

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

Primární karcinomy jater vznikají z hepatocytů (hepatocelulární karcinom – HCC) nebo z nitrojaterních žlučovodů (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 sycení 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.

**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 diferenciatní 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 v některých případech.

**Biopsie:** V případě typického vzorce sycení 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:**

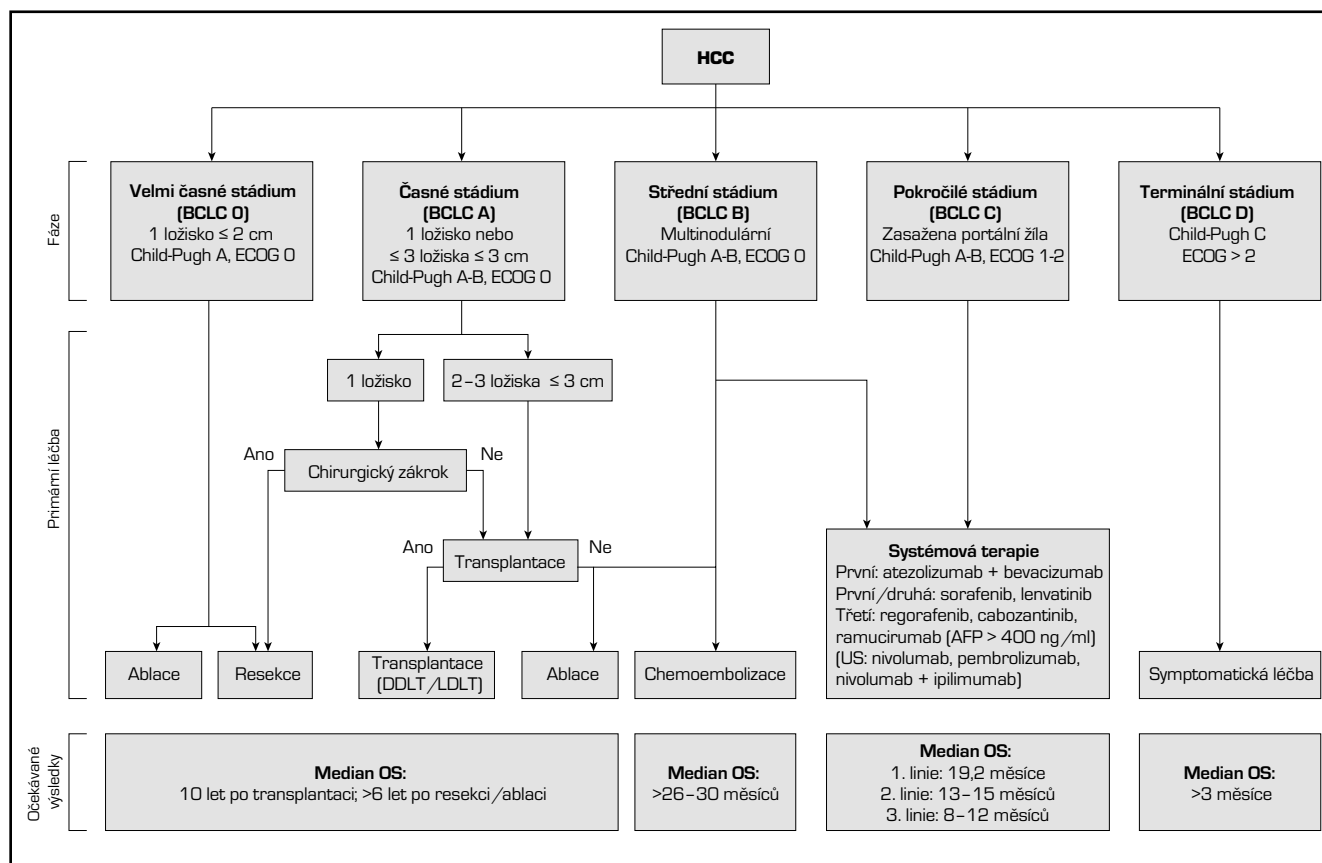
Při rozhodování o léčbě HCC je nutno zvažovat hledisko onkologické (rozsah a lokalizace postižení nádorem), funkční stav jaterního parenchymu (vyjádřeného třídou Child-Turcotte-Pugh klasifikace) a celkový stav pacienta (performance status). Všechny tyto parametry v sobě zahrnuje tzv. barcelonská klasifikace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

**Imunoterapie v indikaci léčby HCC nemá úhradu ani registraci.**

## **Léčba**

### **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 angioinvasze a/nebo extrahepatálního postižení. Aplikace těchto kritérií vede u transplantovaných pacientů k nízkému riziku rekurence 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 destrukční 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. Nejsou data podporující podávání kombinované léčby tj. pooperační podání sorafenibu či kombinaci nebo sekvenční podání TACE a sorafenibu. Při progresi na lokálně ablativních metodách lze zahájit léčbu systémovou i ve stadiu B. Při progresi na sorafenibu lze dobře vybraným pacientům v dobrém výkonostním stavu (PS≤1) podat regorafenib nebo **cabozantinib\*** nebo **ramucirumab\*** při AFP ≥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.	à 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

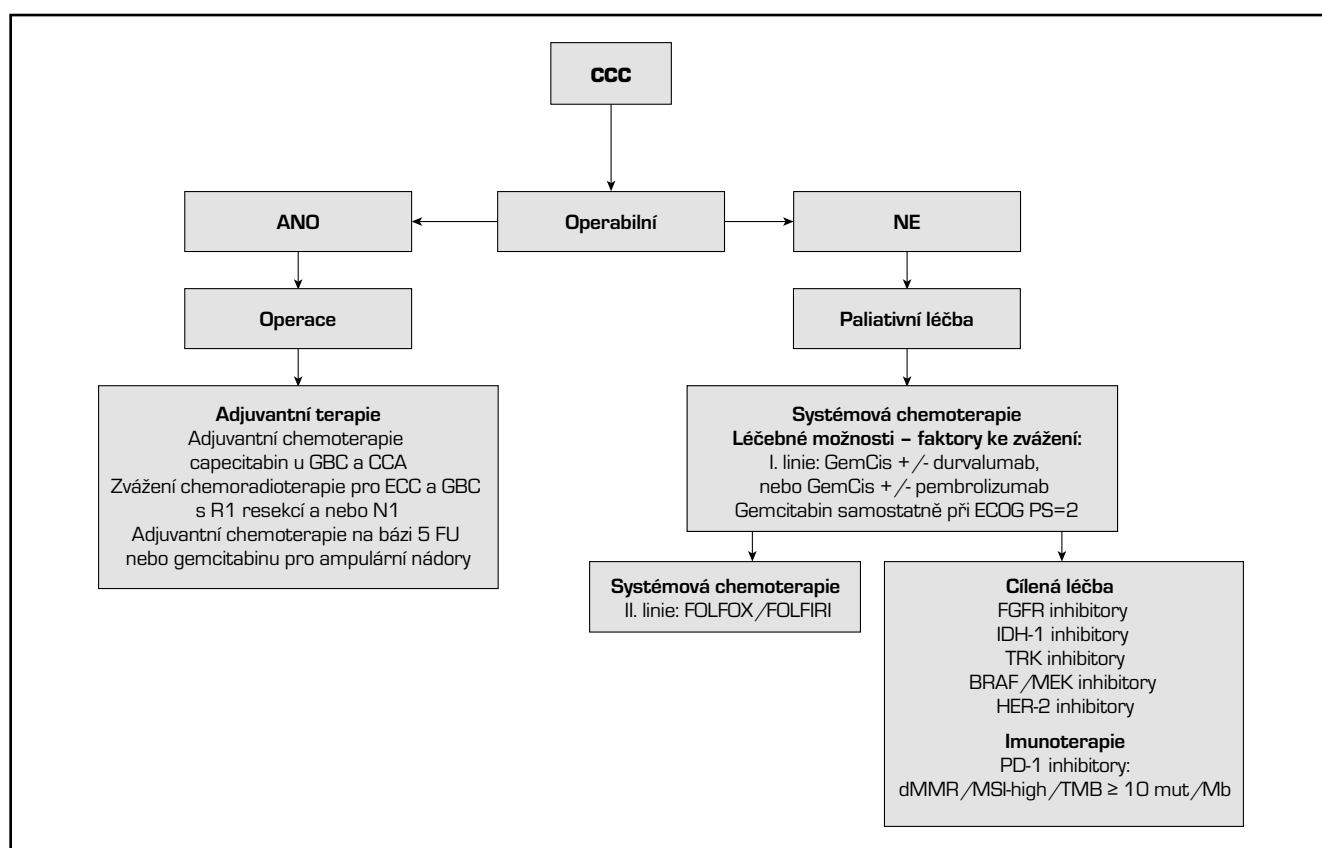
Nádory žlučníku jsou diagnostikovány často náhodně v resekátu po cholecystektomii, tj. po skončení operačního výkonu. U pacientů tohoto typu s nálezem pT1b a větším je indikována časná reoperace s doplněním lymfadenektomie, resekce jaterního lůžka se snahou o dosažení negativních resekčních okrajů. Před 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 stenoz nejasné etiologie, včetně řešení obstrukčního ikteru zavedením stentu. Diagnostické a terapeutické metody u nádorů žlučových cest byly v posledních letech rozšířeny o transpapilární cholangioskopii. Přímou endoskopickou vizualizací žlučových cest lze posoudit charakter stenozy, 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.

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 žlučvodů, 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



#### 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 indikovaná.

#### 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 nejefektivnější 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 **pemrolizumab**. 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 léčbě 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 %). V případě průkazu fúze FGFR2 je efektivní léčba pemigatinibem, který je registrován již i v EU i ČR, nicméně o úhradu léčby z prostředků zdravotního pojištění je nutno žádat. V případě IDH1/IDH2 mutace je efektivní léčba ivosidenibem, ten má registraci v EU i ČR, ale o úhradu se musí žádat. V ostatních případech „targetovatelných“ mutací jsou všechna léčiva v podmínkách ČR standardně používána u jiných indikací a proto je potřeba o úhradu v indikaci léčby nádorů žlučových cest a žlučníku žádat. 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 <sup>2</sup> )	způsob podání	den podání	opakování cyklu
<b>Adjuvantní chemoradioterapie</b>				
5-fluorouracil	400 mg (celková dávka)	i.v. bolus	1–4. a 17.–20. ozařování	
<b>nebo</b>				
5-fluorouracil	225	i.v. inf.	každý ozařovací den	
<b>Adjuvantní chemoterapie po ukončení radioterapie</b>				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–5.	
5-fluorouracil	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny 6 cyklů
<b>Paliativní chemoterapie</b>				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–5.	
5-fluorouracil	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny
<b>nebo</b>				
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
<b>durvalumab</b>	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
<b>pembrolizumab</b>	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:**

- Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A et al. Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews* 2021.
- Vogel A, Cervantes A, Chau I et al. ESMO Guideliness Committee. Updated treatment recommendation fo hepatocelular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines.
- Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature*. 2021 Apr;592(7854):450-456.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Nov 10:S0923-7534(22)04699-3.
- 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.
- 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