

6. PRIMÁRNÍ NÁDORY JATER, ŽLUČNÍKU A ŽLUČOVÝCH CEST (C22-24)

Primární karcinomy jater vznikají z hepatocytů (hepatocelulární karcinom – HCC) nebo z nitrojaterních žlučových cest (intrahepatální cholangiokarcinom – ICC).

6.1 Hepatocelulární karcinom (HCC)

Hepatocelulární karcinom je nejčastějším primárním zhoubným nádorem jater. Téměř ve všech případech onemocnění vzniká v terénu jaterní cirhózy. V případech chronické HBV infekce a méně často nealkoholové steatohepatitidy může dojít ke vzniku HCC i v pre-cirhotických stádiích. Pacienti s cirhózou a chronickou HBV i v pre-cirhotických stádiích jsou proto indikováni k provádění surveillance HCC – ultrazvukovému vyšetření jater v pravidelném intervalu 6 měsíců. Za provádění surveillance rizikových pacientů odpovídá dispenzarizující specialista (nejčastěji hepatogastroenterolog). Při nálezů suspektního ložiska u cirhotika většinou následuje doplnění kontrastního CT břicha a/nebo MR jater s kontrastní látkou. V případě typického vzorce syčení a vymývání kontrastní látky v ložisku lze u pacientů s cirhózou považovat diagnózu HCC za jistou. U nemocných bez cirhózy nelze tato neinvazivní radiologická kritéria uplatnit a ložisko by mělo být histologicky ověřeno cílenou biopsií. Alfa-fetoprotein (AFP) má význam pro odhad biologického chování nádoru a sledování efektu léčby u pacientů, u kterých byl vstupně zvýšený. Pro surveillance není vhodný a nemá být rutinně používán.

Zobrazovací metody:

Ultrazvuk jater: Surveillance HCC u rizikových skupin pacientů.

Kontrastní CT břicha a hrudníku: Stanovení počtu, velikosti ložisek a jejich vztahu k cévním strukturám, vyloučení extrahepatálního postižení (metastáz) – staging.

MR jater s kontrastní látkou: Stanovení počtu, velikosti ložisek a jejich vztahu k cévním strukturám, zpřesnění charakteru ložisek a jejich diferenciální diagnostika“.

PET-CT: indikace v individuálních případech k diagnostice vzdálených metastáz

Nádorový marker AFP: v rámci primární diagnostiky je význam malý, vhodný k monitoraci vývoje onemocnění

Staging:

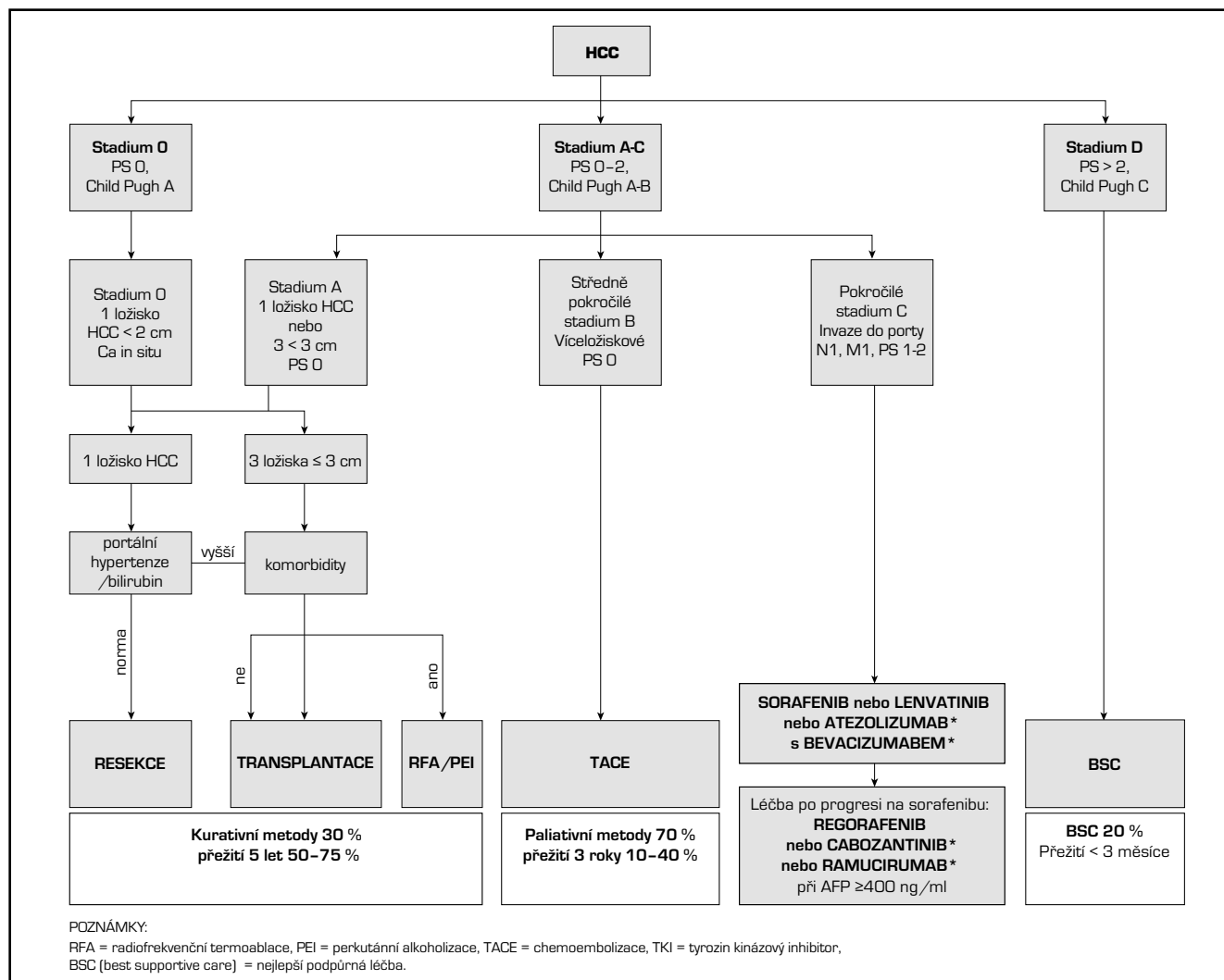
Při rozhodování o léčbě HCC je nutno zvažovat hledisko onkologické (rozsah a lokalizace postižení nádorem), funkční stav jaterního parenchymu (vyjádřeného třídou Child-Pugh klasifikace) a celkový stav pacienta (performance status). Všechny tyto parametry v sobě zahrnuje tzv. barcelonská klasifikace (BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer).

Tabulka 1: Child-Pughova klasifikace funkčního hodnocení jater u pacientů s cirhózou

Klinické a laboratorní parametry	Bodová hodnota parametrů		
	1	2	3
Bilirubin (μmol/l)	< 35	35–50	> 50
Albumin g/l	> 35	28–35	< 28
Ascites	0	Mírný nebo reverzibilní medikací	Střední nebo těžký, refrakterní k medikaci
Encefalopatie	0	mírná (gr 1 a 2)	zřetelná (gr 3 a 4)
INR	< 1,7	1,71–2,20	> 2,20

Zhodnocení: třída A: 5–6 bodů; třída B: 7–9 bodů; třída C: 10–15 bodů

6.1.1 Léčebné schéma dle rozsahu onemocnění, adaptováno podle BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer



Možnosti radiologických onko-intervenčních metod jsou rozebrány v samostatné kapitole č. 37.

Ramucirumab a cabozantinib nemají v této indikaci stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění ke dni 1. 3. 2021.

Léčba

Chirurgická léčba

Jedinou potenciálně kurativní léčbou je chirurgická léčba – transplantace a resekce jater. Resekce jater je metodou volby pro léčbu HCC v necirhotických játrech. Resekci lze výběrově zvažovat u dobře kompenzovaných pacientů s cirhózou při vyloučení klinicky významné portální hypertenze (anamnéza vaskulární dekompenzace, přítomnost jícnových varixů, měření gradientu mezi jaterní a portální žílou – HVPJ). Recidiva HCC po resekci bývá u cirhotiků častá. Výhodou transplantace je zajištění maximální onkologické radikality a současného vyřešení chronického jaterního onemocnění. Nevýhodou je doživotní nutnost imunosuprese. Pro transplantaci jater při HCC v necirhotických játrech neplatí BCLC kritéria.

Lokoregionální destrukční metody: Transarteriální chemoembolizace a radiofrekvenční ablace jsou rozebrány v kapitole č. 37.

Indikace k transplantaci jater:

- pacient s cirhózou s tumorem menším než 5 cm,
- pacient s cirhózou se 2–3 ložisky do 3 cm velikosti,
- není angioinvasivní podle výsledků zobrazovacích metod,
- je vyloučeno extrahepatické postižení lymfatických uzlin, plic, kostí, abdominálních orgánů,
- je vyloučena extrahepatální diseminace.

Možnosti zlepšení resekability tumorů jater

- Embolizace větve vena portae
- Kombinace resekce s radiofrekvenční ablací (RFA)
- Embolizace a chemoembolizace

Doporučení pro systémovou léčbu HCC pro pacienty v dobrém stavu PS 0-2, Child Pugh A-B

V první linii systémové léčby HCC lze podat sorafenib nebo lenvatinib nebo atezolizumab* s bevacizumabem*. Nejsou data podporující podávání kombinované léčby tj. pooperační podání sorafenibu či kombinaci nebo sekvenční podání TACE a sorafenibu. Při progresi na sorafenibu lze dobře vybraným pacientům v dobrém výkonostním stavu ($PS \leq 1$) podat regorafenib nebo cabozantinib* nebo ramucirumab* při $AFP \geq 400$ ng/ml. Podmínkou je předpoklad dobré spolupráce. Systémová chemoterapie v adjuvantní indikaci a v indikaci paliativní nezlepšuje výsledky přežití.

Sledování:

Pacienti po radikální léčbě by měli být sledováni pro jaterní funkce a zobrazovacími metodami CT nebo MR jater v intervalu 3 měsíce první 2 roky, následně v intervalu a 6 měsíců. Pacienti v průběhu paliativní léčby v intervalu 2 měsíce.

6.1.2 Biologická léčba**Systémová léčba I. linie**

	dávka (mg)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
sorafenib	400	p.o.	2× denně (800 mg denně)	kontinuálně
lenvatinib	8 mg	p.o.	jednou denně u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg	kontinuálně
	12 mg	p.o.	jednou denně u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 60 kg.	kontinuálně
atezolizumab a následně bevacizumab	1200 mg 15 mg/kg	i. v. i. v.	1. 1.	á 3 týdny

Následné linie systémové léčby

	dávka (mg)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
regorafenib	160	p.o.	denně 3 týdny denně 1 týden bez léčby	à 4 týdny
cabozantinib	60	p.o.	denně	
ramucirumab	8 mg/kg	i.v. inf.		à 2 týdny

6.2 Zhoubný novotvar žlučníku a žlučových cest

Chirurgická resekce je jedinou, potenciálně kurativní metodou léčby nádorů žlučníku a žlučových cest. Onemocnění má nepříznivou prognózu s uváděným přežitím 5 let v 5–15 % případů. Důvodem je častý vznik lokální recidivy či generalizace onemocnění. Vzhledem k nízké incidenci tohoto typu nádoru a odlišné charakteristice jednotlivých podtypů (žlučník, intrahepatální karcinom, perihilární karcinom a distální karcinom žlučových cest) jsou jen velmi limitovaná data o efektivitě adjuvantní léčby. Většina studií je retrospektivních.

6.2.1. Diagnostika a staging

Nádory žlučníku jsou diagnostikovány často náhodně v resekátu po cholecystektomii. U pacientů s nálezem pT1b a větším je indikována cholecystektomie s lymfadenektomií, resekce jaterního lůžka s dosažením negativních resekčních okrajů. Před plánovaným resekčním výkonem je doporučováno vyšetření jaterních funkcí, CT vyšetření břicha, CT vyšetření plic ke stanovení rozsahu onemocnění. Pro pacienty s ikterem či jako předoperační vyšetření u pacientů s operabilním nádorem žlučových cest je indikováno vyšetření MRCP k potvrzení operability. ERCP je metoda k získání vzorku tkáně k vyšetření či došetření stenoz nejasné etiologie, včetně řešení obstrukční žloutenky zavedením stentu. Předoperační stanovení markerů CEA a CA 19-9. U nádorů v rámci resekce stagingová laparoskopie.

6.3. Léčba nádorů žlučníku a žlučových cest.

Jedinou potenciálně kurativní metodou léčby je chirurgická resekce. Benefit adjuvantní léčby byl prokázán hlavně u pacientů s R1 resekčním výkonem či pozitivními uzlinami (N+).

Brachyterapie: Indikací k léčbě pomocí brachyterapie jsou maligní striktury žlučodů, které mohou být kanylovány a zároveň nejsou vhodné k resekci. Další indikací je brachyterapie na oblast zavedeného stentu žlučových cest jako prevence obstrukce (prorůstání) stentu tumorem. Existují dvě možné techniky dle přístupu do žlučových cest – perkutánní drenáž či transduodenálním endoskopickým přístupem.

6.3.1 Stadium I

Po radikálním odstranění karcinomu žlučníku nebo žlučových cest u stadia I (T1N0M0) bez další léčby.

6.3.2 Stadium II

Po radikální resekci (R0) karcinomu žlučníku u stadia II (T2N0M0) je indikována adjuvantní chemoradioterapie s podáním 5-fluorouracil, alternativou je systémová chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů či gemcitabinu.

V případě intrahepatálního či extrahepatálního karcinomu žlučových cest je po R0 resekci standardem dispenzarizace. Chemoradioterapie není indikována.

6.3.3 Stadium III

Po zajištění derivace žluči je indikována paliativní chemoterapie založena na 5-fluorouracilu či gemcitabinu nebo paliativní chemoradioterapie s podáním 5-fluorouracil. Z multivariační analýzy vyplynul největší benefit z adjuvantní léčby u pacientů s pozitivními lymfatickými uzlinami nebo zachyceným karcinomem v resekčním okraji (R1).

6.3.4 Stadium IV

U stadia IV je indikována paliativní chemoterapie založena na 5-fluorouracil. V léčbě inoperabilních karcinomů se uplatňuje také kapecitabin* a gemcitabin*. Zvláště kombinace gemcitabinu s cisplatinou prokázala vyšší efektivitu jako monoterapie a pro pacienty ve velmi dobrém celkovém stavu je doporučována tato kombinace jako léčebný standard.

6.3.5. Podpůrná léčba

Obstrukce žlučových cest – pokud není řešitelné endoskopickým zavedením stentu, pak je možné řešení cestou PTC. Případná léčba cholangitidy či léčba bolesti probíhá dle standardních postupů.

6.3.6. Sledování

Pacienti po kurativním výkonu jsou sledováni včetně markerů a CT v intervalu 3 měsíce po dobu 2 let, následně v intervalu 6 měsíců, po 5 letech lze prodloužit interval sledování na jedenkrát ročně.

V průběhu paliativní léčby je doporučeno sledování v intervalu 2–3 měsíce.

Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
Adjuvantní chemoradioterapie				
5-fluorouracil	400 mg (celková dávka)	i.v. bolus	1–4. a 17.–20. ozařování	
nebo				
5-fluorouracil	225	i.v. inf.	každý ozařovací den	
Adjuvantní chemoterapie po ukončení radioterapie				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–5.	
5-fluorouracil	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny 6 cyklů
Paliativní chemoterapie				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–5.	
5-fluorouracil	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny
nebo				
leukovorin	200	2 hod. infuze	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny
cisplatina	25	2 hod. infuze	1., 8.	
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8.	à 3 týdny
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny

Literatura:

1. Vogel A, Cervantes A, Chau I et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 29, 2018 (Supplement 4): (iv238-iv255)
2. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Sorafenib in advaced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008, 359, 378-390.
3. 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 Jan 7;389(10064):56-66.
4. 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; 391:1163-1173.
5. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2018;379:54-63.
6. Valle JW, Borbath I., Khan A., et al: Biliary cancer: ESMO clinical practice guidlines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016, 27, (Suppl.5), v26-v37.
7. Šlampa P. a kol. Radiační onkologie v praxi. 4. vydání. MOÚ, 2014, s. 104-112.
8. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020; 382:1894-1905