

ONKOLOGICKÁ LÉČBA NÁDORŮ JATER

Jindřich Fínek

Onkologické a radioterapeutické oddělení FN, Plzeň

Hepatocelulární karcinom je sedmou nejčastější malignitou na světě, v příčinách úmrtnosti mezi jednotlivými nádory je na třetím místě. Léčba spočívá především v chirurgické resekci či transplantaci jater. Možnosti nechirurgické léčby jsou omezené, novou šanci přináší využití biologických léků.

Klíčová slova: karcinom jater, biologická léčba, resekce jater, transplantace jater.

ONCOLOGY TREATMENT OF LIVER TUMORS

Hepatocellular carcinoma is the seventh most common malignancy in the world, the causes of mortality among cancer is in third place. Treatment consists of surgical resection or liver transplant. Non-surgical treatment options are limited, a new chance to bring the use of biological medicines.

Key words: liver tumor, biological treatment, liver resection, liver transplantation.

Onkologie, 2008; 2(4): 223–224

Epidemiologie

Hepatocelulární karcinom je sedmou nejčastější malignitou na světě, ovšem v příčinách úmrtnosti mezi jednotlivými nádory je na třetím místě. Ve Spojených státech představuje malignitu s nejvyšším nárůstem úmrtnosti. Riziko onemocnění stoupá s prodělanou hepatitidou C, u těchto nemocných se v 5–30% vyvine chronické jaterní onemocnění přecházející u 30% nemocných v cirhózu, u těchto nemocných je pak 1–2% roční pravděpodobnost, že se u nich vyvine hepatocelulární karcinom. Dalším rizikovým faktorem je hepatitida B, abúzus alkoholu, jaterní steatóza.

Nejvyšší incidence hepatocelulárního karcinomu je v zemích východní Asie. V České republice bylo v roce 2005 diagnostikováno 851 nemocných s primárním nádorem jater a intrahepatálních žlučových cest, 677 nemocných zemřelo. Incidenční data a letalita jsou v grafu 1.

Symptomatologie

Hepatocelulární karcinom se projevuje nespecifickými symptomy jako žloutenkou, nechutenstvím, anorexií, bolestmi v horní polovině břicha, tyto potíže však bývají často pozdním znamením a onemocnění je diagnostikováno v pokročilém stadiu.

Hladina alfa-fetoproteinu bývá zvýšena u 60–90% nemocných s výraznými geografickými rozdíly, nejvyšší sekrece je popisována u nemocných z asijských zemí. Zde též probíhá screening mezi vysoce rizikovou populací postiženou hepatitidou C se sonografickými vyšetřeními každé 3 až 6 měsíců, a vyšetřením alkalické fosfatázy, albuminu a alfa-fetoproteinu.

Patologie

Histologický nález zahrnuje nodulární, masivní a difúzní variantu hepatocelulárního karcinomu. Klasifikace provádí na základě TNM klasifikace či rozsahu postižení jaterního parenchymu pomocí skóre

Child Plugh, které je pro vhodnější stanovení biologické agresivity a prognózy onemocnění.

Léčba

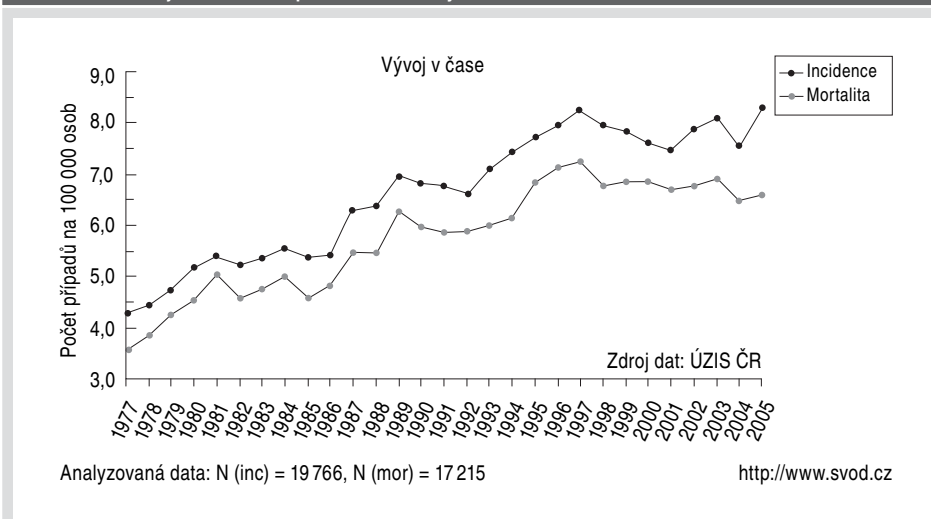
Základem léčby je chirurgická resekce nádoru, po ověření rezervy jaterního parenchymu a v závislosti na celkovém stavu nemocných, po vyloučení vzdálené generalizace nálezu. Nemocní se sporně resekabilním onemocněním bez generalizace jsou kandidáty pro jaterní transplantaci. Sledování nemocných v Japonsku, Spojených státech a Francii prokázalo ve Spojených státech u resekabilních nemocných 5leté přežití ve 31%, ve Francii ve 31%,

v Japonsku ve 41%. V jedné studii bylo dokonce dosaženo 5letého přežití 52%, ovšem ve velmi selektované populaci nemocných.

Embolizace portální žíly se používá k indukci hypertrofie zbylých jater po resekčním výkonu, snižuje pravděpodobnost pooperační jaterní dysfunkce.

U nemocných po transplantaci jater je reportováno 5leté přežití až v 75%. Nemocní, kteří nejsou vhodní k resekci, mohou být vhodnými kandidáty pro transplantaci, pokud mají jeden jaterní tumor do průměru 5 cm, či mají 2–3 tumory, každý do průměru 3 cm, jsou bez vaskulární invaze a bez extrahepatál-

Graf 1. C22 – ZN jater a intrahepatálních žlučových cest



Tabulka 1. Child Plugh skóre

Chemické a biochemické parametry	1	2	3
Stupeň encefalopatie	žádná	1–2	3–4
Ascites	žádný	lehký	mírný
Albumin g/dl	více 3,5	2,8–3,5	méně 2,8
Protrombinový čas – prodloužení	1–4	4–6	více 6
Bilirubin mg/dl	1–2	2–3	více 3
Třída A 5–6 bodů, třída B 7–9 bodů, třída C 10–15 bodů			

ního šíření. Transplantace je i šancí pro nemocné s jaterní cirhózou, kteří nejsou únosní pro resekční výkon. Závažným negativním prognostickým faktorem po transplantaci jater je histologicky potvrzená vaskulární invaze nádoru.

Kromě chirurgické léčby přichází u neresekabilních nádorů možnost radiofrekvenční ablace, alkoholizace metastáz, kryoterapie, chemoembolizace, konkomitantní radiochemoterapie v klinické studii, konformní radioterapie, systémová či intraarteriální chemoterapie, ovšem bez šancí na kurativní efekt.

Chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie po radikálním chirurgickém výkonu není indikována, neprokázala žádný efekt.

V léčbě pokročilého neresekabilního onemocnění se z chemoterapeutických schémat používá kombinace 5-fluorouracil a leukovorin, buď v pětidenním schématu – Mayo režim, či kombinace bolusu a kontinuálního podání stejných léků ve dvoudenním podání – schéma dle De-Gramonta. Léčebné výsledky jsou ovšem shodně špatné bez pozitivního vlivu na přežití nemocných, což platí i pro cytostatickou monoterapii.

Biologická léčba

Jako terapie první volby je indikován u inoperabilního či generalizovaného karcinomu jater Child-Plugh třídy A a B sorafenib (Nexavar®) v dávkování 2 tablety 2× denně po 200 mg (denní dávka 800 mg). Sorafenib prodloužil ve III. fázi klinického zkoušení přežívání nemocných v komparaci s placebem o 3 měsíce. Medián přežití u nemocných léčených sorafenibem dosáhl v této skupině 10,7 měsíce, ve skupině léčené placebem 7,9 měsíce. Nebyl však zaznamenán žádný rozdíl v čase do symptomatické progresy, 4,1 versus 4,9 měsíce, čas do radiologické progresy byl 5,5 měsíců ve skupině se sorafenibem,

a 2,8 měsíce ve skupině s placebem. Žádný nemocný nedosáhl kompletní remise.

Další biologické léky se objevují v léčbě primárního hepatálního karcinomu. V červnu 2008 byly publikovány v JCO výsledky studie fáze II zkoumající efekt bevacizumabu (anti-VEGF monoklonální protilátky) v léčbě neresekabilního nemetastazujícího karcinomu jater. Nemocní zde byli léčeni ve dvou dávkovacích schématech 5 mg/kg a 10 mg/kg každé 2 týdny do progresy. Celkem bylo léčeno 46 nemocných, z toho 6 dosáhlo klinické odpovědi a 65 % z nich bylo bez progresy onemocnění 6 měsíců po zahájení léčby. Medián času do progresy byl 6,9 měsíce, celkové přežití bylo 53 % v jednom roce a 28 % ve dvou letech, 23 % ve třech letech. Hlavními vedlejšími účinky byly krvácivé komplikace, které se objevily u 11 % nemocných.

Závěr

Primární karcinom jater je v České republice vzácné onemocnění s vysokou úmrtností.

Jedině resekční či transplantační výkon na chirurgickém pracovišti zabývajícím se jaterní problematikou zajišťuje nemocným šanci na dlouhodobé přežití, možnosti transplantace jater jsou limitovány nízkým počtem dárců.

Možnosti nechirurgických léčebných postupů jsou velmi omezené, informace o přínosu chemoterapie pro prodloužení přežití chybí. Nasazením nových biologických léků do léčby hepatocelulárního nádoru se otevřela nová šance pro nemocné s pokročilým onemocněním. Užití biologické léčby sorafenibem prodloužilo přežití o 40 % proti pouze léčbě symptomatické, stále však medián délky přežití nedosahuje délky jednoho roku. Bevacizumab, nemaje prediktorů účinnosti, se stává univerzálním lékem pro léčbu pokročilých malignit. Budoucnost je jistě v kombinované léčbě, zajímavé budou výsledky studií adjuvantního poresekčního podání bevacizumabu, kde se nejlépe využije jeho biologického působení na novotvořící se nádorovou populaci.

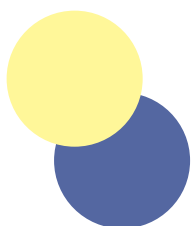
Zatím nejúčinnější cestou v boji proti hepatocelulárnímu karcinomu jsou preventivní opatření proti infekci hepatitidou B a C, očkování proti hepatitidě B.

doc. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.

Onkologické a radioterapeutické oddělení FN
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
e-mail: jindrich.finek@quick.cz

Literatura

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma, *N Engl J Med*, 2008; Jul 24 359(4): 420–422.
2. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, et al. Phase II Trial Evaluating The Clinical and Biologic Effects of Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2992–2998.
3. Makuuchi M, Sano K, The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver transpl* 2004; 10: 46–52.
4. Pawlik TM, Scoggins CR, Thomas MB, et al. Advances in the surgical management of liver malignancies. *Cancer J* 2004; 10: 74–87.
5. Madoff DC, Hicks ME, Abdalia EK, et al. Portal vein embolisation with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness – study in 26 patients. *Radiology* 2003; 227: 251–260.
6. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh, et al. Portal vein embolisation before right hepatectomy, prospective clinical trial, *Ann Surg* 2003; 237: 208–217.
7. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394–1403.
8. NCCN, Practice Guidelines in Oncology – v. 2. 2008, Hepatobiliary Cancers, www.nccn.org.
9. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění, Česká onkologická společnost, 2008.



Hlavní téma v příštím čísle: nádory ledvin