinistra či dokonce parietální tepny podílející se na zásobení HCC, jako jsou a. phrenica inferior nebo interkostální tepny.

Kombinace arteriální a portální fáze zobrazení má zásadní přínos také při odhalení intravaskulární invaze nádorové tkáně [3,7]. Nejčastěji bývá cílem invaze portální žíly, kdy v arteriální fázi nástřiku je zřetelné nasycení nádorové tkáně, naopak v portální fázi (s maximálním sycením portálního systému) dochází k demaskování již hypodenzního nádorového trombu jako defektu v kontrastní náplni žilního kmene. Častým nálezem u HCC je také portální hypertenze, a to jak následkem jaterní cirhózy (jako predisponujícího onemocnění ke vzniku HCC), tak i následkem okluze portálního řečiště. Portální hypertenze je významným limitujícím faktorem u některých chirurgických výkonů, a to zejména je-li přítomna centripetální kolateralizace stěnou žlučovodů v podobě por-



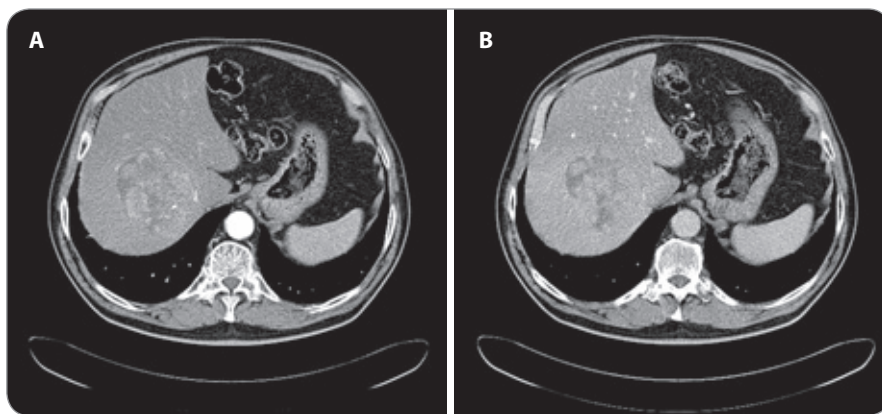
Obr. 1. Vyšetření CT ukazuje typické chování hepatocelulárního karcinomu, hypervaskularizaci v arteriální fázi a vymývání ve fázi portální. Nález u mladé 24leté ženy charakteru typického fibrolamelárního karcinomu s postižením levého laloku a také s uzlinovými metastázami v portální skupině.

tální biliopatie. U portální biliopatie se při okluzi kmene portální žíly rozšiřují varikózně pleteně Saintova a Petrénova plexu a poranění těchto kolaterál mohou být fatální komplikací při chirurgickém výkonu. Dalšími častými kolaterálami u nemocných s HCC je rekanalizace umbilikální žíly nebo rozšíření gastroepiploické žíly.

Kromě nádorové tkáně v játrech a kromě cévních změn je CT také vhodná ke stanovení uzlinových metastáz, které se vyskytují u HCC v portální skupině uzlin, ale také ve skupinách uzlin pod bránicí nebo těsně nad bránicí. Uzlinové metastázy jsou typicky hypervaskularizované, podobně jako vlastní nádorová tkáň.

Význam CT je také v diferenciální diagnostice ložisek v jaterním parenchymu, podobně jako je tomu u USG, kdy problematickým procesem zůstává stále HCA.

U pacientů s léčeným HCC je CT nejjednodušším způsobem hodnocení odpovědi na terapii. Nelze využívat prostá kritéria RECIST (kritéria pro hodnocení odpovědi na léčbu solidních tumorů – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), neboť při léčbě HCC se účinek nehodnotí pouhou geometrickou velikostí odpovědi na terapii, ale poklesem nebo vymizením výše uváděné typické hypervaskularizace (Choi-kritéria). CT je základní metodou v hodnocení terapie



Obr. 2A, B. Vyšetření CT objemného heterogenního hepatocelulárního karcinomu s těžkou steatofibrózou v pravém jaterním laloku s hypervaskularizací v arteriální fázi a s vymýváním v portální fázi.

anti-VEGF preparáty (sorafenib), ale i po chemoembolizační, radioembolizační i lokálně destruktivní terapii. Viz obr. 1 a 2.

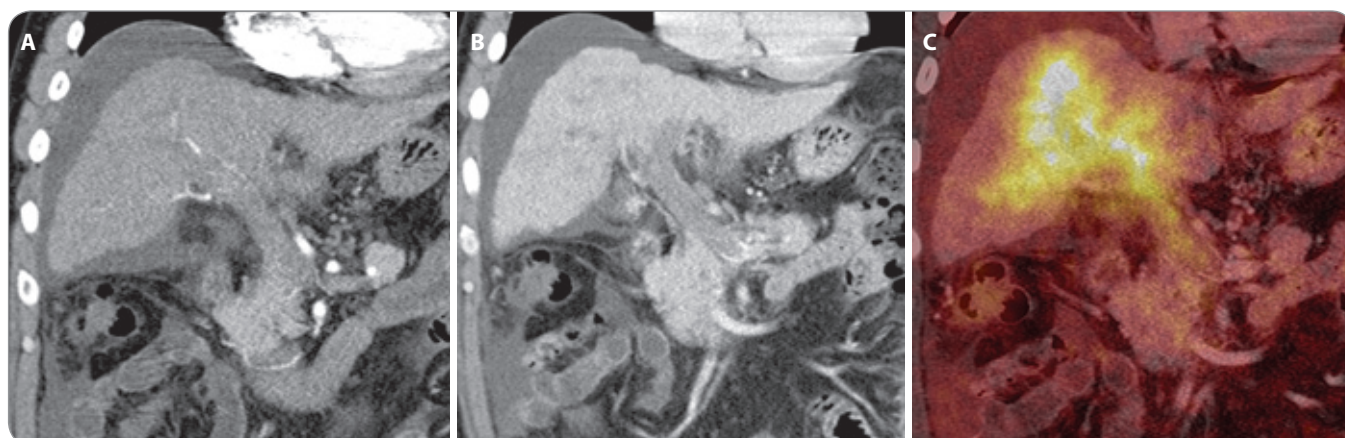
Magnetická rezonance

Výhodou MR ve srovnání s CT je u zobrazení jater, kromě absence použití ionizujícího záření, možnost použití intracelulární kontrastní látky. Při zobrazení jater se používá látka, jejíž acetaťový zbytek dovoluje využít afinitu hepatocytů k lipofilním substancím, kyselina gadoxetová (acidum gadoxeticum) se tedy na rozdíl od jiných látek akumuluje ve funkčně zralých hepatocytech, které zabezpečují její biliární exkreci. Hepatospecifická fáze zobrazení nastává v odstupu 10–20 min za současné dobré funkce extracelulární kontrastní látky v časné fázi zobrazení.

Hepatocelulární karcinom se pomocí hepatospecifické kontrastní látky zobrazuje dynamicky v T1 vážených zobrazeních gradientního echa, v časných fázích arteriální, portální a vyrovnané distribuce se syčení tkáně HCC podobá CEUS nebo CT. V pozdních akumulačních neboli hepatospecifických fázích je rozdíl mezi chováním dobře diferencované a hůře nebo špatně diferencované tkáně HCC. Dobře diferencované HCC mají do určité míry zachovanou schopnost hepatospecifickou kontrastní látkou akumulovat, naproti tomu špatně diferencované typy již postrádají enzymatický aparát nutný k vychytávání lipofilních látek, a tak se jejich tkáň v hepatospecifické fázi jeví jako hypointenzní, neakumulující kontrastní látku.

Kromě kontrastního zobrazení s hepatospecifickou kontrastní látkou se v diagnostice HCC a zejména v diferenciální diagnostice ostatních lézí, jako je FNH nebo HCA, uplatňuje také difúzní vážení (diffusion-weighted image – DWI). Charakteristický špatně diferencovaný HCC je tvořen malými buňkami a malým mezibuněčným prostorem, proto se v difúzním zobrazení jeví jako oblast snížené mobility vodních molekul neboli oblast restrikce difúze. Difúzní zobrazení lze využít i ve vyhledávání menších uzlů HCC nebo dysplastických uzlů, nebo naopak k posuzování změny struktury nádorové tkáně účinkem protinádorové terapie. Dobrý účinek terapie se projevuje vzestupem mobility vodních molekul – usnadněním difúze.

V diferenciálně diagnostické indikaci HCC vyniká MR v odlišení fokální nodulární hyperplazie, která se projevuje extrémním zvýšením signálu tkáně v hepatospecifické fázi zobrazení nad úroveň okolního jaterního parenchymu, dále dovoluje odlišit některé hepatocelulární adenomy, pokud je v nich přítomnost rozpadových produktů hemoglobinu po krvácení. Do jisté míry přispívá MR i k odlišení intrahepatálního cholangiocelulárního karcinomu, u nějž se objevuje pozdní syčení a přetrvávající nasycení fibrózní matrix v nádorové tkáni. U některých predisponujících difúzních onemocnění, která přispívá ke vzniku HCC – jaterní fibrosteatóza, cirhóza nebo hemochromatóza – dovoluje vyšší tkáňový kontrast a/nebo průkaz specifických látek (tuk, železo) k odlišení těchto



Obr. 3A–C. Vyšetření PET/CT s podáním ^{18}F -fluorodeoxyglukózy u špatně diferencovaného karcinomu, který vznikl v terénu jaterní cirhózy, ve vena portae hepatis se vyskytuje nádorový trombus, který vykazuje podobně jako nádor vysokou úroveň glykolýzy. Kolem jater je přítomen ascites.

onemocnění a k detekci ložiskového postižení v patologicky změněném terénu.

Hybridní metody PET/CT a PET/MR

Hybridní metody kombinují výhody zobrazení radiologických, jak bylo uvedeno ve výše uvedených částech textu, s výhodami molekulárního zobrazení. HCC se zčásti podobá tkáni, ze které vychází, zčásti se od ní metabolicky liší. K zobrazení tkáně HCC lze využít zejména dvou radiofarmak: ^{18}F -FCH – markeru metabolismu lipidů a ^{18}F -FDG – markeru glykolýzy [6–9].

^{18}F -FCH je látka lipidové povahy, která jednak mapuje místa, kde se tvoří buněčné membrány, jednak tkáně, kde je vyšší obrát látek tukové povahy obecně. Jeho distribuce se v těle děje poměrně rychle, za cca 15 min je již rovnovážná, je velmi závislá na lokálních perfuzních poměrech a na setrvalé schopnosti akumulovat látky lipidové povahy. V játrech se tedy velice typicky objevuje nejvyšší míra akumulace ^{18}F -FCH v místech s nejvyšší perfuzí. Nejvyšší perfuze je ve fokální nodulární hyperplazii, tam se charakteristicky objevují velice vysoké akumulace této látky, podobně zvýšený obrát je zaznamenáván v dysplastických uzlech a ve tkáni dobře diferencovaného HCC v játrech. Špatně diferencované HCC akumulují ^{18}F -FCH méně než okolní jaterní parenchym (zejména pokud je jaterní parenchym postižen přestavbovým procesem u aktivních změn cirhotického charakteru), protože špatně diferenco-

vaný typ HCC není schopen lipofilní látky aktivně z krevního řečiště vychytávat. ^{18}F -FCH je možné využít i k detekci metastatického rozsevu v uzlinách, plicích nebo skeletu. V diferenciální diagnostice jaterních ložiskových procesů se uplatňuje také negativní zobrazení pomocí ^{18}F -FCH – absence akumulace pomáhá v odlišení hepatocelulárního adenomu a dále ložisek jiné povahy, jako je cholangiogenní karcinom a sekundární jaterní nádory.

^{18}F -FDG je v obecné rovině nejužívanějším radiofarmakem pro PET vůbec a také u HCC má její využití svoje opodstatnění. Jelikož akumulace ^{18}F -FDG a ^{18}F -FCH jsou u dobře a špatně diferencovaného HCC zrcadlové, je u špatně diferencovaných HCC detekovatelná vysoká akumulace ^{18}F -FDG, ale nízká akumulace ^{18}F -FCH, jak bylo uvedeno výše. Podle chování HCC po podání ^{18}F -FDG rozděluje Okazumi tři základní typy [6]. Ve špatně diferencovaných HCC je vyšší aktivita hexokinázy (savčí izoenzym HKII) a naopak snížená aktivita glukóza-6-fosfatázy, a tak jsou tyto histologické typy HCC vysoce akumulující FDG (Okazumi typ 1). V normální jaterní buňce je nízká aktivita glukózového transportéru i glukóza-6-fosfatázy, proto je akumulace glukózy v normálních játrech intermediální. Je-li shodná aktivita enzymů i v HCC, nelze jej od okolí odlišit (Okazumi typ 2). Ve vztahu k normální jaterní tkáni se jeví HCC jako méně akumulující FDG v případech, že je v nádorové tkáni vyšší aktivita glukóza-6-fosfatázy

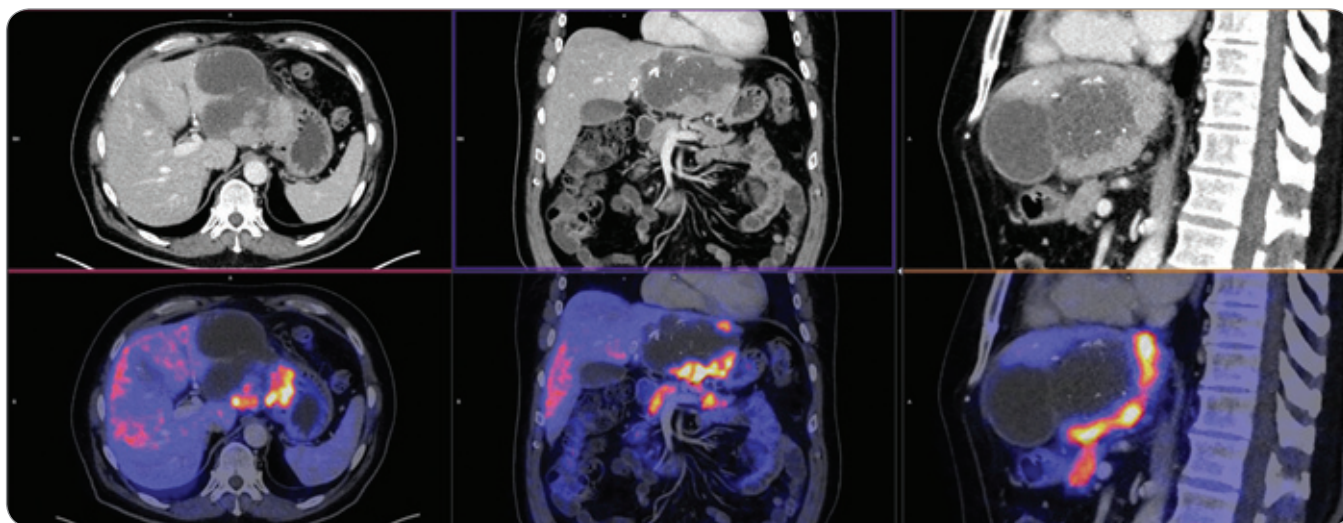
než v okolních normálních hepatocytech (Okazumi typ 3). Zajímavým úkazem je však chování dobře diferencovaných karcinomů ve fázi metastatické diseminace a také invaze do v. portae. Pokud se nádorová tkáň dobře diferencovaného HCC dostává mimo svoje vlastní prostředí jater, konvertuje se jeho metabolismus ke glykolýze a jeho metastázy zvýšeně akumulují ^{18}F -FDG – zejména se tak chovají kostní metastázy [6].

Obě výše uvedená radiofarmaka mají využití jak u hybridního zobrazení PET/CT, tak PET/MR. PET/CT je u HCC bezpodmínečně nutné provádět s podáním jodové kontrastní látky v arteriální i portální fázi, tak aby bylo možné využít všech předností uvedených v části věnované CT. Vyšetření bez podání jodové kontrastní látky je nevhodné. PET/MR v sobě spojuje výhody plnohodnotného zobrazení MR s cíleným zobrazením PET jater, kdy je možné využít prodloužení akvizice PET obrazů a současně i dechovou synchronizaci. Dechová synchronizace dovoluje přesnější odlišení rozdílů v metabolické aktivitě jednotlivých částí jaterního parenchymu, a to vč. ložiskových procesů. Viz obr. 3–6.

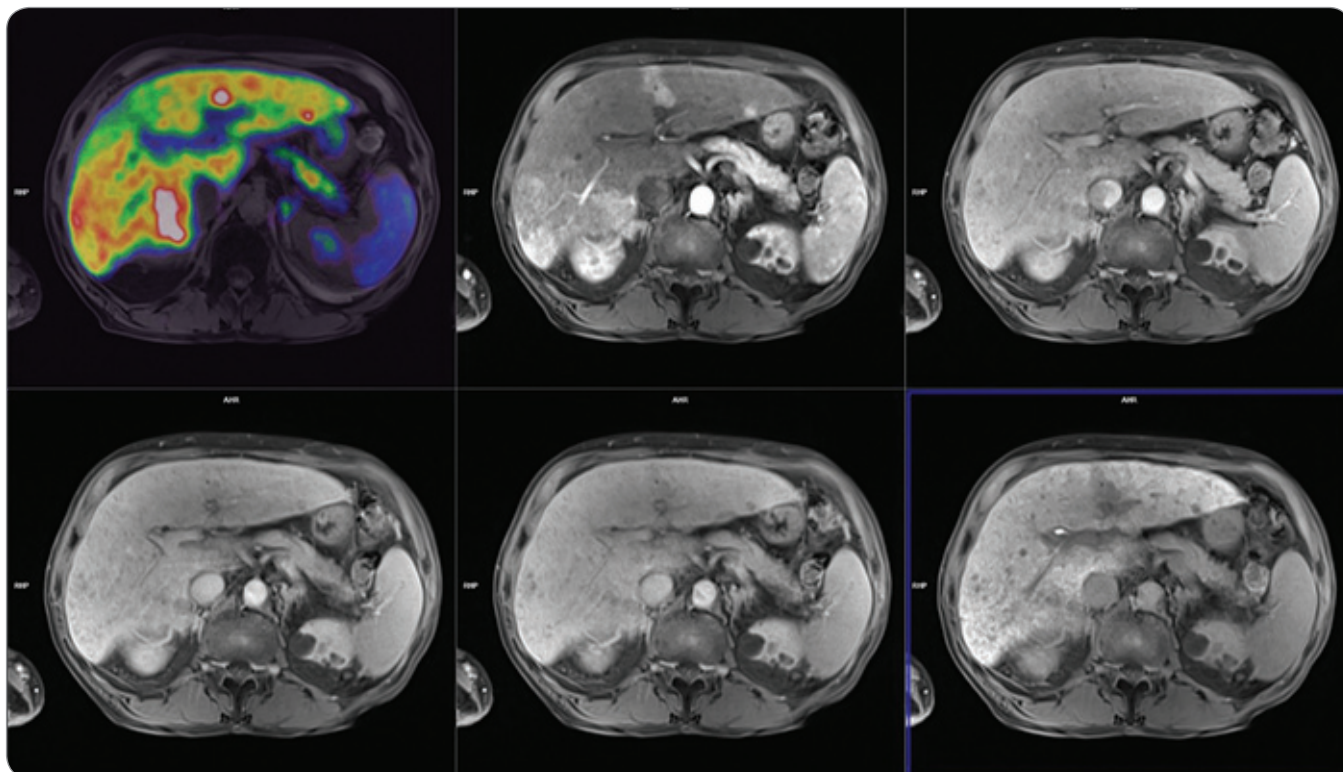
Intervenční radiologie a terapie HCC

Biopsie

Biopsie u jaterních nádorů spočívá v odběru vzorku tkáně k histologickému vyšetření; odebrání vzorku tenkou jehlou na cytologii u HCC nemá jakýkoli smysl, není z něj možné diagnózu sta-



Obr. 4. Vyšetření PET/CT s podáním ^{18}F -fluorodeoxyglukózy u dobře diferencovaného karcinomu, vyšetření PET/CT po chemoembolizaci ukazuje, že část hepatocelulárního karcinomu nekrotizovala, ale část nádorové tkáně po obvodu je viabilní.

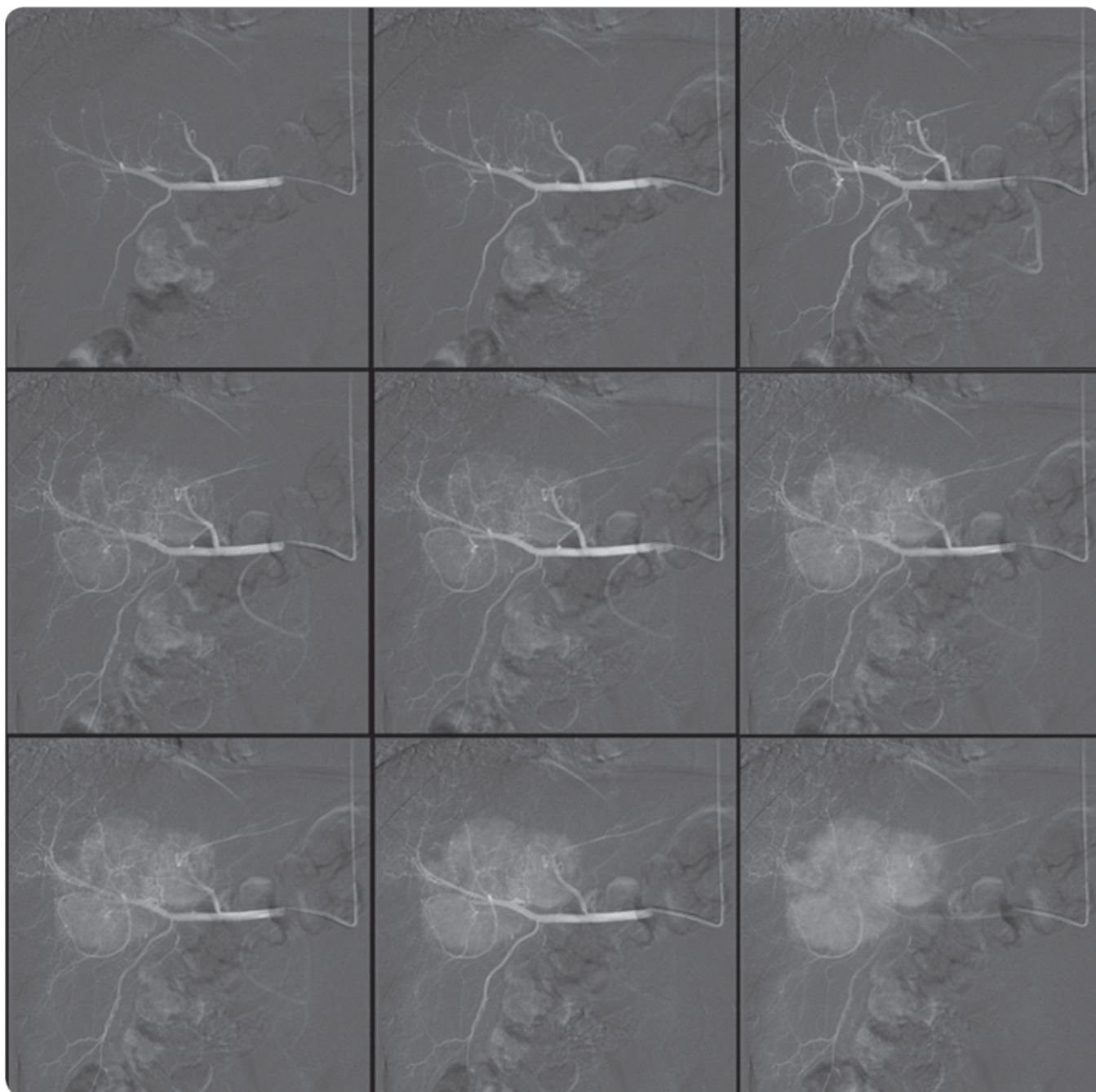


Obr. 5. Vyšetření PET/MR s podáním ^{18}F -fluorodeoxyglukózy a gadoliniové hepatospecifické kontrastní látky pro MR, vyšetření u dobře diferencovaného multifokálního hepatocelulárního karcinomu.

novit. Důležitou roli hraje především v diagnostice HCC. Perkutánní biopsii je možné provést pod CT či USG kontrolou. Výhodou USG je možnost navigace v reálném čase, což výkon výrazně urychluje. Pokud se ale patologická léze nachází v oblasti, která není ultrazvukem dobře zobrazitelná, používá se k navádění CT. K odběru dostatečného množ-

ství materiálu se používají „core-cut“ jehly. Výkon se provádí za sterilních podmínek v lokální anestezii. Nejprve je vzhledáno vhodné místo pro vpich bioptické jehly. Poté se provede dezinfekce kůže a sterilní zakrytí okolí místa výkonu. Po injekci lokálního anestetika se do patologického útvaru zavede bioptická jehla a získá se materiál, který je umístěn

do fixačního roztoku nebo na sklíčko a je odeslán do patologické laboratoře. Po skončení výkonu se ještě provede kontrolní vyšetření k vyloučení komplikací. Při biopsii z jaterních ložisek volíme trajektorii vpichu tak, aby byla část tkáně normálního nebo relativně normálního vzhledu mezi povrchem jater a ložiskem podezřelým z HCC.



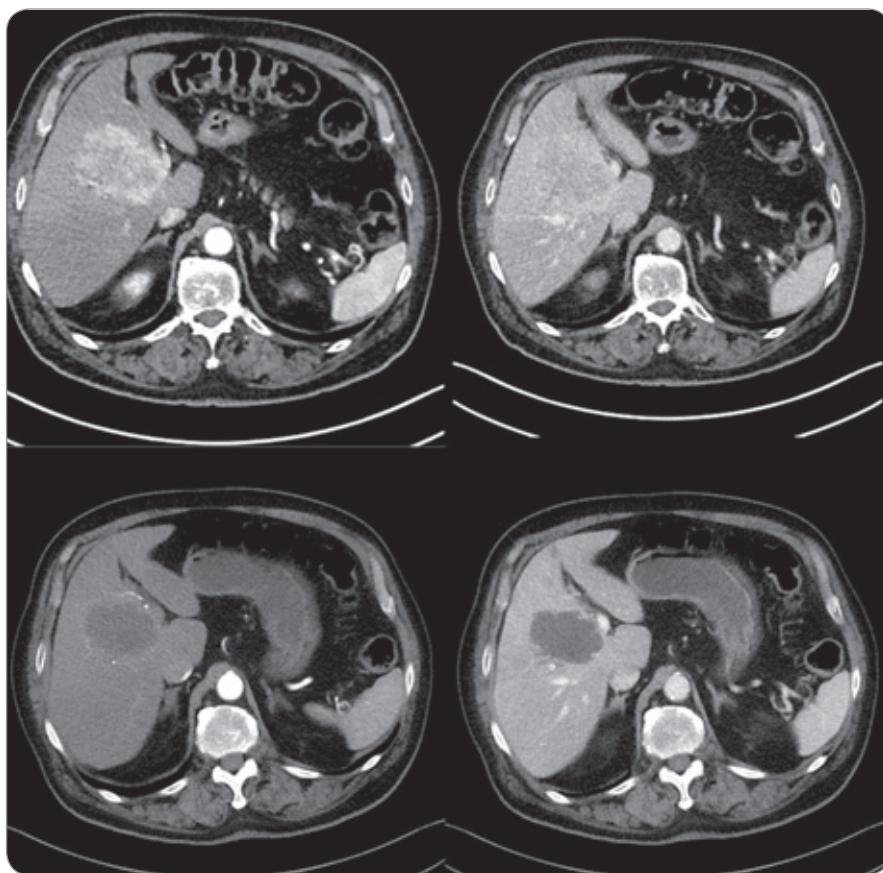
Obr. 6A. Selektivní arteriografie hepatocelulárního karcinomu, stav před radioembolizací (horní řada).

Lokální transhepatální ablace

Nejstarší metodou je přímá transhepatální aplikace absolutního alkoholu, tzv. alkoholizace; v současnosti se prakticky neprovádí a je nahrazena jinými lokálními destrukčními výkony. Termální ablace je metodou lokální léčby nádorů založenou na působení vysoké nebo nízké teploty. Existuje více technik termální ablace, z nichž nejčastěji je využívána radiofrekvenční ablace (RFA). Dal-

šími možnostmi jsou např. kryoablace (působení chladu), mikrovlnná a laserová ablace (působící teplem). RFA využívá vysokofrekvenční střídavý proud (350–500 kHz), který způsobí rozkmitání iontů a vznik frikčního (třecího) tepla. Ve tkáni se zvýší teplota na 55–100 °C, což má za následek vznik koagulační nekrózy. Radiofrekvenční energie se aplikuje pomocí elektrody zavedené přímo do nádorové tkáně HCC. Elektrody mají

různé tvary – jehly, svazku jehel nebo deštníčku. Jsou zaváděny přes kůži pod kontrolou CT nebo USG. Zavedení se provádí stejným způsobem jako při biopsii. RFA se také využívá při laparoskopických a otevřených operačních výkonech, kdy je zaváděna pod kontrolou zraku a hmatu nebo pomocí peroperační USG. Optimální velikost ložisek pro RFA je do 3 cm, s větší velikostí účinnost metody klesá.



Obr. 6B. Selektivní arteriografie hepatocelulárního karcinomu, stav po radioembolizaci (dolní řada). Nádorová tkáň zcela vymizela, je nahrazena nekrózou.

Transarteriální embolizační metody

Endovaskulární intervenční radiologické metody využívají okluze cévního řečiště nádoru buď za účelem kontroly krvácení z nádoru k jeho zastavení, nebo častěji za účelem paliativní léčby. U nemocných je možné provést transarteriální embolizaci cestou superselektivní katetrizace tepny přívodné k vlastnímu nádoru, zpravidla po předchozím superselektivním zavedení vodícího katétru do a. hepatica propria. U paliativní léčby HCC nestačí uzavření mikrovaskulárního řečiště a vyvolání ischemie použitím neaktivních mikročastic. Používají se proto speciální embolizační materiály uvolňující chemoterapeutikum – transarteriální chemoembolizace (TACE) nebo emitující záření beta-minus (nejčastěji 90-ytřium – ^{90}Y) – transarteriální radioembolizace (TARE) [9–15].

Chemoembolizace je metoda léčby jaterních nádorů, kdy se na aplikované médium (mikročástice nebo lipiodol) naváže chemoterapeutikum – nejčastěji je

používán doxorubicin u HCC na rozdíl od irinotekanu vhodného u metastáz kolorektálního karcinomu do jater. Při chemoembolizaci se tak kombinuje účinek ischemie a vysoké lokální dávky chemoterapeutika, tedy vysoce lokálně účinné chemoterapie. Chemoembolizační výkony se provádějí jako transarteriální chemoembolizace pomocí částic uvolňujících doxorubicin (např. DC Bead, Biocompatibles, Farnham, UK) o velikostech 100–300 μm . Jak již bylo výše uvedeno, je možné provést i prostou embolizaci jako kontrolu krvácení masivně krvácejícího HCC, pak lze embolizaci nádoru provést i směsí olejové kontrastní látky s n-butyl-2-kyanoakrylátem (Lipiodol, Guerbet, Paris, Francie / Histoacryl, B-Braun Medical, Melsungen, Německo).

Radioembolizace je metoda embolizace jaterních nádorů, kdy jsou podány katétreem do teritoria postiženého jaterním nádorem mikročástice s beta-minus zářičem ^{90}Y . Léčebným účinkem je brachyterapeutické ozáření nádorové

tkáně, nikoli ischemizace tkáně. Indikací může být kromě HCC také jaterní diseminace kolorektálního karcinomu. TARE využívá odlišnosti v perfuzi jaterní tkáně a perfuzi jaterních nádorů, transarteriální aplikace radioaktivního materiálu do nádorové tkáně umožňuje využití brachyterapeutického efektu radionuklidu s rozpadem typu beta minus. Výkon nazývaný radioembolizace je komplexní způsob léčby, který v sobě zahrnuje praktickou aplikaci všech současných postupů radiobiologie a zobrazovacích metod, jde o výkon mimořádně náročný na logistické, technologické i personální zabezpečení. První literární zmínky o užití u větší skupiny pacientů s HCC byly publikovány v roce 2002 [9–12] a v současnosti je jednou z alternativ léčby chirurgicky neléčitelného HCC, nicméně naráží na problémy úhrady terapie ze strany zdravotních pojišťoven, i když jeho včasné provedení má u lokálně neodstranitelných nádorů vynikající výsledky u lézí solitárních, někdy i s kurativním účinkem, u multifokálních nádorů je možné výkon opakovat.

Literatura

1. Murakami T, Kim T, Takamura M et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma: detection with double arterial phase multi-detector row helical CT. *Radiology* 2001; 218(3): 763–767. doi: 10.1148/radiology.218.3.r01mr39763.
2. Tajima T, Honda H, Taguchi K et al. Sequential hemodynamic changes in hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: CT angiography and pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2002; 178(4): 552–554. doi: 10.2214/ajr.178.4.1780885.
3. Ferda J, Mírka H, Třeška V et al. Diagnostika hepatocelulárního karcinomu dvoufázovou výpočetní tomografií, porovnání přínosu dvouřadého a šestnáctiřadého výpočetního tomografu. *Čes Radiol* 2003; 57: 319–324.
4. Delbeke D, Martin WH, Sandler MP et al. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. *Arch Surg* 1998; 133(5): 510–515. doi: 10.1001/archsurg.133.5.510.
5. Khan MA, Combs CS, Brunt EM et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32(5): 792–797. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80248-2.
6. Okazumi S, Isono K, Enomoto K et al. Evaluation of liver tumors with fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET: characterization of tumor and assessment of effect of treatment. *J Nucl Med* 1992; 33(3): 333–339.
7. Lee JD, Yun M, Lee JM et al. Analysis of gene expression profiles of hepatocellular carcinomas with regard to 18F-fluorodeoxyglucose uptake pattern on positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(12): 1621–1630. doi: 10.1007/s00259-004-1602-1.
8. Talbot JN, Gutman F, Fartoux L et al. PET/CT in patients with hepatocellular carcinoma using [18F] fluorocho-

- line: preliminary comparison with [18F] FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(11): 1285–1289. doi: 10.1007/s00259-006-0164-9.
9. Ferda J, Ferdová E, Baxa J et al. The role of 18F-FDG accumulation and arterial enhancement as biomarkers in the assessment of typing, grading and staging of hepatocellular carcinoma using 18F-FDG-PET/CT with integrated dual-phase CT angiography. *Anticancer Res* 2015; 35(4): 2241–2246.
10. Mirka H, Duras P, Baxa J et al. Contribution of computed tomographic angiography to pretreatment planning of radio-embolization of liver tumors. *Anticancer Res* 2018; 38(7): 3825–3829. doi: 10.21873/anticancer.12666.
11. Liu DM, Salem R, Bui JT et al. Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed therapy. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16(7): 911–935. doi: 10.1097/01.RVI.0000164324.79242.B2.
12. Salem R, Thurston KG, Carr BI et al. Yttrium-90 microspheres: radiation therapy for unresectable liver cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13 (9 Pt 2): S223–S224.
13. Coldwell D, Sangro B, Wasan H et al. General selection criteria of patients for radioembolization of liver tumors: an international working group report. *Am J Clin Oncol* 2011; 34(3): 337–341. doi: 10.1097/COC.0b013e3181ec61bb.
14. Maleux G, Heye S, Vaninbrouckx J et al. Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed radioembolization with 90Y microspheres. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73(4): 489–496.
15. Dezarn WA, Cessna JT, DeWerd LA et al. Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on dosimetry, imaging, and quality assurance procedures for 90Y microsphere brachytherapy in the treatment of hepatic malignancies. *Med Phys* 2011; 38(8): 4824–4845. doi: 10.1118/1.3608909.

Hepatocelulární karcinom z pohledu transplantologa

Hepatocellular carcinoma from the view of a transplant surgeon

Kočík M.¹, Taimr P.², Froněk J.¹

¹ Klinika transplantační chirurgie, IKEM, Praha

² Klinika hepatogastroenterologie, IKEM, Praha

Souhrn

Transplantace jater (LTx) je zavedená léčebná metoda, která u hepatocelulárního karcinomu (HCC) poskytuje nejlepší dlouhodobé výsledky a měla by tak být zahrnuta do rozhodování všech multidisciplinárních týmů, které léčí HCC. V některých centrech je již HCC nejčastější indikací k LTx. Vždy když je vyloučena makroangioinvasze a extrahepatální šíření a pacient je vzhledem k celkovému stavu schopen transplantaci podstoupit, léčebné úsilí by mělo k transplantaci směřovat. V případě, že pacient primárně indikační kritéria překračuje, měl by být pomocí lokoregionální event. systémové léčby učiněn pokus o downstaging nebo stabilizaci onemocnění a následně znovu zvážena LTx. V případě, že jako primární léčebná metoda je zvolena resekce jater nebo ablace, měl by být pacient pečlivě dispenzárně sledován s vědomím, že rekurence HCC je potenciálně radikálně řešitelná LTx. Cílem této práce je shrnout současný pohled na transplantaci jater pro HCC, ukázat její indikace, výsledky, koncept transplantační onkologie a současnou situaci v IKEM.

Klíčová slova

hepatocelulární karcinom – transplantace jater – transplantační onkologie

Summary

Curative treatments for hepatocellular carcinoma (HCC) traditionally include liver transplantation, liver resection, and in some very early HCCs, local ablation. Of these methods, transplantation brings the best long-term prognosis. Therefore, it should be considered by all multidisciplinary teams. Transplant treatment of HCC has developed significantly in recent years as does the concept of transplant oncology and in some centers HCC has already been the most common indication for liver transplantation. The aim of this work is to review the role of liver transplantation in the treatment of patients with HCC, its indications, results and the current situation in IKEM, the biggest transplantation center in the Czech Republic.

Key words

hepatocellular carcinoma – liver transplantation – transplant oncology

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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 zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Matěj Kočík

IKEM

Vídeňská 1958/9

140 21 Praha 4

e-mail: matej.kocik@ikem.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 7. 2020

doi: 10.14735/amko20203513

Úvod

Kurativní léčebné metody hepatocelulárního karcinomu (HCC) tradičně zahrnují transplantaci jater (LTx), resekci jater a u některých velmi časných HCC i lokální ablaci. Z těchto metod transplantace přináší nejlepší dlouhodobé výsledky. Měla by tak všemi multidisciplinárními týmy být zvažována. Transplantační léčba HCC se v posledních letech výrazně rozvíjí a vyvíjí, stejně jako koncept transplantační onkologie a v některých centrech je již HCC nejčastější indikací k LTx. Cílem této práce je ukázat úlohu transplantace jater v léčbě pacientů s HCC, její indikace, výsledky a současnou situaci v IKEM.

Transplantace jater

Transplantace jater je vyspělá léčebná metoda s velmi dobrými dlouhodobými výsledky [1]. Z onkologického hlediska je pro HCC ohraničený na játra ideální léčebnou metodou. Odstranění celých jater zaručuje maximální resekcí okraj a zároveň eliminuje další možná drobná nepoznaná ložiska HCC. Vzhledem k tomu, že až 90 % HCC vzniká na podkladě chronického jaterního onemocnění a jaterní cirhózy, předchází LTx i vzniku *de novo* HCC v postiženém jaterním parenchymu. Zároveň toto chronické jaterní onemocnění léčí a proti resekci jater nezáleží na jeho pokročilosti. Proto 10leté přežívání bez rekurence je po resekci jater okolo 22–25 % [2,3] ve srovnání s 50–70 % po LTx [1,4].

Indikační kritéria k transplantaci jater

Přestože HCC byl jednou z prvních indikací k LTx, indikační kritéria, která znamenala dobré dlouhodobé výsledky, byla publikována až v roce 1996 jako tzv. Milánská kritéria (jedno ložisko do 5 cm; max. tři ložiska, žádné > 3 cm, bez makroangioinvasze) (tab. 1) [5]. Při jejich dodržení lze očekávat 4leté přežívání pacientů 75 %. Pokud bylo histologické vyšetření explantovaných jater v souladu se zobrazovacími vyšetřeními před transplantací a tento histologický nález též splňoval Milánská kritéria, bylo 4leté přežívání pacientů 85 %. Tato kritéria byla mnohokrát validována a jsou dosud celosvětově akceptována. Velký úspěch těchto kritérií a zároveň zjištění,

že někteří pacienti, kteří Milánská kritéria překračují, mohou mít po transplantaci obdobné přežívání, vyvolaly velký zájem na rozšiřování těchto kritérií. Od té doby byla publikována řada dalších kritérií, která Milánská kritéria různým způsobem rozšiřují a přinášejí obdobné výsledky. Některá z nich jsou společně s 5letým přežíváním uvedena v tab. 1 [6–14]. Širšího používání doznala pouze kritéria UCSF (University of California, San Francisco; jedno ložisko ≤ 6,5 cm; max. tři ložiska, žádné > 4,5 cm; součet velikostí ložisek do 8 cm, bez makroangioinvasze). Ostatní kritéria se spíše uplatňují v jednotlivých centrech.

Velikostní kritéria jsou jednoduše dostupná ze zobrazovacích metod před transplantací. Výsledky LTx však ukazují, že prognóza pacientů závisí spíše na biologické povaze nádoru a posuzování pacientů pouze podle velikostních kritérií

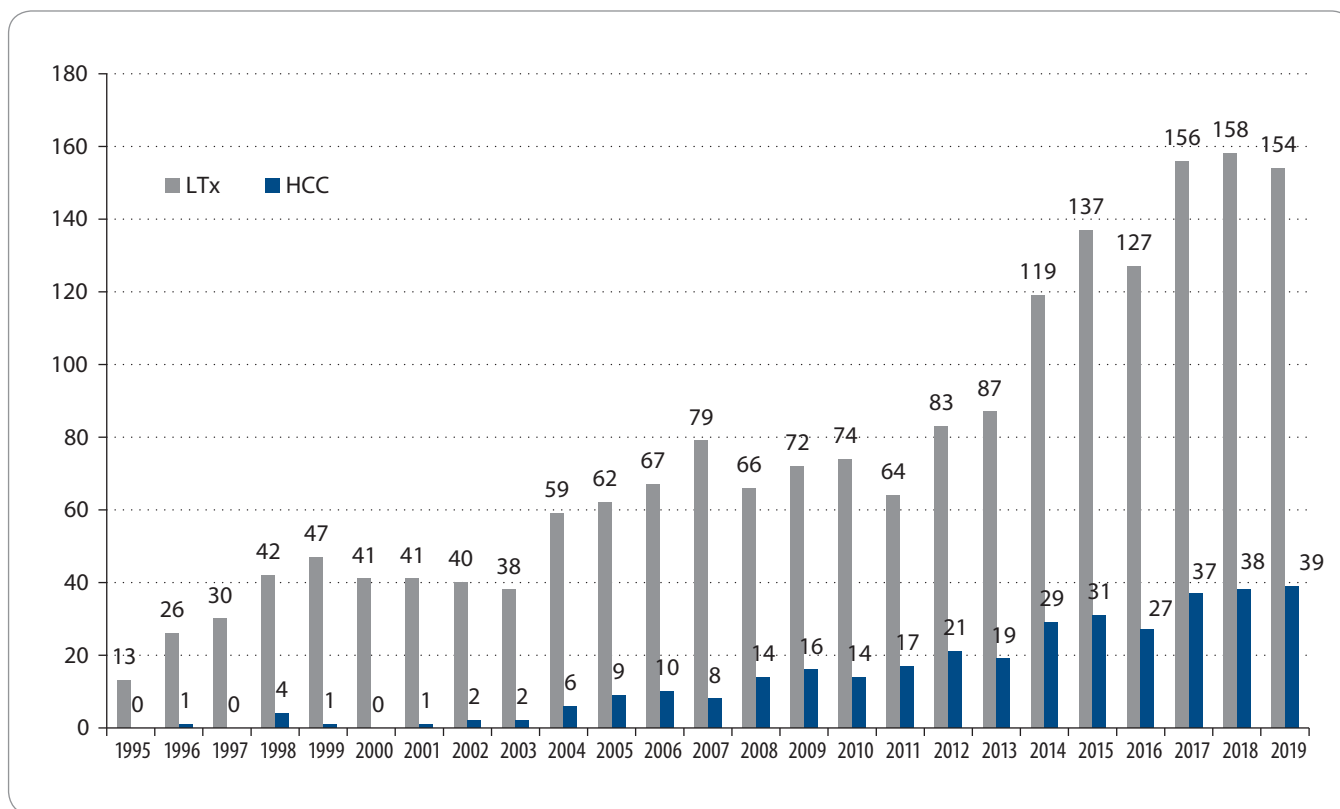
není optimální. Některá centra tak k velikostním kritériím přidávají i kritéria biologická (tab. 1) – hodnocení sérových biomarkerů, histologie nádoru či některých radiologických vyšetření.

Nejrelevantnější ze sérových biomarkerů je v současné době hladina alfa-fetoproteinu (AFP) jako markeru nádorové diferenciaci a vaskulární invaze, který pomáhá identifikovat pacienty s vyšším rizikem rekurence HCC po LTx. Mezní hodnota pro LTx však není jednoznačně známa a publikované hodnoty jsou v rozmezí 100–1 000 ng/ml [15]. Des-gama-karboxy protrombin (DCP) v některých, zejména asijských pracích lépe predikoval rekurenci HCC po LTx a některá asijská centra DCP, příp. v kombinaci s AFP, do svých indikačních kritérií zařazují [15]. V současné době probíhá řada studií hodnotících různé sérové biomarkery, dosud však bez široce kli-

Tab. 1. Indikační kritéria hepatocelulárního karcinomu k transplantaci jater.

Kritéria pro LTx		5leté přežívání
Velikostní kritéria		
Milánská	1 ložisko ≤ 5 cm; max. 3 ložiska, žádné > 3 cm, bez makroangioinvasze	75 % (4 roky)
UCSF	1 ložisko ≤ 6,5 cm; max. 3 ložiska, žádné > 4,5 cm; součet velikostí ložisek ≤ 8 cm, bez makroangioinvasze	75 %
Up-to-7	součet velikostí největšího ložiska a počtu ložisek nepřesahuje 7	71 %
Shanghai	solitární ložisko ≤ 9 cm nebo ≤ 3 ložiska ≤ 5 cm	78 %
Asan	ložisko ≤ 5 cm, ≤ 6 ložisek	81 %
Biologická kritéria		
TTV + AFP	celkový objem nádoru < 115 cm ³ , AFP < 400	75 % (4 roky)
AFP model	1–3 ložiska do 6 cm nebo 4 ložiska do 3 cm, pokud AFP < 100, v rámci Milánských kritérií AFP < 1 000	70 %
Hangzhou	součet velikostí ložisek ≤ 8 cm, pokud součet ložisek > 8 cm, musí být G 1–2 a AFP < 400	72 %
Kyoto	≤ 10 ložisek, všechna ≤ 5 cm, sérový DCP ≤ 400	65 %
Toronto	bez limitu co do velikosti i počtu ložisek, biopsie největšího ložiska není nízké diferencovaný tumor, pacient nemá symptomy spojené s nádorem	68 %

AFP – alfa-fetoprotein, DCP – des-gama-carboxy protrombin, G – grading, TTV – celkový objem nádoru, UCSF – University of California, San Francisco



Graf 1. Vývoj počtu transplantací jater a transplantací jater pro hepatocelulární karcinom v IKEM.

HCC – hepatocelulární karcinom, LTx – transplantace jater

nicky významných výsledků [16]. Zejména hodnocení genetických markerů, jako jsou cirkulující nádorové buňky, volná DNA, RNA či miRNA, se zdá mít významný potenciál [15,16].

Negativní vliv vysokého gradingu nádoru (nízce diferencovaný HCC) na prognózu po LTx byl prokázán v řadě prací [17,18]. Naopak při vyloučení nízce diferencovaných nádorů (Hangzhou, Toronto kritéria) mohou být úspěšně transplantováni pacienti s nádory i výrazně překračujícími standardní Milánská (event. UCSF) kritéria [12,14].

Dalším zástupným způsobem posouzení biologické povahy nádoru se zdá být odpověď na lokoregionální terapii (nejčastěji transarteriální chemoembolizaci – TACE) ve formě downstagingu či stabilizace onemocnění. Pacienti, kteří splní kritéria k LTx po úspěšném downstagingu, kdy bereme v úvahu pouze aktivní nádorová ložiska (tzn. ložiska sytící se kontrastní látkou na CT vyšetření), mohou podstoupit LTx s výsledky stejnými jako pacienti, kteří transplantaci kritéria splňují primárně [19,20].

Použití FDG PET (fluorodeoxyglukóza, pozitronová emisní tomografie) pro diagnózu či sledování HCC je omezeno velmi variabilní akumulací FDG nádory. Nedávné studie ukazují, že pacienti s negativním PET vyšetřením a nádory mimo Milánská kritéria mají stejnou prognózu jako pacienti, kteří Milánská kritéria splňují [21]. PET byla shledána jako nezávislý prognostický faktor rekurence HCC po transplantaci [22]. U pacientů, kteří Milánská kritéria splňují, není PET vyšetření indikováno.

Vzhledem k výše uvedenému množství různých parametrů a indikačních kritérií je zřejmé, že univerzálně akceptovaná kritéria, která Milánská kritéria rozšiřují, k dispozici nejsou. Řada center tak použila velké databáze k vytvoření skórovacích systémů a prediktivních modelů, které pomáhají určit prognózu konkrétních pacientů po LTx, a tím pomáhají zlepšit výběr pacientů k transplantaci. Nejznámější z nich je projekt Metroticket (čím déle jedu metrem, tím více platím za lístek, principem odpovídá – čím více rozšířím kritéria pro LTx, tím větší cenu

platím ve formě zhoršeného přežívání). Vznikl za podpory ELITA (European Liver and Intestine Transplant Association) a ILTS (International Liver Transplantation Society). Na základě zpětného hodnocení > 1 000 LTx přesahujících Milánská kritéria byl podle velikosti nádorů a AFP vytvořen kalkulátor potransplantačního přežívání. Kalkulátor je nyní k dispozici online [23] a použitelný i pro pacienty po předchozí lokoregionální terapii a downstagingu. K dispozici jsou však i další, např. Model of Recurrence after Liver Transplant – MORAL, RETREAT, HALTHCC [24–26].

Transplantace jater pro rekurenci HCC po resekcí nebo ablaci

Resekce jater nebo (u velmi časných HCC) ablace mohou být potenciálně kurativní léčebné metody, které mohou nabídnout 5leté celkové přežívání až 50–70%. Ať už jsou tyto metody jako primární zvoleny z důvodů medicínských nebo přání pacienta, vždy je třeba počítat s vysokým výskytem rekurence HCC, dle některých prací až 80–90% [27]. Až

u 61 % pacientů je rekurence v rámci Milánských kritérií a umožňuje následnou „salvage“ LTx. Cherqui publikoval u 27 pacientů po „salvage“ LTx 5leté celkové přežívání a přežívání bez rekurence 72, resp. 44 % od doby LTx. Od doby primární resekce bylo přežívání 87 % [28]. V jiné práci z kanadského Toronta bylo u 48 pacientů po „salvage“ LTx 5leté celkové přežívání 70 % a 5leté kumulativní riziko rekurence 32 % [27]. Metaanalýza 840 pacientů s rekurencí HCC po resekcí jater ukázala lepší 5leté celkové přežívání po LTx než po kurativní lokoregionální léčbě. Při srovnání LTx a reresekce jater byl rozdíl nesignifikantní. Rozdíl v přežívání bez rekurence byl však po LTx lepší než po reresekci již od 3 let [29].

Downstaging, bridging a neoadjuvantní léčba HCC před transplantací

Jak bylo zmíněno výše, je již na poměrně velkém množství pacientů prokázáno, že pokud po absolvování lokoregionální léčby dojde k downstagingu HCC do požadovaných indikačních kritérií, jsou výsledky LTx stejné jako u pacientů, kteří tato kritéria splnili primárně [30]. Úloha lokoregionální léčby jako „bridging“ terapie během doby čekání na transplantaci u pacientů, kteří transplantační kritéria splňují, není jednoznačně prokázána. Dle některých názorů se zdá tento přístup ospravedlnitelný a je doporučen [31].

Sorafenib je hlavní součástí léčby pokročilých stadií HCC. Jeho účinnost v neoadjuvantní léčbě HCC před LTx však zatím prokázána nebyla a dle některých prací došlo ke zvýšení počtu chirurgických komplikací po LTx [32,33].

Uplatnění checkpoint inhibitorů v neoadjuvantní léčbě HCC před LTx je jistě otázka do budoucna. V současné době existuje pouze kazuistika s úspěšným downstagingem HCC k LTx. V případě checkpoint inhibitorů je však vždy nutné brát v úvahu riziko následné těžké a obtížně léčitelné resekce jaterního štěpu po transplantaci [34].

Rekurence hepatocelulárního karcinomu po transplantaci

Rekurence HCC po LTx se vyskytuje v 10–20 % a může být vyšší při rozšiřování

indikačních kritérií k LTx [21]. Většina recidiv je extrahepatálně (plíce, kosti, mozek, lymfatické uzliny v dutině břišní). Postupně přibývá prací, které ukazují, že agresivní léčba (chirurgická resekce, lokoregionální léčba, systémová léčba) recidivy HCC zlepšuje přežívání pacientů [35]. Až u 31,4 % pacientů je možný pokus o kurativní řešení s 5letým přežíváním 31 %. Přežívání pacientů 5 let po resekcí recidivy je signifikantně lepší než přežívání pacientů, u kterých resekce možná není. Retransplantace jater indikována není [36]. Z 96 pacientů na University of Pennsylvania měli medián přežívání signifikantně delší pacienti po resekcí (33 měsíců) a ablaci (21 měsíců) než pacienti pouze se systémovou léčbou [37]. Práce z čínského Hangzhou ukázala šest pacientů, kteří byli léčeni resekcí jater a následně sorafenibem a lenvatinibem s úpravou imunoprese na mTOR inhibitor s 2letým přežíváním 80 %. V jiné práci u pacientů pouze se systémovou léčbou sorafenib–lenvatinib byl medián přežití 19,5 měsíce [38]. Italská multicentrická studie uvádí u pacientů, kteří podstoupili resekcí plicních metastáz, pravděpodobnost 5letého přežívání 43 % a medián přežívání 51 měsíců [39].

Podle publikovaného systematického review je medián přežívání po rekurenci HCC po LTx okolo 13 měsíců. Nejlepší výsledky přináší resekce jater (42 měsíců) a u recidiv mimo játra zlepšuje přežívání podávání sorafenibu (18 měsíců) spolu s úpravou imunopresivní léčby (mTOR inhibitory) [40].

Imunoterapie, která u HCC přináší slibné výsledky, je dosud po LTx spojena s vysokým výskytem na léčbu rezistentní resekce jaterního štěpu s možností jeho ztráty [41].

Údaje o pozitivních účincích sorafenibu jako adjuvantní léčby k prevenci rekurence HCC po LTx chybí. Na základě údajů, že sorafenib podávaný jako adjuvantní léčba po radikální resekcí jater pro HCC neměl vliv na výskyt rekurence, není po LTx doporučován [42].

Transplantace jater pro hepatocelulární karcinom bez chronického jaterního onemocnění

HCC v terénu zdravých jater (bez přítomnosti chronického jaterního one-

mocnění) tvoří pouze 10–20 % všech HCC. Přesná indikační kritéria k LTx zde neexistují. Primární léčbou je jaterní resekce. K transplantaci mohou být indikováni pacienti s neresekebilním nádorem nebo rekurencí nádoru po resekcí. Velikost či počet ložisek na potransplantační přežívání vliv nemají. Významným negativním prognostickým faktorem s výrazně horšími dlouhodobými výsledky je makroangioinvasze a postižení hilových lymfatických uzlin. Při absenci těchto faktorů lze dosáhnout 5letého přežívání u 58 % pacientů. U nemocných po LTx pro recidivu HCC po předchozí resekcí je navíc prognosticky nepříznivý vznik rekurence do 1 roku po resekcí. Pokud k rekurenci dojde v pozdějším období, je 5leté přežívání pacientů 83 % [43].

Transplantační onkologie

V počátcích LTx byly hepatobiliární malignity hlavní indikací k transplantaci. Pro špatné výsledky však od nich bylo záhy upuštěno. Postupné zlepšování chirurgických technik, perioperační péče a rozvoj imunopresivní léčby vedly ke zlepšování výsledků LTx celkově. LTx jako léčebná metoda tak nyní přináší roční přežívání pacientů > 90 %. Vzhledem k tomu spolu se snahou o zvyšování počtu vhodných dárců jater, a tím počtu transplantací docházelo k rozšiřování indikací k LTx, mezi které byly opět zařazeny hepatobiliární malignity. Zejména HCC tak dnes tvoří > 20 % indikací k LTx. Zároveň se LTx stala metodou potenciálně kurativní a poskytující nejlepší dlouhodobé výsledky, a vedla tím ke změně řady onkologických léčebných postupů.

Vznikl tak koncept transplantační onkologie s cílem rozvoje řady oblastí do budoucna. Zejména:

- zahrnutí LTx do standardního rozhodování multidisciplinárních týmů léčících hepatobiliární malignity;
- rozšíření techniky resekcí jater o techniky používané při transplantaci (např. *ex situ* resekce jater při jejich hypotermní perfuzi konzervačním roztokem, použití venovenózního bypassu a následně autotransplantace jater);
- propojení nádorové a transplantační imunologie (např. imunopresivní léčba protinádorovými léky, vztah

Tab. 2. Celkové přežívání pacientů po transplantaci jater v IKEM za období 1994–2019.

Přežívání pacientů	1 měsíc	1 rok	2 roky	5 let	7 let	10 let	15 let
všechny diagnózy	96,2%	91,6%		84,1%		75,2%	65,9%
HCC	97,1%	91,1%	85,0%	74,9%	66,6%	54,8%	40,7%
jiné malignity než HCC	97,2%	85,9%	75,3%	70,8%	70,8%	62,2%	52,0%

HCC – hepatocelulární karcinom

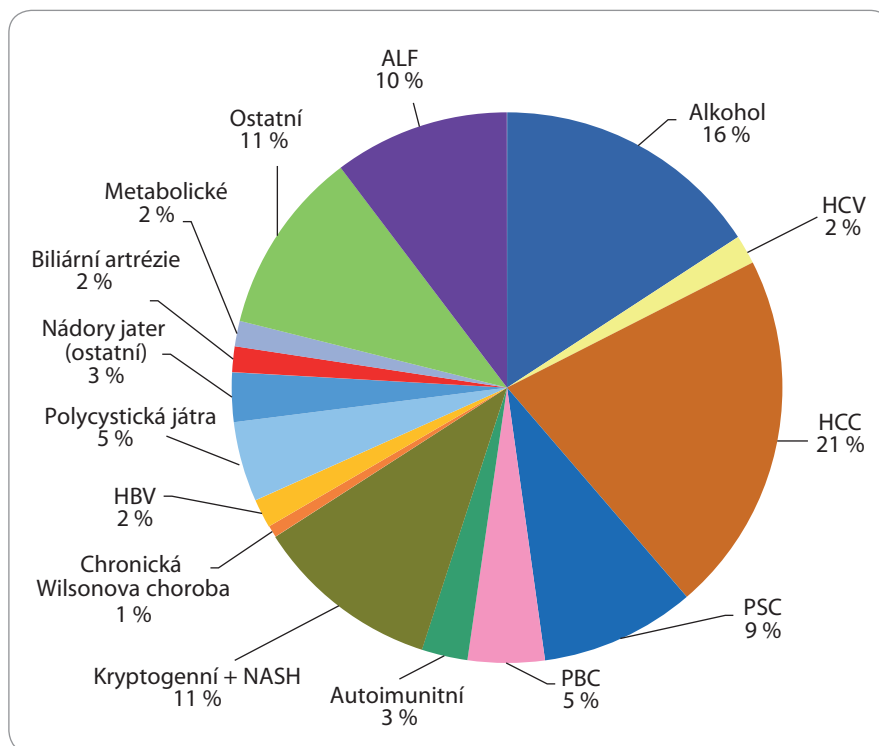
imunoterapie nádorů a vzniku rejekce transplantovaných jater);

- výzkum mechanismů vzniku jaterních onemocnění a karcinogeneze, genetické studie (např. explantovaná játra postižená chronickým jaterním onemocněním poskytují k výzkumu jak nádor samotný, tak řadu stadií prekancerózy).

Transplantace jater pro hepatocelulární karcinom v IKEM

V IKEM bylo do konce roku 2019 provedeno 1 882 LTx, z toho 346 pacientů mělo HCC. Z grafu 1 je jednoznačně patrný vzestup počtu transplantací pro HCC v posledních letech. HCC je v současné době v IKEM zároveň nejčastější indikací k LTx a každý rok přesahuje 20 % indikovaných pacientů (graf 2). Tab. 2 a grafy 3 a 4 ukazují dlouhodobé výsledky LTx v IKEM. Přežívání všech pacientů a pacientů s HCC 5 a 10 let po LTx je 84,1 a 75,2 %, resp. 74,9 a 54,8 %. Pro srovnání je v tab. 2 též uvedeno přežívání pacientů transplantovaných pro jiné malignity než HCC.

Podle dosud platných kritérií v IKEM jsou pacienti s chronickým jaterním onemocněním a HCC splňující Milánská kritéria přímo zařazováni na čekací listinu k LTx. U nádorů > 3 cm je zároveň provedena TACE jako prevence progresu během doby čekání. U nádorů mírně přesahujících Milánská kritéria, ale stále splňujících kritéria UCSF je postupováno obdobně, s výjimkou nádorů s vysokým gradingem (G3). Pacienti s nádory překračujícími tato kritéria mohou být k transplantaci indikováni s odstupem v případě předpokladu příznivého biologického chování nádoru. Nejprve je provedena TACE. V případě downstagingu či alespoň stabilizace onemocnění na kontrolních zobrazovacích vyšet-



Graf 2. Indikace k transplantaci jater v IKEM za období 2016–2019.

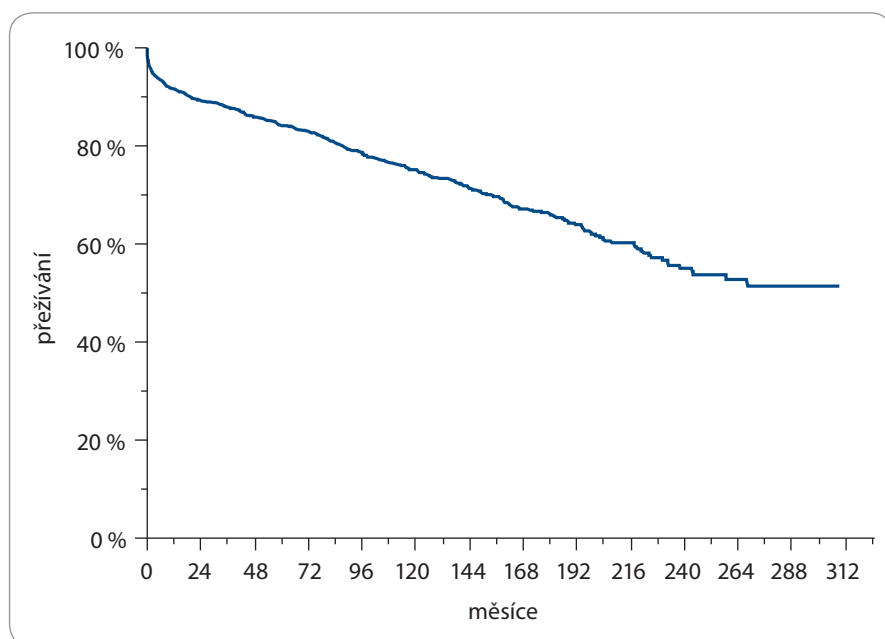
ALF – akutní jaterní selhání, HVB – virus hepatitidy B, HCC – hepatocelulární karcinom, HCV – virus hepatitidy C, NASH – nealkoholická steatohepatitida, PBC – primární biliární cholangitida, PSC – primární sklerotizující cholangitida

řeních po 3 měsících (event. 6 měsících dle nálezu) a nízkého AFP mohou být zařazeni na čekací listinu. Vždy musí být vyloučena makroangioinvasze a extrahepatální postižení nádorem.

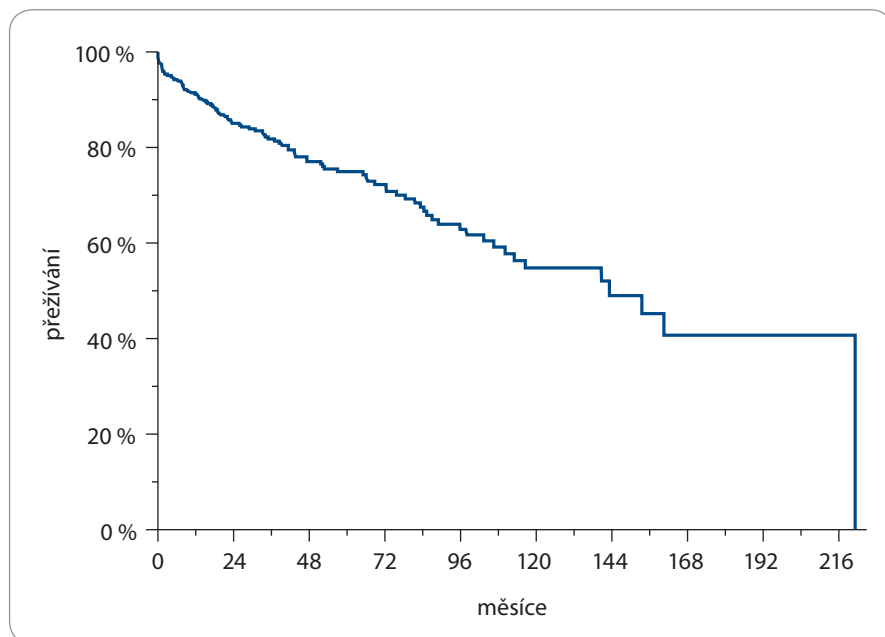
V současné době probíhá v IKEM podrobný audit výsledků LTx pro HCC. Definitivní závěry nejsou dosud k dispozici. Dle předběžných výsledků se ukazuje, že indikační kritéria k LTx pro HCC v IKEM mohou být dále rozšířena bez výrazného negativního vlivu na výsledky LTx pro HCC či na ostatní pacienty čekající na LTx s jinými diagnózami. U nádorů přesahujících Milánská kritéria je hlavním parametrem určujícím horší pro-

gnózu vysoký grading (nízce diferencovaný HCC, G3). U nádorů s nízkým gradingem (dobře či středně diferencovaný HCC, G1 a G2) neovlivňuje velikost či počet ložisek negativně prognózu. Úspěšně tak mohou být transplantováni i pacienti s nádory, které co do velikosti či počtu ložisek Milánská kritéria výrazně přesahují.

Pacienti s nádorem ve zdravých játrech (tzn. bez chronického jaterního onemocnění) jsou k LTx indikováni v případě neresekabilních nádorů bez makroangioinvasze, bez omezení velikosti nádoru či počtu ložisek a po vyloučení extrahepatálního postižení.



Graf 3. Celkové přežívání pacientů po transplantaci jater v IKEM za období 1994–2019.



Graf 4. Celkové přežívání pacientů s hepatocelulárním karcinomem po transplantaci jater v IKEM za období 1994–2019.

Závěr

Transplantace jater je zavedená léčebná metoda, která u HCC poskytuje nejlepší dlouhodobé výsledky, jež jsou v současné době prokázány již v mnoha pracích. Zároveň by transplantace měla být zahrnuta do rozhodování všech multidisciplinárních týmů, které léčí HCC, a transplantační chirurg by měl být těchto týmů součástí. Vždy, když je vy-

loučena makroangioinvasze a extrahepatální šíření a pacient je vzhledem k celkovému stavu schopen transplantaci podstoupit, by mělo léčebné úsilí k transplantaci směřovat. V případě, že pacient primárně indikační kritéria překračuje, by měl být pomocí lokoregionální, event. systémové léčby učiněn pokus o downstaging nebo stabilizaci onemocnění a následně znovu zvážena

LTx. V případě, že bude jako primární léčebná metoda zvolena resekce jater nebo ablace, by měl být pacient pečlivě dispenzárně sledován s vědomím, že rekurence HCC je potenciálně radikálně řešitelná LTx.

Přestože se indikační kritéria k LTx v současné době spíše rozšiřují, bude nadále nutné jejich zpřesňování a identifikování pacientů s horší prognózou po LTx. Zejména se jedná o nalezení zástupných markerů hodnotících biologickou povahu nádoru, která prognózu podmiňuje (např. hodnocení genetických markerů, jako jsou cirkulující nádorové buňky, volná DNA, RNA či miRNA nebo některých radiologických metod).

Pravidelné sledování by mělo platit i pro pacienty po LTx k umožnění radikální léčby, event. rekurence.

Dalším úkolem do budoucna bude i nalezení správné úlohy systémové terapie (nové léky, precizní léčba) a jejího možného uplatnění jako léčby neoadjuvantní či adjuvantní po LTx a jako léčby rekurence HCC po transplantaci.

Literatura

1. Adam R, Karam V, Cailliez V et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int* 2018; 31(12): 1293–1317. doi: 10.1111/tri.13358.
2. Eguchi S, Kanematsu T, Arai S et al. Recurrence – free survival more than 10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2011; 98(4): 552–557. doi: 10.1002/bjs.7393.
3. Giuliani F, Ardito F, Pinna AD et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma \leq 3cm: results of an Italian multicenter study on 588 patients. *J Am Coll Surg* 2012; 215(2): 244–254. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.04.013.
4. Pinna AD, Yang T, Mazzaferro V et al. Liver transplantation and hepatic resection can achieve cure for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2018; 268(5): 868–875. doi: 10.1097/SLA.0000000000002889.
5. Mazzaferro V, Regalia E, Docì R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334(11): 693–699. doi: 10.1056/NEJM199603143341104.
6. Yao FY, Ferrell L, Bass NM et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33(6): 1394–1403. doi: 10.1053/jhep.2001.24563.
7. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10(1): 35–43. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70284-5.
8. Fan J, Yang GS, Fu ZR et al. Liver transplantation outcomes in 1078 hepatocellular carcinoma patients: a multicenter experience in Shanghai. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135(10): 1403–1412. doi: 10.1007/s00432-009-0584-6.
9. Lee SG, Hwang S, Moon DB et al. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocel-

- lular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl* 2008; 14(7): 935–945. doi: 10.1002/lt.21445.
10. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology* 2015; 62(1): 158–165. doi: 10.1002/hep.27787.
11. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012; 143(4): 986–994. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.052.
12. Zheng SS, Xu X, Wu J et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences. *Transplantation* 2008; 85(12): 1726–1732. doi: 10.1097/TP.0b013e31816b67e4.
13. Kaido T, Ogawa K, Mori A et al. Usefulness of Kyoto criteria as expanded selection criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2013; 154(5): 1053–1060. doi: 10.1016/j.surg.2013.04.056.
14. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology* 2016; 64(6): 2077–2088. doi: 10.1002/hep.28643.
15. Citores M, Lucena J, Fuente S et al. Serum biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *World J Hepatol* 2019; 11(1): 50–64. doi: 10.4254/wjh.v11.i1.50.
16. Abreu P, Gorgen A, Oldani G. Recent advances in liver transplantation for cancer: The future of transplant oncology. *JHEP Reports* 2019; 1(5): 377–391. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.07.004.
17. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Badran H et al. Impact of tumour differentiation to select patients before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2011; 31(6): 792–801. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02425.x.
18. Cillo U, Vitale A, Bassanello M et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004; 239(2): 150–159. doi: 10.1097/01.sla.0000109146.72827.76.
19. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008; 8(12): 254–257. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02409.x.
20. Yao FY, Kerlan Jr RK, Hirose R et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008; 48(3): 819–827. doi: 10.1002/hep.22412.
21. Vibert E, Schwartz M, Olthoff K. Advances in resection and transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020; 72(2): 262–276. doi: 10.1016/j.jhep.2019.11.017.
22. Lee SM, Kim HS, Lee S. Emerging role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for guiding management of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2019; 25(11): 1289–1306. doi: 10.3748/wjg.v25.i11.1289.
23. <http://www.hcc-olt-metroticket.org>
24. Halazun KJ, Najjar M, Abdelmessih RM et al. Recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2017; 265 (3): 557–564. doi: 10.1097/SLA.0000000000001966.
25. Mehta N, Heimbach J, Harnois D et al. Validation of a risk estimation of tumor recurrence after transplant (RE-TREAT) score for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant. *AMA Oncol* 2017; 3(4): 493–500. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5116.
26. Firl D, Sasaki K, Agopian V et al. Charting the path forward for risk prediction in liver transplant for hepatocellular carcinoma: International validation of HALTHCC among 4,089 Patients. *Hepatology* 2020; 71(2): 569–582. doi: 10.1002/hep.30838.
27. Muaddi H, Al-Adra D, Beecroft R et al. Liver transplantation is equally effective as a salvage therapy for patients with hepatocellular carcinoma recurrence following radiofrequency ablation or liver resection with curative intent. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(4): 991–999. doi: 10.1245/s10434-017-6329-x.
28. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg* 2009; 250(5): 738–746. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181bd582b.
29. Wang HL, Mo DC, Zhong J-H et al. Systematic review of treatment strategy for recurrent hepatocellular carcinoma: Salvage liver transplantation or curative locoregional therapy. *Medicine* 2019; 98(8): e14498. doi: 10.1097/MD.00000000000014498.
30. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoor S et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(7): 947–956. doi: 10.1016/S1473-2045(20)30224-2.
31. Mehta N, Bhangui P, Yao F et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation* 2020; 104(6): 1136–1142. doi: 10.1097/TP.0000000000003174.
32. Eilard M, Andersson M, Naredi P et al. A prospective clinical trial on sorafenib treatment of hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 568. doi: 10.1186/s12885-019-5760-8.
33. Kardashian A, Agopian V. Reply to: Role of sorafenib in liver transplantation outcomes of patients with hepatocellular carcinoma presenting beyond Milan criteria? *Hepatology* 2020; [in press]. doi: 10.1002/hep.31283.
34. Schwacha-Eipper B, Minciuna I, Banz V et al. Immunotherapy as a downstaging therapy for liver transplantation. *Hepatology* 2020; [in press]. doi: 10.1002/hep.31234.
35. Lee D, Sapisochin G, Mehta N et al. Surveillance for HCC after Liver Transplantation: Increased monitoring may yield aggressive treatment options and improved postrecurrence survival. *Transplantation* 2020; 104(10): 2105–2112. doi: 10.1097/TP.0000000000003117.
36. Sapisochin G. et al. Benefit of treating hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation and analysis of prognostic factors for survival in a large Euro-American series. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(7): 2286–2294. doi: 10.1245/s10434-014-4273-6.
37. Ekpanyapong S, Philips N, Loza B et al. Predictors, presentation, and treatment outcomes of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A large single center experience. *J Clin Exp Hepatol* 2020; 10(4): 304–315. doi: 10.1016/j.jceh.2019.11.003.
38. Yang Z, Wang S, Tian XY et al. Impact of treatment modalities on patients with recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: preliminary experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*; 19(4): 365–370. doi: 10.1016/j.hpb.2020.06.002.
39. Invenizzi F, Iavarone M, Donato MF et al. Pulmonary resection for metastasis of hepatocellular carcinoma recurring after liver transplant: An Italian multicenter experience. *Front Oncol* 2020; 10: 38. doi: 10.3389/fonc.2020.00381.
40. deAngelis N, Landi F, Carra MC et al. Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2015; 21(39): 11185–11198. doi: 10.3748/wjg.v21.i39.11185.
41. Hu B, Yang XB, Sang XT. Liver graft rejection following immune checkpoint inhibitors treatment: a review. *Medical Oncology* 2019; 36(11): 94. doi: 10.1007/s12032-019-1316-7.
42. Berenguer M, Burra P, Ghobrial M et al. Posttransplant management of recipients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation* 2020; 104(6): 1143–1149. doi: 10.1097/TP.0000000000003196.
43. Mergental H, Adam R, Ericzon BG et al. Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in normal livers. *J Hepatol* 2012; 57(2): 297–305. doi: 10.1016/j.jhep.2012.03.022.

Současné možnosti léčby hepatocelulárního karcinomu

Current treatment options for hepatocellular carcinoma

Kubala E.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Souhrn

Hepatocelulární karcinom (HCC) zůstává závažným celosvětovým onemocněním. Jeho výskyt vzrůstá. Pro jednotlivá stadia byly vytvořeny standardní postupy. Složitost tohoto onemocnění ukazuje, že i výběr pacientů u stadia 0/A pro různé typy chirurgické léčby je velmi komplikovaný. Metodou léčby stadia B je především lokoregionální léčba, reprezentovaná transarteriální chemoembolizací (TACE) nebo transarteriální radioembolizací (TARE), radiofrekvenční ablace a další. Tyto metody přecházejí do nižších a vyšších stadií jako doplňková léčba. Lenvatinib může nahradit TACE se stejnou účinností v případech, kde nelze použít lokoregionální léčbu. U stadia C byl až do roku 2016 jedinou možností systémové léčby sorafenib. Lenvatinib se stal druhou látkou používanou v 1. linii léčby, když prokázal noninferioritu vůči sorafenibu u celkového přežití (overall survival – OS). Retrospektivní analýzy odhalily, že pacienti, kteří měli odpověď na léčbu s lenvatinibem nebo sorafenibem, měli medián přežití > 22 měsíců. Stejných výsledků dosáhla sekvenční léčba sorafenibu a regorafenibu ve studii RESOURCE se střední dobou přežití > 24 měsíců. Ramucirumab byl efektivní pouze u pacientů s vysokou hladinou alfa-fetoproteinu (AFP). Studie prokázala důležitost výběru pacientů podle prognostických faktorů (extrahepatického šíření a vaskulární invaze). U kabozantinibu byl ve 2. linii léčby prokázán stejný přínos jako u regorafenibu. Ve 2. linii se uplatnila imunoterapie reprezentovaná anti-PD-1 protilátkami nivolumabem a pembrolizumabem. Sekvenční podání po sorafenibu vedlo k prodloužení mediánu OS kolem 22 měsíců. V současné době máme k dispozici v 1. linii léčby sorafenib a lenvatinib, ve 2. linii regorafenib, kabozantinib, ramucirumab (AFP \geq 400 μ g/l), pembrolizumab a nivolumab. Možnosti monoterapie se vyčerpaly. Objevení synergického účinku inhibitorů angiogeneze, které přeměňují studený nádor v horký a usnadňují účinnost protilátek anti-PD-1/anti-PD-L1, vedlo k vysoce efektivní kombinované léčbě. Ve studii IMbrave150 byla úspěšně použita kombinace atezolizumabu a bevacizumabu ve srovnání se sorafenibem v 1. linii léčby. V současné době probíhají další studie, které využívají v kombinaci další tyrozinkinázové inhibitory – regorafenib, lenvatinib a kabozantinib s nivolumabem, ipilimumabem a pembrolizumabem. Tento rozvoj léčby evokoval u všech stadií s novou naléhavostí požadavek najít vhodný způsob vyhledávání časných stadií onemocnění HCC a vytvořit efektivnější systém výběru pacientů pro nevhodnější léčebný postup.

Klíčová slova

hepatocelulární karcinom – stadia onemocnění – radikální léčba – lokální léčba – prediktory biologické léčby a imunoterapie – systémová léčba

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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 recommendation for biomedical papers.



MUDr. Eugen Kubala

Onkologická klinika

1. LF UK a Thomayerovy nemocnice

Vídeňská 800

140 59 Praha 4 – Krč

e-mail: eugen.kubala@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 7. 2020

doi: 10.14735/amko20203520

Summary

Hepatocellular carcinoma remains a serious global disease. Its incidence is increasing. Standard procedures have been developed for each stage. The complexity of this disease shows that the selection of patients in stage 0/A for different types of surgical treatment is very complicated. Treatment methods of stage B, especially locoregional treatment represented by TACE (transarterial chemoembolization or radioembolization of TARE), radiofrequency ablation and others, move freely to lower and higher stages as adjunctive therapy. Lenvatinib can replace TACE with equal efficacy in cases where locoregional treatment cannot be used. Until 2016, the only systemic treatment option for stage C was sorafenib. Lenvatinib became a second-line drug to show non-inferiority to sorafenib in OS. Retrospective analyzes revealed that patients who responded to the treatment with lenvatinib or sorafenib had a median survival of over 22 months. Sequential treatment with sorafenib and regorafenib in the RESORCE study with a median survival of more than 24 months was similar. Ramucirumab was effective only in patients with high AFP levels. The study demonstrated the importance of selecting patients according to prognostic factors (extrahepatic spread and vascular invasion). Second-line cabozantinib has shown the same benefit as regorafenib. In the second line, immunotherapy represented by anti PD-1 antibodies nivolumab and pembrolizumab was used. Sequential administration after sorafenib prolonged the median overall survival of about 22 months. We currently have sorafenib and lenvatinib in the first line, regorafenib, cabozantinib, ramucirumab (AFP $\geq 400 \mu\text{g/L}$), pembrolizumab and nivolumab in the second line. The possibilities of monotherapy have been exhausted. The discovery of a synergistic effect of angiogenesis inhibitors, which convert a cold tumor into a hot one and facilitate the efficacy of anti-PD-1 / anti-PDL-1 antibodies, has led to a highly effective combination therapy. In study IMbrave150, the combination of atezolizumab and bevacizumab was successfully used compared to sorafenib in the first-line treatment. Additional studies are currently underway using other tyrosin kinase inhibitors – regorafenib, lenvatinib and cabozantinib – in combination with nivolumab, ipilimumab and pembrolizumab. This development of treatment at all stages evoked with renewed urgency the need to find a suitable way to search for the early stages of HCC and to create a more effective system for selecting patients for the most appropriate treatment.

Key words

hepatocellular carcinoma – disease stages – radical treatment – local treatment – predictors of biological treatment and immunotherapy – systemic treatment

Úvod

Současná onkologická veřejnost pozoruje poměrně rychlý nárůst incidence hepatocelulárního karcinomu (HCC) v celosvětové populaci. Představuje třetí nejčastější příčinu úmrtí na nádorová onemocnění. Incidence se v Evropě a USA pohybuje kolem 3 případů na 100 000 obyvatel proti ostatnímu světu, kde u oblastí s vysokou incidencí hepatitidy B a C dosahuje 15 případů na 100 000 obyvatel [1]. Incidence je často závislá na geografickém i etnickém výskytu, často velmi rozdílně, i na jednotlivých zemích. HCC je u mužů pátým nejčastěji diagnostikovaným onkologickým onemocněním na světě a druhou hlavní příčinou úmrtí na rakovinu, zatímco u žen to je sedmé nejčastěji diagnostikované nádorové onemocnění a šestá příčina úmrtí na rakovinu [2]. Incidence karcinomu jater (C22) byla v ČR v roce 2017 9,14/100 000 obyvatel, mortalita byla 7,72/100 000 obyvatel. Muži onemocní 2× častěji než ženy. Výskyt HCC má v posledních letech mírně vzestupnou tendenci. Až 60–70 % případů vzniká v terénu cirhózy, nejčastěji v případech etylické, nebo při chronické hepatitidě typu B a C. Asi 30–50 % případů vzniká při hepatitidě B i bez přítomné cirhózy. Méně častý je rozvoj HCC u pacientů s metabolickými onemocně-

nými jako hemochromatóza, porfyria cutanea tarda, Wilsonova nemoc či deficit alfa-1 antitrypsinu. Z faktorů životního prostředí je vyšší riziko vzniku HCC v souvislosti s expozicí aflatoxinům. Přibližně 40 % všech pacientů přichází s pokročilým onemocněním navzdory pokrokům v léčbě virových hepatitid a snaze potlačit negativní vliv zhoršeného životního prostředí i negativních stravovacích návyků. V západních zemích se podílí na zvyšujícím se počtu onemocnění HCC vzestup výskytu obezity v populaci, která je spojena s výskytem diabetes mellitus typu II, u níž je riziko vzniku HCC 3× vyšší [3]. Za nejvyšší metu současného zkoumání léčby tumoru je považováno odhalení jeho molekulární podstaty a její mechanismy a na základě toho určení správného postupu léčby. Podařilo se úspěšně stanovit primární etiologické faktory HCC hepatitidy B a C (HCV a HBV), alkoholickou cirhózu a nealkoholickou steatohepatitidu (NASH), u kterých je vždy základním procesem vedoucím ke vzniku HCC závažný proces v játrech. Ten vyvolá přestavbové změny v jaterním parenchymu vedoucí k cirhóze, v jejímž terénu dochází ke vzniku HCC [4]. Prognóza pro pacienty s HCC zůstává velmi špatná. Je způsobena vysokým stadiem onemocnění v době diagnózy (80 % pacientů)

a vážným poškozením funkce jater chronickým onemocněním, v němž HCC vzniká. To vylučuje možnost zahájit kurativní léčbu HCC (resekce tumoru nebo transplantace jater). Zatím také neznáme univerzální stratifikační prognostický systém, který by pomohl v rozhodování o léčebném postupu pro jednotlivého pacienta. Dosud používáme pro rozhodování Barcelonská a Milánská kritéria (schéma 1).

Léčba časného stadia hepatocelulárního karcinomu u stadia 0/A

Tato skupina nemocných se stadiem 0/A je léčena radikálně s cílem vyléčení pacienta s pravděpodobností 5letého vyléčení 50–90 %. Chirurgické odstranění tumoru nebo transplantace jater mohou být nahrazeny lokální destrukcí tumoru radiofrekvenční ablací (RFA) nebo perkutánní etanolovou injekcí (PEI). Není prokázáno žádnou randomizovanou studii, která z nich je nejvíce účinná. Resekce je doporučena u pacienta bez těžkých přestavbových změn jater, aby po R0 resekcii nedošlo k selhání jater způsobenému nedostatkem funkční zbytkové tkáně jater. V případech již přítomné cirhózy jater je důležité, aby byl pacient v dobré kondici s PS (performance status) 0 a neměl klinické známky portální

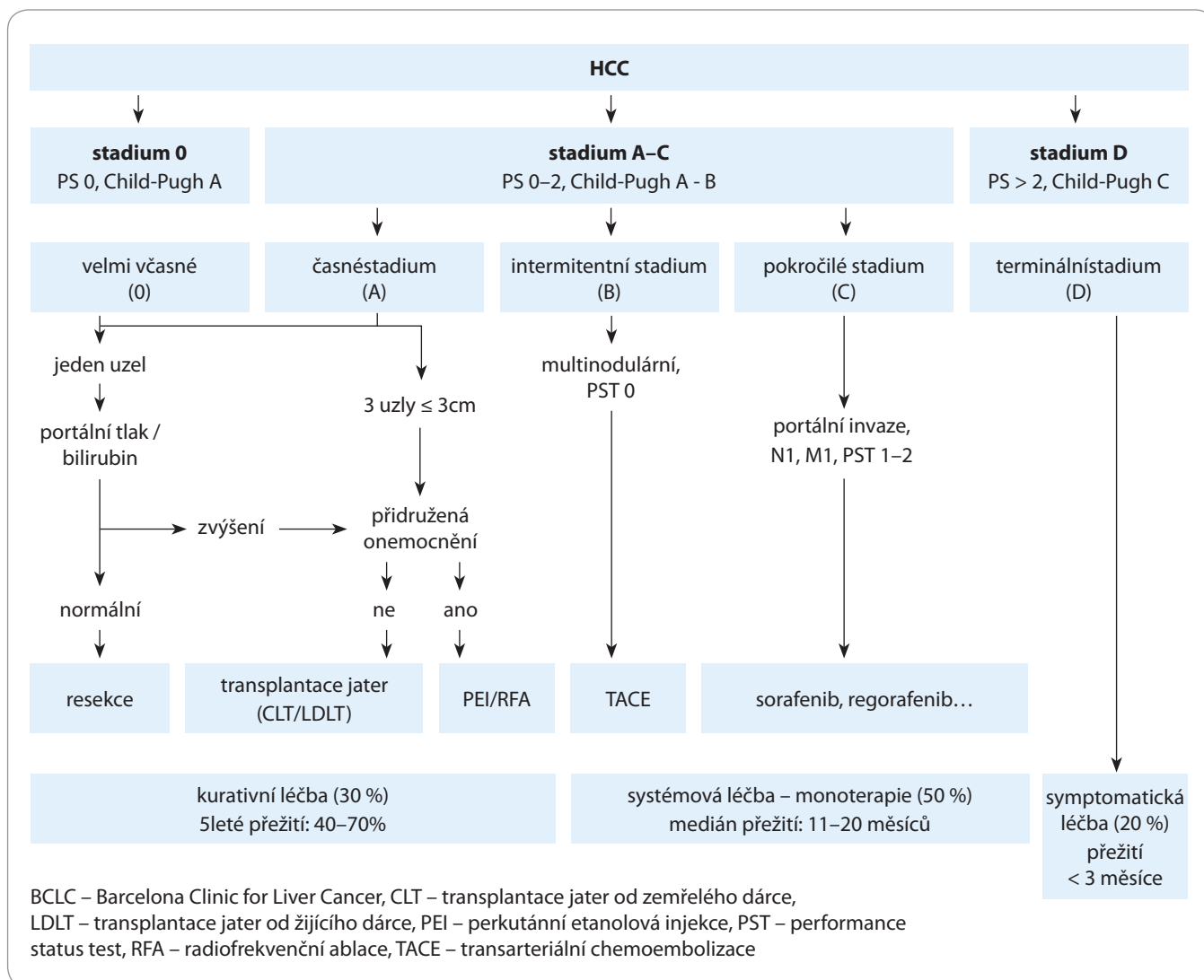


Schéma 1. Skórovací systém BCLC navržený Barcelonskou skupinou. Převzato z [44] a [45].

hypertenze [5,6]. Pokud chceme dosáhnout resekce více než jedné léze, je zde riziko vyšší pooperační mortality než předpokládaných 5 %. Důležité je patologické vyšetření mikrovaskulární invaze, která je prediktorem recidivy onemocnění a celkového přežití (OS). Lokálně destruktivní metody RFA a PEI mohou být alternativou k chirurgické léčbě. U tumorů < 2 cm mohou v 90 % dosáhnout kompletní destrukce [7]. RFA je považována za mnohem efektivnější v destrukci tumoru než PEI. Ložiska > 5 cm nejsou vhodné k léčbě těmito metodami. Recidivy onemocnění u ablativních technik se pohybují od 4 do 60 % a závisí na velikosti tumoru a technickém přístupu k tumoru (perkutánní nebo laparoskopický přístup). Neoad-

juvantní nebo adjuvantní léčba u pacientů léčených radikální chirurgickou léčbou nebo ablací zatím nemá dostatečně validní výsledky. Nejisté výsledky analýzy Cochrane group, která analyzovala 843 pacientů léčených imunoterapií, retinoly atd. [8], potvrdily výsledky studie STORM, ve které nebyl prokázán benefit z adjuvantní léčby [9]. Transplantace jater je možnou léčbou u pacientů s jednou lézí do 5 cm nebo se třemi lézemi do 3 cm, které nejsou vhodné k resekci. Podle Milánských kritérií mají vybraní pacienti garantované 5leté přežití 65-78 %. Analýza 90 studií s počtem zahrzených pacientů 17 780 v průběhu 15 let prokázala, že Milánská kritéria jsou nezávislý prognostický faktor pro výsledek OS u transplantace jater [10].

Lokoregionální léčba hepatocelulárního karcinomu u stadia B

Pacienti s intermediálním stadiem HCC st. B/C mají podle Barcelonských kritérií (např. asymptomatický multinodulární neinvazivní tumor) střední dobu přežití 16 měsíců [11]. Potenciálně kurativní léčba jako chirurgické odstranění je u intermediálního a pokročilého HCC nemožná. Zůstávají tak možnosti lokoregionální léčby, která směřuje k navození nekrózy v samotném tumoru fyzikálními nebo jinými prostředky. Také biologická terapie je jednou z léčebných možností. Lokoregionální léčba vychází z poznatku, že ačkoli je většina hepatocytů zásobena převážně z portálního řečiště, u HCC je zásobena z jaterních arterií, což umožňuje

jejich blokádu, která může navodit nekrózu. Přidáním chemoterapie nebo radioterapie se výrazně zvýší efektivita této léčby, která využívá technologii angiografie [12]. Transarteriální chemoembolizace (TACE) kombinuje embolizaci větve hepatální arterie vyživující HCC s podáním chemoterapeutické látky. Samotné poškození arteriálního zásobení tumoru vede k nekróze nádorových buněk. Angiografickým katétreem jsou do tumoru přivedeny cytostatické látky (nejčastěji doxorubicin, cisplatina) rozpuštěné v lipiodolu, který zajistí perzistenci látek v tumoru a potom následuje samotná embolizace nejčastěji mikrosférami. Pacienti s neresekovatelným HCC mají prospěch z TACE. Jde o pacienty s pokročilým nebo multifokálním asymptomatickým tumorem bez metastatického šíření, kteří mají zachované jaterní funkce. TACE může redukovat riziko progresu tumoru a jeho dalšího cévního šíření v játrech i mimo ně. Metaanalýza šesti studií prokázala zvýšené přežití u pacientů s chemoembolizací proti konzervativnímu léčebnému postupu [13]. Dvouleté přežití u pacientů s chemoembolizací vs. konzervativní léčebný postup bylo dosaženo u 31 vs. 11 % a 63 vs. 27 % ve dvou studiích [13,14]. Tímto postupem se prodloužilo průměrné přežití z 16 na 20 měsíců. Ukazuje se, že konvenční TACE může být nahrazena v některých případech selektivní TACE (segmentární nebo subsegmentární) [15]. Vedlejší účinky TACE jsou často spojeny s vedlejšími účinky chemoterapie a také s postembolizačním syndromem spojeným s horečkou, bolestí břicha, vzácně se může objevit ileus. Tyto příznaky odezní během 2 dní u více než poloviny pacientů. TACE se může kombinovat se sorafenibem a výsledky studie fáze III SPACE [16] ukazují, že by tato léčba mohla oddálit časnou progresi onemocnění po TACE, ke které bohužel dochází. Ve studii REFLECT [17] u pacientů japonské podskupiny, kteří měli intermediární stadium B podle Barcelonských kritérií, byl počet celkových odpovědí u lenvatinibu 61,3 %. Tyto výsledky jsou velmi překvapivé, protože podle celosvětového standardu dosahuje medián celkového počtu léčebných odpovědí (overall response rate – ORR) u standardně používané léčby u stadia

B TACE 42 %. To potvrdila studie BRISK-TA a další dvě studie [18–20]. V japonské studii OPTIMIS [21] dosáhl počet odpovědí u stadia B po prvním sezení TACE 52 %. U lenvatinibu ve studii REFLECT bylo v této skupině u japonské populace dosaženo 61,3 % odpovědí. Odpověď na lokoregionální léčbu (TACE) a ablací nádoru je v korelaci s OS. V metaanalýze ze sedmi studií [22] se ukázalo, že poměr rizika (hazard ratio – HR) pro OS byl 0,39 (95% CI 0,26–0,61; $p < 0,0001$) při porovnání respondentů na tuto léčbu proti nonrespondentům mezi 1 335 pacienty, kteří byli léčeni TACE ($n = 1\,236$), kryoablací ($n = 64$) a transarteriální embolizací ($n = 57$). Tento vynikající výsledek HR naznačil korelaci mezi odpovědí na lokoregionální terapii a zlepšení OS. U pacientů léčených lenvatinibem byl zaznamenán rychlý nástup odpovědi na léčbu. Během 8 týdnů po zahájení léčby dosáhlo časně celkové objektivní odpovědi – kompletní odpověď (complete response – CR) a parciální odpověď (partial response – PR) 61,2 % pacientů [23]. U lenvatinibu bylo prokázáno, že u stadia B je stejně efektivní jako standardní lokoregionální léčba TACE a může ji nahradit v případě nevhodné anatomické lokalizace léze. Tyto výsledky dokazují prolínání léčby stadia B, kde lze uplatnit jak cílenou léčbu, tak lokoregionální léčbu TACE. Jako doplňující léčbu pro TACE lze použít RFA. Možnou alternativou je transarteriální radioembolizace (TARE) s podáváním radioizotopů, která zajistí vnitřní ozáření tumoru, tedy brachyterapii pomocí mikrosfér nesoucích radioizotop, který je přímo dopraven do tumoru vyživujícími arteriemi. Využívá se radioizotop yttrium 90. Metaanalýza studií porovnávající TACE a TARE [24] prokázala podobné výsledky OS, ale v počtu pacientů přežívajících 2 roky byly výsledky lepší u skupiny léčené TARE. Také se vyznačovala nízkým počtem nežádoucích účinků proti výsledkům TACE. Tato léčba je však ekonomicky velmi náročná a vyžaduje technické vybavení.

Systémová léčba hepatocelulárního karcinomu u stadia B a C

Hepatocelulární karcinom je tumor s vysokou chemorezistencí. Léčba je kompli-

kována poruchou jaterních funkcí, což se projeví i zhoršenou tolerancí celkové farmakoterapie. Pro proliferaci a biogenezi HCC bylo určeno několik významných patologických signálních cest jako *Ras/Raf/MEK/ERK* (MAPK), fosfoinozitol-3-kináza (*p13K/Akt/mTOR*), *Wnt/β-katenin*. Byl také prokázán vztah k angiogenním růstovým faktorům, jako jsou cévní endotelový růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF), destičkový růstový faktor (platelet-derived growth factor – PDGF) a částečně i epidermální růstový faktor (epidermal growth factor – EGF) [25]. Zásadní pro léčbu HCC je schopnost ovlivnit patologickou cestu VEGF a jeho receptorů. Léčba inhibitory této dráhy vede ve svém důsledku k hypoxii. Jejím výsledkem jsou další receptory *MET* a *AXL*, které se exprimují právě na podkladě hypoxie. *MET* je genovým protikladem pro receptor tyrozinkinázy *MET*, jejímž ligandem je růstový faktor hepatocytů (hepatocyte growth factor – HGF), jejichž vazba a aktivace hrají důležitou roli v různých aspektech chování nádorů vč. HCC a ovlivňují pozitivně růst nádoru, jeho přežití, neoangiogenezi, invazivitu a jeho další šíření [26,27]. Podobně zvýšená exprese receptorové tyrozinkinázy *AXL* u HCC může podporovat invazivní chování nádoru [28]. Zvýšení exprese *AXL* je spojeno s rezistencí na léčbu inhibitory VEGF, receptoru pro VEGF (VEGFR) a receptoru pro PDGF [29], které ovlivňují neoangiogenezi a lymfangiogenezi u nádorů [30]. Vysoká hladina VEGF je příznakem nepříznivého vývoje nádorového onemocnění a zhoršení OS u pacientů s HCC [31]. Právě multikinázový inhibitor sorafenib prokázal svoji efektivitu v ovlivnění proliferace HCC a statisticky významně prodloužil OS u pacientů s inoperabilním a diseminovaným HCC [32] a byl doporučen jako standardní léčba pokročilého a diseminovaného karcinomu. Ve studii fáze III SHARP bylo OS 10,7 měsíce [32]. Dlouhá léta byl jediným lékem v 1. linii, který přinesl benefit pacientům s pokročilým HCC stadia B a C podle Barcelonských kritérií. Nahradit se jej pokusil lenvatinib, u kterého byla ve studii REFLECT [33] ve srovnání se sorafenibem prokázána noninferiorita, vyšší míra objektivní odpovědi a dvojnásobné přežití

bez progresu (progression-free survival – PFS). Retrospektivní analýzy odhalily, že pacienti, kteří měli odpověď na léčbu lenvatinibem nebo sorafenibem, měli medián přežití > 22 měsíců. Sekvenční podání sorafenibu a regorafenibu ve studii RESOURCE [34] prokázalo, že střední doba přežití u vybraných pacientů s regorafenibem dosahovala > 24 měsíců. Ramucirumab byl efektivní pouze u pacientů s vysokou hladinou AFP ve studii REACH II [35]. Tato studie také prokázala význam biomarkeru při výběru pacientů pro léčbu. Díky této studii se prokázalo, jak je důležité vybrat pacienty podle prognostických faktorů a rozdělit je podle extrahepatického šíření a vaskulární invaze. Po regorafenibu následovalo v roce 2019 schválení kabozantinibu se stejným přínosem jako předchozí molekuly ve studii CELESTIAL [36]. Ve 2. linii se také uplatnila imunoterapie reprezentovaná anti-PD-1 protilátkami nivolumabem a pembrolizumabem. Přínos byl obdobný jako u předchozích látek. Sekvenční podání sorafenibu a těchto látek vedlo k prodloužení mediánu OS kolem 22 měsíců. Účinnost nivolumabu byla prokázána ve studii fáze I/II CheckMate 040 [37]. U skupiny pacientů předléčených sorafenibem dosáhl medián OS 15,6 měsíce. U skupiny sorafenib naivních pacientů byl medián OS 28,6 měsíce. Podobné výsledky byly dosaženy u druhé anti-PD-1 protilátky pembrolizumabu ve studii KeyNote 224 [38], kde medián OS dosáhl 13,2 měsíce. Možnosti monoterapie se vyčerpaly. Z období monoterapie jsme plyně přešli do kombinací léčby, ve které vedou kombinace imunoterapie a biologické léčby. Využívá se především synergického účinku inhibitorů angiogeneze, které přeměňují studený nádor v horký a usnadňují účinnost imunoterapie. Ve studii IMbrave150 [39] byla použita kombinace atezolizumabu a bevacizumabu. Byla porovnána se standardní léčbou v 1. linii se sorafenibem. Výsledky prokázaly výrazné zlepšení mediánu OS, který za 24 měsíců sledování nebyl zatím dosažen, a medián OS u sorafenibu dosáhl 13,2 měsíce (HR 0,58; 95% CI 0,42–0,79; $p = 0,0006$) a medián PFS dosáhl u kombinované léčby 6,8 vs. 4,3 měsíce (HR 0,59; 95% CI 0,47–

0,76; $p < 0,0001$). Kvalita života byla prokazatelně lepší u kombinací léčby než u monoterapie se sorafenibem. Tyto pozitivní zkušenosti v paliativní léčbě vedly k zařazení této kombinace do adjuvantní léčby. Kombinovaná léčba kabozantinibem a nivolumabem + ipilimumabem ukázala další možnost léčby. V jedné z kohort studií CheckMate 040 [40] byla hodnocena účinnost dubletu kabozantinib + nivolumab a tripletu, kde byl přidán ipilimumab. Kombinace nivolumab ± ipilimumab a kabozantinib prokázala výraznou účinnost v léčbě pokročilého HCC. Triplet kombinace měla numericky lepší výsledky v hodnocení ORR, míry kontroly onemocnění, PFS a OS než dublet, ale rozdíly PFS a OS nebyly statisticky významné. Bezpečnost léčby tripletu byla numericky horší u tripletu (přítomnost ipilimumabu) než u dubletu. Velmi perspektivní a nadějně výsledky vyžadují potvrzení v dlouhodobém sledování obou kohort pacientů a také je třeba určit podskupiny pacientů, kteří budou prosperovat z tripletu nebo dubletu. Zajímavé jsou první výsledky kombinované léčby regorafenibu a pembrolizumabu ve studii fáze I [41]. Ukazuje se, že anti-VEGFR multikinázové inhibitory jsou vhodnými kandidáty ke kombinaci s inhibitory kontrolních imunitních bodů anti-PD-1 a anti-PD-L1 protilátkami. Také lenvatinib byl použit v této kombinaci, a jak ukazují výsledky studie 1b [42], výsledek je velmi uspokojivý. Bylo dosaženo parciální odpovědi u 46 % pacientů a stabilizace onemocnění u 46 % pacientů. Na základě těchto výsledků probíhá studie fáze III LEAP-002 [43]. Jak ukazují výsledky uvedených studií, je kombinace anti-VEGF/VEGFR protilátek vhodným partnerem pro imunoterapii a je nejslibnějším léčebným přístupem s použitím různých inhibitorů imunitního bodu a antiangiogenních látek.

Závěr

Hepatoceleulární karcinom je léčitelný a vyléčitelný v raných stádiích. Chirurgická léčba v podobě resekce nebo transplantace představuje vysoce účinnou léčbu. Problém ale spočívá v tom, že většina pacientů přichází v pozdních stádiích nevhodných pro tuto léčbu. Ve většině případů léčíme dvě onemocnění,

HCC a chronický zánětlivý proces, které jsou vyvolány různými příčinami, což omezuje naše radikální léčebné možnosti. Lokoregionální léčba hraje významnou roli u intermediárního stadia HCC, ale také doplňuje léčbu u nižších a vyšších stadií.

Rozvoj systémové léčby HCC připomíná stejný scénář jako u melanomu. Během několika let se objevila plejáda účinných léků biologické léčby a imunoterapie. Monoterapie, které ovládla léčbu v posledních 2 letech, je nahrazována kombinací léčbou, která využívá především synergického účinku inhibitorů angiogeneze, jež přeměňují studený nádor v horký a usnadňují účinnost imunoterapie. Tento rozvoj léčby evokoval u všech stadií s novou naléhavostí požadavek najít vhodný způsob, jak vyhledat pacienty s časným stadiem onemocnění HCC. Musíme najít vhodné prediktory pro výběr správné léčby pro jednotlivého pacienta.

Literatura

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74–108. doi: 10.3322/canjclin.55.2.74.
2. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69–90. doi: 10.3322/caac.20107.
3. El-Serag HB, Richardson PA, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(8): 2462–2467. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04054.x.
4. Johnson PJ. How do mechanisms of hepatocarcinogenesis (HBV, HCV, and NASH) affect our understanding and approach to HCC? *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013; doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.e132.
5. Lang H, Sotiropoulos GC, Dömland M et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg* 2005; 92(2): 198–202. doi: 10.1002/bjs.4763.
6. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000; 191(1): 38–46. doi: 10.1016/s1072-7515(00)00261-1.
7. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47(1): 82–89. doi: 10.1002/hep.21933.
8. Samuel M, Chow PK, Chan Shih-Yen E et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD001199. doi: 10.1002/14651858.CD001199.pub2.
9. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(13): 1344–1354. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00198-9.
10. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C et al. Milan criteria in liver Transplantation for HCC: an evidence-based analysis on 15 years of experience. *Liver Transplant* 2011; 17 (Suppl 2): S44–S57. doi: 10.1002/lt.22365.

11. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Barcelona approach diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver transplantation* 2004; 10 (2 Suppl 1): S115–S120. doi: 10.1002/lt.20034.
12. Sandhu DS, Tharayil VS, Lai J-P et al. Treatment options for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2(1): 81–92. doi: 10.1586/17474124.2.1.81.
13. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42(5): 1208–1236.
14. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Barcelona approach diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant* 2004; 10 (2 Suppl 1): 115–120. doi: 10.1002/lt.20034.
15. Ji SK, Cho YK, Ahn YS et al. Multivariate analysis of the predictors of survival for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. Focusing on superselective chemoembolization. *Korean J Radiol* 2008; 9(6): 534–540. doi: 10.3348/kjr.2008.9.6.534.
16. Lencioni R, Llovet JM, Han G et al. Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting bead (DEBOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): Phase II randomized, double-blind SPACE trial. *J Hepatol* 2016; 64(5): 1090–1098. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.012.
17. Kudo M. Extremely high objective response rate of lenvatinib: its clinical relevance and changing the treatment paradigm in hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2018; 7(3): 215–224. doi: 10.1159/000492533.
18. Kudo M, Han G, Finn RS et al. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *Hepatology* 2014; 60(5): 1697–1707. doi: 10.1002/hep.27290.
19. Lencioni R, Llovet JM, Han G et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: the SPACE trial. *J Hepatol* 2016; 64(5): 1090–1098. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.012.
20. Meyer T, Fox R, Ma YT et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2(8): 565–575. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30156-5.
21. Yamashita T, Kudo M, Ikeda K et al. Analysis of Japanese subpopulation from REFLECT trial. The 18th annual meeting of Japan Association of Molecular Targeted Therapy for HCC; 2018 July 14, Tokyo.
22. Vincenzi B, Di Maio M, Silletta M et al. Prognostic relevance of objective response according to EASL criteria and mRECIST criteria in hepatocellular carcinoma patients treated with loco-regional therapies: A literature-based meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(7): e0133488. doi: 10.1371/journal.pone.0133488.
23. Sho T, Suda G, Ogawa K et al. Early response and safety of lenvatinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma in a real-world setting. *JGH Open* 2020; 4(1): 54–60. doi: 10.1002/jgh3.12209.
24. Yang Yi, Si T. Yttrium-90 transarterial radioembolization versus conventional transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis *Cancer Biol Med* 2018; 15(3): 299–310. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0177.
25. Villanueva A, Newel P, Chiang DY et al. Genomic and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2007; 27(1): 55–76. doi: 10.1055/s-2006-960171.
26. Gherardi E, Birchmeier W, Birchmeier C et al. Targeting MET in cancer: rationale and progress. *Nat Rev Cancer* 2012; 12(2): 89–103. doi: 10.1038/nrc3205.
27. Goyal L, Muzumdar MD, Zhu AX. Targeting the HGF/c-MET pathway in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19(9): 2310–2318. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2791.
28. Lee HJ, Jeng YM, Chen YL et al. Gas6/Axl pathway promotes tumor invasion through the transcriptional activation of Slug in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2014; 35(4): 769–775. doi: 10.1093/carcin/bgt372.
29. Zhou L, Liu XD, Sun M et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene* 2016; 35(21): 2687–2697. doi: 10.1038/ncr.2015.343.
30. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011; 473(7347): 298–307. doi: 10.1038/nature10144.
31. Schoenleber SJ, Kurtz DM, Talwalkar JA et al. Prognostic role of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100(9): 1385–1392. doi: 10.1038/sj.bjc.6605017.
32. Llovet JM, Ricci S, Mezzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359(4): 378–390. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
33. Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391(10126): 1163–1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
34. Bruix J, Qin S, Merle P et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389(10064): 56–66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
35. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(2): 282–296. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9.
36. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379(1): 54–63. doi: 10.1056/NEJMoa1717002.
37. El-Khoueiry AB, Melero I, Cheung Yau T et al. Impact of antitumor activity on survival outcomes, and nonconventional benefit, with nivolumab (NIVO) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Subanalyses of CheckMate-040. [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.475.
38. Kudo M, Finn RS, Edeline J et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-224: A phase II study of pembrolizumab (pembro) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.518.
39. Galle PR, Finn RS, Qin S et al. Patient-reported outcomes (PROs) from the Phase III IMbrave150 trial of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (sor) as first-line treatment (tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.476.
40. Yau T, Zagonel V, Santoro A. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + cabozantinib (CABO) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from CheckMate 040. [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.478.
41. El-Khoueiry AB, Kim RD, Harris WP et al. Phase Ib study of regorafenib (REG) plus pembrolizumab (PEMBRO) for first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC). [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.564.
42. Ikeda M, Sung MW, Kudo M et al. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.4076.
43. Kudo M. Combination cancer immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2018; 7(1): 20–27. doi: 10.1159/000486487.
44. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362(9399): 1907–17. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14964-1.
45. Modrá kniha české onkologické společnosti [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-knihacos/aktualni-vydani-modne-knihy/>.

Budoucí možnosti léčby hepatocelulárního karcinomu

Hepatocellular carcinoma future treatment options

Tomášek J., Kiss I.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

Souhrn

Východiska: Algoritmus diagnostiky a terapie hepatocelulárního karcinomu (HCC) byl řadu let relativně ustálený. V posledních několika letech je patrný zřetelný pokrok, který se promítá do mezinárodních doporučení i do našich doporučení, která jsou uvedena v Modré knize České onkologické společnosti. **Cíl:** Aktuální vývoj v diagnostice a léčbě HCC dobře vystihuje přehled vybraných prezentací z letošních konferencí Gastrointestinal Cancers Symposium v San Franciscu a American Society for Clinical Oncology Annual Meeting 2020. V přehledu se soustředíme na vybrané novinky z oblasti diagnostiky, chirurgické a intervenční léčby HCC, systémovou léčbu a kombinaci těchto modalit.

Klíčová slova

hepatocelulární karcinom – chirurgie – intervenční radiologie – molekulární cílená léčba – imunoterapie

Summary

Background: The algorithm for diagnosing and treating HCC has been relatively stable for many years. In the last few years, there has been clear progress, which is reflected in the international recommendations and in our recommendations, which are set out in the Blue Book of the Czech Oncological Society. **Purpose:** Current developments in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) are well illustrated by selected presentations from this year's Gastrointestinal Cancers Symposium in San Francisco and the American Society for Clinical Oncology Annual Meeting 2020. The review will focus on selected news from the diagnostics as well as surgical and interventional treatment of HCC, systemic treatment and a combination of these modalities.

Key words

hepatocellular carcinoma – surgery – interventional radiology – molecular targeted therapy – immunotherapy

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Supported by the Ministry of Health of the Czech Republic – Development of Research Organization (MOÚ, 00209805).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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 recommendation for biomedical papers.



MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
LF MU a MOÚ

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: tomasek@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 7. 2020

doi: 10.14735/amko20203526

Diagnostika

Podobně jako u většiny jiných solidních nádorů je v případě časného stadia onemocnění větší šance na kurativní léčbu. Do screeningu vyhledávání časných hepatocelulárních karcinomů (HCC) jsou zařazováni riziková pacienta, v diagnostice je využíván ultrazvuk jater a příp. alfa-fetoprotein (AFP). Na letošním setkání Americké společnosti klinické onkologie (ASCO 2020) byl prezentován robustní algoritmus detekce časných HCC, do kterého je zahrnut věk pacienta, pohlaví, AFP a metylované DNA markery (HOXA1, TSPYL5, B3GALT6). Algoritmus byl ověřen na krevních vzorcích pacientů z jiných studií (136 pacientů s HCC a 401 kontrol); výsledný diagnostický model má specifitu 89 % a senzitivitu 70 % pro časný HCC. Obdobné výsledky byly jak u HCC na podkladě virové hepatitidy, tak u neviróvé etiologie. Další validační studie pokračují [1].

Chirurgická léčba

V případech rozsáhlejších nádorů se používají různé techniky ke zvětšení nepostižené části jater. Čínští autoři porovnali v randomizované studii metodu embolizace portální žíly (PVE) a metodu ALPPS (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy), zařazeno bylo 76 pacientů. Primárním cílem bylo 3leté celkové přežití, a to bylo signifikantně lepší při metodě ALPPS (65,8 vs. 42,1 %; HR 0,50; 95% CI 0,26–0,98; $p = 0,036$). Technika ALPPS měla proti PVE vyšší morbiditu [2].

U pacientů s HCC zařazených do transplantačního programu je někdy nutné do doby transplantace stabilizovat nádor překlenovací léčbou (bridging therapy). Ve studii II. fáze byla v této indikaci porovnána transarteriální chemoembolizace (TACE) s drug-eluting beads a stereotaktická radioterapie (SBRT), randomizováno bylo 54 pacientů. Efektivita obou způsobů terapie byla srovnatelná, SBRT měla menší toxicitu a mohla být provedena bez nutnosti hospitalizace. V současnosti probíhá větší multicentrická studie [3].

Ablační techniky

Účinnost ablačních technik je závislá na přesném zaměření maligního nádoru

během procedury. Na ASCO 2020 byla prezentována studie zkoumající možnost holografické vizualizace nádorového ložiska před radiofrekvenční ablací (RFA) a také během výkonu [4]. Lze předpokládat, že se tyto zobrazovací techniky rozšířené reality dostanou do běžné praxe. Za zmínku stojí využití obdobné techniky při resekci jaterních metastáz kolorektálního karcinomu, které zcela regredovaly po chemoterapii [5].

Byly publikovány výsledky nerandomizované multicentrické japonské studie „SURF cohort trial“, která srovnávala výsledky léčby malých HCC chirurgicky a RFA. Šlo o paralelní klinické hodnocení v randomizované studii, která měla stejná kritéria. Vstupním kritériem byla max. tři ložiska HCC do 3 cm. Primárním cílem bylo celkové přežití (overall survival – OS) a přežití bez relapsu (relapse-free survival – RFS). V randomizované studii byl již dříve reportován stejný RFS při léčbě chirurgicky i při RFA. Do nerandomizované studie bylo zařazeno 740 pacientů, kteří nesouhlasili s randomizací, z nich 371 bylo léčeno chirurgicky a 369 RFA. Byla patrná imbalance ramen, chirurgicky léčená skupina měla méně pacientů s chronickou hepatidou C, vyšší medián počtu trombocytů, častější zastoupení nádorů > 2 cm a častěji šlo o solitární tumor. RFS bylo signifikantně lepší u chirurgicky léčených pacientů s nádory velikosti ≤ 2 cm (62,9 vs. 51,7 % ve 3 letech; HR 0,72; CI 95% 0,56–0,93; $p = 0,014$), u větších nádorů signifikantní rozdíl nebyl. U malých HCC má na riziko relapsu pravděpodobně větší vliv základní hepatopatie než nádorové charakteristiky [6].

Chemoembolizace je běžně používanou metodou léčby časných stadií HCC. V optimálním případě je výsledkem embolizace dosažení kompletní remise (complete remission – CR). Jako cytostatikum se používá epirubicin nebo doxorubicin, jako embolizační materiál lipiodol nebo modernější částice drug-eluting beads (DEB-TACE). Otázku, která embolizační metoda je účinnější, řešila japonská randomizovaná studie PRESIDENT, do které bylo zařazeno 200 pacientů v poměru 1 : 1. Primárním cílem byla CR ve 3 měsících, sekundárním cílem CR v 1 měsíci a bezpečnost.

Medián počtu ložisek v obou ramenech byl 1 a medián velikosti ložisek 20,0 a 20,5 mm. CR bylo častěji dosaženo při embolizaci lipiodolem (tříměsíční CR: 75,2 vs. 27,6 %; $p < 0001$, jednoměsíční CR 84,2 vs. 35,7 %; $p < 0001$), vyšší účinnost lipiodolu byla provázena četnějšími nežádoucími účinky (postembolizační vzestup teploty, nevolnost, elevace alaninaminotransferázy (ALT) a bilirubinu). Pro praxi je důležitý závěr, že při embolizaci HCC můžeme používat lipiodol, což je také levnější a logisticky jednodušší (není nutné vysycovat embolizační částice) [7].

Intraarteriální chemoterapie není v léčbě HCC běžně používána. V jednoramenné čínské studii bylo testováno intraarteriální podání oxaliplatinu a raltitrexedu u pacientů, pro které nebyl vhodný sorafenib a TACE. Hodnoceno bylo 39 pacientů, léčebné odpovědi bylo dosaženo u 18 z nich (46,2 %), nebyla pozorována žádná toxicita G4, autoři uzavírají, že dobré výsledky bude nutné ověřit [8].

Adjuvance

Mikrovaskulární invaze je rizikovým faktorem u pacientů po resekci HCC. V otevřené randomizované studii III. fáze ($n = 127$) byla testována adjuvantní transarteriální chemoterapie FOLFOX (1–2 cykly) proti samotnému sledování (1 : 1). Přežití 6, 12 a 18 měsíců proti placebo bylo 100, 97,7 a 97,7 % vs. 94,5, 89,6 a 78,5 % ($p = 0,037$). Závěrem studie je konstatování, že transarteriální chemoterapie může být přínosná pro pacienty po resekci HCC s prokázanou mikrovaskulární invazí [9].

Identifikaci rizikových pacientů po resekci HCC byla věnována studie sledující perioperační hladiny cirkulující nádorové DNA (ctDNA). Na souboru 97 pacientů bylo prokázáno, že vysoké hladiny pooperační ctDNA byly spojeny jako nezávislý faktor se špatnou prognózou [10].

Cílená léčba

Řadu let byl sorafenib jediným protinádorovým lékem, který měl prokázanou účinnost (OS) v klinické studii III. fáze, a je proto používán jako srovnávací lék v klinických studiích zaměřených na 1. linii

léčby [11]. Účinnou alternativu do 2. linie jsme dlouho neměli, proto je většina aktuálně publikovaných studií zaměřených na sorafenibem předléčenou populaci pacientů s HCC srovnávána s placebem.

Lenvatinib je registrován a hrazen v 1. linii léčby pokročilého nebo neresekabilního HCC na základě výsledků studie III. fáze REFLECT (lenvatinib vs. sorafenib). Publikovaná post hoc analýza ukázala, kolik pacientů a jak bylo léčeno v další linii. V obou ramenech bylo léčeno další linií asi čtvrtina pacientů (26 a 27 %). Je pozoruhodné, že nejčastěji byla volena TACE 14,4 a 17,0 % a lokoregionální intraarteriální chemoterapie (4,8 a 5,3 %); pacienti, kteří odpověděli na léčbu lenvatinibem a měli následnou léčbu, měli delší přežití proti podobné skupině v rameni se sorafenibem (OS 23,0 vs. 19,6 měsíce; HR 0,71; 95% CI 0,51–1,01) [12]. Je zřejmé, že studie probíhala v době, kdy ještě nebyly registrovány systémové léky 2. linie, které jsou již v současné době dostupné.

Donafenib je nový multikinázový inhibitor, který byl testován v čistě čínské multicentrické otevřené klinické studii II/III. fáze. Studie byla zaměřena na 1. linii léčby neresekabilního HCC. Do studie bylo zařazeno 668 pacientů, kteří byli randomizováni 1 : 1 pro léčbu donafenibem nebo sorafenibem. Donafenib proti sorafenibu signifikantně prodloužil OS (12,1 vs. 10,1 měsíce; HR 0,831; 95% CI 0,699–0,988; $p = 0,0363$), přežití bez progresse (progression-free survival – PFS) a celková míra odpovědi (overall response rate – ORR) byly bez signifikantního rozdílu. Donafenib měl oproti sorafenibu lepší OS a příznivější bezpečnostní profil [13]. Důležité je, že studie proběhla pouze v Číně, výsledky bude nutné ověřit také u pacientů jiných ras.

Apatinib je tyrozinkinázový inhibitor, který selektivně inhibuje receptor 2 pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR-2), a má tak antiangiogenní efekt. Randomizovaná studie III. fáze realizovaná opět pouze v Číně zaměřená na pacienty s HCC již předléčené systémovou léčbou ($n = 393$) prokázala signifikantní prodloužení OS a PFS proti placebo (8,7 vs. 6,8 měsíce; HR 0,785 95% CI 0,617–0,998; $p = 0,0476$), bezpečnostní profil léčby byl dobrý.

Imunoterapie

Pembrolizumab dostal v USA zrychlenou registraci pro léčbu HCC na základě klinické studie II. fáze KEYNOTE-224, ve které byla tato imunoterapie použita u pacientů ($n = 104$) s progresí na sorafenibu nebo při intoleranci tohoto léku. Byla publikována aktualizovaná data přežití. Zařazování byli pacienti Child-Pugh A, s ECOG PS 0–1 (European Cooperative Oncology Group Performance Status) a BCLC stadiem C nebo B (Barcelonská klasifikace). Dávkování pembrolizumabu bylo 200 mg à 3 týdny. ORR byl 18,3 % (95% CI 11,4–27,1), u 77 % pacientů byla doba trvání léčebné odpovědi ≥ 12 měsíců, medián OS byl 13,2 měsíce (9,7–15,3), přežití 24 měsíců dosáhlo 30,8 % pacientů. ORR byl prediktorem delšího přežití. Bezpečnostní profil se dlouhodobějším sledováním nezměnil [14]. Na zmíněnou studii II. fáze navázala studie III. fáze KEYNOTE-240, ve které byli pacienti s pokročilým HCC po předléčení sorafenibem randomizováni v poměru 2 : 1 do ramene s pembrolizumabem nebo placebem. Primárním cílem bylo OS a tento cíl v celkové populaci splněn nebyl, nebylo dosaženo předem stanoveného statistického rozdílu. Pembrolizumab zlepšil OS v celkové populaci proti placebo (medián OS 13,9 vs. 10,6 měsíce; HR 0,781; 95% CI 0,611–0,998; $p = 0,0238$), to je redukce úmrtí o 22 %. V aktuálně publikované předem plánované analýze bylo v asijské podskupině dosaženo lepších výsledků přežití OS 13,8 vs. 8,3; HR 0,548; 95% CI 0,374–0,804; $p = 0,0009$, to odpovídá snížení rizika úmrtí o 45 % [15]. Pro praxi zajímavé je zjištění, že tzv. pseudoprogrese se objevuje při léčbě HCC pembrolizumabem s podobnou incidencí jako u jiných nádorů. Jde o analýzu zmíněných studií KEYNOTE-224 a 240 [16]. Vliv kortikoterapie na výsledky léčby checkpoint inhibitory u HCC byl zkoumán v retrospektivním hodnocení 341 pacientů z devíti center, kteří byli léčeni imunoterapií. Přibližně 24 % pacientů bylo léčeno denní dávkou kortikoidů > 10 mg prednisonu od začátku terapie nebo v jejím průběhu. Důvodem byla premedikace před výkony, léčba nežádoucích účinků imunoterapie nebo léčba komorbidit. Nebyl zaznamenán žádný vliv kortikoterapie na OS nebo léčebnou odpověď [17].

Pokud vzniká HCC v terénu chronické virové hepatitidy, je důležitá otázka, zda imunoterapie nezvyšuje virovou nálož, a nezhoršuje tak hepatopatii. Analýza klinických studií s pembrolizumabem KEYNOTE-224 a KEYNOTE-240 neprokázala zhoršení viremie viru hepatitidy B (VHB) u pacientů, kteří byli léčeni antivirovou terapií [18].

Durvalumab je protilátka proti PD-L1, tremelimumab je protilátka proti CTLA-4. Kombinovaná imunoterapie těmito dvěma látkami je testována v klinické studii II. fáze u pacientů s progresí nebo intolerancí sorafenibu. Studie má čtyři ramena: každá látka jako monoterapie, dvě ramena s různými dávkami tremelimumabu. Na základě prokázané bezpečnosti a lepší účinnosti (ORR, OS) kombinované imunoterapie proti monoterapiím pokračuje klinická studie III. fáze [19].

Kombinace cílené léčby a imunoterapie

Příznivé výsledky klinické studie III. fáze IMbrave 150 vedly k nové registraci kombinace atezolizumabu a bevacizumabu pro léčbu neresekabilního HCC. Tato studie je popsána v jiném článku. Probíhají další studie s kombinací imunoterapie a cílené léčby. Kombinace pembrolizumabu a tyrozinkinázového inhibitoru regorafenibu byla testována v klinické studii fáze Ib ($n = 29$). Z 23 hodnotitelných pacientů dosáhlo 7 (30 %) parciální odpovědi (partial response – PR), 14 (61 %) stabilizace nemoci (stabilisation of disease – SD). Léčebná odpověď byla hodnocena podle RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), při použití modifikovaných kritérií RECIST (mRECIST) dosáhl další jeden pacient PR. Bezpečnostní profil léčby byl podle očekávání. Nábor do studie pokračuje [20].

Kombinace multikinázového inhibitoru lenvatinibu a anti-PD-1 protilátky pembrolizumabu byla testována ve studii fáze Ib u pacientů s pokročilým HCC, kteří již byli předléčeni sorafenibem ($n = 104$). Primárním cílem byla bezpečnost a ORR, v navazující části studie pak doba trvání léčebné odpovědi. Při mediánu sledování 10,6 měsíce byl medián trvání léčby 7,9 měsíce, medián OS 22 měsíců (95% CI 20,4 – nedosaženo), medián PFS 8,6 měsíce (95% CI

7,1–9,7 měsíce), medián ORR 36 % (95% CI 26,6–46,2) podle RECIST 1.1. Bezpečnostní profil nepřinesl žádná překvapení, toxicita byla zvladatelná. Pokračuje studie III. fáze kombinace pembrolizumab + lenvatinib zaměřená na 1. linii léčby HCC, ve které je kontrolním ramenem lenvatinib v monoterapii [21].

Kombinace multikinázového inhibitoru anlotinibu a protilátky anti PD-1 penpulimabu byla testována v čisté čínské studii fáze Ib/II u pacientů s pokročilým HCC v 1. linii systémové léčby, primárním cílem byla účinnost vyjádřená jako ORR (n = 31). Účinnostní data jsou nadějná; ORR 24 %, kontrola nemoci 84 %, medián času do progresse (time to progression – TTP) dosažen zatím nebyl, šestiměsíční TTP byl 63 % (95% CI 38–81 %). Na základě těchto výsledků probíhá studie III. fáze [22].

Kombinace regionální terapie a imunoterapie

Teoretickým předpokladem kombinace TACE a imunoterapie je vliv regionálních metod na imunitní mikroprostředí, který může posilovat účinnost checkpoint inhibitorů. V multicentrické studii I. fáze byla testována kombinace TACE (drug-eluting beads, doxorubicin) a nivolumabu u pacientů s HCC (BCLC stadium B, Child-Pugh A), tato kombinace byla testována ve třech různých schématech. Nejlepší bezpečnostní profil a účinnost mělo schéma, kdy byla léčba nivolumabem 240 mg i.v. až 2 týdny zahájena 1 měsíc před TACE a trvala až 1 rok. Do tohoto ramene pokračuje nábor pacientů [23].

V nerandomizované studii II. fáze byla testována radioembolizace s 90Y v kombinaci s nivolumabem. Primárním cílem byl ORR. Zařazeno bylo 40 pacientů, hodnoceno 36, ORR byl dosažen v 31 % (95% CI 16,4–48,1 %), 81 % všech cílových lézí regredovalo. Léčby byla bezpečná, nežádoucí příhody G3/4 byly v 11 % [24].

Závěr

Polovina všech pacientů s HCC celosvětově se vyskytuje v Číně. Nepřekvapuje proto mimořádné zastoupení čisté čínských studií na celosvětových kongre-

sech. Již dříve bylo prokázáno v řadě randomizovaných studií, že biologický charakter HCC asijských pacientů je odlišný od evropské a americké populace. Výsledky čisté čínských studií tedy nelze jednoduše přenášet do našeho prostředí. V diagnostice se pravděpodobně budou častěji objevovat molekulární metody. Regionální metody k ničení malých nádorových ložisek HCC budou voleny přesněji. Lze čekat další rychlý vývoj systémové léčby HCC a kombinací jednotlivých modalit. Ukazuje se, že medián OS dosahovaný systémovou léčbou začíná být srovnatelný s některými regionálními metodami a lze předpokládat posun systémové terapie do časnějších stadií. Zajímavé jsou v tomto směru klinické studie kombinující regionální léčbu a imunoterapii. Pro aktuální praxi lze konstatovat již dnes, že pokud se jeví regionální léčba jako komplikovaná a riziková, lze ji s klidným svědomím nahradit léčbou systémovou. Rozhodnutí je v kompetenci multidisciplinárního týmu.

Literatura

- Chalasan NP, Bhattacharya A, Book A et al. Algorithm for blood-based panel of methylated DNA and protein markers to detect early stage hepatocellular carcinoma with high specificity. ASCO 2020; abstract 4577.
- Huang G. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy versus portal vein embolization in staged hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A randomized comparative study. ASCO 2020; abstract 4578.
- Nugent FW, Hunter K, Molgaard CH et al. A randomized phase II feasibility study of individualized stereotactic body radiation therapy (SBRT) versus transarterial chemoembolization (TACE) with DEBDOX beads as a bridge to transplant in hepatocellular carcinoma (HCC). ASCO 2020; abstract 4586
- Gadodia G, Yanof J, West K et al. True 3D holographic visualization for performance of percutaneous thermal ablation of solid liver tumors (3D-HPA): An update on in-human evaluation. ASCO 2020; abstract 297.
- Ntourakis D, Memeo R, Soler L et al. Augmented reality guidance for the resection of missing colorectal liver metastases: An initial experience. World J Surg 2016; 40(2): 419–426. doi: 10.1007/s00268-015-3229-8.
- Tateishi R, Hasegawa K, Kawaguchi Y et al. A multicenter nonrandomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF cohort trial). ASCO 2020; abstract 4581.
- Ikeda M, Inaba Y, Tanaka T et al. A prospective randomized controlled trial of selective transarterial chemoembolization using drug-eluting beads loaded with epirubicin versus selective conventional transarterial chemoembolization using epirubicin-lipiodol for hepatocellular carcinoma: The JIVROSG-1302 PRESIDENT study. ASCO 2020; abstract 4518.

- Chen S. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus raltitrexed in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HAIROX): A phase II, single-arm, prospective study. ASCO 2020; abstract 4574.
- Wei W, Wang Q, Guo Z et al. Postoperative adjuvant transarterial infusion chemotherapy with FOLFOX could improve outcomes of hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion: A preliminary report of a phase III, randomized, controlled clinical trial. ASCO GI 2020; abstract 527.
- Zhou L, Xu Y, Wang D et al. Perioperative circulating tumor DNA analysis to predict patient prognosis in liver cancer. ASCO 2020; abstract 4593.
- Finek J. Hepatocellular carcinoma – dlouhodobě léčitelné onemocnění. Klin Onkol 2012; 25(4): 287–289.
- Alsina A, Kudo M, Vogel A et al. Subsequent anticancer procedures following first-line lenvatinib (LEN): A post hoc analysis from the phase III REFLECT study in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). ASCO GI 2020; abstract 520.
- Feng B, Shukui Q, Shanzhi G et al. Donafenib versus sorafenib as first-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma: An open-label, randomized, multicenter phase II/III trial. ASCO 2020; abstract 4506.
- Kudo M, Finn RS, Edeline J et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-224: A phase II study of pembrolizumab (pembro) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). ASCO GI 2020; abstract 518.
- Kudo M, Lim HY, Cheng A et al. Phase III study of pembrolizumab (pembro) versus best supportive care (BSC) for second-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): KEYNOTE-240 Asian subgroup. ASCO GI 2020; abstract 526.
- Edeline J, Karwal M, Zhu AX et al. RECIST v1.1 and irRECIST outcomes in advanced HCC treated with pembrolizumab (pembro). ASCO GI 2020; abstract 528.
- Pinato DJ, Kaseb AO, Wang Y et al. Impact of baseline and concomitant corticosteroid therapy on the outcomes of hepatocellular carcinoma treated with immune checkpoint inhibitor therapy. ASCO GI 2020; abstract 531.
- Chan SL, Zhu AX, Finn RS et al. Effect of pembrolizumab (pembro) on hepatitis B viral (HBV) load and aminotransferase (ALT) levels in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) in KEYNOTE224 and KEYNOTE-240. ASCO 2020; abstract 4587.
- Kelley RK, Sangro B, Harris WP et al. Efficacy, tolerability, and biologic activity of a novel regimen of tremelimumab (T) in combination with durvalumab (D) for patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). ASCO 2020; abstract 4508.
- El Khoueiry AB, Kim RD, Garris WP et al. Phase Ib study of regorafenib (REG) plus pembrolizumab (PEMBRO) for first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC). ASCO GI 2020; abstract 564.
- Zhu AX, Finn RS, Ikeda M et al. A phase Ib study of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). ASCO 2020; abstract 4519.
- Jiao SC, Bai L, Dong J et al. Clinical activity and safety of penpulimab (Anti-PD-1) with anlotinib as first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma (HCC). ASCO 2020; abstract 4592.
- Harding JJ, Yarmohammadi H, Reiss KA et al. Nivolumab (NIVO) and drug eluting bead transarterial chemoembolization (deb-TACE): Preliminary results from a phase I study of patients (pts) with liver limited hepatocellular carcinoma (HCC). ASCO GI 2020; abstract 525.
- Tai WMD, Loke KSH, Gogna A. et al. A phase II open-label, single-center, nonrandomized trial of Y90-radioembolization in combination with nivolumab in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma: CA 209-678. ASCO 2020; abstract 4590.

Abstrakta z konference ASCO 2020 jsou dostupná na adrese: <https://meetings.asco.org/am/abstracts-posters>.

Chirurgická léčba hepatocelulárního karcinomu

Surgical treatment of hepatocellular carcinoma

Třeška V.

Chirurgická klinika LF UK a FN v Plzeň

Souhrn

Chirurgická léčba hepatocelulárního karcinomu (HCC) je součástí multimodální léčby a spočívá v resekci jater nebo transplantaci. Bohužel jen 30 % nemocných s HCC je primárně chirurgicky řešitelných. Indikace k operaci vychází z biologického stavu pacienta, rozsahu onemocnění, funkce jaterního parenchymu a zbytkového objemu jater. U jaterních resekcí volíme anatomické resekce. U nedostatečného zbytkového objemu jater máme možnost etapových výkonů ke zvýšení resekability HCC. Transplantace jater řeší nejen vlastní HCC, ale i pokročilé základní onemocnění (cirhózu) jater a vychází především z Milánských indikačních kritérií. Dlouhodobé výsledky chirurgické léčby závisí na pokročilosti HCC. U HCC zachycených v počátečním stadiu je 5leté přežití nemocných 60–80 %. U pacientů, u kterých nelze z různých důvodů provést radikální resekci nebo transplantaci jater, jsou možné paliativní, dnes především termoablační metody nebo transarteriální chemoembolizace nebo radioembolizace. U některých nemocných pak lze po embolizačních metodách provést resekci nebo transplantaci jater.

Klíčová slova

hepatocelulární karcinom – resekce – transplantace – paliativní chirurgie

Summary

Surgical treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) is part of multimodal treatment and consists of liver resection or transplantation. Unfortunately, only 30% of patients with HCC are primarily surgically treatable. The indication for surgery is based on the patient's biological condition, the extent of the disease, the function of the liver parenchyma and the residual volume of the liver. For liver resections, we choose anatomical resections. In case of insufficient residual volume of the liver, we have a possibility of staged procedures to increase the resectability of HCC. Liver transplantation solves not only the HCC itself, but also advanced underlying liver disease (cirrhosis) and is based primarily on the Milan indication criteria. The long-term results of surgical treatment depend on the progress of HCC. In HCC detected in the initial stage, the five-year survival of patients is 60–80%. In patients in whom radical resection or transplantation of the liver cannot be performed for various reasons, palliative methods, today mainly thermoablation, or transarterial chemoembolization or radioembolization are possible. In some patients, liver resection or transplantation can be performed after embolization.

Key words

hepatocellular carcinoma – resection – transplantation – palliative surgery

Práce vznikla s podporou Výzkumného záměru Univerzity Karlovy v Praze, PROGRES Q 39.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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 zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Václav Třeška, DrSc.
Chirurgická klinika
LF UK a FN v Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: treska@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 7. 2020

doi: 10.14735/amko20203530

Indikace k chirurgické léčbě hepatocelulárního karcinomu

Základní léčbou hepatocelulárního karcinomu (HCC) jater je chirurgická resekce a transplantace jater. V současnosti je však v době diagnózy HCC jen 30 % nemocných operovatelných. Hlavním kritériem pro chirurgickou resekci je rozsah HCC, biologický stav pacienta a stupeň jaterní rezervy, který je daný zbytkovým objemem jater po resekci (tzv. future liver remnant volume – FLRV) a funkcí jaterního parenchymu (Child-Pugh skóre, funkční testy jater). Jaký typ léčby (resekce jater, transplantace, termoablační techniky, onkologická léčba) je indikován pro daného pacienta, je obvykle vyjádřeno pomocí skórovacích systémů, kterými jsou resp. Milánská kritéria, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) klasifikace, Model for end-stage liver disease a další. Indikací jaterní resekce pro HCC je dobrý celkový stav pacienta, dostatečný FLRV (> 20 % zdravého jaterního parenchymu a > 40 % poškozeného jaterního parenchymu např. cirhózou) [1–3]. Dle výsledků funkčních testů volíme rozsah jaterní resekce.

Kontraindikace operačního výkonu

Kontraindikací jaterní resekce je extrahepatální šíření nádoru, nedostatek FLRV po resekci HCC, přítomnost portální hypertenze se žilním tlakovým gradientem ≥ 10 mm Hg, s jaterní elastografií ≥ 21 kPa, s jícnovými varixy, splenomegalií a trombocytopenií $\leq 100\,000$ mm³, nerezekabilní postižení obou laloků jater více ložisky HCC. Špatnou prognózu mají nemocní, u nichž při primární resekci zůstal lem zdravé tkáně ve vzdálenosti < 1 mm od nádoru (R1), nebo tam, kde bylo resekováno přímo v tumoru (R2), dále s nádory infiltrujícími jaterní pouzdro, jedinci s přidruženými jaterními chorobami, starší 50 let, s nádory s invazí do jaterních cév, s postižením obou laloků jater a s mnohočetnými ložisky v jednom laloku [4–6].

Techniky jaterních resekcí

Jaterní resekce se v současnosti provádí jak otevřenou technikou – laparotomií, tak miniinvasivně – laparoskopicky

[7–9]. Obě techniky se neliší z hlediska onkochirurgické radikality ani v dlouhodobých výsledcích. Využití té či oné techniky závisí na zkušenostech operátora v dané metodě, lokalizaci HCC v játrech, postižení jaterního parenchymu základním onemocněním a volbě pacienta. Ke standardním typům jaterních resekcí patří anatomické resekce – pravostranná nebo levostranná hepatektomie (event. rozšířená hepatektomie), levostranná lobektomie nebo segmentektomie. Výkony menšího rozsahu volíme zejména u cirhotiků s ohledem na pooperační funkci jaterního parenchymu.

Etapové výkony

U nemocných s nedostatečným FLRV můžeme pro jeho nárůst využít tzv. etapových výkonů na jaterním parenchymu. K těmto výkonům patří dvojdobá resekce jater, embolizace nebo podvaz větve portální žíly na straně nádoru (portal vein embolization, ligation – PVE, PVL), kombinace PVE s transarteriální chemoembolizací (TACE), PVE s aplikací autologních hematopoetických kmenových buněk (hematopoietic stem cells – HSC), PVE s deprivací jaterních žil a metodu s názvem „associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy“ (ALPPS) [10–12].

Technika **dvojdobé resekce jater** je indikována u jedinců s bilobárním postižením, kde FLRV je nedostatečný. V první době se provádí odstranění nádoru z jednoho (nejčastěji levého) laloku jater a ve druhé době po regeneraci tohoto laloku (obvykle po 4–8 týdnech) pak odstranění druhostranného jaterního laloku s nádorem. Mortalita dvojdobé resekce jater je nízká (1–2 %) a je plně srovnatelná s jednodobými resekcemi. Nevýhodou této metody je poměrně dlouhý interval optimálního nárůstu FLRV, kde je nebezpečí další progresy HCC. Nicméně dlouhodobé výsledky této metody jsou velmi dobré a 5leté přežití je vyšší než 40 %.

Metody PVE (PVL) vedou k nárůstu FLRV v intervalu 4–6 týdnů. Jde o bezpečné metody, kde jsou dlouhodobé výsledky srovnatelné s výsledky primárních resekcí jater. Hypertrofie jater může být pomalejší u pacientů vyššího věku, dále u diabetiků, malnutrice, in-

fekce a poškození jaterní tkáně např. cirhózou, nealkoholickou steatohepatidou (NASC) nebo předchozí onkologickou léčbou. Poměrně dlouhý interval hypertrofie jater po PVE může být příčinou progresy HCC. Z tohoto důvodu lze využít v mezidobí po **PVE aplikaci TACE** s cílem omezit růst HCC na minimum a zvýšit hypertrofii FLRV. U této metody je vyšší riziko jaterního selhání a mortality než u metody PVE/PVL.

Z důvodu poměrně pomalého nárůstu FLRV po PVE (PVL) s nebezpečím progresy HCC se hledají další, novější metody, jako jsou PVE s aplikací autologních hematopoetických kmenových buněk (HSC), v poslední době metoda PVE s deprivací jaterních žil a ALPPS ke zkrácení intervalu nutného k hypertrofii FLRV.

U metody **PVE s aplikací autologních HSC** se provádí PVE jaterního laloku na straně HCC a následující den v celkové anestezii odběr HSC z kostní dřene a jejich aplikace pod skiagrafickou kontrolou do druhostranného nepostiženého jaterního laloku. Po přibližně 3–4 týdnech je pak možné provést hepatektomii. Tato metoda má vyšší účinnost v porovnání s PVE co do objemového nárůstu FLRV, a umožňuje tak ve většině případů chirurgickou resekci HCC. Navíc jde o metodu s minimálními komplikacemi.

Kombinace **PVE s deprivací jaterních žil** je metoda zcela nová a využívá embolizaci drénujících jaterních žil z laloku s HCC, která je provedena obvykle do 24 hod po PVE. K nárůstu FLRV dochází nejpozději do 14 dní. Nicméně na výsledky této metody si budeme muset ještě počkat.

Metoda **ALPPS** znamenala velký historický průlom v jaterní chirurgii nemocných s primárními nebo sekundárními nádory jater, kde je FLRV nedostačující. Metoda využívá dvouetapového výkonu s maximálním zkrácením časového intervalu mezi oběma výkony, což je podstatné k zabránění růstu nádoru v játrech. Používá se zároveň u pacientů, kde PVE, PVL selhaly jako tzv. rescue terapie. Obvykle se využívá u nemocných, kde je HCC lokalizován v pravém laloku jater. Prvním výkonem je podvaz pravé větve portální žíly a rozdělení jaterního parenchymu mezi oběma laloky

jater. V druhé době po nárůstu FLRV (obvykle do 7–10 dní po první operaci) se provádí odstranění laloku jater s HCC. Výhodou tohoto postupu je rychlý nárůst FLRV v průběhu několika dní. Trvajícím problémem této metody je stále vysoká morbidita (kolem 35 %) a mortalita (kolem 8 %) v porovnání s ostatními výkony indikovanými pro nárůst FLRV.

Výsledky jaterních resekcí

Výsledky jaterních resekcí, zejména pokud jde o solitární ložiska HCC, jsou poměrně dobré. Peroperační mortalita je < 3 %, 5leté a 10leté přežití nemocných dosahuje 40–70, resp. 25 %. Musíme však počítat s poměrně významnou rekurencí HCC v různém časovém období po resekcí nádoru, která dosahuje téměř 70 %. Vaskulární invaze, průměr léze \geq 5 cm a multiplicita nádoru jsou hlavními negativními prognostickými faktory časně rekurence HCC. Morbidita po jaterní resekcí je podstatně vyšší u cirhotiků v porovnání s pacienty se zdravým jaterním parenchymem (30–40 vs. 3–7 %). K nejčastějším komplikacím jaterních resekcí patří žlučová píštěl, krvácení z resekcí plochy, selhání jater (u cirhotiků), pleurální výpotky a subfrenický absces.

Transplantace jater

Dalším typem léčby je transplantace jater. Tato léčba je indikována u jedinců s HCC a pokročilou jaterní cirhózou, protože eliminuje jak vlastní nádor, tak příčinu vzniku HCC – jaterní cirhózu. Indikační kritéria jsou v současnosti dána tzv. Milánskými kritérii, kdy je k transplantaci jater indikován nemocný se solitárním HCC, jehož průměr je < 5 cm, nebo s maximálně třemi nádory o průměru < 3 cm bez známek vaskulární invaze. Dále by radiologicky neměla být přítomna vaskulární invaze a histologicky pak mikroinvaze. Při dodržení těchto kritérií je 5leté přežití nemocných 60–80 % s perioperační mortalitou < 3 % a rekurencí nádoru < 15 %. Rozšíření Milánských kritérií navrhuje tzv. UCSF (University of California, San Francisco) kritéria, „up-to-seven“ kritéria, Barcelonská kritéria (BCLC) a další, nicméně s podstatně horšími výsledky

po transplantacích, než je tomu při držení Milánských kritérií. Transplantace jater se v některých případech používá také jako „rescue“ terapie u pacientů s lokální rekurencí HCC po jeho předchozí resekcí. Transplantace jater se provádí ve velké většině případů z mrtvého dárce. Pokud je možná transplantace jater ze živého dárce, pak jsou její výsledky vynikající, když 5leté přežívání dosahuje 90 % při velmi nízké rekurenci nádoru. U velkých nebo mnohočetných nádorů je naděje na dlouhodobé přežití nízká vzhledem k častým recidivám HCC v transplantovaných játrech [13–19].

Termoablační a další paliativní výkony

U nemocných, kde nelze provést resekcí nebo transplantaci jater, můžeme využít paliativních metod léčby [20–22]. K dalším léčebným možnostem, zejména tam, kde nádor není radikálně odstranitelný, patří termální ablační techniky – radiofrekvenční ablace (RFA), tzv. microwave koagulace a laserová ablace. Principem RFA je lokální působení vysokých teplot pomocí tenkých elektrod zavedených do ložiska pod ultrasonografickou nebo CT kontrolou (otevřenou laparotomickou, laparoskopickou nebo perkutánní cestou). Vysoké teploty (kolem 100 °C) vedou k nekróze HCC. RFA způsobuje sférickou nekrózu ložiska nádoru a je použitelná u tumorů, jejichž průměr není > 5 cm, ideálně se tato metoda hodí u nádorů < 3 cm. Co do počtu nádorů v jaterním parenchymu má metoda z hlediska dlouhodobých výsledků smysl, jestliže je < 5 ložisek. RFA lze s výhodou kombinovat s resekcí výkonem u HCC lokalizovaných v obou lalocích jater. Microwave ablace funguje na podobném principu termokoagulace, vytváří elipsovitou nekrózu do 2 cm v průměru, a vyžaduje tak opakované výkony k dosažení termokoagulace většího ložiska. To je samozřejmě nevýhoda oproti RFA, která je však kompenzována krátkým časovým intervalem (60 s) nutným pro jednu termokoagulaci v porovnání s RFA (12 min). Další z termoablačních metod je laserová koagulace (Nd YAG laser), která dosahuje nekrózy o průměru 6–7 cm. Limitací termoablačních metod je lokalizace HCC

v oblasti velkých cév, kde proudění krve v cévě způsobuje ochlazování termálního účinku – tzv. heat-sink effect, což způsobuje nedostatečnou termoablační. Výhodou termoablačních metod je, že lze obyčejně použít opakovaně tam, kde se po jejich použití objeví místní recidiva nádoru, a především také u nemocných, kde po radikální resekcí nádoru došlo v dalším průběhu ke vzniku recidivy ve zbývajících jaterní tkáni. Roční přežívání je u těchto metod 80–90 % a 5leté pak 15–20 %.

Na obdobném principu vzniku nekrózy jsou založeny kryoablační metody, které naopak využívají lokálního působení nízkých teplot (–35 °C) k destrukci tumorózního ložiska. Kryoablace má obecně vyšší podíl komplikací než termoablační metody. Ke komplikacím patří plicní výpotky a nebezpečí ruptury jater s masivním krvácením. Metoda se proto v současnosti používá zcela výjimečně.

Aplikace 95% etanolu do ložiska HCC pod sonografickou kontrolou, který způsobuje nekrózu nádoru, je dnes již metoda obsolentní, patří spíše do minulosti.

K paliativním metodám dále patří transarteriální chemoembolizace (TACE), která využívá embolizaci tepny vyživující tumor společně s aplikací lokálního chemoterapeutika (např. kombinace látek LIPIODOL, GELFOAM – embolizačních látek – s chemoterapeutiky – látkami DOXORUBICIN, MITOMYCIN apod.). TACE prodlužuje přežívání pacientů s inoperabilními nádory na 19–20 měsíců. TACE je rovněž metodou volby u HCC bez generalizace s cílem redukce nádorové masy a s následnou možností jaterní resekcí nebo transplantace v druhé době. Další metodou je transarteriální radioembolizace (TARE) využívající mikrosféry s yttriem 90. Jedná se o finančně nákladnější metodu, nicméně i zde lze u řady pacientů s primárně neresekovatelným nádorem dosáhnout jeho resekovatelnosti či transplantace. Jedná se o tzv. bridge techniku přemostující období čekání na vhodný orgán k transplantaci.

Závěr

Závěrem můžeme konstatovat, že čím časnější stadia HCC (solitární léze o prů-

měru < 3 cm) jsou indikována k chirurgické léčbě, tím větší naději má pacient na dlouhodobé přežití, které dosahuje v průměru 70 % v následujících 5 letech. Osoby s HCC většího průměru nebo s mnohočetnými resekalibilními lézemi mají již podstatně menší šanci na dlouhodobé přežití po chirurgické léčbě. Tříleté přežití se pohybuje do 50 %. Pokud nemůžeme nemocnému s HCC z různých důvodů nabídnout radikální chirurgickou léčbu, pak je jeho šance na dlouhodobé přežívání bohužel malá.

Literatura

- Lin N, Li J, Ke Q et al. Does the intermittent Pringle maneuver affect the recurrence following surgical resection for hepatocellular carcinoma? A systematic review. *PLoS One* 2020; 15(3): e0229870. doi: 10.1371/journal.pone.0229870.
- Yu J, Wu ZZ, Li T et al. Effectiveness of surgical resection for complicated liver cancer and its influencing factors: A retrospective study. *World J Clin Cases* 2020; 8(4): 736–742. doi: 10.12998/wjcc.v8.i4.736.
- Kabir T, Tan ZZ, Chua DW et al. Early experience with laparoscopic liver resection for spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma. *J Minim Access Surg* 2020; 16(3): 239–245. doi: 10.4103/jmas.JMAS_4_19.
- Yue YY, Zhou WL. Hepatic resection is associated with improved long-term survival compared to radio-frequency ablation in patients with multifocal hepatocellular carcinoma. *Front Oncol* 2020; 10: 110–116. doi: 10.3389/fonc.2020.00110.
- Huang F, Gao J. Modified Child-Pugh grade vs albumin-bilirubin grade for predicting prognosis of hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2020; 26(7): 749–758. doi: 10.3748/wjg.v26.i7.749.
- Gentile D, Donadon M, Lleo A et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Liver Cancer* 2020; 9(1): 15–27. doi: 10.1159/000503719.
- Hou H, Zhou D, Cui X et al. Laparoscopic liver resection ameliorates the postoperative liver function impairment for hepatocellular carcinoma patients. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2020; 30(1): 69–73. doi: 10.1097/SLE.0000000000000749.
- Mališ J, Jeřábková V, Kouřecký J et al. Hepatocelulární karcinom u dětí. *Klin Onkol* 2001; 14(1): 4–7.
- Qi LN, Ma L, Chen YY et al. Outcomes of anatomical versus non-anatomical resection for hepatocellular carcinoma according to circulating tumour-cell status. *Ann Med* 2020; 52(1–2): 21–31. doi: 10.1080/07853890.2019.1709655.
- Forner A, Da Fonseca LG, Díaz-González Á et al. Controversies in the management of hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep* 2019; 1(1): 17–29. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.02.003.
- Madoff DC, Odisio BC, Schadde E et al. Improving the safety of major resection for hepatobiliary malignancy: portal vein embolization and recent innovations in liver regeneration strategies. *Curr Oncol Rep* 2020; 22(6): 59. doi: 10.1007/s11912-020-00922-x.
- Michal K, Sau M, Tamara GM et al. Better route to ALPPS: Minimally invasive vs open ALPPS. *Surg Endosc* 2020; 34(6): 2379–2389. doi: 10.1007/s00464-020-07437-3.
- Abreu P, Gorgen A, Oldani G et al. Recent advances in liver transplantation for cancer: The future of transplant oncology. *JHEP Rep* 2019; 1(5): 377–391. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.07.004.
- Sánchez Segura J, León Díaz FJ, Pérez Reyes M et al. Predictive models of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Transplant Proc* 2020; 52(2): 546–548. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.11.048.
- Trunecka P. Liver transplantation - changes in indications over last decade. *Vnitr Lek* 2019; 65(9): 588–594.
- Trunecka P, Gerlei Z, Lisik W et al. Liver transplantation in central Europe. *Clin Exp Hepatol* 2016; 2(1): 21–26. doi: 10.5114/ceh.2016.58853.
- Henriksson M, Björnsson B, Sternby Eilard M et al. Treatment patterns and survival in patients with hepatocellular carcinoma in the Swedish national registry SweLiv. *BJS Open* 2020; 4(1): 109–117. doi: 10.1002/bjs5.50226.
- Polat KY, Acar S, Gencdal G et al. Hepatocellular carcinoma and liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 2020; 52(1): 259–264. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.10.029.
- Senkerikova R, Frankova S, Sperl J et al. Incidental hepatocellular carcinoma: risk factors and long-term outcome after liver transplantation. *Transplant Proc* 2014; 46(5): 1426–1429. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.03.010.
- Wu TH, Wang YC, Cheng CH et al. Outcomes associated with the intention of loco-regional therapy prior to living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Surg* 2020; 12(1): 17–27. doi: 10.4240/wjgs.v12.i1.17.
- Jianyong L, Lunan Y, Dajiang L et al. Comparison of open liver resection and RFA for the treatment of solitary 3-5-cm hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *BMC Surg* 2019; 19(1): 195–201. doi: 10.1186/s12893-019-0663-9.
- Zhao WJ, Zhu GQ, Wu YM et al. Comparative effectiveness of radiofrequency ablation, surgical resection and transplantation for early hepatocellular carcinoma by cancer risk groups: results of propensity score-weighted analysis. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 10389–10400. doi: 10.2147/OTT.S224809.

Hepatocelulární karcinom z pohledu gastroenterologa/hepatologa

Hepatocellular carcinoma from the view of gastroenterologist/hepatologist

Urbánek P., Hříbek P.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Souhrn

Hepatocelulární karcinom (HCC) je maligní onemocnění jater, které ve většině případů vzniká v terénu chronického jaterního onemocnění. Různá jaterní onemocnění mají různé riziko rozvoje karcinomu, na jeho vzniku se podílejí u jednotlivých onemocnění také rozdílné kancerogenní mechanismy. Obecně se tyto mechanismy mohou týkat přímého působení vlastní příčiny jaterního onemocnění (virové infekce, kumulace těžkých kovů) nebo návazných mechanismů chronického zánětu a fibrogenese, ke kterým můžeme řadit i procesy oxidativního stresu. Existují i případy HCC bez jaterní cirhózy a zde se pak uplatňují především zmíněné mechanismy s přímým podílem etiologického faktoru (např. X protein u infekce virem hepatitidy B (HBV)). Klíčovou metodou, která prokazatelně umožňuje dosáhnout lepších léčebných výsledků HCC, je screening – surveillance HCC. Metodou screeningu je abdominální sonografie opakovaná každých 6 měsíců. Otázkou, která dosud nebyla jednoznačně vyřešena a která ve svém důsledku velmi významně ovlivňuje efektivitu, je definice cílové populace, která musí být screeningové metodě vystavena. V současné době jsou cílovou populací osoby s jaterní cirhózou a máme dostupnou pouze jedinou metodu primární prevence HCC. Jedná se o univerzální vakcinaci HBV. Za metody sekundární prevence můžeme považovat všechny metody léčby chronických jaterních onemocnění, zejména pak protivirovou léčbu infekce HBV a HCV (virus hepatitidy C). Terciární prevencí je pak vlastně adjuvantní terapie HCC po jeho terapii či některé další postupy snižující riziko rekurence HCC. Pro určení stupně pokročilosti HCC se nejčastěji v Evropě používá tzv. Barcelonská klasifikace kombinující vlastní rozsah nádoru s dalšími parametry, jako je stupeň pokročilosti jaterní dysfunkce a celkový stav. Její výhoda je v tom, že implikuje přímo volbu vhodné terapeutické metody. Za potenciálně kurativní metody jsou nyní považovány pouze metody chirurgické, transplantace jater a jaterní resekce. Radikální přístup lze použít u jedné třetiny pacientů. Základní paliativní metodou léčby HCC je transarteriální chemoembolizace.

Klíčová slova

hepatocelulární karcinom – chronická hepatitida B – chronická hepatitida C – nealkoholová steatohepatitida

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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 recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha
U Vojenské nemocnice 1200
160 00 Praha 6
e-mail: petr.urbanek@uvn.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 7. 2020

doi: 10.14735/amko20203534

Summary

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the major complications of chronic liver disease, mostly of liver cirrhosis. Liver diseases from different causes differ in the risks of HCC development. Different mechanisms of carcinogenesis are involved in HCC development in different liver diseases as well. Generally, two main pathways are distinguished: the cause of liver disease itself (e. g. viral infections, accumulation of heavy metals etc.) and chronic liver inflammation and fibrogenesis, including mechanisms of oxidative stress. Rare cases of HCC in liver without underlying cirrhosis are likely the consequences of the mechanisms directly linked with particular etiological factor (e. g. protein X in chronic hepatitis B virus (HBV) infection). The key approach which can lead to significantly better results of any treatment used in HCC cases is HCC screening and surveillance. The appropriate method of HCC surveillance is abdominal ultrasonography in 6-month intervals. There is still one question to be solved: the correct definition of target population which should undergo this method of surveillance. Currently, the target population in the developed world is defined as all patients with liver cirrhosis. Unfortunately, the only method of primary prevention of HCC is available: universal HBV vaccination. Antiviral treatment of hepatitis B or C is considered as a method of secondary prevention. Adjuvant therapy of HCC after its primary therapy (antiviral therapy after HCC resection etc.) and other measures able to reduce HCC recurrence risk are usually mentioned as tertiary prevention approach. The BCLC staging system is the most common system used in Europe for the classification of HCC at the diagnosis. This classification combines the stage of HCC itself with other parameters, such as liver disease severity (Child – Pugh classification), portal hypertension etc. BCLC is a system which guides the physicians to optimal treatment options in every HCC stage. The only potentially curable approaches are surgical resection or liver transplantation. These options may be used in 1/3 of all HCC patients. Unfortunately, the vast majority of HCC patients can be treated only by palliative treatment options with transarterial chemoembolisation being the most common one.

Key words

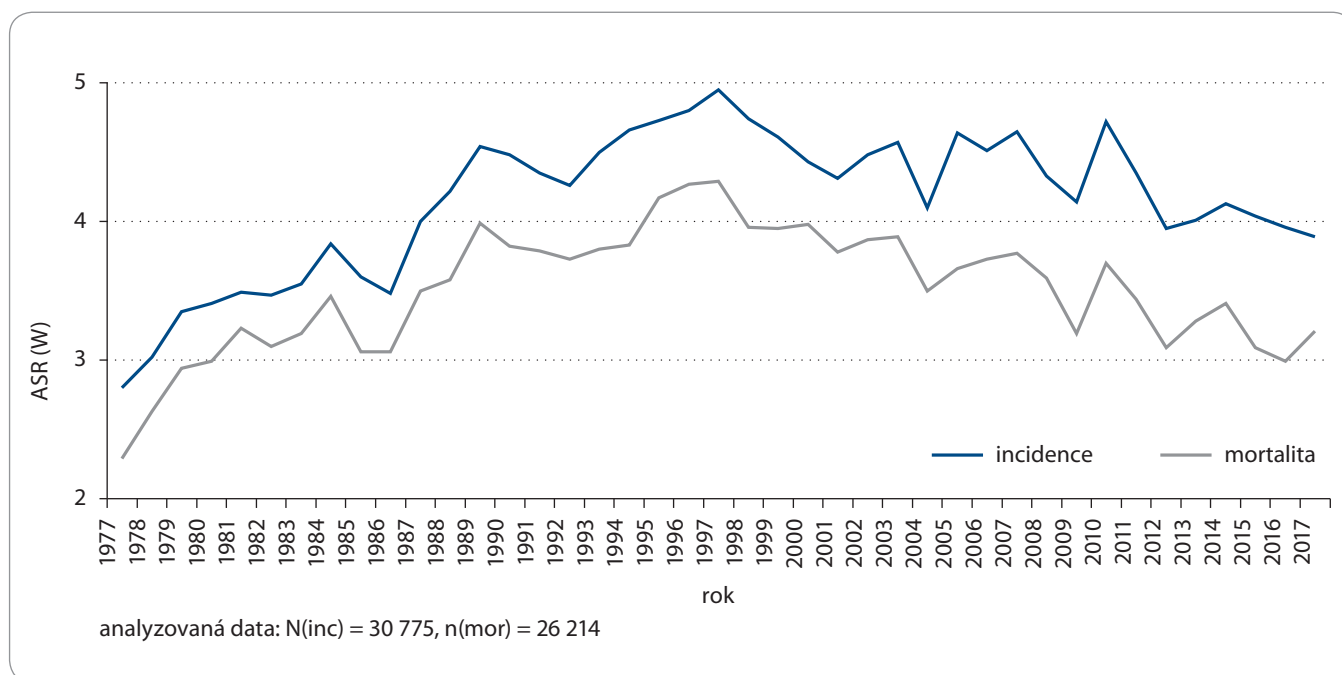
hepatocellular carcinoma – chronic hepatitis B – chronic hepatitis C – non-alcoholic steatohepatitis

Epidemiologie

Hepatocelulární karcinom (HCC) je nejčastějším primárním maligním nádorovým onemocněním jater. Podle údajů systému GLOBOCAN bylo na celém světě v roce 2018 registrováno 841 080 případů HCC, ve stejném roce a podle stejného zdroje bylo zaznamenáno 781 631 případů úmrtí na HCC [1]. Incidence onemocnění má výraznou

geografickou variabilitu. HCC je velice rozšířenou malignitou v oblasti jihovýchodní Asie a subsaharské Afriky, kde je diagnostikováno až 85 % všech případů HCC. V podmínkách ČR se jedná o onemocnění méně časté, i když ne vzácné. Základní epidemiologické charakteristiky HCC v ČR ukazuje graf 1. Incidence primárních zhoubných nádorů jater v ČR v roce 2014 činila 8,6 nových

případů na 100 000 obyvatel za rok. Byla tak přibližně 7krát nižší než incidence kolorektálního karcinomu v témže období. Onemocnění je v našich podmínkách jednoznačně častější u mužů: 12,1/100 000 obyvatel/rok, u žen je incidence 5,3/100 000 obyvatel/rok [2]. Tato data nelze vztahovat čistě na HCC, protože kód v Mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN), pod kterým se novotvary



Graf 1: Incidence a mortalita intrahepatálních nádorů v ČR.
ZN – zhoubné nádory

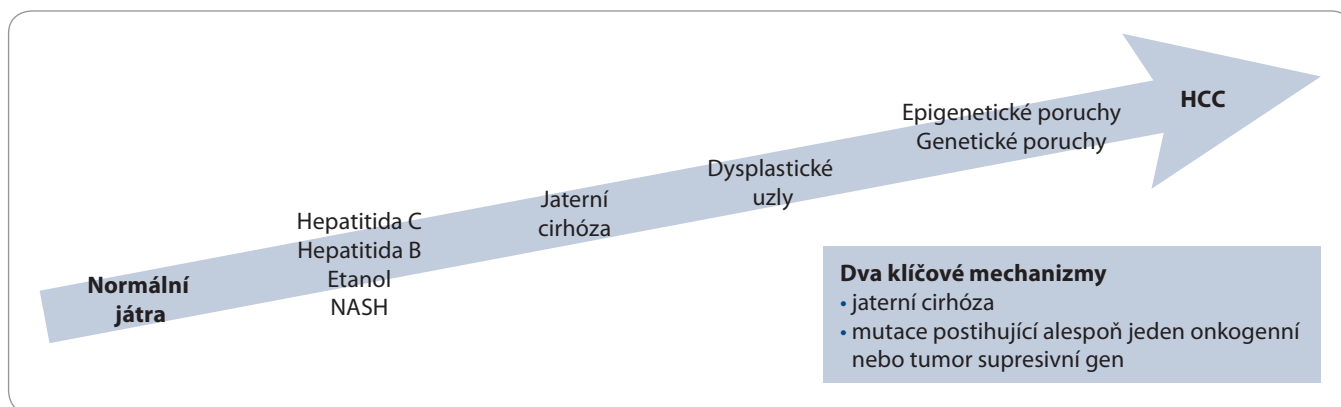


Schéma 1. Patogeneze HCC. Upraveno podle [25].

HCC – hepatocelulární karcinom, NASH – nealkoholická steatohepatitida

hlásí, je společný s intrahepatálním cholangiogením karcinomem. I tak však zřejmě četnost HCC v ČR setrvale stoupá.

Etiologie

Přibližně 90 % případů HCC se ve vyspělých zemích světa vyvíjí v terénu jaterní cirhózy či pokročilé jaterní fibrózy. Vznik HCC ve zdravých játrech je zcela ojedinělý. U jedné třetiny pacientů s jaterní cirhózou se základní onemocnění během života komplikuje vznikem HCC. Jaterní cirhózu lze proto z pohledu HCC považovat za prekancerózu. Riziko vzniku HCC u jednotlivých jaterních onemocnění se nicméně významně liší (schéma 1) [3]. V precirhotickém stadiu onemocnění se HCC může vyvinout u osob s chronickou infekcí virem hepatitidy B (HBV) a u pacientů s nealkoholovou steatohepatitidou (NASH).

Chronická infekce HBV je hlavní příčinou HCC v Asii, především v Číně a v jihovýchodní Asii. Přibližně 70–90 % HBV asociovaného s HCC se nicméně rozvíjí v terénu jaterní cirhózy [4]. Další rizikové faktory jsou: mužské pohlaví, vyšší věk, asijský či africký původ, pozitivní rodinná anamnéza HCC. Z virologických parametrů jsou rizikem vysoká sérová koncentrace HBV DNA, HBV genotyp, dále trvání infekce HBV a koinfekce s HCV, HIV a virem hepatitidy D (HDV). Významným rizikem je i kouření.

Protivirová léčba nukleotidovými analogy vede k významnému snížení rizika rozvoje HCC [5,6]. Predikovat riziko rozvoje HCC u osob protivirově léčených je mnohem obtížnější než u osob před za-

hájením léčby HBV. V této indikaci bylo publikováno několik skórovacích systémů s vysokou negativní prediktivní hodnotou pro období 3–10 let [7].

Nealkoholové ztukovatění jater (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) a NASH (NAFLD/NASH) je spolu s chronickou infekcí HCV a nadužíváním alkoholu hlavní příčinou rozvoje HCC ve vyspělých zemích západního světa. Přibližně 20–30 % osob s NAFLD vyvine v čase významnou jaterní fibrózu a kolem 10–20 % vyvine jaterní cirhózu [8]. HCC asociovaný s NAFLD/NASH je nejrychleji narůstající příčinou HCC v mnoha kohortách pacientů po transplantaci jater [9]. Publikovaná rizika rozvoje HCC u NAFLD/NASH se v mnoha ohledech velmi liší, pohybují se od 0 až do 38 % během 5–10 let [10].

Incidence HCC u pacientů s HCV asociovanou jaterní cirhózou je 0,5–10 %. Faktorem, který toto riziko významně modifikuje, je dosažení setrvalé virologické odpovědi, tj. vyléčení infekce HCV podáním úspěšné protivirové léčby. Kanwal et al prokázali až 76% snížení rizika HCC u pacientů po úspěšné léčbě infekce HCV [11]. Riziko rozvoje HCC u těchto pacientů naopak významně navyšuje současná přítomnost diabetes mellitus 2. typu, vyšší věk, mužské pohlaví, nadužívání alkoholu a koinfekce HCV s HBV a HIV [12,13].

Patogeneze

Z pohledu kancerogeneze patří HCC pravděpodobně mezi nejhůře prozkoumaná nádorová onemocnění. Podobně

jako u mnoha jiných nádorových onemocnění platí i u HCC pravděpodobně teorie více kroků směřujících k nádorové transformaci jaterní buňky [14]. Situaci v případě HCC ukazuje schéma 1. HCC je komplikací mnoha jaterních onemocnění, které samy o sobě mají zcela rozdílnou patogenezi, takže je prakticky jisté, že i vlastní molekulární mechanismy maligní transformace hepatocytu budou rozdílné u různých onemocnění. Z tohoto pohledu můžeme rozlišit dvě situace:

1. HCC vzniká v přibližně 90 % případů v terénu jaterní cirhózy jako důsledek průběhu chronického jaterního onemocnění. Zde se při vzniku HCC uplatňují především mechanismy spojené s aktivací fibrogenese v důsledku chronického zánětu a s postupnou progresí do jaterní cirhózy [15]. V důsledku těchto alterací dochází v průběhu času s vysokou pravděpodobností k řadě epigenetických změn, které můžeme do určité míry chápat jako vlastní molekulární podklad vzniku nádorového procesu. Prakticky u žádného jaterního onemocnění však nebyly přesné mechanismy kancerogeneze identifikovány a poznány tak, aby umožnily přenést tyto poznatky do léčebných postupů.
2. HCC vzniká bez preexistujícího chronického jaterního onemocnění, bez zánětu, bez jaterní fibrózy či cirhózy. V těchto případech se předpokládá přímá interakce rizikového faktoru s některými kancerogenními mechanismy [16]. Jako typický příklad tohoto typu nádorového procesu se uvádí

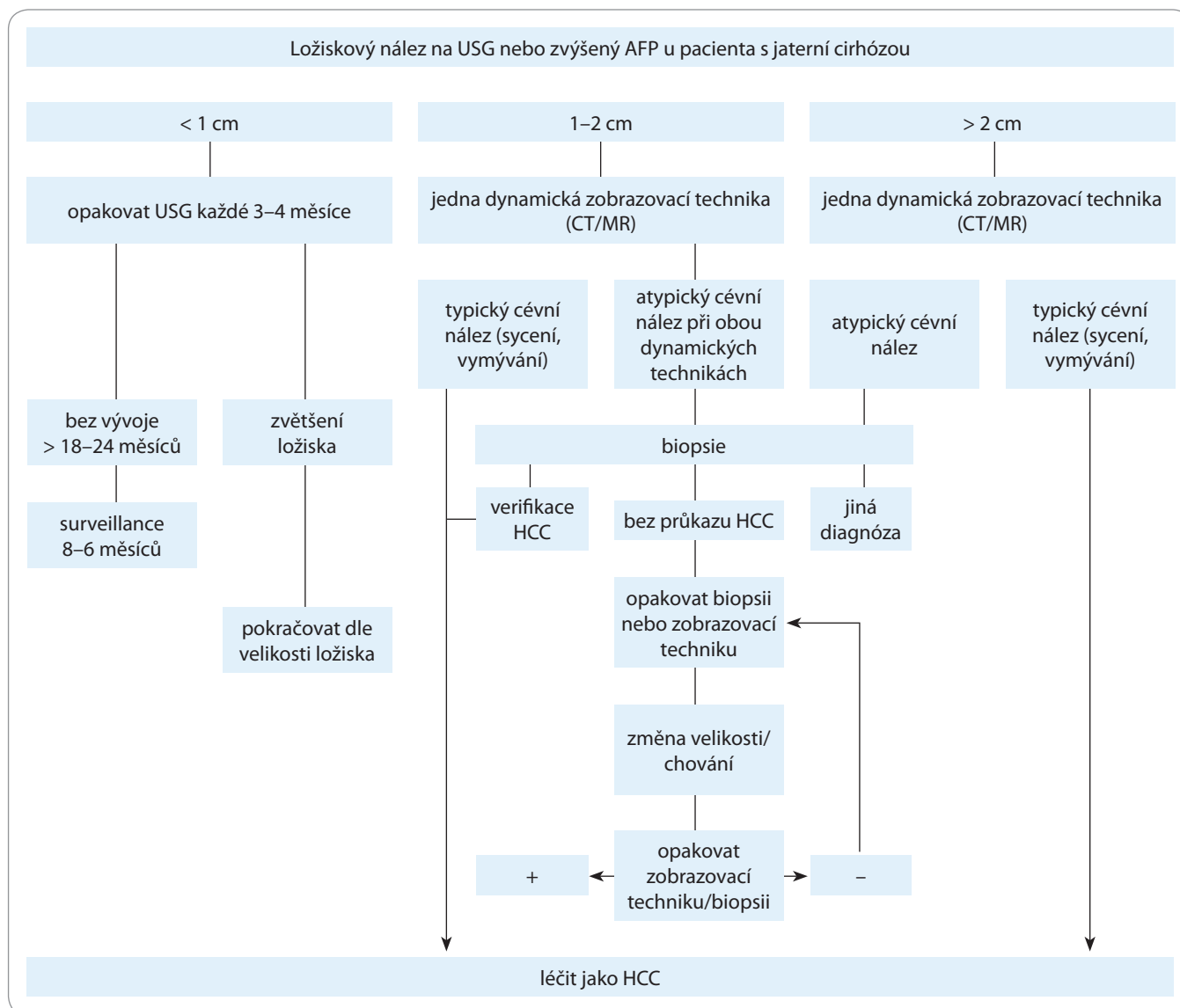


Schéma 2. Diagnostický algoritmus vyšetření ložiskové jaterní léze u pacienta s jaterní cirhózou. Upraveno podle [20].

AFP – alfa-fetoprotein, CT/MRI – výpočetní tomografie / magnetická rezonance, HCC – hepatocelulární karcinom, USG – ultrasonografie

většinou vznik HCC při chronické infekci HBV. Procesy kancerogeneze ve spojení s infekcí HBV patří dnes mezi nejlépe prozkoumané nádorové procesy vůbec. Základním procesem je integrace virové HBV DNA do lidského genomu, které přímo vede k aktivaci nejrozličnějších onkogenních signálů, a to dokonce bez rozvoje jaterní fibrózy. Infekce HBV tak vede ke vzniku HCC i bez jaterní cirhózy. Za klíčový protein, který interaguje s řadou buněčných procesů v hostitelské buňce, a je tak přímo svázan z kancerogenezi, je považován protein X. Dnes je známo, že riziko rozvoje HCC není

u všech genotypů/řetězců viru HBV identické. Významně vyšší riziko HCC je u infekce HBV genotypu C, který je nejprevalentnější právě v Asii. Některé specifické mutace tzv. pre-core oblasti virového genomu a v promotoru tzv. basal core genu HBV rovněž významně zvyšují riziko vzniku nádorového procesu [17].

Oba popsané mechanismy se přirozeně mohou kombinovat. Je tomu tak typicky např. u infekce HCV. Virové strukturální i nestrukturální proteiny viru interagují s nitrobuňčnými procesy s potenciálem maligní transformace. Po-

dobně jako u HBV byla popsána i vazba určitých genetických variant HCV (kvazidruhů) s rozvojem HCC [19]. Skutečnost, že HCC v případech chronické HCV infekce vzniká prakticky výhradně u osob s jaterní cirhózou ukazuje, že k vlastní nádorové transformaci tyto popsané změny zřejmě nestačí a je třeba uvažovat i o spoluúčasti procesu zánětu a fibroprodukce.

Diagnostika

Problematiku diagnostiky HCC lze rozdělit na diagnostiku u pacientů s jaterní cirhózou a u pacientů bez rozvinuté cirhotické přestavby jaterního parenchymu.

Tab. 1. Parametry užívané při klasifikaci HCC.

Systém	Staging nádoru	Jaterní funkce	Celkový stav
Evropa-USA			
GETCH Francie	PVT; AFP < 35 nebo > 35 mg/l	bilirubin, ALP	Karnofsky
CLIP Itálie	počet uzlů, tumor > nebo < 50 % jater, PVT; AFP < 400 nebo ≥ 400 ng/ml	Child - Pugh	nehodnotí
TNM	počet uzlů, jejich velikost, přítomnost PVT, přítomnost metastáz	nehodnotí	nehodnotí
Asie			
JIS Japonsko	TNM	Child - Pugh	nehodnotí
Okuda/ Tokio	tumor > nebo < 50 % plochy jater na řezu	ascites, albumin, bilirubin	nehodnotí
CUPI Čína	TNM; AFP < 500 nebo ≥ 500 ng/ml	bilirubin, ascites, ALP	symptomy

AFP – alfa-fetoprotein, ALP – alkalická fosfatáza, CLIP – Cancer of Liver Italian Program, CUPI – Chinese University Prognostic Index, GETCH – Groupe d'Etude de Traitement du Carcinome Hepatocellular, JIS – Japanese Integrated Staging System, PVT – trombóza jaterní žíly, TNM – tumor, node, metastasis

Hepatocelulární karcinom v jaterní cirhóze

Nejčastější situací je záchyt ložiskové léze při sonografii jater v rámci surveillance HCC nebo při náhodném vyšetření z jiné indikace. Takový nález má poměrně vysokou specificitu, a to zejména v případě, že jde o lézi nově vzniklou, která nebyla patrná na předchozích vyšetřeních. Základním nedostatkem sonografie je její vysoká závislost na zkušenostech vyšetřujícího lékaře a pro časná stadia jen nízká senzitivita (okolo 60 %) [19]. Nejčastějšími následujícími zobrazovacími metodami jsou výpočetní tomografie (CT) a magnetická rezonance (MR) (schéma 2) [20]. V případě známé jaterní cirhózy lze diagnózu HCC s velmi vysokou specificitou stanovit pouze na základě těchto zobrazovacích vyšetření u ložisek > 1 cm [21]. V případě typického syčení ložiska kontrastní látkou a jeho vymývání v pozdních fázích se považuje takový nález za patognomický pro HCC a bioptická verifikace již není nutná [22]. Specificita metod se pohybuje dle literatury mezi 85 a 100 % [23]. Pokud není obraz na CT a/nebo MR typický, přistupuje se k cílené biopsii ložiska. Role ultrasonografie jater s podáním kontrastní látky (CEUS) na-

byla v posledních evropských doporučeních nového významu. Zatímco dříve se metoda nepovažovala za přínosnou pro její nízkou senzitivitu i specificitu, dle recentní retrospektivní studie na 1 006 pacientech je při použití nových kritérií pro hodnocení léze specifita téměř absolutní [24]. Ani ve světle posledních doporučení však nelze metodu považovat za výhodnější oproti CT a/nebo MR. Může je pouze vhodně doplňovat a své využití nalézá v případě kontraindikací CT či MR jako komplementární metoda. CT a/nebo MR slouží zároveň jako metody stagingové.

Hepatocelulární karcinom bez jaterní cirhózy

U pacientů s náhodným nálezem vysoce suspektního maligního ložiska jater by v případě absence chronické jaterní choroby měl proběhnout adekvátní onkoscreening v závislosti na věku a pohlaví pacienta. V případě negativních nálezů je nutná histologická verifikace léze. Nelze použít neinvazivní diagnostická kritéria jako u pacientů s jaterní cirhózou. Jiná situace nastává u vybraných skupin nemocných bez cirhózy, zato ale s chronickou infekcí HBV nebo NASH.

Tito nemocní jsou rizikovější z pohledu rozvoje HCC, i v těchto případech lze doporučit alespoň základní onkoscreening před provedením biopsie.

Klasifikační systémy a jejich vztah k léčbě hepatocelulárního karcinomu

Jedním z problémů spojených s HCC je skutečnost, že nelze pro jeho klasifikaci a staging použít standardní TNM systém jako u ostatních solidních nádorů. Hlavní příčinou této komplikace je skutečnost, že HCC se rozvíjí většinou jako poměrně pozdní komplikace jaterní cirhózy, kdy už může být přítomen určitý stupeň jaterní dysfunkce. Taková dysfunkce životně důležitého orgánu (která není dána vlastním nádorovým procesem) přitom může významně limitovat terapeutické možnosti a přežití pacienta. Dalším limitujícím faktorem je pak celkový stav pacienta. Některé starší systémy klasifikující HCC se pokoušely o kombinaci alespoň některých z jmenovaných faktorů, některé kombinují i další prognosticky různé významné faktory, jako je např. přítomnost trombózy portální žíly (tab. 1) [25]. Je potřeba zdůraznit, že žádný z těchto systémů nebyl

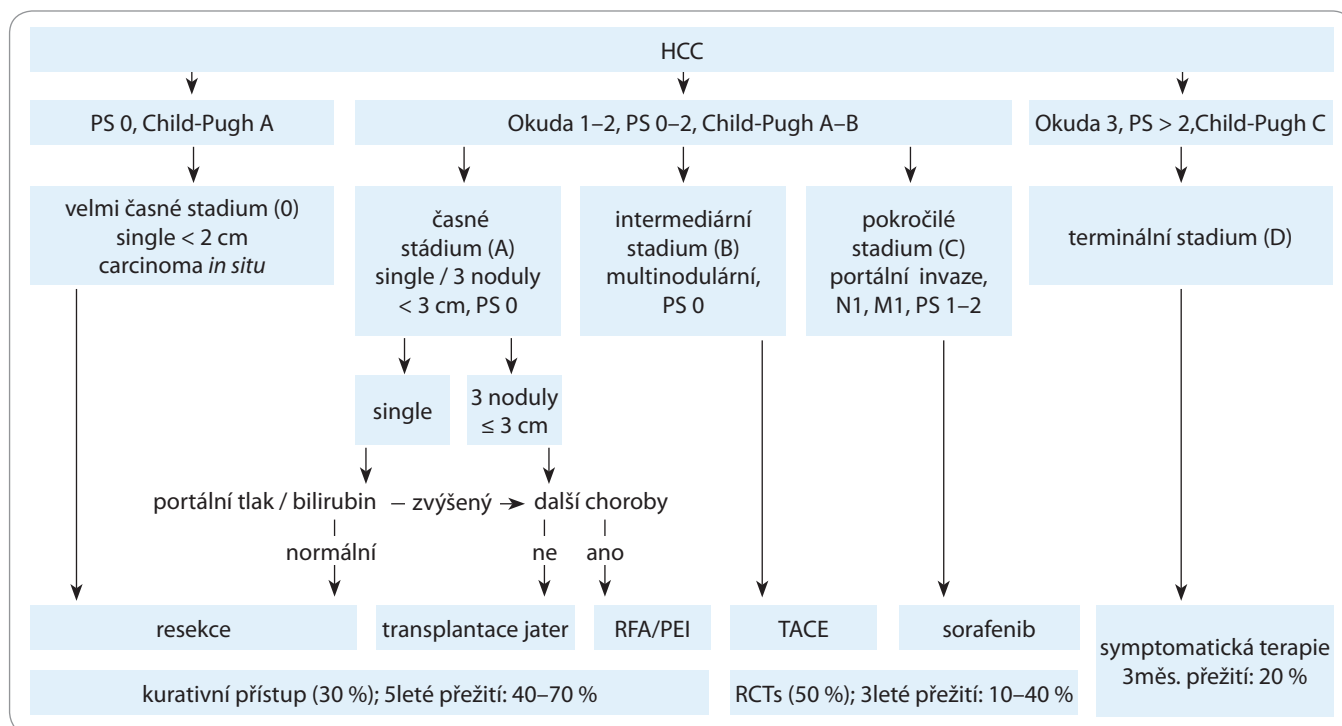


Schéma 3. Barcelonská klasifikace a terapeutická strategie.

HCC – hepatocelulární karcinom, PS – performance status, RCTs – randomizované kontrolované studie, RFA/PEI – radiofrekvenční ablace / perkutánní etanolová injekce, TACE – transarteriální chemoembolizace

validován ve vztahu k doporučení léčebné modality HCC.

Většinu zmíněných nedostatků odstranila až tzv. Barcelonská klasifikace (BCLC, schéma 3) [26]. Systém v sobě kombinuje hodnocení rozsahu nádoru, celkový stav pacienta a funkční klasifikaci jaterní cirhózy Child-Pugh vč. hodnocení přítomnosti portální hypertenze. HCC tak dělí na stadia 0–D a především implikuje použití konkrétní léčebné modality pro dané stadium s udáním očekávaného přežití pacientů. Klíčové u všech případů je odlišení kritérií, kdy lze u pacienta použít některou z potenciálně kurabilních metod léčby, tj. chirurgické řešení. Bohužel radikální léčbu stále podstupuje méně než jedna třetina všech nemocných s HCC [27].

Stadium 0 + A

U pacientů ve velmi časném a časném stadiu onemocnění je suverénním přístupem chirurgická léčba, která nabízí možnost úplného vyléčení. Pacienti s klinicky významnou portální hypertenzí (CSPH), tj. s portohepatálním gradientem (HVPG) ≥ 10 mmHg, by měli být indikováni ke zvážení transplantační léčby. Pro-

blematika transplantace jater pro HCC je záležitostí vysoce specializovanou a složitou. Neustále se vyvíjejí indikační kritéria pro použití transplantační léčby tak, aby bylo dosaženo optimálního vztahu mezi pokročilostí onemocnění a přežitím po transplantaci (tzv. metroticket koncept). U nemocných bez CSPH lze zvažovat chirurgickou resekci. U pacientů komorbidních s vysokým operačním rizikem může být s kurativním záměrem použita radiofrekvenční ablace (RFA) HCC. Celkové přežívání pacientů ve stadiu HCC 0 + A přesahuje 5 let [28,29].

Stadium B

Nemocní se středně pokročilým HCC jsou díky široké definici dle BCLC velice heterogenní skupinou. Léčba nemocných v tomto stadiu je považována primárně za paliativní, nicméně s velice významným prodloužením celkového přežívání. Metodou volby je transarteriální chemoembolizace ložisek, kdy se využívá dominantně arteriální neovaskularizace nádoru oproti nepostiženému jaternímu parenchymu živenému převážně portálním systémem. Celkové přežívání léčených pacientů $> 2,5$ roku.

V dostupné literatuře se lze setkat s nápadně se rozcházejícími údaji o vlivu TACE na celkové přežívání. Medián přežití se pohybuje od 16,5 do 47,7 měsíce [30]. Důvody pro takto velké rozpětí jsou následující:

- Stadium B dle BCLC klasifikace je definováno velice široce, a skupina pacientů je tak značně heterogenní. Kritéria stadia B může na jedné straně splnit nemocný těsně za hranicí kritérií pro transplantační léčbu s dobře zachovalou syntetickou funkcí jater, na druhé straně ale také pacient na hranici funkční klasifikace Child-Pugh B s vícečetným bilobárním postižením na hranici technické proveditelnosti TACE.
- Metoda klade vysoké nároky na zkušenosti intervenčního radiologa.
- Nejdelší celkové přežívání bylo v řadě studií podmíněno až extrémní selekcí pacientů indikovaných k výkonu, což není v podmínkách reálné praxe akceptovatelné.

Problematické širokého rozpětí pacientů s HCC stadia B jsme se věnovali i na našem pracovišti. Vyšli jsme z práce

Tab. 2. ART skóre. Regresní koeficienty B byly násobeny 2× a zaokrouhleny tak, aby bylo možno spočítat ART skóre jednoduše u lůžka.

Proměnná		Celkové přežití		Regresní koeficient	Body ART skóre	p
		HR	95% CI			
vzestup skóre Child-Pugh	nepřítomen	1	–		–	
	+ 1 bod	2	1,2–3,5	0,71	1,5	< 0,001
	+ ≥ 2 body	4,4	2,0–9,6	1,49	3	
vzestup AST > 25 %	NE	1				
	ANO	8,4	4,5–15,5	2,13	4	< 0,001
radiologická odpověď	ANO	1				
	NE	1,7	1,12,6	0,51	1	0,026

AST – aspartátaminotransferáza, CI – interval spolehlivosti, HR – poměr rizik

rakouských autorů Siegharta et al z roku 2013 [31]. V práci byly pomocí multi-faktoriální analýzy definovány faktory mající vztah k přežití pacientů po opakované TACE. Změnám těchto faktorů bylo přiřazeno bodové hodnocení a jejich prostý součet byl označen jako ART (Assessment for Retreatment with TACE) skóre (tab. 2). Tento přístup a použití ART skóre umožnil autorům v rámci stadia HCC B dle BCLC klasifikace definovat skupiny s významně lepším/horším celkovým přežitím (overall survival – OS) při opakované léčbě tzv. drug-eluting bead TACE (DEB-TACE).

Do naší retrospektivní studie byli zařazeni jen ti nemocní, kteří podstoupili v letech 2007–2015 minimálně dvě etapy DEB-TACE, všichni ve stadiu B dle BCLC, a bylo u nich zároveň možno spočítat ART skóre. Další podmínkou pro zařazení do studie byl odstup mezi cykly chemoembolizace 90 ± 15 dní. Mezi příčiny nezařazení pacienta do souboru patřily zejména nedodržení limitu odstupu mezi jednotlivými etapami DEB-TACE, dále některé chybějící laboratorní odběry bezprostředně před druhou etapou DEB-TACE nutné k výpočtu ART skóre a absence informací o okamžiku úmrtí pacienta.

V souboru pacientů bylo spočítáno ART skóre vždy den před druhou etapou DEB-TACE a proběhlo rozdělení do dvou skupin dle ART skóre. Další etapa DEB-TACE byla provedena bez ohledu na výsledek skóre, a to dle současně platných

standardů. Rozhodnutí o další etapě bylo tedy uskutečněno na základě hodnocení efektu předchozí terapie dle kontrolního CT nebo MR vyšetření za použití kritérií mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), poklesu sérové hladiny alfa-fetoproteinu (AFP) a klinického stavu pacienta [32]. V analýze jsme následně porovnávali medián celkového přežití (OS v měsících) skupin dle ART skóre a celého souboru bez diferenciací (tedy léčených dle nynějších doporučení).

Vstupní kritéria splnilo 18 nemocných, průměrný věk v okamžiku stanovení diagnózy HCC byl 64,5 let. Medián OS celého zkoumaného souboru byl 18 měsíců (95% CI 12–33), medián OS skupiny s příznivým ART skóre byl 33 měsíců (95% CI 17–36; 1 žena, 10 mužů) a medián OS skupiny s prognosticky nepříznivým ART činil v souboru 12 měsíců (95% CI 6–18; 1 žena, 6 mužů). Rozdíl OS mezi skupinami diferencovanými dle ART skóre byl podle Coxova modelu statisticky významný ($p < 0,01$).

Stadium C

V terapii pokročilého HCC se uplatňuje systémová onkologická léčba. Zatímco ještě donedávna se opírala o multikinázový inhibitor sorafenib, který byl jediným schváleným lékem v této indikaci, v současné době zažívá onkologie rapidní rozšiřování léčebných možností. Celkové přežívání léčených pacientů je ≥ 10 měsíců.

Stadium D

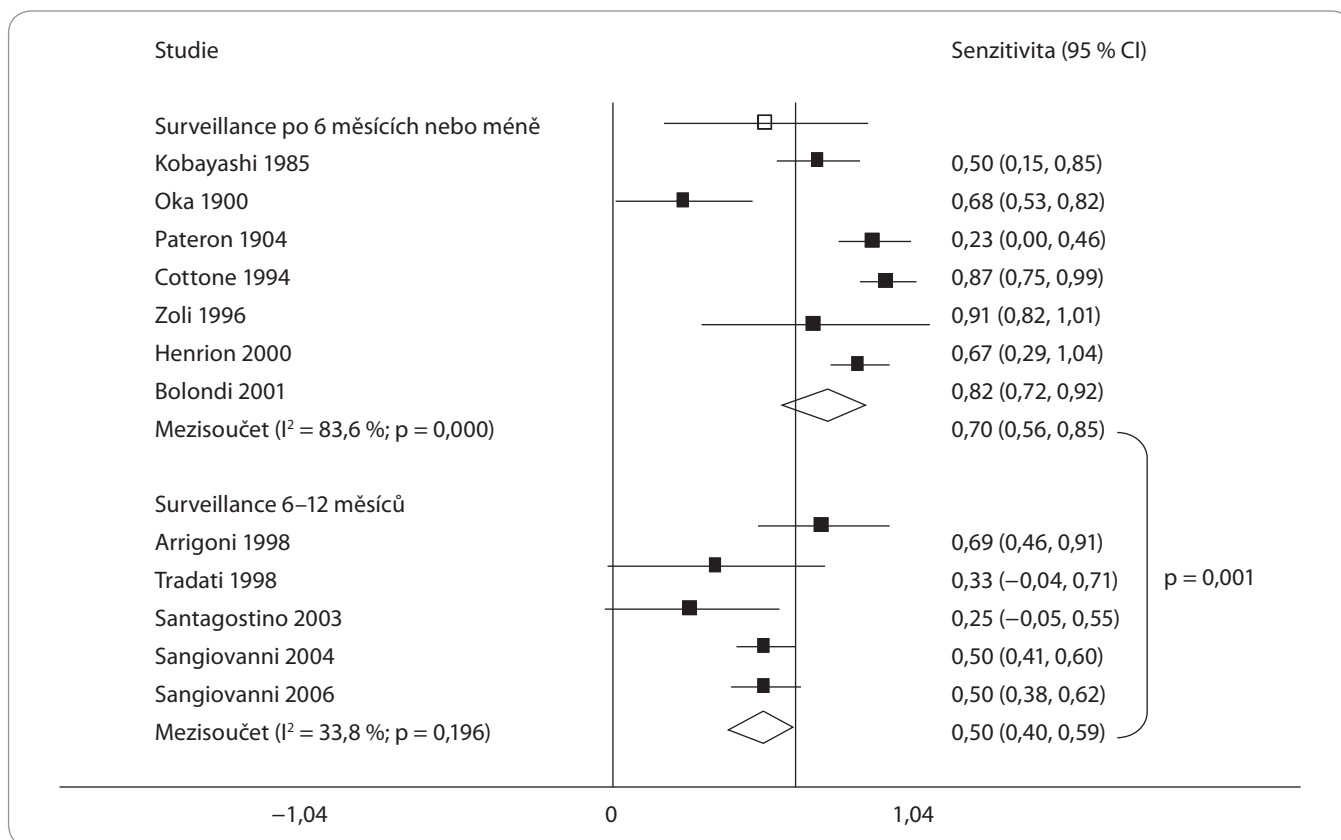
Základním kritériem pro indikaci pouze symptomatické léčby u nemocných s HCC je přítomnost chronického jaterního selhávání vyjádřeného třídou C dle Child-Pugh a/nebo $PS \geq 3$. V takových případech není jakákoliv snaha léčebně ovlivnit HCC racionální, dominují buď jiné život ohrožující komorbidity či terminální jaterní selhávání.

Screening

Definování screeningové metody a cílové populace, jež bude takové metodě vystavena, představuje v případě HCC poměrně složitý problém. Aby byly splněny podmínky nákladové efektivity, musí být zvolená metoda levná, jednoduchá, dobře dostupná v běžné praxi, její uplatnění musí být spojeno s významným efektem, tj. s významně lepším přežitím nemocných, u kterých bude mít metoda pozitivní výsledek (tzn., odhalí daný nádor v časném stadiu, které je dobře či alespoň lépe léčitelné, než jsou stadia pokročilá). Zároveň ale musí být splněny i určité podmínky v cílové populaci. Především jde o to, aby riziko vzniku nádoru v uvažované populaci bylo alespoň 1,5 % ročně a aby tato cílová – riziková populace byla přesně definována.

Metoda screeningu

Evropská asociace pro studium jater (EASL) jako metodu screeningu HCC u pacientů s jaterní cirhózou doporučuje



Obr. 1. Metaanalýza studií zabývajících se změnou intervalu ultrasonografie jater ve vztahu k detekci hepatocelulárního karcinomu.

Tab. 3. Vysoce rizikové skupiny pro vznik hepatocelulárního karcinomu.

Chronická infekce HBV

Asiaté, muži ≥ 40 let, ženy ≥ 50 let

Afričané ≥ 20 let

cirhóza

rodinný výskyt HCC

bez cirhózy: RR závisí na genotypu HBV, replikaci, zánětlivé aktivitě

Non-HBV cirhóza

HCV

alkohol

hereditární hemochromatóza

primární biliární cholangioitida

HBV – virus hepatitidy B, HCV – virus hepatitidy C, RR – relativní riziko

provádět abdominální ultrasonografii (USG) v intervalu 6 měsíců. Toto doporučení bylo převzato i do doporučení České hepatologické společnosti.

Datovou oporou pro tato doporučení je především čínská studie publikovaná v roce 2004 [33]. Cílovou skupinu ve studii představovalo 18 816 osob s chronickou infekcí HBV (bez rozdílů stadia onemocnění). Sledované osoby byly randomizovány do dvou skupin. V první skupině osob byla prováděna USG jater a vyšetření sérové koncentrace AFP v intervalu 6 měsíců, ve druhé skupině tento postup prováděn nebyl. Při hodnocení celkové mortality byl ve skupině sledované sonograficky prokázán pokles mortality o 37 %. Významně lepší bylo i jednoleté (66 vs. 31 %), tříleté (53 vs. 7,2 %) a pětileté (46 vs. 0 %) přežití. Interval 6 měsíců ve studii autoři zvolili na základě znalostí o významné progresi a růstu HCC [34]. Následné studie dokonce prokázaly, že zkrácení intervalu provádění USG jater na dobu < 6 měsíců nevede k navýšení senzitivity metody, a tím ani k navýšení pozitivního efektu metody ve smyslu dalšího zlepšení přežívání nemocných. Naopak, prodloužení intervalu na dobu > 6 měsíců (a to i o několik málo týdnů!) vede k význam-

nému zhoršení senzitivity celého postupu a zhoršení přežívání (obr. 1) [19]. Čínská studie nehodnotila samostatně přínos vyšetřování koncentrací AFP. Role tohoto nádorového markeru ve screeningu HCC je považována v současnosti za kontroverzní. V roce 2012 byla publikována metaanalýza, která se u pacientů s chronickou infekcí HBV snažila tuto otázku vyřešit [35]. Autoři identifikovali tři (!) studie, které následně hodnotili. Jednou z hodnocených prací byla již citovaná čínská práce. Její výsledky byly uveřejněny v sedmi samostatných publikacích, nicméně přínos AFP pro časnou diagnózu HCC nebylo možné jednoznačně vyhodnotit. Druhá studie pocházela z Toronta a byla provedena na skupině 1 069 HBsAg (hepatitis B surface antigen) pozitivních osob [36]. Jako screeningová metoda v první skupině bylo použito vyšetření koncentrací AFP bez USG, ve druhé skupině byla použita kombinace obou metod. Bohužel ani v této studii nebylo možno zhodnotit a srovnat přínos AFP, protože incidence HCC byla ve sledovacím období 5 let

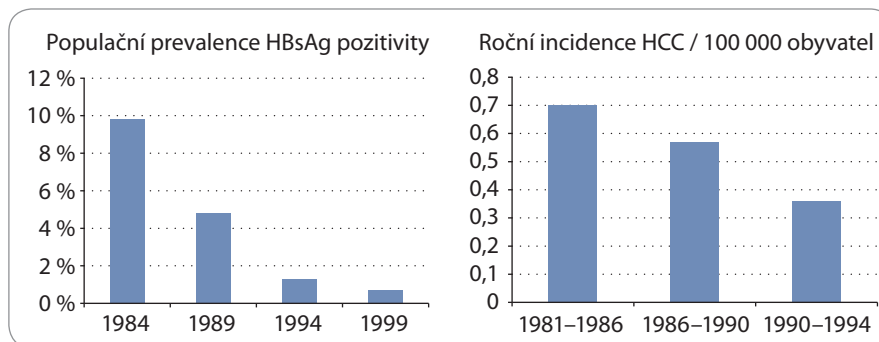
velmi nízká. Třetí hodnocená studie (publikovaná pouze jako sjezdový abstrakt) pocházela z Tchaj-wanu a jejím primárním cílem bylo určení optimálního intervalu při kombinaci AFP a USG jako screeningových metod [37].

Cílová populace

Evropská asociace pro studium jater (EASL) i Americká asociace pro studium jater (AASLD) definují jako populaci indikovanou pro screening/surveillance HCC především pacienty s jaterní cirhózou, a to bez rozdílu etiologie. Obě nadnárodní organizace se dále snaží o určitou stratifikaci rizika. Skupiny s vysokým rizikem rozvoje HCC podle EASL-EORTC ukazuje tab. 3 [38]. I z běžné klinické praxe je však známo, že riziko rozvoje HCC není u všech chronických jaterních onemocnění stejné [39]. Wilsonova nemoc svou kalkulovanou roční incidencí HCC pod 1 % nesplňuje kritéria pro zahájení screeningu, podobně je tomu např. také u jaterní cirhózy při autoimunitní hepatitidě (roční incidence HCC se pohybuje kolem 1,1–1,2 %) [40]. Významným onemocněním s rizikem rozvoje HCC je NAFLD (viz výše). HCC se zde může rozvinout v jakémkoli stadiu jaterního postižení, i bez jaterní cirhózy. NAFLD je ve vyspělých zemích světa významnou příčinou právě necirhotického HCC. Datová opora pro provádění screeningu ve skupině osob s NAFLD bez jaterní cirhózy prakticky neexistuje. U pacientů s jaterní cirhózou při NAFLD, resp. NASH je naopak vzhledem k roční incidenci HCC kolem 2–4 % screening doporučován [41].

Efektivita screeningu

Kohortové studie potvrzují matematické modely v tom smyslu, že screening lze z pohledu populačního považovat za efektivní a především nákladově efektivní v případě, že ho podstoupí alespoň 34 % cílové populace [42]. Z mnoha různých důvodů se však toto číslo ve vyspělých zemích světa v případě screeningu HCC pohybuje maximálně kolem 20 % [43]. Příčiny jsou komplexní, řada z nich je dána důvody na „pacientské“ straně, řada z nich naopak na straně zdravotního systému v daném regionu.



Graf 2. Výsledky univerzální vakcinace HBV ve vztahu k epidemiologickým charakteristikám HBV a HCC.

HBsAg – povrchový antigen viru hepatitidy B, HBV – virus hepatitidy B, HCC – hepatocelulární karcinom

Etiologicky specifická prevence hepatocelulárního karcinomu Hepatitida B

Univerzální vakcinace HBV je jedinou dostupnou primární prevencí HCC. První zemí na světě, která zahájila program univerzální vakcinace HBV, byl Tchaj-wan v roce 1982. Pokles prevalence HBsAg mezi lety 1984 a 1999 z téměř 10 na 0,7 % byl doprovázen významným poklesem incidence HCC z 0,7/100 000 obyvatel ročně počátkem 80. let na přibližně polovinu v roce 1994 (graf 2) [44]. Po 20 letech trvání programu vakcinace bylo relativní riziko rozvoje HCC pro vakcinované děti mezi 6. a 19. rokem věku pouze 0,31 ve srovnání s osobami, které vakcinaci z různých důvodů nepodstoupily [45].

Za metodu sekundární prevence HCC u pacientů s chronickou infekcí HBV je považována protivirová léčba. Mechanismy vedoucí k poklesu incidence HCC u léčených osob s infekcí HBV jsou dva:

1. pokles či úplná zástava replikace viru (úroveň replikace viru měřená jako sérová koncentrace HBV DNA je dobře definovaným rizikem progresu jaterní fibrózy i rozvoje HCC);
2. potlačení aktivity zánětu a regrese jaterní fibrózy.

V roce 2009 byla publikována metaanalýza dvanácti studií, kde bylo hodnoceno celkem 2 082 osob léčených interferonem alfa (IFN α) [46]. Léčba vedla k poklesu rizika rozvoje jaterní cirhózy (relativní riziko (RR) vs. neléčené osoby 0,65) i HCC (RR 0,59). V éře nukleotidových analogů entekaviru a tenofoviru

máme mnoho studií na téma redukce incidence HCC z Asie, z Evropy či Ameriky je studií výrazně méně. Většina z nich se ale shoduje v tom, že při léčbě dochází k redukci rizika vzniku HCC až o 80 % u pacientů bez jaterní cirhózy a o 30 % u cirhotiků [47,48]. Za zmínku nicméně stojí zjištění, že osoby, u nichž je při protivirové léčbě dosaženo odpovědi, ale jejich sérová koncentrace HBV DNA není neměřitelná (HBV DNA < 2 000 IU/ml), mají významně vyšší riziko vzniku HCC než osoby s nedetekovatelnou sérovou HBV DNA (poměr rizik (HR) 1,98), zejména v případě, že jde o cirhotiky (HR 2,20) [49]. Problematikou terciární prevence (tj. adjuvantní terapie po kurativní resekci HCC nebo ablaci HCC) se zabývala metaanalýza třinácti studií z roku 2014 [50]. V analýze celkem 6 350 osob došli autoři k závěru, že terapie nukleotidovými analogy vedla jak k prodloužení doby do rekurence onemocnění, tak i k prodloužení celkového přežití. Tento závěr byl také následně potvrzen randomizovanou kontrolovanou studií [51,52].

Hepatitida C

Vyléčení infekce HCV (dosažení setrvalé virologické odpovědi – SVR) je asociováno s významným snížením rizika vzniku HCC, a to bez ohledu na použitou variantu léčby (IFN α vs. přímo působící virostatika (directly acting antivirals – DAA)) a pokročilost jaterní cirhózy (SVR vs. non-SVR; HR cca 0,28) [53]. Protivirová léčba je tak modalitou sekundární prevence. U pacientů se SVR je riziko rozvoje HCC významně nižší, ale není nula. Podobných výsledků je dosahováno i při

léčbě pacientů s kompenzovanou cirhózou, redukce incidence je významnější, ale ani v této skupině není nula. Proto je každý pacient s pokročilou jaterní fibrózou (F3) a jaterní cirhózou i po dosažení SVR podle současných doporučení indikován k doživotnímu sledování a screeningu HCC. Vzhledem k relativně krátké dostupnosti DAA se jejich pozitivní efekt na snížení incidence HCC nemohl v populačním měřítku ještě projevit.

Použití DAA jako terciární prevence, tj. adjuvantní terapie pro kurativních modalitách HCC, je u HCV poněkud odlišné od HBV. O terciární prevenci ve většině případů nelze mluvit, protože DAA jsou pacientům podána buď před terapií HCC, nebo nejpозději současně s ní.

Alkohol

Abstinence snižuje riziko HCC ročně o přibližně 6–7 %, k vyrovnání rizika s běžnou populací dochází při abstinenci u etylické jaterní cirhózy po 20 a více letech [54,55]. Prevence alkohol asociovaného HCC tedy spočívá v komplexních snahách, nejen lékařské veřejnosti, o snížení příjmu alkoholu v dané populaci. Z této jednoduché věty však vyplývá zřejmě nesplnitelný socioekonomický úkol.

Nealkoholové ztukovatění jater, obezita a metabolický syndrom

Primární prevence HCC asociovaného s NAFLD / obezitou / metabolickým syndromem neexistuje, modifikace životního stylu je pojímána jako prevence sekundární. Metaanalýza devatenácti studií, celkem 1 290 045 osob, prokázala snížení RR HCC na 0,72 při zvýšení příjmu zeleniny, nikoli však ovoce, obdobný efekt mělo i navýšení fyzické aktivity [56,57].

Závěr

Hepatoceleulární karcinom je jednou z častých komplikací pokročilé jaterní cirhózy. Jednotlivá chronická jaterní onemocnění se liší rizikem vzniku HCC. Za nejrizikovější je považována kombinace chronických infekcí HBV + HCV, naopak minimální riziko rozvoje HCC je např. u Wilsonovy nemoci. V terénu jaterní cirhózy vzniká přibližně 90 % všech případů HCC, 10 % připadá na „necirho-

tický“ HCC. Etiologicky se v této podskupině uplatňuje především chronická infekce HBV a NAFLD. Přes veškeré pokroky na poli komplexní péče o HCC jsou naše možnosti ve srovnání s jinými nádorovými onemocněními velmi limitované. Klíčovým krokem pro zlepšení přežívání nemocných s HCC je jeho odhalení v počátečních stadiích vývoje. Pro hodnocení stagingu nádoru je používána tzv. BCLC klasifikace, která jako jediná klasifikace HCC přímo implikuje použití léčebné metody a definuje i přežití nemocných. Potenciálně kurativním metodám je i ve 21. století vystavováno stále minimum pacientů. Tato neradostná skutečnost je důkazem existujících rezerv na poli screeningu a surveillance HCC.

Literatura

1. Global Cancer Observatory. [online]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>.
2. ÚZIS ČR. Novotvary 2014. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index-en.php?pg=record&id=7686>.
3. Spangenberg HC, Thimme R, Blum HE. Advances in prevention and diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2(3): 425–433.
4. Chayanupatkul M, Omino R, Mittal S et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 66(2): 355–362. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.013.
5. Wu C-Y, Lin J-T, Ho HJ et al. Association of nucleos(t) ide analogue therapy with reduced risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B – a nationwide cohort study. *Gastroenterology* 2014; 147(1): 143–151. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.048.
6. Wong GL, Chan HL, Mak CW et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2013; 58(5): 1537–1547. doi: 10.1002/hep.26301.
7. Ahn J, Lim JK, Lee HM et al. Lower observed hepatocellular carcinoma incidence in chronic hepatitis B patients treated with entecavir: results of the ENUMERATE study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(9): 1297–1304. doi: 10.1038/ajg.2016.257.
8. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease review: diagnosis, treatment, and outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(12): 2062–2070. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.029.
9. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the US. *Hepatology* 2014; 59(6): 2188–2195. doi: 10.1002/hep.26986.
10. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(12): 1342–1359. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.001.
11. Kanwal F, Kramer J, Asch SM et al. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2017; 153(4): 996–1005. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.012.
12. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142(6): 1264–1273. doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.061.
13. Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14(2): 122. doi: 10.1038/nrgastro.2016.176.
14. Tornillo L, Carafa V, Sauter G et al. Chromosomal alterations in hepatocellular nodules by comparative genomic hybridization: high-grade dysplastic nodules represent early stages of hepatocellular carcinoma. *Lab Invest* 2002; 82(5): 547–553. doi: 10.1038/labinvest.3780449.
15. Zhang DY, Friedman SL. Fibrosis-dependent mechanisms of hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2012; 56(2): 769–775. doi: 10.1002/hep.25670.
16. Jhunjhunwala S, Jiang Z, Stawiski EW et al. Diverse modes of genomic alteration in hepatocellular carcinoma. *Genome Biol* 2014; 15(8): 436. doi: 10.1186/s13059-014-0436-9.
17. Leverro M, Zuckman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016, 64 (1_Suppl): S84–S101. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.021.
18. El-Shamy A, Pendleton M, Eng FJ et al. Impact of HCV core gene quasiparticles on hepatocellular carcinoma risk among HALT-C trial patients. *Sci Rep* 2016; 6: 27025. doi: 10.1038/srep27025.
19. Singal A, Volk ML, Waljee A et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(1): 37–47. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x.
20. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53(3): 1020–1002. doi: 10.1002/hep.24199.
21. Forner A, Vilana R, Ayuso C et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47(1): 97–104. doi: 10.1002/hep.21966.
22. Mueller C, Waldburger N, Stampfl U et al. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma revisited. *Gut* 2017; 68(5): 991–993. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314981.
23. Chou R, Cuevas C, Fu R et al. Imaging techniques for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med* 2015; 162(10): 697–711. doi: 10.7326/M14-2509.
24. Terzi E, Iavarone M, Pompili M et al. Contrast ultrasound LI-RADS LR-5 identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a multicenter retrospective study of 1,006 nodules. *J Hepatol* 2018; 68(3): 485–492. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.007.
25. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41(4): 707–716. doi: 10.1002/hep.20636.
26. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(10): 698–711. doi: 10.1093/jnci/djn134.
27. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998; 28(5): 1241–1246. doi: 10.1002/hep.510280511.
28. Roayaie S, Blume IN, Thung SN et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 137(3): 850–855.
29. Kudo M. Review of 4th Single Topic Conference on HCC. Hepatocellular carcinoma: international consensus and controversies. *Hepato Res* 2007; 37 (Suppl 2): S83–S87. doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00167.x.
30. Raoul JL, Sangro B, Forner A et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011; 37(3): 212–220. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.07.006.
31. Sieghart W, Hucke F, Pinter M et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 57(6): 2261–2273. doi: 10.1002/hep.26256.

32. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30(1): 52–60. doi: 10.1055/s-0030-1247132.
33. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130(7): 417–422. doi: 10.1007/s00432-004-0552-0.
34. Sheu JC, Sung JL, Chen DS et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985; 89(2): 259–266. doi: 10.1016/0016-5085(85)90324-5.
35. Aghoram R, Cai P, Dickinson JA. Alpha-fetoprotein and/or liver ultrasonography for screening of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9): CD002799. doi: 10.1002/14651858.CD002799.pub2.
36. Sherman M, Peltekian M, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995; 22(2): 432–438.
37. Wang J-H, Chang K-C, Kee K-M et al. Hepatocellular carcinoma surveillance at 4- vs. 12-month interval for patients with chronic viral hepatitis – a randomized study in community. *Am J Gastroenterol Hepatology* 2013; 108(3): 416–424. doi: 10.1038/ajg.2012.445.
38. European Association for the Study of the Liver. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56(4): 908–943. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.
39. Spangenberg HC, Thimme R, Blum HE. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6(7): 423–432. doi: 10.1038/nrgastro.2009.86.
40. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. *Hepatology* 2008; 48(3): 863–870. doi: 10.1002/hep.22432.
41. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69(1): 182–236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
42. Cadier B, Bulsei J, Nahon P et al. Early detection and curative treatment of hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis in France and in the United States. *Hepatology* 2017; 65(4): 1237–1248. doi: 10.1002/hep.28961.
43. Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma from epidemiology to prevention: translating knowledge into practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(12): 2140–2151. doi: 10.1016/j.cgh.2015.08.014.
44. Chang MH, Chen CJ, Lai MS et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336(26): 1855–1859. doi: 10.1056/NEJM199706263362602.
45. Chang MH, You SL, Chen CJ et al. Taiwan Hepatoma Study Group. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(19): 1348–1355. doi: 10.1093/jnci/djp288.
46. Yang YF, Zhao W, Zhong YD et al. Interferon therapy in chronic hepatitis B reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Viral Hepat* 2009; 16(4): 265–271. doi: 10.1111/j.1365-2893.2009.01070.x.
47. Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE et al. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015; 62(4): 956–967. doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.002.
48. Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2017; 66(5): 1444–1453. doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.002.
49. Kim JH, Sinn DH, Kang W et al. Low-level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment. *Hepatology* 2017; 66(2): 335–343. doi: 10.1002/hep.28916.
50. Sun P, Dong X, Cheng X et al. Nucleos(t)ide analogues for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative treatment: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(7): e102761. doi: 10.1371/journal.pone.0102761.
51. Huang G, Lau WY, Wang ZG et al. Antiviral therapy improves postoperative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2015; 261(1): 56–66. doi: 10.1097/SLA.0000000000000858.
52. Wang ZY, Tao QF, Wang ZH et al. Antiviral therapy improves post-operative survival outcomes in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma of less than 3 cm – a retrospective cohort study. *Am J Surg* 2019; 219(4): 717–725. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.05.016.
53. Nahon P, Bourcier V, Layese R et al. ANRS CO12 Cir-Vir Group. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology* 2017; 152(1): 142–156. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.009.
54. Heckley GA, Jarl J, Asamoah BO et al. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: a review and meta-analysis of the current literature. *BMC Cancer* 2011; 11: 446. doi: 10.1186/1471-2407-11-446.
55. La Vecchia C. Alcohol and liver cancer. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16(6): 495–497. doi: 10.1097/CEJ.0b013e3280145b5d.
56. Yang Y, Zhang D, Feng N et al. Increased intake of vegetables, but not fruit, reduces risk for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 147(5): 1031–1042. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.005.
57. Wen CP, Lin J, Yang YC et al. Hepatocellular carcinoma risk prediction model for the general population: the predictive power of transaminases. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(20): 1599–1611. doi: 10.1093/jnci/djs372.

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 nálezn 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 termoablace, 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 prodloužuje 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 ablací 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** (mikrovlňná ablace, laserová kryoblace, kryoblace), 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 resekčních 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 symptomatické progresy (4,1 vs. 4,9 měsíce; $p = 0,77$), čas do radiologické progresy byl 5,5 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 odpovědi 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*

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Časopis České onkologické společnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti
The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

Doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.

výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák

MUDr. Roman Goněc
doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
Doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
prof. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
prof. MUDr. Jindřich Finek, Ph.D., MHA, Plzeň
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D., Jihlava

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA
doc. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D., Praha
Andrea Lancia, M.D., Rome
assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Beata Mladosičiová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava
prof. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Ľuboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno

doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA, Praha
doc. MUDr. Igor Puzanov, Nashville
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Michal Staník, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
Prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., Brno
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice
prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc., Bratislava

Čestní členové redakční rady

doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jan Klášterský, Brusel
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno

prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc, Brno

prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., Brno
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr.h.c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2020

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

Registrační značka MK ČR 5158. ISSN 0862-495X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese www.linkos.cz nebo www.klinickaonkologie.cz.

Nakladatel: Care Comm s.r.o., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5

Odpovědná redaktorka: Ing. Petra Polsen, e-mail: petra.polsen@carecomm.cz

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Irena Kratochvílová

Vychází 6x ročně. Předplatné na rok 2020 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Josef Seher, e-mail: josef.seher@carecomm.cz, tel: +420 733 675 008.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <https://redakce.carecomm.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail klinickaonkologie@mou.cz

Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: klinickaonkologie@mou.cz

Pokyny pro autory naleznete na www.linkos.cz v sekci časopisu nebo na www.klinickaonkologie.cz.

Toto číslo vychází 15. 10. 2020

www.terapie.digital





TECENTRIQ[®]

atezolizumab

UDĚLEJTE VÍC PRO SVÉ PACIENTY...



NSCLC: Jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s aktivačními mutacemi EGFR nebo ALK pozitivním NSCLC má být také podávána cílená léčba před podáním přípravku TECENTRIQ[®].

V kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivačních mutací EGFR nebo bez přestavby ALK.¹

V kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). U pacientů s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK je přípravek TECENTRIQ[®] v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován až po selhání vhodných možností cílené léčby.¹



SCLC: V kombinaci s karboplatinou a etoposidem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stádiem malobuněčného karcinomu plic.¹



TNBC: V kombinaci s nab-paklitaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu (TNBC), jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 1\%$ a kteří nebyli léčeni chemoterapií po metastazující onemocnění.¹



UC: Jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem po předchozí chemoterapii obsahující platinu nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobitelné k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$.

● **TECENTRIQ 840 mg a 1200 mg koncentrát pro infuzní roztok.** ● **Zkrácená informace o přípravku** ● **Účinná látka:** atezolizumabem. **Indikace 840 mg: Uroteliální karcinom:** Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem (UK) po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobitelné k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$. **Nemalobuněčný karcinom plic:** Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK má být také podávána cílená léčba před podáním přípravku Tecentriq. **TNBC:** Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu (TNBC), jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 1\%$ a kteří nebyli léčeni chemoterapií po metastazující onemocnění. **Indikace 1200 mg: Uroteliální karcinom:** Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem (UK) po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobitelné k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$. **Nemalobuněčný karcinom plic:** 1) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK má být také podávána cílená léčba před podáním atezolizumabu. 2) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC. U pacientů s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK je přípravek Tecentriq v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován až po selhání vhodných možností cílené léčby. 3) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivačních mutací EGFR nebo bez přestavby ALK. **Malobuněčný karcinom plic:** Přípravek Tecentriq je v kombinaci s karboplatinou a etoposidem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stádiem malobuněčného karcinomu plic. **Dávkování 840 mg, monoterapie:** doporučená dávka přípravku Tecentriq je 840 mg podávána intravenózně každé dva týdny nebo 1 680 mg podávána intravenózně každé čtyři týdny. **Přípravek Tecentriq v kombinaci s nab-paklitaxelem v 1. linii m/TNBC:** doporučená dávka přípravku Tecentriq je 840 mg podaná formou intravenózní infuze, po které následuje nab-paklitaxel 100 mg/m². Během každého 28denního cyklu je přípravek Tecentriq podáván ve dnech 1, 15 a nab-paklitaxel je podáván ve dnech 1, 8 a 15. **Dávkování 1200 mg, monoterapie:** doporučená dávka přípravku Tecentriq je 1200 mg podávána i.v. každé tři týdny. Infuze nesmí být podávány jako intravenózní injekce nebo bolus. **V kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou:** Doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1 200 mg podaná intravenózně infuzí, po které následuje bevacizumab, paklitaxel, a pak karboplatina každé tři týdny během čtyř nebo šesti cyklů. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1 200 mg. **V kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou:** Doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1 200 mg podaná intravenózně infuzí, po které následuje nab-paklitaxel a karboplatina každé tři týdny během čtyř nebo šesti cyklů. Přípravek Tecentriq, nab-paklitaxel a karboplatina jsou podávány v den 1 každého 21denního cyklu. Nab-paklitaxel se podává navíc ve dnech 8 a 15. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1 200 mg. **V kombinaci s karboplatinou a etoposidem:** Doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1 200 mg podaná intravenózně infuzí, po které následuje karboplatina, a pak etoposid formou intravenózní infuze v den 1. Etoposid se dále podává intravenózně infuzí ve dnech 2 a 3. Tento režim se podává každé tři týdny po dobu čtyř cyklů. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1 200 mg. **Způsob podání:** Přípravek Tecentriq je pro intravenózní podání. Úvodní dávka musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut. Doporučuje se, aby pacienti byli léčeni přípravkem Tecentriq, dokud nedojde ke ztrátě klinického přínosu, do progresse onemocnění nebo do nevladatelné toxicity (blíže viz příslušný Souhrn údajů o přípravku - SPC). Snížení dávky atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravu dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v SPC. Pacienti s dříve neléčeným UK a TNBC mají být k léčbě vybíráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Z důvodu snadnější zpětné zjištělnosti biologických účinků přípravku má být obchodní název a číslo šarže podáváného přípravku zřetelně zaznamenány v pacientově dokumentaci. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 10 %) monoterapie byly únava, snížený chuť k jídlu, nauzea, kašel, dušnost, horečka, průjem, vyrážka, muskuloskeletální bolest, bolest zad, zvracení, astenie, artrálgie, pruritus a infekce močových cest. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) atezolizumabu v kombinaci s jinými léčivými přípravky byly u pacientů s různým typem nádoru anémie, neutropenie, nauzea, únava, alopecie, trombocytopenie, průjem, vyrážka, zácpa, periferní neuropatie, snížený chuť k jídlu. Imunitní podmíněné nežádoucí účinky, které se vyskytly u $\leq 5\%$ pacientů, zahrnovaly: pneumonitida, kolitida, *hepatitida*. U < 1% pacientů se vyskytl: hypertyreóza, insuficience nadledvin, hypofyzitida, diabetes mellitus, meningocefalitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida, myokarditida, nefritida a myozitida. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby atezolizumabem a 5 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. O použití atezolizumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Atezolizumab se nemá během těhotenství užívat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem. Není známo, jestli je atezolizumab vylučován do lidského mléka. Nežehnatelné riziko pro novorozence/kojence. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojení nebo ukončit podávání atezolizumabu s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby pro ženu. **Balení přípravku:** 1 injekční lahvička s uzávěrem z butylové pryže a hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhávacím víčkem (1200 mg) obsahující 20 ml koncentrátu pro infuzní roztok nebo plastový sedmý (840 mg) odtrhacím víčkem obsahující 14 ml koncentrátu pro infuzní roztok. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chráňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo **Registrační číslo:** EU/1/17/1220/001 a EU/1/17/1220/002. **Poslední revize textu:** 19. 08. 2020. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek je v monoterapii, v dávce 1200 mg i.v., hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Další podmínky úhrady viz www.sukl.cz. O úhradě v dalších indikacích zatím nebylo rozhodnuto.

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Tecentriq, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. * Všímejte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.**

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Tecentriq | Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon: 220 382 111, www.roche.cz

M-CZ-00000967

