

Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové	Platnost od:	1.3.2023
	Počet stran:	10
	Přílohy:	nejsou
Dokument: standardní léčebný postup	Verze	2023.1
Komplexní léčba hepatocelulárního karcinomu		
Schválili:		
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	Doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.	
II. interní gastroenterologická klinika		
Přednostka kliniky	Doc. MUDr. Ilja Tachecí, Ph.D.	
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Tomáš Douša, Ph.D.	
Chirurgická klinika		
Přednosta kliniky	Prof. MUDr. Jiří Páral, Ph.D., MBA	
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Miroslav Sirový, MBA	

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 mízních uzlin. Jsou-li mízní 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	časné	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

Obligatorní stagingová a předléčebná vyšetření:

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

Zobrazovací vyšetření: UZ břicha (základní vyšetření; je používáno i jako screening rizikových skupin), 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.

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 (v rámci primární diagnózy je význam stanovení AFP malý).

Fakultativní vyšetření:

MRI jater, případně další nutná odborná vyšetření vyplývající z nálezů obligatorních 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 kvalitní řešení nabízejí chirurgické přístupy (transplantace jater, parciální hepatektomie). Při nemožnosti provedení operačního řešení je možné zvážit terapeutické přístupy lokální – radiofrekvenční ablace (RFA) nebo mikrovlnná ablace (MWA), 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.

Léčebné schéma dle rozsahu onemocnění – podle BCLC kritérií:

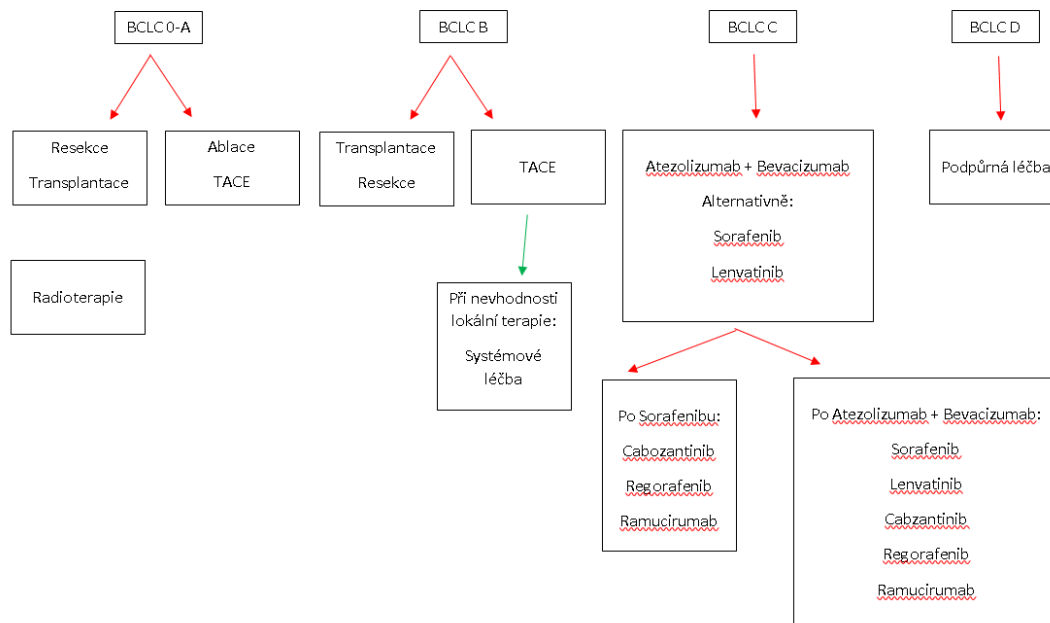


Schéma (přeloženo a upraveno) - zdroj: Vogel A., Martinelli E. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2021 Jun;32(6):801-805.

* *Ramucirumab a Cabozantinib nemají v této indikaci stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění, proto je nutné žádat o úhradu PZ na §16.*

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 výkonnostním 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, MWA nebo TACE.

Adjuvantní terapie po radikálním odstranění tumoru není standardně indikována (nezlepšuje výsledky celkového přežití), t.č. indikace jen v rámci klinických studií.

INOPERABILNÍ ONEMOCNĚNÍ:

- v případě inoperability u lokálního onemocnění:

- Zvážit možnost zařadit pacienta do klinické studie
- Lokoregionální ablační terapie (TACE, RFA, MWA)
- Stereotaktická radioterapie
- Paliativní systémová terapie
- Symptomatická léčba

Lokoregionální terapie:

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

RFA – radiofrekvenční ablace; MWA – mikrovlnná 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 angioinvasze 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

- indikována pro pacienty s lokalizovaným inoperabilním onemocněním, nebo tam, kde nelze operaci či TACE provést z jiných medicínských důvodů
- publikovaná data bezpečnosti stereotaktické radioterapie pocházejí zejména od pacientů Child-Pough A, méně již od pacientů Child-Pough B. U pacientů Child-Pough C stereotaktickou RT neindikuje z důvodů absence dat o její bezpečnosti.

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 léčby:

Atezolizumab + Bevacizumab

Atezolizumab 1200mg inf. i.v.

1.podání 60 min., další podání při dobré toleranci 30 min.

Bevacizumab 15mg/kg inf. i.v.

1.podání 90 min., 2.podání při dobré toleranci 60 min., 3. a další podání při dobré toleranci 30 min.

Opakování á 3 týdny

Sorafenib tbl.

- indikace: inoperabilní nebo metastatický hepatocelulární karcinom, Child-Pugh A nebo B, u kterých lokoregionální léčba (TACE) nepředstavuje léčebnou možnost. Léčba je hrazena do progrese onemocnění. Přípravek je možno podat pacientům, kteří vykazují ECOG performance status 0-2.
- dávkování 800mg/den rozděleno do 2 denních dávek (400mg-0-400mg) užívání bez přerušování

Lenvatinib cps.

- indikace: pokročilý nebo neresekovatelný hepatocelulární karcinom (HCC) s jaterní funkcí hodnocenou skóre A dle Child-Pughovy klasifikace. Jedná se o pacienty v dobrém celkovém stavu (ECOG 0-1).
- dávkování 8 mg jednou denně u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg a 12 mg jednou denně u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 60 kg.

2.linie léčby:

Regorafenib tbl.

- indikace: pacienti s hepatocelulárním karcinomem, kteří byly léčení sorafenibem (a léčbu sorafenibem tolerovali, ale došlo na ní k progresi onemocnění), se stavem výkonnosti dle ECOG 0-1 (při zahájení léčby), a kteří jsou ve stádiu B nebo C dle klasifikace Barcelona Clinic Liver Cancer (u kterého není možné provedení resekce, ablace či chemoembolizace) s jaterním statutem dle Child-Pugh třídy A (při zahájení léčby).
- pokud byl v první linii podáván lenvatinib, nutný souhlas zdravotní pojišťovny s úhradou
- dávkování: 160 mg užívána jednou denně po dobu 3 týdnů s následujícím 1 týdenním obdobím bez léčby (4-týdenní léčebný cyklus).

VIII. Aplikace radioterapie

Cílové objemy

GTV - je určen rozsahem nádoru

CTV – nestanovuje se

PTV – lem je určen pohybem GTV při dechovém cyklu (internal margin) + 5 mm (set-up margin)

Frakcionace a dávka záření

- 5 frakcí, 1x denně, celková dávka 30-50 Gy dle velikosti PTV a dávek na OAR
- u pacientů Child-Pough B preferovaná dávka maximálně 5 x 8 Gy (40 Gy / 5 frakcí)

Kritické orgány (OAR)

- Játro: Dmean < 18 Gy /5 frakcí, V20 ≤ 50% objemu zdravých jater
- žaludek, duodenum, tenké střevo: Dmax ≤ 4 Gy na frakci (≤ 20 Gy / 5 frakcí)
- Mícha: Dmax ≤ 4 Gy na frakci (≤ 20 Gy / 5 frakcí)
- ledviny: Dmean < 15 Gy / 5 frakcí

Poloha nemocného

- supinační poloha pacienta na zádech; fixace pacienta v lůžku pro stereotaktickou radioterapii; retrospektivní plánovací 4D-CT nebo 4D-CT s kompresí epigastria

Techniky

VMAT, IMRT

IX. Sledování po léčbě

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být změřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby.

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 do pěti let á 6 měsíců, po 5 letech UZ jater 1x ročně
- AFP á 3-6 měsíce do dvou let, následně do 5 let á 6-12 měsíců, po 5 letech 1x ročně

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
- Vogel A., Martinelli E. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2021 Jun;32(6):801-805.
- 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>