

Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové		Platnost od:	1.6.2019
Dokument: standardní léčebný postup		Počet stran:	9
		Přílohy:	nejsou
Protokol pro léčbu hepatocelulárního karcinomu			
Schválili:		Datum:	Podpis:
Garant standardu:	MUDr. Peter Priester		
Klinika onkologie a radioterapie			
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.		
II. interní gastroenterologická klinika			
Přednostka kliniky	Prof. MUDr. Marcela Kopáčová, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Tomáš Douša, Ph.D.		
Chirurgická klinika			
Přednosta kliniky	doc. MUDr. Jiří Páral, Ph.D., MBA		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Tomáš Hroch		

I. Úvod

Protokol obsahuje standardní léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro hepatocelulární karcinom.

Na diagnostice a léčbě těchto nádorů se podílí především II. interní gastroenterologická klinika, Chirurgická klinika a Klinika onkologie a radioterapie ve spolupráci s Fingerlandovým ústavem patologie, Radiologickou klinikou a dalšími pracovišti FNHK.

Léčebný standard nezahrnuje všechny postupy aplikovatelné při této diagnóze podle národních a mezinárodních standardů. Ty jsou u pacientů zvažovány v případě potřeby individuálně. Klíčový význam pro stanovení léčebného postupu každého pacienta má multidisciplinární komise.

II. Odpovědnost jednotlivých pracovišť

Diagnostika a stanovení stadiu onemocnění: II. interní gastroenterologická klinika, Chirurgická klinika

Systémová léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Radiační léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Chirurgická léčba: Chirurgická klinika

Transtarteriální embolizace a chemoembolizace: Radiologická klinika

Poléčebné sledování: Klinika onkologie a radioterapie

III. Staging onemocnění

Pro klasifikaci hepatocelulárního karcinomu se používá více klasifikačních systémů. Ve FNHK jsou využívány: TNM klasifikace, BCLC klasifikaci a Child-Pugh skóre

TNM klasifikace

Podle TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2017, ÚZIS, Praha, 2018

Klasifikace se používá pro hepatocelulární karcinom. Pro cholangiogenní karcinom jater (karcinom z intrahepatálních žlučovodů) platí samostatná klasifikace. Onemocnění by mělo být histologicky ověřeno.

T – Primární nádor

TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
T1a	solitární nádor do 2 cm včetně v největším rozměru s nebo bez cévní invaze
T1b	solitární nádor větší 2 cm včetně v největším rozměru bez cévní invaze
T2	solitární nádor s invazí do cév větší než 2 cm nebo vícečetné nádory, žádný není větší než 5 cm v největším rozměru
T3	vícečetné nádory, jakýkoliv větší než 5 cm v největším rozměru
T4	nádor(ry) postihující hlavní větev porty či jaterní(ch) žíly (žil) s přímou invazí do sousedních orgánů (včetně bránice) s výjimkou žlučníku nebo s perforací viscerálního peritonea

N – Regionální mízní uzliny

Regionálními mízními uzlinami jsou uzliny hilové, hepatické (podél a.hepatica propria), periportální (podél v.portae), dolní frenické a uzliny kolem v.cava.

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v regionálních mízních uzlinách

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pN, pM odpovídají kategoriím T, N, M

Histologické vyšetření vzorků z regionální lymfadenektomie má standardně zahrnovat 3 a více mizních uzlin. Jsou-li mizní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.

Rozdělení do stadií

Stadium IA	T1a	N0	M0
Stadium IB	T1b	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium IIIA	T3	N0	M0
Stadium IIIB	T4	N0	M0
Stadium IVA	jakékoliv T	N1	M0
Stadium IVB	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Child-Pugh skóre:

Body	1	2	3
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35-50	> 50
Albumin (g/l)	> 35	28-35	< 28
Ascites	0	reverzibilní	ireverzibilní
Encefalopatie	0	mírná	zřetelná
INR	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2

Hodnocení:

Child-Pugh A	5-6 bodů
Child-Pugh B	7-9 bodů
Child-Pugh C	10 -15 bodů

Barcelonská klasifikace (BCLC): používaná u HCC v kombinaci s cirhózou jaterní

Stadium 0	velmi časně	Child-Pugh A + 1 ložisko pod 2 cm; PS 0 dle WHO
Stadium A	časně	Child-Pugh A, B + 1 až 3 ložiska do 3 cm; PS 0 dle WHO
Stadium B	středně pokročilé	Child-Pugh A, B + vícečetné léze; PS 0 dle WHO
Stadium C	pokročilé	Child-Pugh A, B + invaze do porty; N1; M1; PS 1-2 dle WHO
Stadium D	terminální	Child-Pugh C; PS > 2 dle WHO

Obligatoční stagingová a předléčebná vyšetření:

Anamnéza (i ve vztahu k onemocnění jater), fyzikální vyšetření (výkonnostní stav pacienta)

Zobrazující vyšetření: UZ břicha (základní vyšetření), CT epigastria s podáním kontrastní látky, CT hrudníku

Histologické vyšetření (v případě primárně chirurgického řešení není histologické ověření ložiska před resekci jater nutné) – v případě hepatocelulárního karcinomu je možné v jistých případech diagnózu stanovit dle zobrazovacích metod. Diagnózu HCC lze považovat za jistou při typickém CT a MRI obrazu ložiska většího jak 1 cm v cirhotických játrech. Pokud není obraz ložiska typický pro HCC, nebo se ložisko objeví v necirhotických játrech je třeba diagnózu ověřit biopsií.

Poznámka: před zahájením systémové terapie v KOC FNHK vyžadujeme histologickou verifikaci.

Laboratorní vyšetření: krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, základní biochemické vyšetření (urea, kreatinin, jaterní testy včetně bilirubinu, mineralogram, celková bílkovina, albumin), koagulační parametry (APTT, PT-INR), panel hepatitid (pokud nebylo již provedeno), onkologický marker: AFP

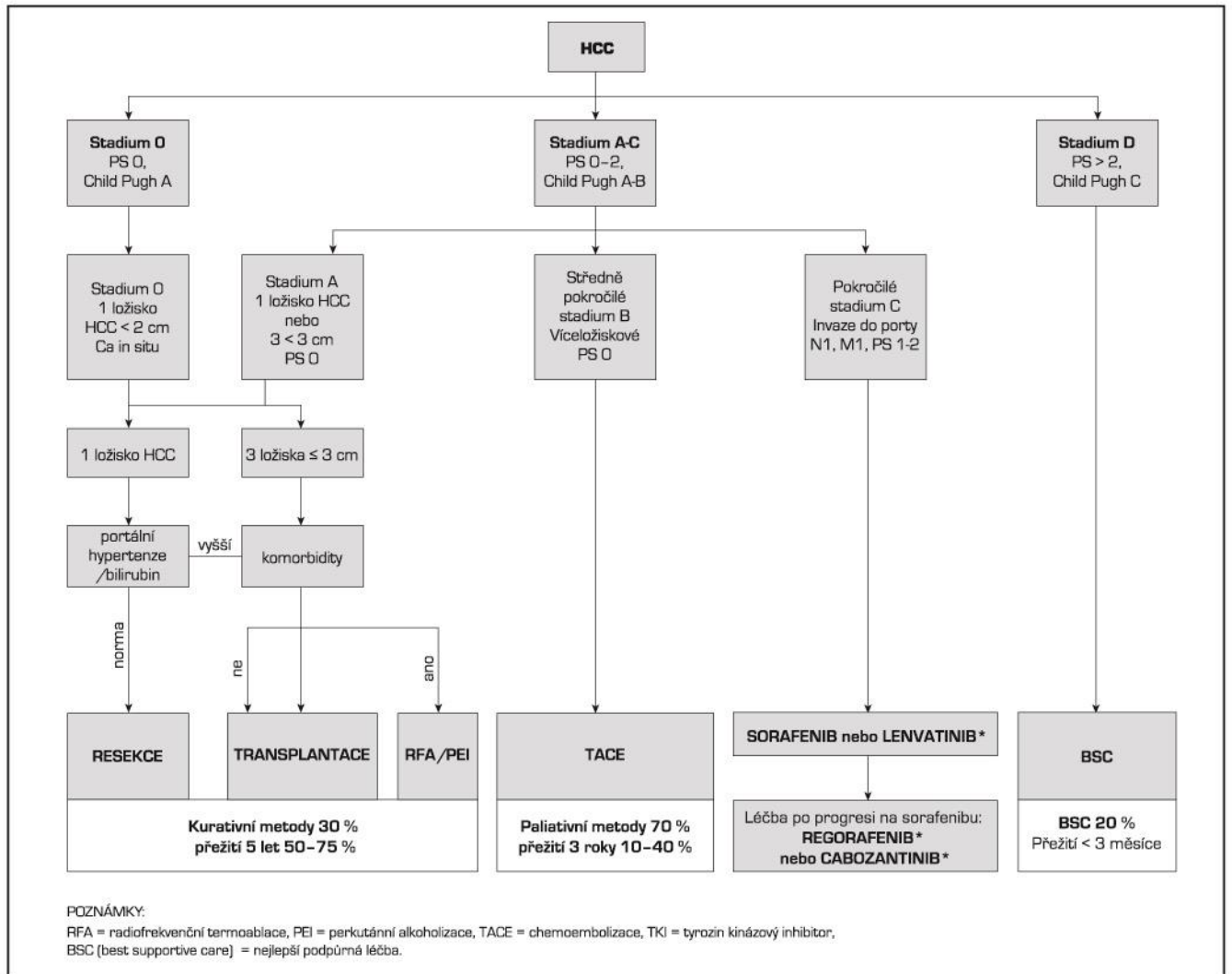
Fakultativní vyšetření:

MRI jater, případně další nutná odborná vyšetření vyplývající z nálezů obligatočních vyšetření či symptomů nemocného (scintigrafie skeletu, PET/CT trupu...).

IV. Obecné zásady léčebné strategie

Při volbě optimálního léčebného postupu je nutná těsná spolupráce hepatologa, onkologa, chirurga, transplantačního týmu, histopatologa, radiologa a dalších specialistů.

Možnosti onkologické léčby často komplikují onemocnění jater, která mají vliv na vznik a rozvoj vlastního hepatocelulárního karcinomu (hepatitidy, cirhóza, případně některá metabolická onemocnění). Vlastní doporučení léčby se odvíjí od rozsahu nádorového onemocnění, vlastní funkce jater a celkového výkonnostního stavu pacienta. Šance na kurativní řešení nabízejí chirurgické přístupy (transplantace jater, parciální hepatektomie). Při nemožnosti provedení operačního řešení je možné zvážit terapeutické přístupy lokální – radiofrekvenční ablace (RFA), transarteriální embolizace (TAE), chemoembolizace (TACE), stereotaktické ozáření (SRT), nebo systémové – biologická léčba. Při nemožnosti jakékoliv léčby je indikována léčba symptomatická. Vždy zvážit možnost zařadit pacienta do klinické studie.



Zdroj: Modrá kniha České onkologické společnosti (1.3.2019)

V. Postup léčby dle stádií

OPERABILNÍ ONEMOCNĚNÍ:

Indikaci k operačnímu řešení je třeba zvážit na základě následujících faktorů

- Počet a velikost nádorových ložisek
- Jejich uložení v játrech
- Rozsah postižení jaterního parenchymu
- Přítomnost nebo nepřítomnost mimojaterního onemocnění
- Celkový stav nemocného – performance status dle WHO (PST)

Operační řešení je obvykle indikováno u pacientů v dobrém výkonostním stavu s dobrou funkcí jater (Child-Pugh stadium A nebo B bez portální hypertenze)

Operační řešení zahrnuje:

- Transplantace jater
 - Indikace transplantace podle Milánských kritérií:
 - jedno ložisko HCC ≤ 5 cm v průměru v cirhotických játrech
 - ne více jak 3 ložiska ≤ 3 cm v průměru v cirhotických játrech
 - nejsou známky makrovaskulární invaze a nejsou přítomny vzdálené metastázy
- Parciální hepatektomie
 - Podmínkou je dobrá funkce jater (obvykle Child Pugh A), aby nedošlo k pooperační dekompenzaci jaterních funkcí. Typ operačního výkonu a jeho rozsah se určuje dle rozsahu a lokalizace onemocnění ve spolupráci s chirurgem.

Lokální terapie HCC by měla být založena na domluvě v rámci mezioborového kabinetu.

Překlenovací léčba

Aby nedošlo k progresi nádorového postižení během dlouhé čekací doby na transplantaci (více jak 6 měsíců) bývá indikována tzv. překlenovací léčba. Jako překlenovací léčbu lze zvolit RFA nebo TACE.

Adjuvantní terapie po radikálním odstranění tumoru není standardně indikována (nezlepšuje výsledky celkového přežití).

INOPERABILNÍ ONEMOCNĚNÍ:

- v případě inoperability u lokálního onemocnění:
 - Zvážit možnost zařadit pacienta do klinické studie
 - Lokoregionální ablační terapie (TACE, RFA)
 - Stereotaktická radioterapie
 - Paliativní biologická terapie Sorafenibem
 - Symptomatická léčba

Lokoregionální terapie:

Lokoregionální léčebné modalitty je možné vzájemně kombinovat a doplňovat – indikace je nutné zvážit u každého pacienta individuálně.

RFA – Radiofrekvenční ablace

- doporučuje se u tumorů do 5cm
- indikováno u malého nádorového ložiska (≤ 2 cm) a BCLC stadia 0 může představovat kurativní léčbu.

- zákrok je možné opakovat a provádět ho i ve více sezeních (v závislosti od četnosti a velikosti ložisek)

Intraarteriální lokální terapie (TAE, TACE):

TAE – Transarteriální embolizace – pomocí částic z různého materiálu

TACE – Transarteriální chemoembolizace – k zastavení toku krve se používají částice s navázaným cytostatikem (většinou doxorubicin)

- doporučeno u pacientů BCLC stadia B, u pacientů s dobrou funkcí jater, u pacientů s vícečetnými ložisky, bez makroskopické angioinvaze a extrahepatálního šíření
- kontraindikace TACE: dekompenzovaná cirhóza (Child-Pugh \geq B, ikterus, encefalopatie, refrakterní ascites); velký tumor postihující oba laloky jaterní, výrazná redukce toku krve v.portae (okluze v.portae nebo hepatofugální tok krve ve v.portae), neléčená arterio-venózní fistule, bilio-enterální anastomosa nebo stent ve žlučových cestách, clearance kreatininu < 0.5 ml/s
- TACE je možné opakovat vícekrát a výkon je možné provést jednorázově i ve více sezeních (v závislosti na četnosti a velikosti ložisek)

Stereotaktická radioterapie

(viz Aplikace radioterapie)

VI. Léčba relapsu onemocnění

V případě recidivy jsou zvažované obdobné postupy, jako u primární diagnózy. Možnosti léčby však bývají omezenější.

VII. Systémová léčba:

1.linie paliativní léčby:

Sorafenib (Nexavar) tbl.

- indikace: inoperabilní nebo metastatický hepatocelulární karcinom, Child-Pugh A nebo B
- dávkování 800mg/den rozděleno do 2 denních dávek (400mg-0-400mg)

2.linie paliativní léčby:

Regorafenib (Stivarga) tbl.

- indikace: progresse onemocnění na 1.linii paliativní léčby. Předchozí léčbu sorafenibem tolerovali. ECOG 0-1 (při zahájení léčby), stádium B nebo C dle klasifikace Barcelona Clinic Liver Cancer (u kterého není možné provedení resekce, ablace či chemoembolizace), jaterní status dle Child-Pugh třídy A

- dávkování: 160mg/den (tj. 4 tablety à 40mg; v jedné denní dávce) užívá se po dobu 3 týdnů s následujícím 1týdenním obdobím bez léčby. Toto 4týdenní období je považováno za léčebný cyklus.

Další biologická terapie nemá k 1.6.2019 v ČR úhradu z veřejného zdravotního pojištění.

VIII. Aplikace radioterapie

Cílové objemy

GTV - je určen rozsahem nádoru

CTV - lem 1 cm

PTV – lem je určen pohybem jater při dechovém cyklu (internal margin) + 1 cm (set-up margin). Je-li použito zaměření např. na implantované kontrastní markery, pak je možné set-up margin snížit na 0,5cm

Frakcionace a dávka záření

- Individuální podle rozsahu nádorového postižení

Kritické orgány

- Játra: D mean < 18 Gy /6 frakcí, < 13 Gy / 3 frakce
- Mícha: D max < 20 Gy / 3 frakce

Poloha nemocného

- supinační poloha pacienta na zádech, vhodné plánovací 4-DCT

Techniky

- individuální, zvažování respiratory gatingu.

IX. Sledování po léčbě

Ambulantní návštěvy:

- do 2 let á 3 měsíce
- 3.- 5. rok á 6 měsíců
- dále 1x ročně

Zobrazující a laboratorní vyšetření:

- CT nebo MRI jater á 3 měsíce do dvou let, následně á 6 měsíců do 5 let
- AFP á 3-6 měsíce do dvou let, následně á 6-12 měsíců

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf
- Vogel A, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- Národní radiologické standardy – radiační onkologie (2016): <https://www.srobf.cz/downloads/dokumenty/nrs2016.docx>