

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

Primární karcinomy jater vznikají z hepatocytů (hepatocelulární karcinom – HCC) nebo z nitrojaterních žlučvodů (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 případě chronické HBV infekce a méně často nealkoholové steatohepatitidy může dojít ke vzniku HCC i v precirhotických stádiích. Pacienti s cirhózou a chronickou HBV i v precirhotických stádiích jsou proto indikováni k provádění surveillance HCC – ultrasonografickému vyšetření jater v pravidelném intervalu 6 měsíců. Za provádění surveillance rizikových pacientů odpovídá dispenzarizující specialista (nejčastěji hepatogastroenterolog). Při nálezů suspektního ložiska 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 pouze 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 spíše 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.

Diagnostické metody:

Zobrazovací metody:

Ultrazvuk jater:

- Surveillance HCC u rizikových skupin pacientů.
- Elastografie k diagnostice jaterní cirhózy a odhadu přítomnosti portální hypertenze.

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.

Endoskopie horního GIT:

- Diagnostika jícnových varixů u pacientů dle výsledku elastografie.
 - E > 20 kPa – endoskopie
 - E 15–20 kPa + trombocyty <110×10⁹/litr) – endoskopie

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

Nádorový marker AFP: V rámci primární diagnostiky je význam malý, vhodný k odhadu biologického chování nádoru a k monitoraci vývoje onemocnění v některých případech.

Serologie k vyloučení infekční hepatitidy: HBV, HCV.

Biopsie: V případě typického vzorce syčení a vymývání kontrastní látky v ložisku lze u pacientů s vysokým rizikem vzniku HCC považovat diagnózu HCC za jistou. Jde typicky o pacienty s jaterní cirhózou, chronickou hepatitidou B nebo o pacienty u kterých byl HCC v minulosti již diagnostikován (po resekci). U nemocných s chronickým jaterním onemocněním bez cirhózy (s výjimkou hepatitidy B) nelze tato neinvazivní radiologická kritéria uplatnit a ložisko by mělo být histologicky ověřeno cílenou biopsií.

Staging:

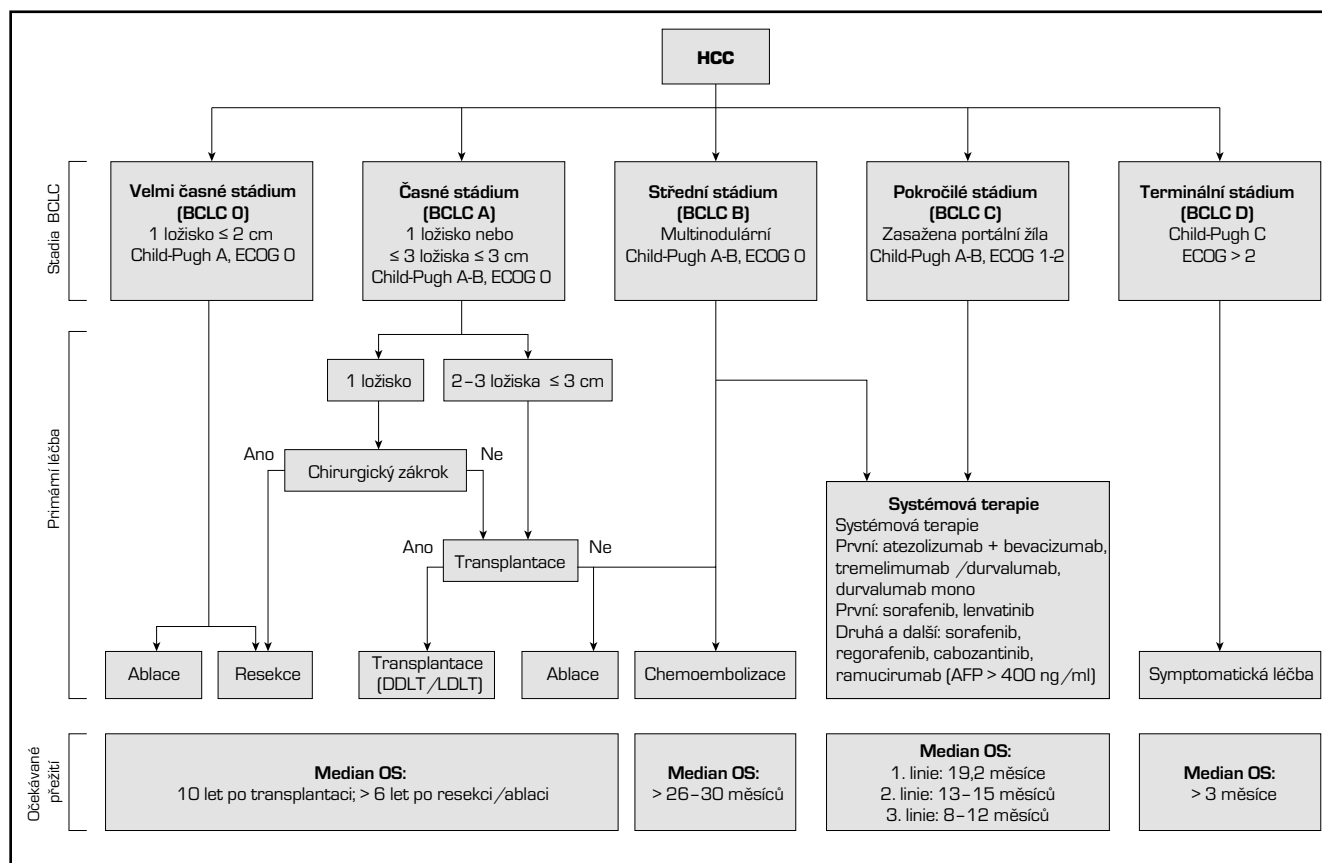
Při rozhodování o léčbě HCC je nutno zvažovat hledisko onkologické (rozsah a lokalizace postižení nádorem), funkční stav jaterního parenchymu (vyjádřeného třídou Child-Turcotte-Pugh klasifikace) a celkový stav pacienta (performance status). Všechny tyto parametry v sobě zahrnuje tzv. barcelonská klasifikace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

Tabulka 1: Child-Turcotte-Pugh 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 (grade 1 a 2)	zřetelná (grade 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 ve druhé linii léčby nemají stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění.

Metaanalýza tří velkých randomizovaných kontrolovaných studií fáze 3 imunoterapie u pacientů s pokročilým HCC: CheckMate-459: nivolumab versus sorafenib v první linii léčby, IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib v první linii léčby a KEYNOTE-240: **pembrolizumab** versus placebo ve druhé linii léčby prokázala, že imunoterapie zlepšila přežití v celkové populaci (HR 0,77; 95% CI 0,63–0,94). Přežití bylo lepší než v kontrolním rameni u pacientů s HCC souvisejícím s HBV (n=574; p=0,0008) a HCC souvisejícím s HCV (n=345; p=0,04). Přežití nebylo lepší než v kontrolním rameni u pacientů s neviróvým HCC (n=737; p=0,39). U pacientů s jícnovými varixy je v rámci první linie léčby kromě TKI (sorafenib, lenvatinib) na základě výsledků studie HIMALAYA doporučována kombinace tremelimumab/durvalumab nebo durvalumab v monoterapii. Tato kombinace v přímém srovnání se sorafenibem prodloužila celkové přežití v celé populaci (HR 0,78; 95% CI 0,67–0,92). Účinnost durvalumabu s tremelimumabem a durvalumabu v monoterapii byla prokázána jak u virové tak u neviróvé etiologie HCC.

Imunoterapie v indikaci léčby HCC nemá úhradu ani registraci.

Léčba

Všichni noví pacienti s HCC před zahájením léčby musí mít staging onemocnění.

Pacienti ve stádiu BCLC 0-B, musí projít mezioborovou indikační komisí (chirurg, gastroenterolog, radiolog, radiační a klinický onkolog – MDT) před zahájením léčby. Pacienti indikovaní k systémové léčbě (stadium BCLC C) -zvážit jejich prezentaci na MDT také. Pokud by důvodem klasifikace byla makroangiainvaze, je určité na místě 2. čtení zkušeným radiologem k odlišení trombózy od nádorového trombu. Teoreticky lze těmto pacientům také nabídnout při rozpacích biopsické ověření nádorové povahy trombu. Vysloveně výběrově pro perspektivní nemocné se dá uvažovat i o SBRT.

Pacienti indikovaní k symptomatické terapii (BCLC D) musí mít hepatologické vyšetření, pokud je důvodem této klasifikace nízká funkce jater, nikoli jen pokročilý PS.

Léčebné modality:

Chirurgická léčba

Jedinou potenciálně kurativní léčbou je chirurgická léčba – transplantace a resekce jater.

Resekce jater:

Resekce jater je metodou první 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, zlatým standardem je měření gradientu mezi jaterní a portální žílou – HVPG). Recidiva HCC po resekci bývá u cirhotiků častá.

Transplantace jater:

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 staging. Tradičním nástrojem pro indikaci HCC k transplantační léčbě jsou při vyloučení známých kontraindikací transplantace Milánská kritéria: jedno ložisko nádoru o průměru do 5 cm nebo maximálně tři ložiska o průměru do 3 cm, bez přítomnosti radiologických známek angiainvaze a/nebo extrahepatálního postižení. Aplikace těchto kritérií vede u transplantovaných pacientů k nízkému riziku recurence HCC, nicméně jsou velice restriktivní. Bylo prokázáno, že rozumné uvolnění těchto kritérií vede k možnosti léčit transplantací výrazně více nemocných bez podstatného zhoršení jejich celkového přežívání. V současné době patří mezi zavedená rozšířená kritéria transplantační léčby u HCC: UCSF kritéria (University of California at San Francisco) nebo Up To Seven kritéria.

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

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. V přímém srovnání kombinace atezolizumab/bevacizumab oproti sorafenibu vedla k prodloužení mediánu celkového přežití o 6 měsíců, tj. 19,2 versus 13,4 měsíce. Další možností léčby kromě TKI, zvláště pro pacienty s jícnovými varixy, je kombinace **tremelimumab/durvalumab nebo durvalumab monoterapie**. O úhradu je však nutné žádat. Nejsou data podpo-

rující podávání kombinované léčby tj. pooperační podání TKI či kombinaci nebo sekvenční podání TACE a TKI nebo jiné systémové léčby. Při progresi na lokálně ablativních metodách nebo pokud nejsou technicky vhodné lze zahájit léčbu systémovou i ve stadiu B. Při progresi na sorafenibu lze dobře vybraným pacientům v dobrém výkonnostním stavu ($PS \leq 1$) podat regorafenib nebo **cabozantinib** nebo **ramucirumab** (**ramucirumab** jen při $AFP \geq 400$ ng/ml). Podmínkou je předpoklad dobré spolupráce. Systémová chemoterapie v adjuvantní indikaci a v indikaci paliativní nelepší 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 systémové paliativní léčby v intervalu 3 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	1200 mg	i. v	1.	
a následně bevacizumab	15 mg/kg	i. v.	1.	à 3 týdny
Kombinace durvalumab/tremelimumab				
durvalumab	1500 mg	i.v.	1	à 4 týdny
tremelimumab	300 mg	i.v.	jen 1 dávka	
durvalumab monoterapie				
durvalumab	1500 mg	i.v.	1	à 4 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, tj. po skončení operačního výkonu. U pacientů tohoto typu s nálezem pT1b a větším je indikována časná reoperace s doplněním lymfadenektomie, resekce jaterního lůžka se snahou o dosažení negativních resekčních okrajů. Před plánovaným resekčním výkonem u pacientů se známou diagnózou karcinomu žlučníku 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 stenóz nejasné etiologie, včetně řešení obstrukčního ikteru zavedením stentu. Diagnostické a terapeutické metody u nádorů žlučových cest byly v posledních letech rozšířeny o transpapilární cholangioskopii. Přímoú endoskopickou vizualizací žlučových cest lze posoudit charakter stenózy, provést i cílenou biopsii suspektního nálezu apod. Předoperační stanovení markerů CEA a CA 19-9. U nádorů v rámci chirurgické léčby stagingová laparoskopie.

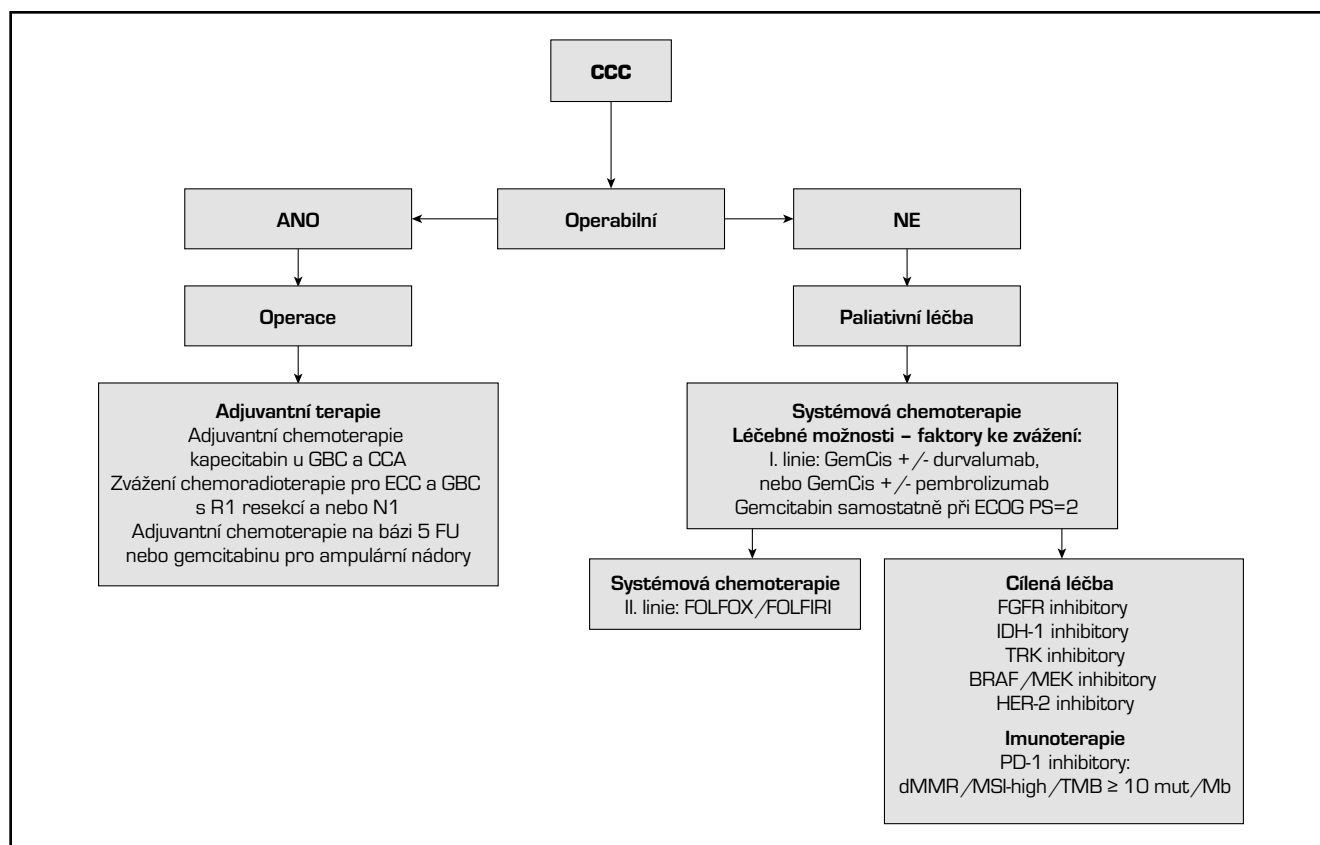
6.3. Léčba nádorů žlučníku a žlučových cest.

Všichni pacienti musí mít před zahájením léčby kompletní staging. Pacienti ve stadiu I.-III. musí projít mezioborovou indikační komisí.

Jedinou potenciálně kurativní metodou léčby je léčba chirurgická. Benefit adjuvantní léčby byl prokázán hlavně u pacientů s R1 resekčním výkonem či pozitivními uzlinami (N+). Relativně novým přístupem je indikace nemocných s hilovým cholangiocelulárním karcinomem (též Klatskinův nádor) k transplantační léčbě. U vysoce selektovaných pacientů s tímto onemocněním bylo dosaženo při aplikaci tzv. Mayo protokolu k signifikantnímu zlepšení celkového přežívání.

Brachyterapie: Indikací k léčbě pomocí brachyterapie jsou maligní striktury žlučovodů, 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 drenáží či transduodenálním endoskopickým přístupem.

6.3.1 Schéma léčby CCC



CCC – cholangiocelulární karcinom, GBC – karcinom žlučníku, ECC – extrahepatální cholangiokarcinom

6.3.2 Stadium I

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

6.3.3 Stadium II

Po radikální resekci (R0) karcinomu žlučníku u stadia II (T2N0M0) je indikovaná 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.

6.3.4 Stadium III

Po zajištění derivace žluči je indikovaná 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).

6.3.5 Stadium IV

U stadia IV je u pacientů v dobrém celkovém stavu indikovaná paliativní chemoterapie založena na kombinaci platiny a gemcitabinu. Kombinace gemcitabinu s cisplatinou prokázala vyšší efektivitu jako monoterapie a pro pacienty ve velmi dobrém celkovém stavu je doporučována tato kombinace jako léčebný standard. Nově **durvalumab** v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou je neefektivnější léčbou v první linii u dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem žlučových cest se zlepšením celkového přežití o 24 %. Jako alternativu lze v této indikaci použít **pembrolizumab**. **V obou případech je nutné žádat o úhradu.**

Vzhledem k vysoké variabilitě molekulárních prediktorů a vzácnosti onemocnění je indikováno testování NGS. Výsledek testování může v případě prokázání „targetovatelných“ mutací zásadně ovlivnit výběr léčby do druhé linie. Nejčastěji se jedná o FGFR2 fúzi (10–16 %), IDH1/IDH2 mutaci (19 %), NTRK fúzi (4 %), HER-2 overexpresi (4–16 %) a BRAF V600E mutaci (1–5 %), MSI-H (2–5 %).

Možnosti léčby pro jednotlivé molekulární varianty adaptované podle ESMO 2025 doporučení. Žádný z níže uvedených léků nemá stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění pro léčbu karcinomu žlučových cest.

<i>IDH1</i> mutace	<i>FGFR2</i> fúze nebo přestavba	<i>BRAF V600E</i> mutace	MSI high / dMMR	HER-2 overexpresse/ amplifikace	<i>NTRK</i> fúze	<i>RET</i> fúze	<i>BRCA1/2</i> nebo <i>PALB2</i> mutace
ivosidenib	pemigatinib futibatinib	dabrafenib trametinib	pembrolizumab	trastuzumab deruxtecán	entrectinib larotrectinib	selperkatinib	PARP inhibitory

Další možností do druhé linie léčby je kombinace FOLFOX.

6.3.6. 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.

6.3.7. 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
durvalumab	1500 mg (celková dávka)			à 3 týdny až 8 cyklů, následně à 4 týdny v monoterapii
cisplatina	25	2 hod. infuze	1., 8.	
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8.	à 3 týdny
pembrolizumab	200 mg (celková dávka)		1.	
cisplatina	25	2 hod. infuze	1., 8.	
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8.	à 3 týdny

Pozn.: pembrolizumab max. po dobu 35 cyklů, cisplatina max. 8 cyklů

Literatura:

1. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A et al. Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews* 2021.
2. Vogel A, Cervantes A, Chau I et al. ESMO Guidlines Committee. Updated treatment recommendation fo hepatocelular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines.
3. Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature*. 2021 Apr;592(7854):450-456.
4. Reig, M, Forner A., Rimola L, et al. (2022). "BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update." *J Hepatol* 76(3): 681-693.
5. Javle M, Bekaii-Saab T, Jain A, Wang Y, et al. Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management. *Cancer*. 2016 Dec 15;122(24):3838-3847.
6. Subbiah V, Lassen U, Élez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol*. 2020 Sep;21(9):1234-1243.
7. Marin JGG, Prete MG, Lamarca A, et al. working group 6 of the COST-action 18122 (Euro-Cholangio-NET) as part of the European Network for the study of Cholangiocarcinoma (ENSCCA). Current and novel therapeutic opportunities for systemic therapy in biliary cancer. *Br J Cancer*. 2020 Sep;123(7):1047-1059.
8. Oh D.Y., He A.R., Qin S., et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1. *J. Clin. Oncol*. 2022, 40, 378.
10. Kelley RK., et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401: 1853–65
11. Vogel A, Ducreux M. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. *ESMO Open*. 2025 Jan;10(1):104003. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.104003.