Ročník 16 **máj 2013** **Číslo 2 – 3**

ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP

56. metodický list racionálnej farmakoterapie

Manažment liečby hepatocelulárneho karcinómu

1 Úvod

Hepatocelulárny karcinóm (HCC) je nádor, ktorý vzniká malígnou transformáciou hepatocytov. Tvorí 90% primárnych nádorov pečene. Celosvetovo patrí k najčastejším zhubným nádorom so stúpajúcou incidenciou. Najvyšší výskyt HCC je v rozvojových krajinách a súvisí s vysokou prevalenciou chronickej hepatitídy B. Slovensko patrí medzi krajiny s nízkym výskytom HCC.

Metodický list vychádza z odborných odporúčaní Európskej asociácie pre štúdium chorôb pečene (EASL) a Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (EORTC), ktoré vytvorili odporúčania na základe klasifikácie dôkazov z Národného centra pre rakovinu (National Cancer Institute) a sily odporúčaní podľa systému GRADE (tab. 1 a 2).

Tab. 1 Úrovne dôkazov podľa klinickej štúdie a cieľových bodov úrovne dôkazov pri štúdiách liečby rakoviny u dospelých a pediatrických pacientov

Sila dôkazov podľa dizajnu štúdie
ÚROVEŇ 1: Randomizované kontrolované klinické štúdie alebo metaanalýzy randomizovaných štúdií* (i) Dvojito zaslepená (ii) Nezaslepená liečba
ÚROVEŇ 2: Nerandomizované kontrolované klinické štúdie**
ÚROVEŇ 3: Prípadové štúdie*** (i) Populačné po sebe nasledujúce prípady (ii) Po sebe nasledujúce prípady (nepopulačné) (iii) Po sebe nenasledujúce prípady
Sila dôkazov podľa cieľových bodov:
A. Celková mortalita (alebo celkové prežitie v rámci definovaného času)
B. Mortalita spojená so špecifickou príčinou (alebo mortalita spojená so špecifickou príčinou v rámci definovaného času)
C. Dôkladne zhodnotená kvalita života
D. Nepriame náhradné príznaky# (i) Prežitie bez akejkoľvek udalosti (ii) Prežitie bez choroby (iii) Prežitie bez postupu choroby (iv) Miera odpovede nádoru na liečbu

Zdroj: Národné centrum pre rakovinu (National Cancer Institute): PDQ® úrovne dôkazov pri štúdiách liečby rakoviny u dospelých a pediatrických pacientov Bethesda, MD: Národné centrum pre rakovinu.
Naposledy zmenené 26. augusta 2010. K dispozícii na: http://cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-treatment/HealthProfessional. Prístup <1. marca 2011>.

* Randomizovaná dvojito dvojako zaslepená kontrolovaná klinická štúdia (1i) je zlatým štandardom pre klinické štúdie. Metaanalýzy randomizovaných štúdií sú umiestnené do rovnakej kategórie sily dôkazov ako randomizované štúdie.

** Táto kategória zahŕňa štúdie, pri ktorých bola liečba určená podľa dátumu narodenia, čísla grafu (kvázi randomizované štúdie) alebo podľa analýz podmnožín randomizovaných štúdií (alebo podľa randomizovaných štúdií fázy II).

*** Všetky ostatné prospektívne (kohortové) alebo retrospektívne štúdie (prípadové kontrolné štúdie, prípadové čísla).

Tieto koncové body môžu byť podrobené interpretácii výskumníka. Čo je dôležitejšie, môžu sa, ale nie automaticky, premietnuť do priameho úžitku pre pacienta, ktorý môže prežiť alebo sa môže zlepšiť jeho kvalita života. Napriek tomu je racionálne vo viacerých situáciách použiť liečbu, ktorá vylepšuje tieto náhradné koncové body a zároveň čakať na definitívnejší koncový bod, ktorý podporí jej použitie.

Tab. 2 Sila dôkazu a stupeň odporúčania (adaptované zo systému GRADE)

Sila dôkazu	**Poznámka**	
Vysoká	Ďalší výkon s vysokou pravdepodobnosťou neprinesie zmenu dôkazu pri hodnotení účinku	A
Priemerná	Ďalší výskum bude mať pravdepodobne významný vplyv na dôkaz pri hodnotení účinku a môže zmeniť hodnotenie	B
Nízka	Ďalší výskum bude mať pravdepodobne významný vplyv na dôkaz pri hodnotení účinku a pravdepodobne zmení hodnotenie našu dôveru v odhadovaný efekt a pravdepodobne zmení hodnotenie. Akákoľvek zmena hodnotenia je neistá.	C
Stupeň odporúčania	**Poznámka**	
Silné	Faktory ovplyvňujúce silu odporúčania zahŕňali kvalitu dôkazu, predpokladané výsledky dôležité pre pacienta a náklady	1
Slabé	Variabilita v preferenciách a hodnotách alebo viac neurčitosti. Odporúčanie sa dáva s nižšou istotou, vyššími nákladmi alebo spotrebou zdrojov.	2

1.1 Rizikové faktory

Približne 90% prípadov HCC vzniká v súvislosti s už známymi rizikovými faktormi, ku ktorým patrí chronická hepatitída B a C, alkoholová choroba pečene a aflatoxín. V prípade chronickej vírusovej hepatitídy B sa za nezávislé prediktory vývoja HCC považujú séropozitivita antigénu HBe, vysoká vírusová nálož a genotyp C. Riziko vzniku HCC je v prípade chronickej hepatitídy C vyššie pri genotype 1b. K ďalším rizikovým faktorom patrí obezita, diabetes mellitus, nealkoholová tuková choroba pečene a fajčenie. Z vrodených metabolických chorôb pečene sú najrizikovejšími z hľadiska HCC hereditárna hemochromatóza a deficit alfa-1-antitrypsínu. Za hlavný rizikový faktor HCC sa vo vyspelých krajinách považuje chronická hepatitída C.

HCC vzniká predovšetkým v teréne cirhózy pečene akejkoľvek etiológie. HCC sa stáva najčastejšou príčinou úmrtia takýchto pacientov. Vznikne približne u tretiny pacientov s cirhózou pečene. Riziko vzniku HCC narastá s pokročilosťou cirhózy pečene, stúpajúcim vekom a je vyššie u mužov.

1.2 Klinický obraz

Pomalý rast a veľká funkčná rezerva pečene sú dôvodom, že HCC sa často klinicky manifestuje až po dosiahnutí väčších rozmerov. Môže sa prejaviť bolesťami pod pravým rebrovým oblúkom, úbytkom hmotnosti, malnutríciou, narastaním ascitu u pacienta, ktorý už často má ďalšie príznaky vyplývajúce z cirhózy pečene. Klinický obraz môžu dokresľovať extrahepatálne prejavy spôsobené prerastaním do veľkých ciev metastázami alebo paraneoplasticky (bolesti kostí, hnačka, kožné zmeny a i.).

2 Skríning HCC

HCC má zlú prognózu, ak sa diagnostikuje oneskorene, t.j. v pokročilom, symptomatickom štádiu. Esenciálnou požiadavkou a súčasťou manažmentu pacienta s chorobami pečene/cirhózou pečene je skríning HCC. Jeho cieľom je včasná diagnostika nádoru v skorom štádiu, ktorá umožňuje použitie kuratívnych liečebných metód s predĺžením prežívania pacientov a znížením mortality na HCC.

2.1 Cieľové skupiny skríningu

Cieľové skupiny dospelých pacientov, u ktorých sa odporúča skríning HCC, sú zhrnuté v tab. 3.

Tab. 3 Kategórie dospelých pacientov, u ktorých sa odporúča skríning HCC (sila dôkazu 1B/3A, odporúčanie 1A/B)

Pacienti s cirhózou pečene bez ohľadu na jej etiológiu v triede A a B podľa klasifikácie Child-Pugh
Pacienti s cirhózou pečene v triede C podľa klasifikácie Child-Pugh zaradení v zozname čakateľov na transplantáciu pečene
Nosiči vírusu hepatitídy B, pacienti s chronickou hepatitídou B bez cirhózy pečene alebo pacienti s rodinnou anamnézou HCC
Pacienti s chronickou hepatitídou C s pokročilou fibrózou F3

2.1.1 Pacienti s cirhózou pečene

Hlavnou cieľovou skupinou skríningu HCC sú pacienti s *cirhózou pečene bez ohľadu na jej etiológiu v triede A alebo B podľa klasifikácie Child-Pugh*, keď sa ešte môžu aplikovať potencionálne kurabilné liečebné metódy.

U pacientov s cirhózou pečene v triede C podľa klasifikácie Child-Pugh nemožno aplikovať potenciálne kurabilné liečebné metódy, preto sa u nich skríning HCC jednoznačne neodporúča. Výnimku tvorí skupina pacientov s *cirhózou pečene v triede C podľa klasifikácie Child-Pugh,* ktorí sú zaradení v zozname čakateľov na transplantáciu pečene. Cieľom skríningu v tejto skupine je včasné zistenie nádoru, ktorý presahuje konvenčné indikačné kritériá na transplantáciu pečene pre HCC (bližšie v kapitole Liečba HCC).

2.1.2 Pacienti s chronickou hepatitídou *bez cirhózy pečene*

U *pacientov s chronickou infekciou vírusom hepatitídy B* hrozí riziko vzniku HCC aj pri absencii cirhózy pečene. Riziko vzniku HCC stúpa s veľkosťou vírusovej nálože. Udávaná ročná incidencia vzniku HCC u pacientov s chronickou infekciou vírusom hepatitídy B je 0,1 – 0,4 %. Táto skupina pacientov je preto dôležitou podskupinou pacientov bez cirhózy pečene, ktorí majú byť zaradení do skríningových programov.

Údaje o možnom riziku vzniku HCC u pacientov s *chronickou hepatitídou C bez cirhózy pečene* sú protichodné. Avšak vzhľadom na skutočnosť, že prechod medzi štádiom pokročilej fibrózy a cirhózy pečene sa nedá presne definovať, skríning HCC sa u nich odporúča už v štádiu premosťujúcej fibrózy (Metavir F3, Ishak F 4-5).

2.2 Metódy skríningu

Základným nástrojom skríningu je *brušná ultrasonografia* (USG) so senzitivitou 58-89% a špecificitou viac ako 90 %. Pomocou tejto zobrazovacej metódy možno detegovať väčšinu prípadov HCC pred ich klinickou manifestáciou. Veľkou výhodou ultrasonografie je neinvazívnosť a relatívne nízka cena.

Fibrózne septá a regeneračné uzly pri cirhóze pečene vytvárajú v ultrasonografickom obraze nehomogénnu štruktúru pečene, čo môže komplikovať detekciu malých nádorov v takomto teréne.

Vyšetrenie má preto vykonávať skúsený špecialista na USG pomocou kvalitného ultrasonografického prístroja. Za ideálny časový interval skríningového ultrasonografického vyšetrenia sa považuje *6 mesiacov* (2D, 1B). Skrátenie tohto intervalu na 3 – 4 mesiace sa odporúča pri ďalšom sledovaní novozisteného ložiska s priemerom menším ako 1 cm počas prvého roka po jeho zistení (schéma 1) a pri sledovaní pacientov po resekcii alebo lokálnoregionálnej liečbe HCC (3D, 2B).

Vyšetrenie multidetektorovým CT alebo dynamickým MRI sa pri skríningu HCC štandardne neodporúča. Ako alternatívu USG možno tieto vyšetrenia využiť pri skríningu HCC u pacientov zaradených v zozname čakateľov na transplantáciu pečene. Ďalšiu skupinu tvoria pacienti, u ktorých obezita, veľké množstvo plynu v črevách a deformity hrudnej steny neumožňujú adekvátne použitie USG. Limitujúcim faktorom pre opakované použitie týchto metód pri dlhodobom skríningu je riziko z expozície pacienta zvýšenej dávke radiácie pri CT vyšetrení a vysoká cena MRI. Pôvodne používané *vyšetrenie koncentrácie alfa-fétoproteínu (AFP) v krvnom sére*, ani vyšetrenie žiadneho iného sérového markeru, sa pri skríningu HCC jednoznačne neodporúča (2D, 2B).

2.3 Postup po zistení patologického nálezu pri skríningovom vyšetrení

Cieľom skríningu HCC je jeho identifikácia vo veľmi včasnom štádiu (do 2 cm), kedy sa môže použiť kuratívna liečebná metóda. Patologický nález pri skríningu HCC je každá novozistená fokálna lézia alebo známa lézia, ktorá sa zväčšuje alebo mení svoju echoštruktúru. Odporúčaný postup po zistení patologického nálezu pri skríningu HCC je znázornený v schéme 1 Diagnostický algoritmus HCC.

Postup závisí od veľkosti fokálnej lézie. Pri ložisku s priemerom do 1 cm sa odporúča jeho pravidelné ultrasonografické sledovanie v štvormesačných intervaloch počas prvého roka a potom každých šesť mesiacov, ak sa nemení (3D, 2B). Pri zmene jeho veľkosti alebo charakteru závisí ďalší diagnostický postup od veľkosti ložiska.

Ak sa pri skríningu zistí nová fokálna lézia presahujúca 1 cm, indikuje sa štvorfázové vyšetrenie CT alebo/a vyšetrenie dynamickým MRI vyšetrenie s podaním paramagnetickej látky (viď kapitola Diagnostika HCC).

3 Diagnostika HCC

Za včasne diagnostikovaný HCC sa považuje nádor, ktorý sa zistí v štádiu s veľkosťou nepresahujúcou 2 cm, keď sa môže použiť kuratívna liečebná metóda. Na presnejšiu špecifikáciu ložiska zisteného počas skríningu (diferenciáciu medzi predneoplastickým dysplastickým nodulom a včasným HCC) sa používajú zobrazovacie metódy alebo bioptické vyšetrenie (2D, 1A). Voľbu diagnostického algoritmu ovplyvňuje prítomnosť cirhózy pečene a veľkosť podozrivých ložísk.

3.1 Invazívna (bioptická) diagnostika

Do roku 2000 sa za jednoznačný dôkaz HCC považovalo jedine jeho bioptické potvrdenie. Tento prístup komplikovali okrem rizika krvácania (nakoľko väčšina prípadov HCC u pacientov s cirhózou pečene má poruchu hemokoagulácie a trombocytopéniu) a rizika vzniku implantačných metastáz aj problémy s histologickým rozlíšením medzi „high-grade" dysplastickými uzlami a včasným HCC.

V súčasnosti sa vyžaduje histologický dôkaz HCC vždy v prípade ložísk v necirhotickej pečeni alebo pri ložiskách v cirhotickej pečeni s nejednoznačným alebo atypickým nálezom pri zobrazovacích metódach.

Histologický dôkaz HCC sa v súčasnosti opiera o definície Medzinárodnej konsenznej skupiny pre hepatálne neoplázie (International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia). V typických prípadoch sa histologická diagnóza HCC potvrdí už základným farbením pomocou hematoxylín-eozínu. Najdôležitejším patologickým znakom HCC je **strómová invázia**, pri ktorej nádorové bunky prenikajú do strómy portálnych polí alebo väzivových sept. Problematické je predovšetkým odlíšenie „high-grade" dysplastických uzlov od včasného HCC, pri ktorom tento základný znak môže chýbať alebo sa ťažko identifikuje. Nálezom strómovej invázie sa teda HCC potvrdí. Jej chýbanie však HCC definitívne nevylučuje. Na odlíšenie „high-grade" dysplastických uzlov od včasného HCC sa odporúča **imunohistochemické vyšetrenie** troch základných markerov: **glypicanu 3 (GPC3), glutamínsyntetázy (GS) a proteínu teplotného šoku 70 (Heat Schock Protein 70 - HSP 70)** alebo vyšetrenie profilu génovej expresie (GPC3, LYVE1 a survinín) (2D, 2B). Za dôkaz HCC sa považuje pozitivita aspoň dvoch z uvedených imunohistochemických markerov.

3.2 Neinvazívna diagnostika zobrazovacími metódami

Diagnózu HCC možno stanoviť neinvazívne pomocou zobrazovacích metód (bez biotického vyšetrenia) iba v prípadoch ložísk v teréne cirhózy pečene. Tento postup sa opiera o **typický obraz HCC** pri kontrastnom vyšetrení – rýchle naplavenie kontrastnej látky do ložiska v arteriálnej fáze a jej rýchle vyplavenie vo venóznej alebo oneskorenej fáze. Dôkaz sa získa kontrastným štvorfázovým multidetektorovým vyšetrením CT alebo dynamickým kontrastným MRI s paramagnetickou látkou. Použitie kontrastnej ultrasonografie alebo pozitrónovej emisnej tomografie sa na stanovenie diagnózy HCC neodporúča.

Pri ložiskách s priemerom nad 1 cm sa vyžaduje dôkaz jednou z odporúčaných zobrazovacích metód (2D, 2B).

Pri **ložiskách s priemerom 1 – 2 cm** sa odporúča opatrnejší postup s potvrdením typického obrazu (s rýchlym naplavením a rýchlym vyplavením kontrastnej látky) oboma zobrazovacími metódami, predovšetkým vtedy, ak nie je technické vybavenie alebo personálne zabezpečenie vyšetrení optimálne. Ak sa uvedené neinvazívne diagnostické kritériá nenaplnia, odporúča sa biopsia ložiska.

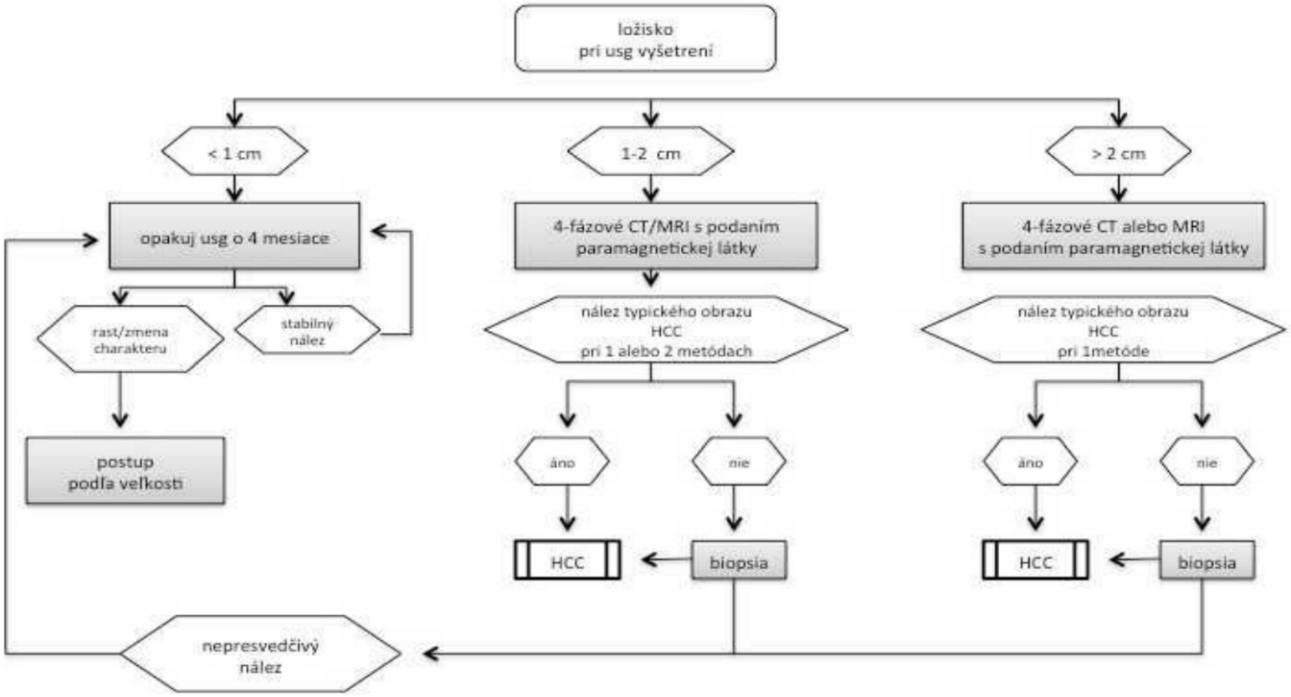
Vyšetrenie koncentrácie AFP v krvnom sére sa už pri stanovení diagnózy HCC jednoznačne neodporúča.

Diagnostický algoritmus HCC je znázornený v schéme 1.

3.3 Stanovenie štádia HCC

Cieľom stanovenia štádia HCC je určiť prognózu daného pacienta a uľahčiť voľbu optimálneho liečebného postupu. Prognózu pacienta s HCC okrem samotného nádoru (počet a veľkosť ložísk nádoru, ich prerastanie do ciev, extrahepatálne rozšírenie) určuje aj prítomnosť a pokročilosť cirhózy pečene ako aj jeho celkový zdravotný stav. Na posúdenie pokročilosti cirhózy pečene sa používa klasifikácia Child-Pugh (tab. 4) a na posúdenie celkového zdravotného stavu (performance status) klasifikácia podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG/ Zubrodovo skóre) (tab. 5).

Schéma 1 Diagnostický algoritmus po zistení ložiska pri skríningu HCC



Tab. 4 Výpočet skóre podľa klasifikácie Child-Pugh

Parameter	Bodové ohodnotenie	Počet bodov
Encefalopatia		
neprítomná	1 bod	
zmätenosť	2 body	
kóma	3 body	.....
Ascites		
neprítomný	1 bod	
diskrétny	2 body	
stredne ťažký	3 body	.....
Bilirubinémia		
< 35 µmol/l	1 bod	
35-50 µmol/l	2 body	
> 50 µmol/l	3 body	.....
Albuminémia		
> 35 g/l	1 bod	
28-35 g/l	2 body	
< 28 g/l	3 body	.....
Protrombínový čas (INR)		
< 1.7	1 bod	
1.7-2.2	2 body	
> 2.2	3 body	.....
Súčet bodov		.....
Hodnotenie	5 – 6 trieda A 7 – 9 trieda B 10 – 15 trieda C	

Tab. 5 Tabuľka na posúdenie výkonnosti (performance status) **podľa Eastern Cooprative Oncology Group** (ECOG/ Zubrodovo skóre)

0	Asymptomatický pacient (úplne aktívny, schopný vykonávať všetky aktivity bez obmedzenia, ako pred zistením choroby)
1	Symptomatický pacient, ambulantný pacient (obmedzený vo fyzicky namáhavých aktivitách, schopný vykonávať ľahké alebo sedavé práce, napr. ľahšie domáce práce alebo prácu v kancelárii)
2	Symptomatický pacient, musí ležať menej ako polovicu dňa v posteli (sebestačný, ale neschopný vykonávať akékoľvek pracovné aktivity)
3	Symptomatický pacient, musí ležať v posteli viac ako polovicu dňa (iba čiastočne schopný postarať sa o seba)
4	Symptomatický pacient, pripútaný na posteľ alebo do kresla, úplne neschopný postarať sa o seba
5	Smrť

V súčasnosti sa pri HCC odporúča používať klasifikáciu BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), ktorá zohľadňuje všetky uvedené premenné a jednotlivým skupinám pacientov priraďuje adekvátnu liečebnú modalitu (2A, 1B) (schéma 2) BCLC klasifikácia a stratégia liečby HCC). Podľa tohto systému možno pacientov s HCC rozdeliť do 5 skupín:

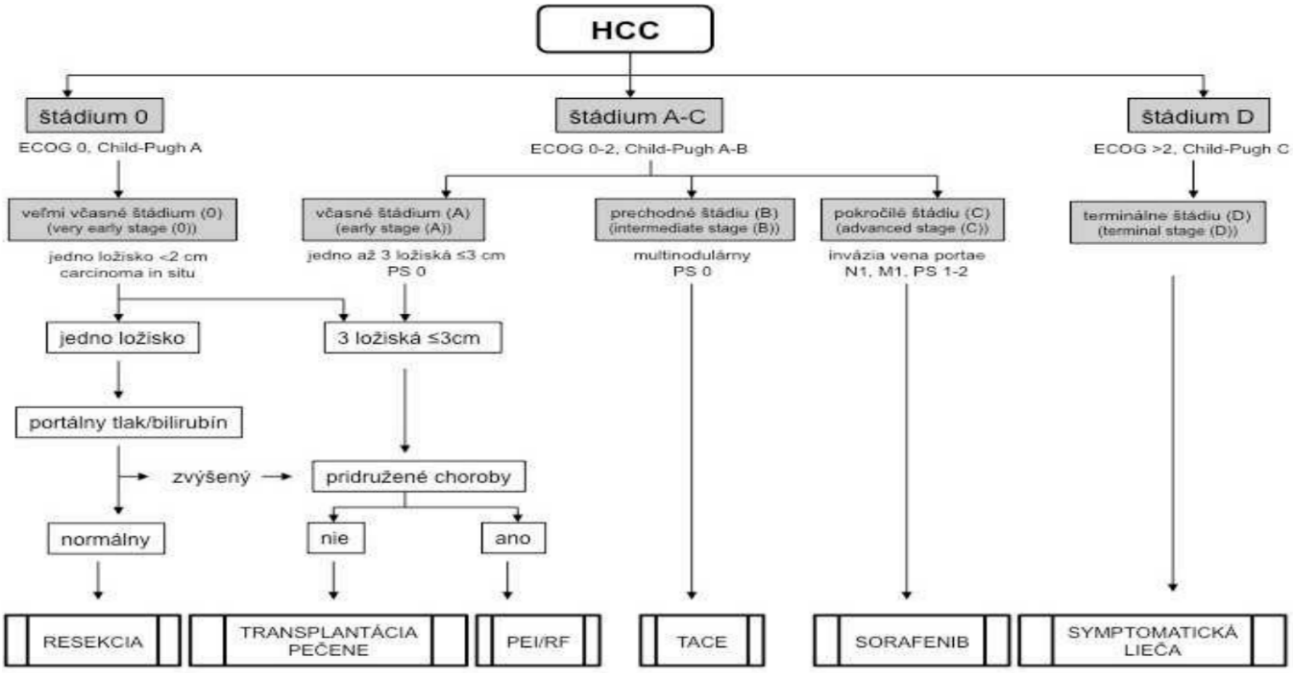
- *Veľmi včasný HCC (BCLC štádium 0).* Ide o jedno ložisko HCC s priemerom menším ako 2 cm, bez cievnej invázie a satelitných ložísk u pacienta s dobrým celkovým zdravotným stavom (ECOG 0) a so zachovanou funkciou pečene (cirhóza pečene triedy A podľa klasifikácie Child-Pugh). Päťročné prežívanie je 80 – 90% po resekcii alebo transplantácii pečene a 70% po lokálnej ablačnej liečbe.

  Z patologického hľadiska sa definujú dva typy HCC s priemerom do 2 cm. Veľmi včasnému HCC zodpovedá nezreteľne nodulárny typ (vaguely nodular type) HCC. Jeho charakteristikami sú: veľkosť cca 12 mm, chýbanie lokálnej invázie a dobrá diferenciácia s prítomnosťou žlčových ciest a portálnych vén. Druhý, zreteľne nodulárny typ (distinctly nodular type) HCC charakterizuje riziko lokálnych metastáz v bezprostrednom okolí a riziko mikroskopickej portálnej invázie.
- *Včasný HCC (BCLC štádium A).* Ide o jedno ložisko HCC s veľkosťou 2 - 5 cm alebo s maximálne 3 ložiskami s priemerom ≤ 3 cm, u pacienta s dobrým celkovým stavom (ECOG 0) a s cirhózou pečene triedy A alebo B podľa stupnice Child-Pugh. Priemerné päťročné prežívanie pacientov v tejto skupine po resekcii, transplantácii pečene alebo lokálnej ablačnej liečbe je 50 – 70 %.

Ďalšie tri skupiny zahŕňajú pacientov s neresekabilným HCC.

- *Intermediárny HCC (BCLC štádiu B).* Je to asymptomatický multinodulárny HCC bez invázie do ciev a extrahepatálneho rozšírenia. Priemerné prežívanie takýchto neliečených pacientov je 16 mesiacov, chemoembolizáciou sa predlžuje na 19 – 20 mesiacov.
- *Pokročilý HCC (BCLC štádium C).* Ide o symptomatický HCC (ECOG 1 – 2) s inváziou do veľkých ciev a extrahepatálnym rozšírením. Priemerné prežívanie neliečených pacientov je 6 mesiacov. Multikinázový inhibítor sorafenib predlžuje priemerné prežívanie na 9,5 mesiaca.
- *Konečné štádium HCC (BCLC štádium D).* Ide o HCC s veľmi zlým celkovým zdravotným stavom (ECOG 3 – 4). Priemerné prežívanie je 3 – 4 mesiace.

Schéma 2 Algoritmus liečby HCC



Časť pacientov v jednotlivých štádiách nespĺňa všetky kritériá, ktoré by jednoznačne určili priradenie najvhodnejšej liečebnej modality. Títo pacienti sú kandidátmi alternatívnej liečby v rámci daného štádia alebo liečby, ktorá zodpovedá nasledujúcemu štádiu podľa klasifikácie BCLC klasifikácie.

4 Liečba HCC

Pri rozhodovaní o liečbe HCC u konkrétneho pacienta je nevyhnutná tímová spolupráca predovšetkým hepatológa, onkológa, chirurga a rádiológa. O najvhodnejšom liečebnom postupe u konkrétneho pacienta sa rozhoduje podľa klasifikácie BCLC.

4.1 Chirurgická liečba

Chirurgická liečba je základnou metódou. Zahŕňa resekciu a transplantáciu pečene, po ktorých je u vhodne zvolených kandidátov päťročné prežívanie 60 – 80%.

4.1.1 Resekcia

Parciálna resekcia pečene predstavuje metódu prvej voľby u pacientov s HCC v necirhotickom teréne, vyhovujúca funkčná rezerva pečene umožňuje urobiť aj rozsiahle resekčné výkony s malým rizikom vzniku komplikácií ohrozujúcich život s akceptovateľným výsledkom (päťročné prežívanie 30 – 50%).

Resekčné výkony u pacientov s cirhózou pečene sú rezervované pre prípady solitárneho HCC (priemer do 5 cm) pri dobre zachovanej funkčnej rezerve pečene (2A, 1B). Päťročné prežívanie pacientov za takýchto okolností závisí od veľkosti HCC a je 66% pri priemere ≤ 2cm, 52% pri priemere 2 – 5 cm a 37%, ak je priemer tumoru väčší ako 5 cm.

Nediagnostikovaná alebo latentná portálna hypertenzia pri cirhóze pečene predstavuje pre pacienta po resekcii HCC riziko závažných komplikácií (krvácanie z pažerákových varixov, dekompenzácia cirhózy pečene, endotoxémia). Pred plánovaným resekčným výkonom sa preto vyžaduje okrem posúdenia rozšírenia nádoru vyšetrením CT a MRI aj adekvátne zhodnotenie funkčnej rezervy pečene. Odporúča sa komplexné posúdenie portálnej hypertenzie: zhodnotenie prítomnosti pažerákových varixov, splenomegália, koncentrácia trombocytov, zmeranie hodnoty HVPG (pečeňový venózny portálny gradient) a vyšetrenie koncentrácie sérového bilirubínu. O zachovanej funkčnej rezerve pečene svedčí normálna sérová koncentrácia bilirubínu, koncentrácia trombocytov ≥ 100 000 a hodnota HVPG ≤ 10 mm Hg.

Odporúčajú sa anatomické resekcie podľa Couinauda (3A, 2C). Pri anatomických resekciách sa využíva intraoperačná ultrasonografia, ktorá umožňuje aj detekciu nádorov s veľkosťou 0,5 – 1 cm, prípadne detekciu ďalších dodatočných nádorov. Anatomickými resekciami s dvojcentimetrovým bezpečnostným lemom sa dosahuje lepšie prežívanie v porovnaní s resekciami s lemom menším ako 1 cm. Odporúčajú sa však len v prípadoch, keď sa po nich predpokladá dostatočná funkcia pečeňového remnantu. Na zväčšenie objemu rezidua pečene pred plánovaným rozsiahlejším výkonom sa zatiaľ predoperačná embolizácia vena portae neodporúča.

Rekurencia nádoru sa vyskytuje sa u 70% prípadov do 5 rokov po operačnom zákroku. Môžeto byť pravá rekurencia intrahepatálnych metastáz existujúcich pred operačným výkonom, ktoré sa resekciou nepodarilo odstrániť. Druhou možnosťou je vznik nového nádoru v patologicky zmenenej pečeni. V súčasnosti nie je dokázaný pozitívny vplyv žiadnej adjuvantnej a neoadjuvantnej liečby (liečba interferónom, chemoterapia, chemoembolizácia) na prežívanie pacientov po resekcii pečene pre HCC, preto sa neodporúča (1D, 2C). V prípade rekurencie HCC sa odporúča opätovné prehodnotenie a liečba podľa klasifikácie BCLC.

4.1.2 Transplantácia pečene

Je metódou prvej voľby pre pacientov s pokročilou cirhózou pečene a HCC spĺňajúcim Milánske kritériá (jeden HCC s priemerom ≤ 5 cm, alebo s maximálne tromi nádormi, pričom priemer každého z nich je ≤ 3 cm) (2A, 1A). Splnenie týchto kritérií je nezávislým prognostickým faktorom prežívania po transplantácii pečene (5-ročné prežívanie je 65 – 78 %), ktoré je podobné s prežívaním po transplantácii pečene pre iné indikácie.

Nevyhnutnou podmienkou pri úvahe o použití tejto liečebnej metódy je neprítomnosť cievnej invázie nádoru a jeho extrahepatálneho rozšírenia.

4.1.2.1 Umiestnenie pacienta s HCC v zozname čakateľov na transplantáciu pečene a jeho prípadné vyradenie

Veľkým rizikom pacientov s cirhózou pečene s HCC, ktorí sú po splnení Milánskych kritérií zaradení do zoznamu čakateľov na transplantáciu pečene, je ich vyradenie z tohto zoznamu v dôsledku rastu nádoru počas dlhej doby čakania.

Poradie pacientov v zozname čakateľov na transplantáciu pečene sa určuje podľa MELD skóre (MELD - Model of End-stage Liver Disease), ktorého hlavnými premennými sú koncentrácia sérového bilirubínu, koncentrácia sérového kreatinínu a hodnota INR. Skóre MELD vypočítané štandardným spôsobom však nepredikuje riziko vyradenia pacientov s HCC zo zoznamu čakateľov na transplantáciu pečene.

Medzi charakteristiky pacientov s rizikom vyradenia zo zoznamu čakateľov pre prekročenie Milánskych kritérií patrí multinodularita HCC, zlyhanie neoadjuvanetnej liečby, iniciálna koncentrácia AFP v krvnom sére viac ako 200 ng/ml alebo trvalý vzostup AFP o viac ako 15 ng/ml za mesiac.

V súčasnosti sa odporúča pacientovi zaradenému v zozname čakateľov na transplantáciu s cirhózou pečene s jedným HCC s veľkosťou 2 – 5 cm alebo s tromi HCC s priemerom menej ako 3 cm priradiť hodnotu MELD skóre 29. Pacientovi s jedným HCC menším ako 2 cm sa priraďuje hodnota skóre MELD vypočítané štandardným postupom.

Pacientov zaradených v zozname čakateľov na transplantáciu pečene, ktorí prekročia Milánske kritériá, sa odporúča ponechať v tomto zozname, pričom sa im podá neoadjuvantná liečba. Pri makrovaskulárnej invázii alebo extrahepatálnom rozšírení nádoru sa pacient zo zoznamu čakateľov definitívne vyraďuje.

4.1.2.2 Neoadjuvantná liečba u čakateľov na transplantáciu pečene

Ako ďalšia stratégia na zníženie rizika predčasného vyradenia pacienta s HCC (ktorý splnil Milánske kritériá) zo zoznamu čakateľov na transplantáciu pečene pre progresiu nádoru sa používa neoadjuvantná liečba (tzv. bridging therapy - premosťujúca liečba), ktorej cieľom je zabrániť rastu nádoru. Odporúča sa, ak predpokladaná doba čakania na transplantáciu pečene v danom centre presahuje 6 mesiacov. Ako metóda prvej voľby sa v tejto indikácii odporúča lokálna ablácia. Chemoembolizácia je metódou druhej voľby (2D, 2B).

4.1.2.3 Rozšírené kritériá na transplantáciu pečene a zníženie štádia HCC

Najznámejšími rozšírenými kritériami pre indikáciu pacienta s HCC na transplantáciu pečene sú kritériá UCSF (University of California San Francisco). Podľa nich možno transplantáciu pečene indikovať u pacienta s jedným ložiskom HCC s priemerom do 6,5 cm alebo najviac s tromi ložiskami so súčtom priemerov do 8 cm, pričom priemer najväčšieho z nich nesmie presiahnuť 4,5 cm, pri splnení podmienok neprítomnosti vaskulárnej invázie a extrahepatálneho rozšírenia.

Na splnenie novších rozšírených kritérií konceptu „do sedem“ („up-to-seven“) sa vyžaduje, aby akákoľvek kom-

binácia súčtu počtu ložísk a ich veľkosti v centimetroch nepresiahla hodnotu sedem.

Pacienti s HCC presahujúci Milánske kritériá, ktorí splnili tieto novšie rozšírené kritériá, majú po transplantácii pečene prežívanie podobné ako pacienti spĺňajúci Milánske kritériá. Na ich definitívnu akceptáciu sa ešte vyžaduje overenie v prospektívnej štúdii (2B, 2B).

Nedostatočná sila dôkazov zatiaľ neumožňuje používanie akýchkoľvek rozšírených kritérií u pacientov s HCC na transplantáciu pečene inak, ako v rámci výskumných protokolov.

Zníženie štádia („down-staging“) nádoru presahujúceho Milánske kritériá s ich následným splnením a zaradením pacienta do zoznamu čakateľov na transplantáciu pečene sa tiež odporúča len v rámci výskumných protokolov (2D, 2C).

Osobitný prístup sa odporúča u pacientov s HCC, u ktorých nádor progredoval a presiahol Milánske kritériá počas čakania na transplantáciu pečene. Odporúča sa ponechať ich v zozname čakateľov a podávať lokálnu ablačnú liečbu alebo chemoembolizáciu s cieľom zníženia štádia. Ak stav pretrváva minimálne tri mesiace, môže sa následne realizovať transplantácia pečene.

4.2 Lokálna ablácia

Považuje sa za liečebnú metódu prvej voľby u pacientov s HCC v štádiách 0-A podľa klasifikácie BCLC, u ktorých nie je vhodná chirurgická liečba (resekcia alebo transplantácia pečene) (2A, 1B).

Najstaršia akceptovaná metóda je **perkutánna etanolová injekcia (PEI)**, ktorá vyvoláva koagulačnú nekrózu HCC. Z novších termoablačných metód je akceptovaná **rádiofrekvenčná ablácia (RFA)**. Najčastejšie sa používa perkutánny prístup, v niektorých prípadoch možno použiť prístup pomocou laparoskopie.

PEI sa odporúča na liečbu nodulárnych HCC najmä s priemerom do 2 cm, u ktorých spôsobuje úplnú nekrózu v 90% prípadov. Pri väčšom priemere HCC sa šanca na dosiahnutie úplnej nekrózy znižuje na 70% pri HCC s priemerom 2 - 3 cm a na 50% pri HCC s priemerom 3 – 5 cm. Hlavnou nevýhodou tejto metódy je vysoké riziko lokálnej rekurencie, ktoré dosahuje až 43% pri nádoroch s priemerom nad 3 cm. Novšia RFA sa považuje v porovnaní s PEI za účinnejšiu metódu s lepším prežívaním pacientov, hlavne pri nádoroch s priemerom nad 2 cm.

V súčasnosti sa za metódu prvej voľby u pacientov s HCC v štádiách 0-A podľa klasifikácie BCLC, ktorí nie sú vhodní na chirurgickú liečbu, považuje rádiofrekvenčná ablácia, ak priemer nádoru nepresahuje 5 cm (1iD, 1A). Ak rádiofrekvenčnú abláciu nemožno použiť pre nevhodnú lokalizáciu nádoru, pri nádoroch s veľkosťou do 2 cm možno ako alternatívu použiť perkutánnu etanolovú injekciu.

V individuálnych prípadoch u pacientov s väčšími ložiskami HCC s priemerom 3-5 cm alebo s viacerými ložiskami HCC (3 ložiská, každé s priemerom do 3 cm) alebo pri pokročilejšej cirhóze pečene (Child-Pugh B) možno zvážiť kombináciu oboch akceptovaných metód lokálnej ablačnej liečby.

Napriek vysokej účinnosti oboch metód ablačnej liečby ich zatiaľ nemožno považovať za metódy, ktorá by nahradili resekciu u pacientov s HCC vo veľmi včasnom štádiu (BCLC 0) (1iA, 1C).

4.3 Chemoembolizácia a iné transkatétrové metódy

Transartériová chemoembolizácia (TACE) je najčastejšie používanou primárnou liečbou neresekovateľného HCC. Ide o opakované podávanie cytostatika, jeho nosiča a embolizačného materiálu priamo do artérie nádoru, s cieľom vyvolať jeho nekrózu.

TACE sa odporúča ako liečba prvej voľby pre asymptomatických pacientov s HCC v intermediárnom štádiu (štádium B podľa BCLC) (1iiA, 1A). Najčastejšie sa používa konvenčná TACE (cTACE), pri ktorej sa podáva *emulzia cytostatika s lipiodolom*. Výkon sa ukončí uzatvorením artérie zásobujúcej nádor embolizačným materiálom. Odporúča sa superselektívne podanie priamo do artérie zásobujúcej HCC, pri ktorom sa minimalizuje riziko ischemického poškodenia okolitého nenádorového tkaniva pečene. Zvyčajne sa musí urobiť viacero podaní TACE, pretože iba jedným podaním sa väčšinou nedosiahne úplná deštrukcia nádoru. Jednoznačné odporúčania ohľadom optimálnej liečebnej stratégie, resp. použitia konkrétneho cytostatika, nie sú. Výkon sa odporúča opakovať 3–4 razy za rok. Z cytostatík sa odporúča *doxorubicín* alebo *cisplatina*.

Na hodnotenie sa používajú kritériá Európskej spoločnosti pre štúdium chorôb pečene Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) a novšie modifikované kritériá (mRECIST).

Jeden z možných liečebných postupov je znázornený v schéme 3.

TACE signifikantne spomaľuje rast nádoru a zabraňuje jeho makrovaskulárnej invázii. Priemerná doba prežívania pacientov s HCC v BCLC B štádiu sa po podaní TACE predlžuje zo 16 na 20 mesiacov.

Absolútnymi kontraindikáciami TACE sú makroskopická cievna invázia, extrahepatálne rozšírenie nádoru a pokročilá cirhóza pečene (Child-Pugh skóre ≥ 8) (1iiA, 1B). K ďalším kontraindikáciám patrí veľký rozsah nádoru s masívnym postihnutím oboch lalokov pečene, výrazne redukovaný prietok cez portálnu vénu, obličkové zlyhávanie (kreatinín ≥ 2 mg/dl alebo klírens kreatinínu < 30 ml/min) a neošetriteľná artériovenózna fistula v pečeni, závažná kardiovaskulárna a pľúcna komorbidita, neošetrené pažerákové varixy s vysokým rizikom krvácania, obštrukcia žlčových ciest, inkompetencia Vaterovej papily po zavedení stentu alebo po chirurgickom zákroku.

Novšia metóda TACE, tzv. chemoembolizácia s časticami uvoľňujúcimi liečivo (TACE-DEB, transarterial chemoembolization with drug-eluting beads) umožňuje dosiahnuť maximálnu a trvalú koncentráciu cytostatika v nádore. Je rovnako účinná ako cTACE, s menším výskytom systémových nežiaducich účinkov (1D, 2B).

Používanie ostatných transartériových techník, ako je intraartériová chemoterapia (podávanie cytostatika do hepatálnej artérie), samotná embolizácia alebo lipiodolizácia, sa pri liečbe HCC neodporúča (2A, 2B).

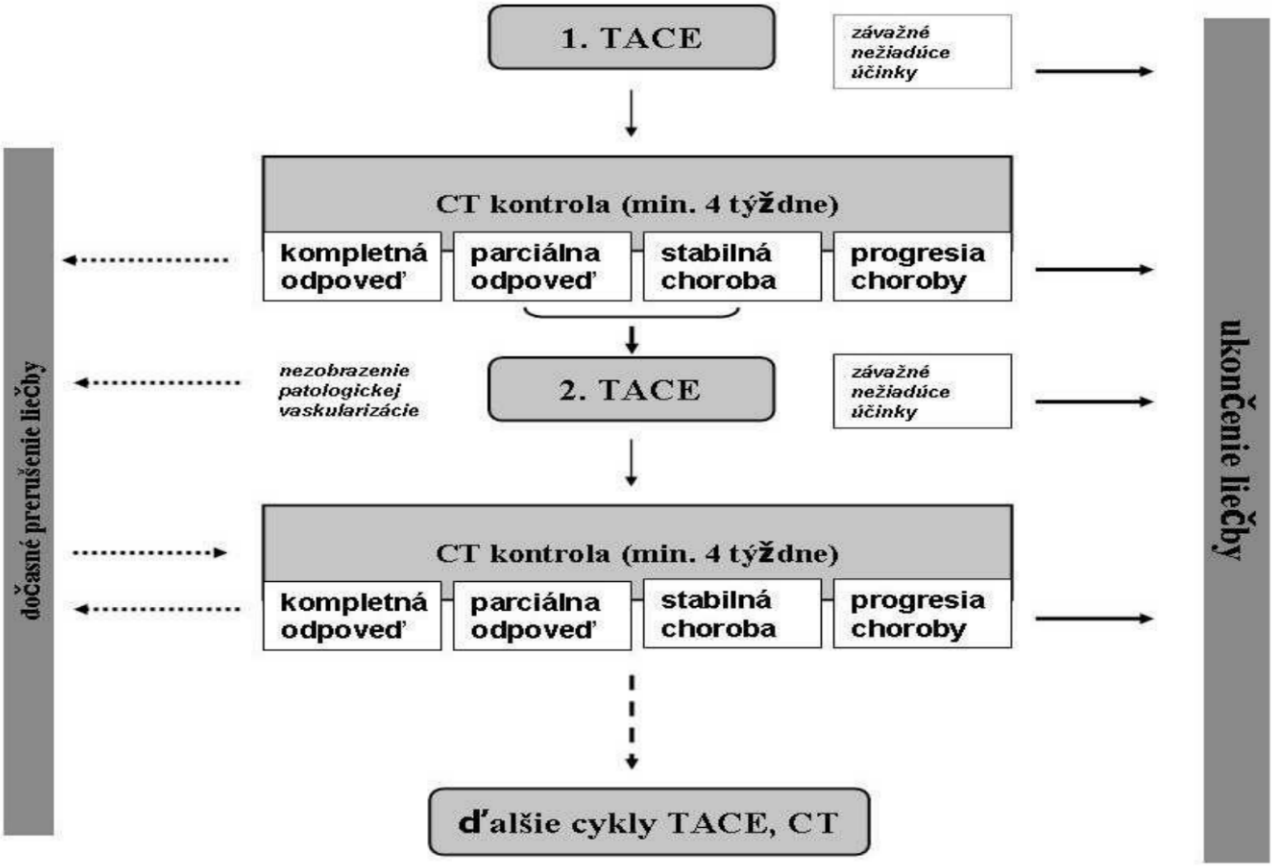
Podobne nie je zatiaľ možné odporučiť ako štandardnú liečbu rádioembolizáciu (interná rádioterapia), pri ktorej sa do vetvy arteria hepatica zásobujúcej nádor podáva rádioaktívny prvok naviazaný na nosič (napr. *izotop jódu* I^{131} naviazaný na *lipiodol* alebo *Ytrium*^{90} naviazané na sklenené mikrosféry), napriek jej bezpečnosti a sľubným protinádorovým účinkom (2A, 2B).

4.4 Systémová liečba

Výrazná chemorezistencia HCC bola príčinou, že až do roku 2007 nebola akceptovaná žiadna systémová chemoterapia. V súčasnosti je štandardnou systémovou liečbou pokročilého HCC (štádium C podľa klasifikácie BCLC) u pacienta s cirhózou pečene v triede A podľa klasifikácie Child-Pugh perorálny multikinázový inhibítor sorafenib. Druhou indikáciou je liečba pacientov s HCC, u ktorých nastala progresia po lokálnoregionálnych liečebných metódach (1iA, 1A). Jednoznačné odporúčania pre liečbu *sorafenibom* u pacientov s pokročilejšou cirhózou pečene (štádium B podľa klasifikácie Child-Pugh) nie sú, aj keď podľa kohortových štúdií je bezpečnosť *sorafenibu* rovnaká ako u pacientov s cirhózou pečene v triede A podľa klasifikácie Child-Pugh bez rizika dekompenzácie.

Účinnosť *sorafenibu* sa dokázala v dvoch štúdiách. Štúdia SHARP (Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Protocol) bolo v skupine pacientov s cirhózou

Schéma 3 Liečebný postup pri transartériovej chemoembolizácii



pečene v triede A podľa klasifikácie Child-Pugh liečených *sorafenibom* predĺženie prežívania na 10,7 mesiaca voči placebovej skupine, kde bolo 7,9 mesiaca. Rádiologicky sa v tejto štúdii predĺžil čas do progresie na 5,5 mesiaca voči placebovej skupine, kde bol 2,8 mesiaca. Podobné, mierne horšie prežívanie, sa zistilo aj v štúdii s ázijsko-pacifickou populáciou s pokročilejšou cirhózou pečene, ktorej prevažujúcou príčinou bola chronická hepatitída B. Najčastejšími nežiaducimi účinkami *sorefanibu* sú hnačka a kožné reakcie na rukách a nohách.

Liečba *sorafenibom* má trvať minimálne do doby progresie. Alternatívna liečba v druhej línii pri progresii choroby alebo intolerancie *sorafenibu* neexistuje. V takýchto prípadoch sa odporúča podporná liečba alebo liečba v rámci klinických štúdií (2B).

Iné spôsoby systémovej liečby (chemoterapia, imunoterapia, antiandrogény) sa pre nepresvedčivé alebo negatívne výsledky štúdií v súčasnosti neodporúčajú (1-2A, 1A/B). Rádioterapia sa odporúča len ako súčasť analgetickej liečby kostných metastáz (3A, 2C).

4.5 Symptomatická liečba

U pacientov s HCC v pokročilom štádiu (štádium D podľa BCLC) sa odporúča symptomatická liečba, ktorá sa v podstate nelíši od symptomatickej liečby u pacientov s pokročilou cirhózou pečene bez HCC s výnimkou transplantácie pečene. Pozostáva z liečby ascitu a ďalších komplikácií cirhózy pečene, analgetickej liečby, nutričnej a psychologickej podpory. Neodporúča sa ich zaraďovať do klinických štúdií (2B).

Zoznam použitých skratiek

AFP	alfa-fetoproteín
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CT	počítačová tomografia (computer tomography)
cTACE	konvenčná transartériová chemoembolizácia
DEB	drug-eluting beads
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GS	glutamínsyntetáza
GPC3	glypican 3
HSP 70	protein teplotného šoku 70 (heat shock protein 70)
HCC	hepatocelulárny karcinóm
HVPG	pečeňový venózny portálny gradient
INR	international ratio
MELD	Model of End-stage Liver Disease
MRI	magnetická rezonancia (magnetic resonance imaging)
PEI	perkutánna etanolová injekcia
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solod Tumors
RFA	rádiofrekvenčná ablácia
SHARP	Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Protocol
TACE	transartériová chemoembolizácia
UCSF	University of California San Francisco

Literatúra

1. BELGHITI, J. et al.: Treatment before liver transplantation for HCC. Ann Surg Oncol, 2008, 15, s. 993 – 1000.
2. BRUIX, J. et al. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology, 2011, 53, s. 1020 – 1022.
3. BRUIX J. et al.: Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology, 2005, 42, s. 1208 – 1236.
4. CALLSTROM, M.R. et al.: Technologies for ablation of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology, 2008, 134, s. 1831 – 1835.
5. CILLO, U. et al.: Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. J Hepatol, 2006, 44, s. 723 – 731.
6. DI BISCEGLIE, A.M.: Issues in screening and surveillance for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology, 2004, 126, s. 104-107.
7. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol, 2012, 56, s. 908 - 943.
8. FREEMAN, R.B. Jr.: Transplantation for hepatocellular carcinoma: the Milan criteria and beyond. Liver Transpla, 2006, 12, s. 8 – 13.
9. GERMANI, G. et al.: Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol, and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma. J Hepatol, 2010, 52, s. šáé – 388.
10. CHENG, A.L. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a Phase III randomized, doble-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol, 2009, 10, s. 117 – 123.
11. LLOVET, J.M. et al.: Hepatocellular carcinoma. Lancet, 2003, 352, s. 1907 – 1917
12. LLOVET, J.M. et al.: Prognosis if hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis, 1999, 19, s. 329 – 338.
13. LLOVET, J.M. et al.: Design and endpoints of clinical trials in heoatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst, 2008, 100, s. 698 – 711.
14. LLOVET, J. M. et al.: Arterial embolisation or chemoembolisazion versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*, 359, 9319, 2002, s. 1734-1739.
15. LLOVET, J.M. et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med, 2008, 359, s. 378 – 390.
16. LO, C. M. et al.: Randomized controlled trial of trasarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 35, 2002, s. 1164-1171.
17. MAZZAFERRO, V. et al.: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med,* 334, 1996, s. 693-699.
18. MAZZAFERRO, V. et al. Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol, 2009, 10, s. 35 – 43.
19. POMFRET, E.A. et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. Liver Transpl, 2010, 10, s. 262 – 278.
20. SAAR, B. et al.: Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma. Liver Int, 2008, s. 189 – 199.
21. SHERMAN, M.: Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. Semin Liver Dis, 2005, 25, s. 143 - 154.
22. VOGL, T.J. et al.: Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: Palliative, combined, neodjuvant, bridging, and symptomatic indications. Eur J Radiol, 2009, 72, s. 505 - 516.
23. YAO, F. Y. et al.: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF.expanded criteria based on preoperative imaging. Am J Transpl, 2007, 7, s. 2587 – 2596.

Autori

MUDr. Miroslav Žigrai, PhD.
1. interná klinika SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava - Nemocnica akad. L. Dérera, Bratislava
doc. MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.
HEGITO, FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr. SVS
1. interná klinika SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava - Nemocnica akad. L. Dérera, Bratislava
prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.
Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatitíd, UFKEF LF SZU, Bratislava

Oponenti

prof. MUDr. Juraj Pechan, CSc.
Klinika chirurgickej onkológie NOÚ a SZU, Bratislava
prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc.
Interná onkologická klinika OUSA, Bratislava
doc. MUDr. Jozef Zima, PhD.
Klinika vnútorného lekárstva II, FNsP, Nové Zámky

Metodický list racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR
Edícia: Odborné odporúčania pre klinickú prax

Redakčná rada:
Ján Bielik, Viliam Foltán, Peter Krištúfek, Jozef Haľko, Ján Gajdošík, Ľubomír Jurgoš, Milan Kriška, Milan Pavlovič, Eva Čikelová
Jozef Holomáň – **vedúci redaktor**, Jozef Glasa – **výkonný redaktor**

SZU, Limbová 12, 833 03 Bratislava, tel.: 02/59370.838, 59370.769, fax: 02/59370.770, e-mail: katedra.kf@szu.sk

Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA, spol. s r. o., tel.: 02/5477 6683, *www.herba.sk*