

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDÍÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2022

Tereza Neužilová

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ
Studijní program: Specializace ve zdravotnictví B5345

Tereza Neužilová

Studijní obor: Radiologický asistent 5345R010

**SOUČASNÉ MOŽNOSTI LÉČBY HEPATOCELULÁRNÍHO
KARCINOMU**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Ondřej Šorejs, Ph.D.

PLZEŇ 2022

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a všechny použité prameny jsem uvedla v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 31.3.2022

Neuzilova!

.....

vlastnoruční podpis

Abstrakt

Příjmení a jméno: Neužilová Tereza

Katedra: Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Název práce: Současné možnosti léčby hepatocelulárního karcinomu

Vedoucí práce: MUDr. Ondřej Šorejs, Ph.D.

Počet stran – číslované: 54

Počet stran – nečíslované: 21

Počet příloh: 4

Počet titulů použité literatury: 30

Klíčová slova: játra, hepatocelulární karcinom, léčba, resekce

Souhrn:

Tato bakalářská práce poukazuje na současné možnosti léčby hepatocelulárního karcinomu. Teoretická část je rozdělena do 6 kapitol. V první a druhé kapitole je popsána anatomie jater, epidemiologie, etiologie a symptomatologie hepatocelulárního karcinomu. Třetí kapitola popisuje diagnostiku HCC a možnosti screeningu. Ve čtvrté kapitole je popsán staging onemocnění dle jednotlivých klasifikací. Pátá kapitola popisuje podrobně jednotlivé možnosti léčby a poslední kapitola zahrnuje pohled na celkovou prognózu onemocnění. Praktická část je zpracována pomocí kvalitativního i kvantitativního výzkumu s cílem poukázat na současně využívané možnosti léčby. Kvantitativní část byla pomocí statistického výzkumu zpracována do deseti grafů a kvalitativní část byla zpracována do tří kazuistik.

Abstract

Surname and name: Neužilová Tereza

Department: Department of Rescue Services, Diagnostic Fields and Public Health

Title of thesis: Current treatment options for hepatocellular carcinoma

Consultant: MUDr. Ondřej Šorejs, Ph.D.

Number of pages – numbered: 54

Number of pages – unnumbered: 21

Number of appendices: 4

Number of literature items used: 30

Keywords: liver, hepatocellular carcinoma, treatment, resection

Summary:

This Bachelor thesis points to current treatment options for hepatocellular carcinoma. The theoretical part is divided into 6 chapters. The first and second chapters describe the anatomy of the liver, epidemiology, etiology and symptomatology of hepatocellular carcinoma. The third chapter describes the diagnosis of HCC and the possibilities of screening. The fourth chapter describes the staging of the disease according to individual classifications. The fifth chapter details individual treatment options and the final chapter includes a look at the overall prognosis of the disease. The practical part is processed using both qualitative and quantitative research in order to highlight the treatment options being used nowadays. The quantitative part was processed into ten graphs using statistical research and the qualitative part was processed into three case reports.

Poděkování

Chtěla bych moc poděkovat svému vedoucímu práce MUDr. Ondřeji Šorejsovi, Ph.D. za ochotné poskytnutí cenných rad a materiálních podkladů, milý přístup a odborné vedení při psaní mé bakalářské práce. Dále bych chtěla poděkovat za čas, který mi věnoval při zpracovávání praktické části a za všechny společné konzultace. Velké poděkování také patří panu MUDr. Ing. Radku Tupému, Ph.D. za poskytnutí důležitých materiálních podkladů.

OBSAH

ÚVOD	9
TEORETICKÁ ČÁST	10
1 JÁTRA.....	10
1.1 Zevní anatomie jater	10
1.2 Vnitřní struktura jater.....	12
1.2.1 Krevní oběh v játrech	13
1.3 Funkční anatomie	13
1.4 Funkce jater.....	14
1.4.1 Metabolické funkce.....	14
2 HEPATOCELULÁRNÍ KARCINOM	15
2.1 Epidemiologie.....	15
2.2 Etiologie	16
2.3 Symptomatologie.....	17
3 DIAGNOSTIKA HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU	19
3.1 Fyzikální vyšetření.....	19
3.2 Histologické vyšetření	19
3.2.1 Biopsie.....	20
3.3 Zobrazovací metody.....	20
3.3.1 Ultrasonografie.....	21
3.3.2 Výpočetní tomografie	21
3.3.3 Magnetická rezonance.....	22
3.3.4 Pozitronová emisní tomografie spojená s CT	22
3.4 Screening.....	22
4 STAGING HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU.....	24
4.1 TNM klasifikace.....	24
4.2 Child-Pugh skóre	25
4.3 Klasifikace podle Barcelonské skupiny	26
4.4 MELD skóre.....	26
4.5 CLIP skóre	27
4.6 CUPI klasifikace.....	27
5 TERAPIE HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU	28
5.1 Chirurgická léčba.....	28
5.1.1 Chirurgická resekce.....	29

5.1.2	Transplantace jater.....	29
5.2	Nechirurgická léčba.....	30
5.2.1	Chemoembolizace a radioembolizace	30
5.2.2	Radioablace.....	31
5.2.3	Další lokální metody.....	31
5.3	Cílená systémová onkologická léčba	32
5.3.1	Symptomatická léčba.....	32
6	CELKOVÁ PROGNOZA HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU.....	34
	PRAKTICKÁ ČÁST	35
7	CÍL PRÁCE.....	35
8	METODIKA.....	36
9	STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ DAT	37
10	KAZUISTIKY	48
10.1	Kazuistika č. 1	48
10.2	Kazuistika č.2	51
10.3	Kazuistika č.3	55
	DISKUZE	59
	ZÁVĚR	62
	SEZNAM LITERATURY	63
	SEZNAM ZKRATEK.....	67
	SEZNAM OBRÁZKŮ.....	68
	SEZNAM GRAFŮ.....	69
	SEZNAM TABULEK.....	70
	SEZNAM PŘÍLOH	71

ÚVOD

Hepatocelulární karcinom se v současné době stává stále častějším maligním onemocněním, které postihuje lidi po celém světě. Tato práce je zaměřena na současné možnosti léčby HCC. Snažila jsem se rozebrat a přiblížit současné možnosti, které se nejvíce využívají. Hlavním cílem práce bylo poukázat na rozdíly ve výsledcích léčby pomocí jednotlivých metod. Ke zvolení nejvhodnější léčby je velmi důležité stádium tohoto onemocnění. Díky pokroku v diagnostice a zavedení novějších kritérií, podle kterých se toto onemocnění posuzuje, se velice zvýšila šance na přežití a úplné vyléčení. Prodloužila se tak i doba bezpříznakového období a díky pravidelným screeningům rizikových pacientů se zvýšila možnost na včasný záchyt, a tím možnost výběru nejvhodnější možnosti léčby.

Práce je rozdělena na dvě hlavní části, teoretickou a praktickou. V teoretické části je nejprve popsána anatomie jater spolu s jejich strukturou a hlavními funkcemi. Dále je pak popsán obecný popis HCC včetně epidemiologie, etiologie a symptomatologie. Další důležitou kapitolou je diagnostika, staging tohoto onemocnění a následná prognóza pacientů. Hlavním tématem je terapie HCC, která poukazuje na současné možnosti léčby, jak chirurgické, tak i nechirurgické. V praktické části jsou podrobně zpracované tři kazuistiky a ze souboru pacientů, kteří byli indikováni k vyšetření pomocí magnetické rezonance ve FN Plzeň, pak vypracována odborná statistika.

TEORETICKÁ ČÁST

1 JÁTRA

Jedná se o největší útrobní orgán a žlázu s vnější sekrecí v lidském těle. Je to životně důležitý orgán, který má na starosti mnoho funkcí v těle a spolupracuje s ostatními orgány. Váží okolo 1,5 kilogramů. Zdravá játra mají leskle červenohnědou barvu a za minutu jimi protéká kolem cca 1,5 litru krve. Přestože jsou tvořeny z jednotné hutné tkáně, při větším traumatu zde vystává riziko poškození, protože je tato tkáň i přesto velice křehká a snadno vznikne masivní krvácení, proto mohou ohrozit člověka na životě ve velmi krátkém časovém úseku. (18,24)

1.1 Zevní anatomie jater

Svým tvarem připomínají kužel nebo prostorově trojrozměrný trojúhelník. Největší částí jsou umístěna převážně v pravém horním kvadrantu břišní dutiny, ale zasahují i do oblasti levého podžebří a epigastria. Pod bránicí naléhají na horní část žaludku a jsou v blízkosti jícnu, střev a pravé ledviny. (24)

Celá játra jsou obalena vazivovým obalem z vláknité vrstvy – Glissovo pouzdro (kapsula hepatis). Dále pak rozlišujeme brániční povrch a viscerální povrch. Brániční povrch je hladký, vypouklý a dobře se přizpůsobí pod zakřivení bránice. Povrch jater je převážně pokryt právě viscerálním peritoneem, tzv. pobřišnicí. Jedná se o lesklou serózní blánu, která je pokrytá jednovrstevným epitelem. Tato pobřišnice však chybí v místě, kde je holá oblast, která přichází do přímého styku s bránicí. Pobřišnice je nerovnoměrná, plochá a obklopuje žlučník, vynechává však porta hepatis a žlučnickové lůžko. Je spojena s pravou ledvinou a nadledvinou, s flexura hepatica tlustého střeva a příčným tračníkem, dvanáctníkem. (20,24)

Závěsný aparát jater zahrnuje 5 základních vazů, které jsou s játry a okolními strukturami přímo spojeny a jsou tvořeny dvojitou vrstvou pobřišnice. Dvouvrstvý koronární vaz (ligamentum coronarium), který vede peritoneálně od dolního povrchu

bránice k hornímu povrchu jater. Na obou lalocích se přední a zadní záhyby spojí a vytvoří pravý a levý trojúhelníkový vaz (ligamentum triangulare sinistrum, dextrum). Kulatý vaz (ligamentum teres hepatis) je vláknitý pozůstatek pupeční žíly, který je volně na okraji jater. Srpkovitý vaz (ligamentum falciforme hepatis) spojuje přední povrch jater s přední břišní stěnou. Arantiův vaz (ligamentum venosum) je pozůstatek po žilní spojce (ductus venosus), která vedla v děloze mezi pupeční žílou a dolní dutou žílou. Je zde také přítomný hepatoduodenální vaz, který spojuje dvanáctník s játry a je jím obklopená portálová triáda. (20,24)

Rozdělují se na 2 hlavní laloky a dále pak na další menší části na základě průtoku krve. Pravý lalok (lobus dexter), který je největší, a levý lalok (lobus sinister), který je menší a zploštělý. Pravý lalok se dále rozděluje na ocasatý lalok (lobus caudatus) a čtyřhranný lalok (lobus quadratus). Ocasatý lalok se nachází na horní straně viscerálního povrchu, mezi rýhou pro Arantiův vaz (ligamentum venosum), která je pozůstatkem fetálního ductus venosus, a dolní dutou žílou (vena cava inferior). Čtyřhranný lalok se nachází na spodní straně viscerálního povrchu, mezi štěrbinou pro jaterní oblý vaz (ligamentum teres hepatis), která je pozůstatkem po fetální pupeční šňůře, a žlučníkem. Oba tyto laloky odděluje centrální intraperitoneální rýha – porta hepatis. V této rýze také vedou veškeré jaterní kanálky, nervové plexy, lymfatické tepny a jaterní tepna, které vedou do jater nebo z jater, ovšem kromě jaterních žil. (20,24)

Jaterní výklenky jsou anatomické prostory mezi játry a jejich okolím, v nichž se může hromadit infekce. To pak může způsobit absces. Subfrenické mezery se nachází mezi bránicí a přední horní částí jater a dělí je na pravou a levou část falciformní vaz. Peritoneálně se mezi dolním povrchem jater a příčnou částí tlustého střeva nachází subhepatální oblast. Potencionálně nejhlubší prostor peritoneální dutiny je v oblasti mezi pravou ledvinou a viscerálním povrchem jater. Jde o Morisonův váček a v případě, že je pacient upoután na lůžko, mohou se tam snadno hromadit patologické břišní tekutiny. (20,24)

1.2 Vnitřní struktura jater

Základem jaterní tkáně jsou buňky, které nazýváme hepatocyty a ty pod mikroskopem utvářejí samostatné šestiúhelníkové lalůčky (lobulus venae centralis). Na periferii tohoto šestiúhelníku je umístěna portálová triáda. Jde o skupinu tří hlavních struktur, která zahrnuje větev jaterní tepny, ta vstupuje do jater jako arteriola. Dále pak venula, která vstupuje do jater jako větev jaterní portální žíly a větev žlučovodu, která opouští játra jako žlučovod. Tato portálová triáda také zahrnuje lymfatické žíly a parasympatická vlákna a celý lalok poté odvádí centrální žíla. Kromě hepatocytů se v jaterní tkáni vyskytují také Cholangiocyty, Kupfferovy buňky, Endotelové buňky, Itóovy buňky a Pit buňky. (20)

Rozlišujeme dva druhy lymfatického systému – hlubokou a povrchovou drenáž. V hlubokém systému do celiakálních lymfatických uzlin přitéká většina lymfy z jaterních uzlin v jaterním hilu. Sbírá se z jaterních lymfatických cév, které následují proud jaterní portální žíly, odkud poté teče do hrudního mizovodu (cisterna chyli). V holé oblasti podél jaterních žil, kde se spojují s dolní dutou žílou, protékají další lymfatické cévy. V důsledku toho dochází k odtoku některých jaterních lymfatických cév do pravých zadních mediastinálních uzlin přes dolní membránové uzliny nebo přes horní části pravých bederních lymfatických uzlin. Lymfa tak putuje po pravém mediastálním lymfatickém řetězci do pravého lymfatického kanálku a odtud nakonec do hrudního kanálu (thoracic duct). V Glissově pouzdře, které obklopuje játra je lymfa přenášena pomocí povrchového systému, který je rozdělen na inferiorní, anteriorní, superiorní a posteriorní povrch. Dolní, přední a horní povrch odtéká do jaterních uzlin v hilu jater. Do pravého horního (superiorního) povrchu vedou lymfatické cévy, které sledují tok dolní frenické tepny a spojují se s celiakií. Zadní povrch směřuje k holé oblasti a do dolních bráničních uzlin. (20,24)

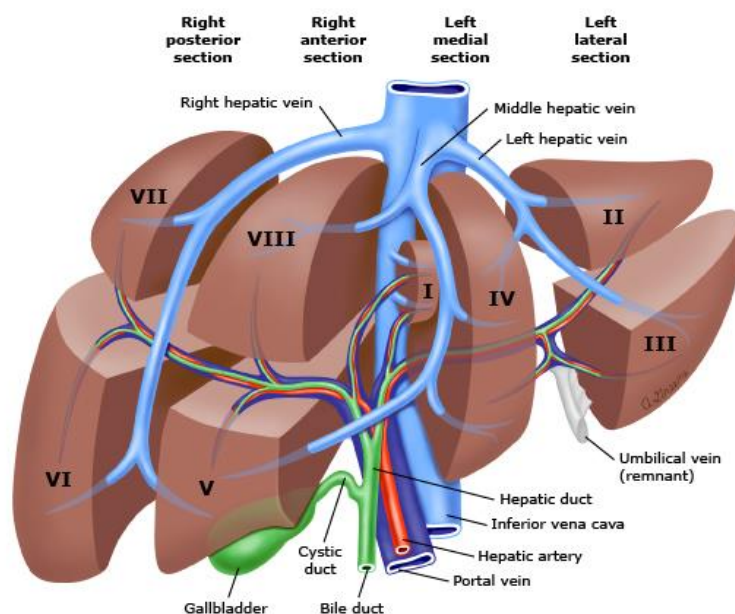
Inervaci jater má na starosti jaterní plexus, který vstupuje do jater přes porta hepatis, a který vede podél jaterní tepny a portální žíly. Také do jater vedou parasympatická vlákna z předních a zadních kmenů bloudivého nervu (nervus vagus) a sympatická vlákna z celiakálního plexu. (20,24)

1.2.1 Krevní oběh v játrech

Cévní vaskularizace v játrech má 3 hlavní účely – praktický funkční, nutritivní a odvodňovací. Většinu cévního zásobení zajišťuje portální žíla, která dodává částečně okysličenou krev naloženou absorbovanými metabolity ve střevech. Zbývající okysličenou krev a živiny do jater přenáší jaterní tepna. Díky tomuto unikátnímu dvojímu zásobení, kdy játra přijímají více žilní krve než arteriální krve z obou stran těla, přispívají k procesům spojených s trávením a detoxikací organismu. Spojením centrálních žil, které vycházejí z laloků vznikají farmakokinetické shromažďovací jaterní žíly, které proudí do dolní duté žíly a poté do pravé odvodňovací síně. Mají na starosti žilní jaterní drenáž a odvádějí krevní zásobení. (20,24)

1.3 Funkční anatomie

Jaterní laloky se dále rozdělují na 8 segmentů s dalšími lalůčky pro lepší orientaci při chirurgických resekcích nebo při sonografickém vyšetření. Tyto segmenty od sebe oddělují pravá a levá jaterní žíla, pravá a levá portální žíla a střední jaterní žíla. (18)



Obrázek 1 Rozdělení jaterních segmentů (26)

1.4 Funkce jater

Funkci jater a jejich metabolické pochody zajišťují buňky, které nazýváme hepatocyty. Jelikož jsou játra součástí trávicího traktu, vykonávají řadu důležitých metabolických funkcí. (20)

1.4.1 Metabolické funkce

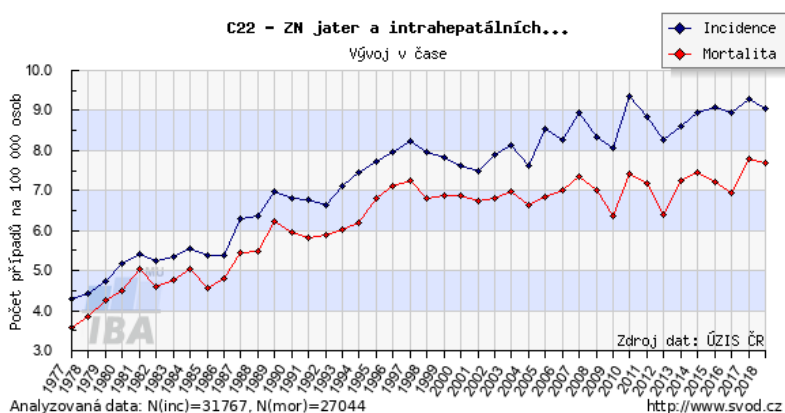
Játra kontrolují hladinu chemických látek a díky vylučování žluči tak napomáhají k odstraňování odpadních látek z těla. Všechna krev, která opouští žaludek a střevo se zde filtruje a rozkládají se zde a vytvářejí živiny. Určité proteiny jsou produkovány pro krevní plazmu. Produkce žluči napomáhá již zmíněné detoxikaci a také k odbourávání tuků v tenkém střevě během trávení. Metabolizují zde léky, které se dostávají do formy snadněji použitelné a neškodné pro tělo. Při transportu tuků do celého těla jsou na pomoc produkovány specifické bílkoviny a cholesterol. Játra skladují železo, proto se zde zpracovává hemoglobin pro jeho vysoký obsah železa. Přebytek glukózy se přeměňuje na glykogen a ten se pak může za účelem získání energie přeměnit zase zpět na glukózu. Jsou zde regulovány hladiny aminokyselin, které jsou stavebními jednotkami bílkovin a přeměna toxického amoniaku na močovinu. (18)

2 HEPATOCELULÁRNÍ KARCINOM

HCC je nejčastější primární rakovinné, život ohrožující, onemocnění, které postihuje játra. Není to součástí jiných sekundárních jaterních malignit, které mohou játra postihnout v rámci metastazování z jiných orgánů. Pokud je toto onemocnění včas objeveno, je možné provést chirurgický zákrok k odstranění nádoru nebo transplantaci jater. V pokročilejších stádiích je nutné zvolit jinou možnost léčby, například ozařování, chemoterapie nebo imunoterapie, která alespoň zmírní příznaky nebo zpomalí růst nádoru a zajistí zlepšení kvality dožití. Výskyt HCC vede k selhání jater a může zabránit ve výkonu životně důležitých jaterních funkcí. Proto by se u rizikových pacientů, jako jsou třeba pacienti s cirhózou jater, měli často provádět jaterní kontroly na včasné zachycení rakovinného bujení. (14,19)

2.1 Epidemiologie

V současnosti je to stále běžnější nebezpečné onemocnění, které postihuje lidi po celém světě. Více však postihuje muže nad 60 let. Celosvětově se jedná o nádorové onemocnění na 5. místě nejčastějších nádorových onemocnění. Největší výskyt je v zemích východní Asie, dále pak následuje s největší incidencí Afrika v důsledku vysokého výskytu chronické hepatitidy B. V ČR je výskyt nižší, podle informací z roku 2017 zaujímá 16. místo ve výskytu nejčastěji diagnostikovaných nádorových onemocnění u mužů a celkově se objevuje kolem 500 obyvatel za rok s touto diagnózou. U většiny těchto pacientů je diagnostikována cirhóza jater. (5,9,14,15,21,25)



Graf 1 Incidence a mortalita ZN jater a intrahepatálních žlučových cest v celé populaci ČR

Zdroj: Graf C22, svod.cz [online], [cit 31. 3. 2021], dostupné z <http://www.svod.cz>

Incidence HCC spadá pod diagnózu C22 – Zhoubné novotvary jater a intrahepatálních cest společně s cholangiokarcinomem. V České republice se incidence výrazně zvýšila v období 90. let. Následně byl zaznamenán další velký nárůst před rokem 2000, od kterého pak postupně nárůst dál přiměřeně stoupá. Za rok 2017 je evidováno celkem 968 případů, tedy v přepočtu na 100 000 obyvatel se jedná o 9,1 obyvatel. V roce 2018 bylo celosvětově zaznamenáno 841 080 případů. (25,28)

Díky pravidelnému screeningu se zlepšila prognóza u pacientů, kterým HCC bylo diagnostikováno v prvním klinickém stadiu, s možností radikální chirurgické léčby. Tato prognóza udává hodnotu přežití až v 50 % případů v období 5letého přežití. Celkově se prognóza 5letého přežití u jaterních onemocnění zvedla na 16 %. (9,25)

2.2 Etiologie

Vznik onemocnění je závislý na určitých rizikových faktorech. Tyto faktory se také liší podle toho, jestli se jedná o pacienta z vyspělé nebo z rozvojové země. U HCC je důležité neposuzovat velikost a rozsah nádoru pouze podle TNM klasifikace. Je vhodné posoudit i celkový zdravotní stav pacienta, zdali už nemá nějaké jiné jaterní onemocnění, které by mohlo vznik tohoto karcinomu podmiňovat. Toto je především důležité při následném vybírání nejvhodnějšího způsobu léčby. Také určitá kombinace prognostických faktorů hraje významnou roli při posuzování výběru správné léčby pro konkrétního pacienta. Tyto faktory mohou napovědět, jak se bude nádor bude po léčbě chovat, zdali se objeví nějaké recidivy nebo jak ovlivní referenční hodnoty 5letého přežití u pacienta. (21)

Ve většině případů se právě nejčastěji HCC vyskytuje u jedinců, u kterých se již dříve projevilo nějaké další chronické onemocnění jater. Jde především o cirhózu jater, která postihuje pacienty s hepatitidou B a C. Větší riziko HCC vzniká u pacientů s cirhózou, u kterých se projevila v důsledku nadměrného užívání alkoholu, a u pacientů s hepatitidou C, kteří také užívají alkohol. Dále je pak větší riziko u pacientů s metabolickými poruchami jako je jaterní steatóza nebo diabetes

mellitus. Určitý vliv může mít také kouření. To je však stále hodně diskutované téma, ale ne zcela potvrzené. Hormonální antikoncepce nese také určité riziko, ale oproti tomu naopak snižuje riziko vzniku jiných nádorových onemocnění. Jedná se převážně hlavně o nádorová onemocnění vyskytujících se u žen, jako je karcinom vaječníků, děložního hrdla a kolorekta. (15,21)

U prognostických faktorů jsou posuzovány hlavně dva druhy vaskulární invaze, a to mikro vaskulární a makro vaskulární. Mikro vaskulární invazi posuzujeme při histologickém odběru vzorku nebo celé části ohraničeného odstraněného nádoru. Makro vaskulární invaze se posuzuje pomocí zobrazovacích metod jako je USG, CT, magnetická rezonance a angiografie. Vaskulární invaze se také dá určitým způsobem hodnotit dle velikosti nádoru, kdy ve většině případů malé nádory kolem 3 cm vaskulární invazi nemají. U větších nádorů přes 5 cm je mikro vaskulární invaze vyvinutá a z nádoru se poté rozšiřuje do okolí a vstupuje do lymfatického řečiště a jaterních cév. Je také nahlíženo na stupeň vyžralosti nádoru neboli grading, protože čím větší velikost nádoru je, tím je větší rozrůstání buněk nádoru. V tomto případě jsou pak malé nádory dobře diferencované a větší nádory málo diferencované. Dále pak je posuzována multiplicita nádoru, to znamená, že se u jednoho pacienta může objevit jeden nebo několik primárních nádorů různých orgánů, a hodnota AFP (alfa-fetoprotein). Obě tyto hodnoty mohou napovědět recidivu onemocnění, protože multiplicita nádoru zvětšuje pravděpodobnost vzniku metastáz. Hodnoty AFP se také zjišťují před vybráním nejvhodnějšího postupu léčby, protože jejich vysoké hodnoty mohou ovlivnit opakované navrácení nádoru. Bylo také prokázáno, že při výběru radikálního způsobu léčby má velký význam vzájemný vztah hodnot AFP a celkové přežití pacientů. (21)

2.3 Symptomatologie

HCC v začátcích roste velmi pomalu, proto v počátečním stádiu nemusí pacient zaznamenat žádné příznaky. Ve většině případů se na toto onemocnění přijde až ve velice pokročilém stádiu, kdy není možné volit postup chirurgického odstranění. Velmi často je totiž ve velké míře rozvinut zánětlivý proces jater. Mnoho příznaků je také velmi podobných s příznaky jiných onemocnění, proto je důležité nejprve nahlásit dané příznaky a provést všechna základní vyšetření k určení

přesné diagnózy, zdali se jedná opravdu o HCC. Je dobré hlásit svému lékaři příznaky, které přetrvávají více než dva týdny. (14,17,19,21)

Později, tím že nádor roste v průběhu rychleji, se mohou objevit bolesti v pravém horním kvadrantu břicha, kvůli nateklým játrům, nebo pocity tíhy v nadbřišku. To může být způsobeno nafouklým a oteklým žaludkem, v důsledku čehož pacient ztrácí chuť k jídlu a má pocit sytosti. Dále se pak objevuje celková slabost organismu a vyčerpání, velké nevolnosti a zvracení. S tím souvisí i náhlý úbytek hmotnosti a horečka. Dalšími příznaky, které se u pacienta mohou vyskytnout jsou žluté oči a podrážděná kůže, tmavá moč a křídově bílá stolice. To může znamenat žloutenku. Bolesti na levé straně pod hrudním košem naznačují zvětšenou slezinu. Může se taky vyskytnout nepříjemný bolestivý pocit a tlak v oblasti pravé lopatky a krvácení do trávicího traktu. (14,17,19)

3 DIAGNOSTIKA HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

Jako primární volba k diagnostice HCC se volí neinvazivní vyšetřovací metody, hlavně tedy základní fyzikální vyšetření. S tím souvisí i odběry krve, ze kterých se dají sledovat nádorové markery. Dále se pak k diagnostice používají přístrojová vyšetření, při kterých se diagnóza dá zjistit pomocí jednoho zobrazovacího vyšetření nebo se pak používají dvě zobrazovací vyšetření v kombinaci. Jsou využívány i invazivní vyšetřovací metody, jako histologické a bioptické vyšetření. (9)

3.1 Fyzikální vyšetření

Pokud se u pacienta objeví některé příznaky, je důležité je konzultovat se svým ošetřujícím lékařem, který projde pacientovu anamnézu a provede základní fyzikální vyšetření. Pacient může být zažloutlý, může pociťovat bolestivost v pravém horním kvadrantu břicha a může být přítomna distenze břišní dutiny. K základnímu prohmatání břicha patří také odebrání vzorků krve na Alfa-fetoprotein (AFP), což je krevní protein a nádorový marker, který je produkován u plodu, ale kolem jednoho roku věku se snižuje a prakticky vymizí. Je produkován i při rakovinném bujení, a proto vysoké dávky AFP v krvi u dospělého člověka mohou poukazovat na rakovinu jater. To ještě ale neznamená, že se jedná přímo o HCC, proto lékař také může vyšetřit i další nádorové markery jako třeba Glypican-3, které ve vzájemné kombinaci mají větší citlivost právě pro konkrétní HCC. Je doporučeno volit raději jiné neinvazivní vyšetření a AFP vynechávat, protože je ve výsledku pro diagnostiku dosti neprůkazné, ale je možno hladinu sledovat pro efektivitu v průběhu léčby. (6,9,17)

3.2 Histologické vyšetření

Při histologickém vyšetření se zjišťuje klasifikace nádoru a stupeň jeho diferenciací. Pokud se jedná o pacienta, kde není rozvinuta cirhóza, je velká pravděpodobnost, že bude nádor dobře chirurgicky resectovatelný. Zjišťují se hladiny AFP v krvi a další rakovinné markery, podle kterých lze zjistit, jestli se opravdu jedná o HCC nebo jiný druh nádoru. Podle novějších metod lze zkoumat mutace

chromozomů 1 a 8, které jsou typické pro HCC, ale v praxi tato metoda ještě není tak spolehlivě využívána. (13)

3.2.1 Biopsie

Biopsie se neprovádí vždy, ale pokud ano, tak poskytuje konečnou přesnou diagnózu. Pokud je ale karcinom v terénu jaterní cirhózy, je zřetelně viditelný na jiných skenech a hladina AFP v krvi je opravdu vysoká, není toto vyšetření nutné. Naopak by hrozilo riziko rozsevu do okolní tkáně. Provádí se v případech, kdy výsledky předešlých vyšetření nejsou úplně jasné nebo jsou ložiska HCC opravdu malé a na skenech nejdou dobře poznat. Po odebrání tkáně z jater jsou vzorky odeslány do laboratoře na patologické zhodnocení a určení, zdali se jedná o maligní verzi nebo jiný typ nádorového onemocnění a v jaké fázi se nachází. (1,6,9,11)

Kvůli chybějící bazální membráně hepatocytů v jaterní tkáni, která zabraňuje invazivnímu šíření, bylo složité přesně určit, zdali se jedná o primární carcinoma in situ nebo jestli už je rozvinuto lymfatické šíření. Proto se při histologickém posuzování zkoumá hlavně stromální invaze, nepárové arterie, výskyt glypican-3 proteinu a dále pak pozitivní nález Glutamin syntézy (GS) a Heat shock proteinu 70 (HSP70). (9)

3.3 Zobrazovací metody

V rámci screeningu nebo kontrolních vyšetření se nejčastěji využívá ultrasonografické vyšetření, vyšetření pomocí Dopplerovské ultrasonografie a MR vyšetření. Dále se pak využívá CT vyšetření, pozitronová emisní tomografie spojená s CT a dá se využít i angiografie. Od té se však v současné době upouští a používá se například jen před operací k zajištění anatomie celých jater. Zobrazovací metody hrají velkou roli v diagnostice, protože u HCC je stále obtížné rozeznat léze benigní, které se vyskytují v oblasti jaterní cirhózy, od lézí maligních. Zobrazovací metody nám poskytnou přesnější pohled o velikosti a umístění těchto lézí. (3)

3.3.1 Ultrasonografie

Přestože je ve většině případů USG využíváno jako první metoda volby ve spojení s vyšetřením hladin AFP, neposkytuje však dostatečné anatomické detaily o uložení nádoru a je tedy výhodnější zvolit zobrazovací metody, které nám poskytují lepší pohled díky řežům a tím získáme detailnější přehled o uložení. Proto se USG vyšetření v dnešní době nahrazuje vyšetřením pomocí CT nebo MR. To se pak hodí při plánování pro chirurgické odstranění. USG je proto využíváno hlavně pro screening, je však velká pravděpodobnost, že se můžou přehlédnout opravdu drobné léze. (3,13)

V oblasti cirhotických jater s přítomností regenerujících se uzlin je diagnostika pomocí USG velice obtížná a záleží na vzhledu okolního parenchymu a nahromaděném tuku v tkáni. Podle toho se také menší léze do 3 cm zobrazují jako hypoechogenní a větší jako hyperechogenní. Mají oválný tvar s hladkým okrajem a hypoechogenní kapslí kolem. Mohou vzniknout také rozdíly na sonografickém obrazu, a to díky přítomnosti nekrózy nebo vápníku. Je vhodné použít také zobrazení pomocí Dopplerovského ultrazvuku kvůli krevnímu zásobení a rychlosti proudění krve, které má HCC rozvinutější oproti regenerujícím se uzlinám, metastázám nebo hemangiomům a pomůže je to tak od sebe lépe odlišit. (3,13)

3.3.2 Výpočetní tomografie

Výhodnější a přesnější metodou k zobrazení se využívá výpočetní tomografie. Nevýhodou je však vyšší cena vyšetření a větší radiční zátěž kvůli ozáření a použití kontrastní látky. (13)

Vyšetření se provádí ve čtyřech fázích – nativní, arteriální fáze, portální žilní fáze a pozdní washout fáze. Nález HCC se nejprve projevuje zesílením v arteriální fázi a poté se projevuje jako hypervaskulární ložisko s posílenými arteriemi a rychlým výplachem během portální žilní fáze. V těsné blízkosti mohou být také viditelná satelitní tumorózní ložiska. Všechny typické znaky pro HCC, jako mozaikové zobrazení tkáně, jsou zřetelnější a viditelnější na větších lézích.

V malých lézích je to na řezech velice často přehlíženo stejně jako na USG. (3,10,13)

3.3.3 Magnetická rezonance

Vyšetření pomocí magnetické rezonance je nejspolehlivější a nejpřesnější. Není zatěžující pro pacienta díky absenci ionizujícího záření a nemusí se podávat kontrastní látka, ale její podání je v tomto případě značnou výhodou. Informace o HCC při tomto vyšetření zjišťujeme například díky množství tuku a glykogenu v nádoru. Pro jasnější zobrazení lézí je vhodné podat super paramagnetický oxid železa jako kontrastní látku v kombinaci s dynamickým MR s podáním chelátu gadolinia. (3,13)

Sekvence se provádějí v T1 a T2 váženém zobrazení a nádor se na výsledném obrazu zobrazuje buď hyperintenzní nebo izointenzní. Dobře diferencované nádory se tak na T1 váženém obrazu zobrazují hyperintenzní a na T2 váženém zobrazení izointenzní, takže ve stejné intenzitě jako okolní tkáň a svaly. Špatně diferencované nádory jsou naopak hyperintenzní v T2 váženém zobrazení a izointenzní na T1 váženém zobrazení. (13)

3.3.4 Pozitronová emisní tomografie spojená s CT

PET/CT je využíváno hlavně jako dispenzarizační možnost při průběžném sledování onemocnění. Hlavně po aplikaci lokálních léčebných metod, kdy je velké riziko opětovného výskytu recidiv nebo jiného metastazujícího šíření, které se vyskytuje převážně u dobře nebo středně diferencovaných nádorů. V místech zvýšené metabolické aktivity se vycytává radioaktivní prvek fluorodeoxyglukóza (18 F). (3)

3.4 Screening

Obvykle je onemocnění objeveno právě při pravidelném screeningovém vyšetření, které se provádí u rizikových skupin pacientů. Do této rizikové skupiny patří pacienti s cirhózou jater, chronickou HVB nebo HCV infekcí a pacienti s fibrózou u jaterní steatózy. Pokud jde o rizikového pacienta s cirhózou nebo hepatitidou B, C, sleduje se pravidelně každé 3 až 6 měsíců pomocí USG kontrol,

které by pomohli odhalit i malé ložisko a hlídá se hladina AFP v krvi. Právě díky včasnému objevení při screeningu je velká pravděpodobnost, že se onemocnění podchytí v raném stádiu, ještě dříve, než se začnou projevovat příznaky, a díky tomu se zvýší procento 5letého přežití. Díky pravidelným kontrolám se také snižuje úmrtnost u kontrolovaných pacientů. (9,17)

4 STAGING HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

K upřesnění, v jakém stádiu se nádor nachází nám pomáhají určité druhy klasifikace. Následně se pak podle toho vybírá nejvhodnější typ léčby pro daného pacienta. Konkrétně u HCC se používá více klasifikací, protože je důležité hodnotit, jak celkový stav pacienta, tak například pokročilost jaterní cirhózy. (10)

4.1 TNM klasifikace

Při TNM klasifikaci se hodnotí tři základní kritéria – velikost nádoru, postižení regionálních lymfatických uzlin a přítomnost metastáz. Velikost nádoru je rozdělena na kategorie T1 až T4, kdy T1 je samostatný nádor bez vaskulární invaze a T4 je invazivní nádor prorůstající do okolní tkáň. Kategorie T1 lze rozdělit ještě na podkategorie T1a, kdy je velikost nádoru menší nebo rovna 2 cm, a T1b, kdy je velikost větší než 2 cm. Kategorie týkající se regionálních mízních uzlin je rozdělena na NX až N1, kdy NX jsou nehodnotitelné uzliny a N1 uzliny s metastázami. Kategorie M popisuje vzdálené metastázy a rozděluje se na MX až M1, kdy MX jsou nehodnotitelné vzdálené metastázy a M1 poukazuje na výskyt vzdálených metastáz. Díky tomu je pak možné nádor rozdělit do 7 kategorií s jednotlivými stádii, které udávají pohled na následnou prognózu. (7)

Tabulka 1 Rozdělení klinického stádia nádoru dle TNM klasifikace

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

Zdroj: *Critical evaluation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th edition staging system for patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) analysis. Journal of Surgical Oncology [online]. 2018, 117(4), 644-650 [cit. 2022-03-30]. ISSN 00224790. Dostupné z: doi:10.1002/jso.24908*

4.2 Child-Pugh skóre

Podle následující tabulky se vyhodnocuje třída postižení pokročilosti jaterní cirhózy, která je rozdělena do tří tříd. Třída A 5-6 bodů, třída B 7-9 bodů, třída C 10-15 bodů. Toto zhodnocení dlouhodobého onemocnění jater přispívá k plánování a výběru nejvhodnější léčby, protože určuje přibližnou predikci přežití po operaci. Pokud je pacientovi udělena třída A, znamená to, že je postižení jater mírné a operace by tak pro něj měla být bezpečná. Pokud pacient spadá do třídy C, onemocnění jater je tak závažné, že není doporučena operace ani transplantace jater. Klasifikace podle tohoto skóre je však v mnoha případech subjektivní, a proto je vhodné použít i jiné klasifikace. (10,30)

Tabulka 2 Child-Pugh klasifikace pokročilosti jaterní cirhózy

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	1,71–2,20	> 2,20

Zdroj:

Doporučený postup pro léčbu a diagnostiku hepatocelulárního karcinomu. Gastroent Hepatol 2012 [online]. 2011, 66(2), 83-92 [cit. 2022-03-30]. Dostupné z: <https://www.ces-hep.cz/file/321/doporuceny-postup-chs-hcc-2011.pdf>

4.3 Klasifikace podle Barcelonské skupiny

Staging onemocnění podle Barcelonské skupiny (BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer staging system) je nejvyužívanější klasifikací, protože zahrnuje nejvíce kritérií pro hodnocení onemocnění. Kromě počtu a velikosti nádorů a případné vaskulární invaze se hodnotí i celkový zdravotní stav pacienta a zahrnuje hodnocení podle Child-Pugh skóre. (2)

Tabulka 3 Barcelonská klasifikace pacientů s HCC v terénu jaterní cirhózy

Stadium 0	velmi časně stadium	Child-Pugh A	jedno ložisko do 2 cm	PST 0
Stadium A	časné stadium	Child-Pugh A–B	1–3 ložiska do 3 cm	PST 0
Stadium B	středně pokročilé stadium	Child-Pugh A–B	vícečetná ložiska	PST 0
Stadium C	pokročilé stadium	Child-Pugh A–B	invaze do porty, N1, M1	PST 1, 2
Stadium D	terminální stadium	Child-Pugh C		PST > 2

Zdroj:

Doporučený postup pro léčbu a diagnostiku hepatocelulárního karcinomu. *Gastroent Hepatol* 2012 [online]. 2011, 66(2), 83-92 [cit. 2022-03-30]. Dostupné z: <https://www.ces-hep.cz/file/321/doporuceny-postup-chs-hcc-2011.pdf>

4.4 MELD skóre

MELD skóre (model pro konečné stádium onemocnění jater) se vypočítává z laboratorních krevních výsledků kreatininu, INR, hladiny bilirubinu a sodíku. Používá se ke zhodnocení stádia onemocnění jater, u kterého je pravděpodobnost, že bude možnost provedení transplantace a jak brzy ji pacient bude potřebovat. MELD skóre tedy pak také určuje pozici pacientů na čekací listině a čím vyšší číslo je, tím dříve pacient transplantaci potřebuje. (30)

Je přehodnocováno v pravidelných intervalech podle toho, jak vysoké skóre je. Pokud jsou jeho hodnoty pod 10, přehodnocuje se jednou za rok. Každé 3 měsíce se přepočítává, pokud je hodnota mezi 11 až 18 body. Jednou za měsíc, pokud je hodnota mezi 19 až 24 body a každý týden, pokud je hodnota vyšší než 25. (30)

4.5 CLIP skóre

CLIP skóre (The Cancer of the Liver Italian Program) se využívá k vypočítání přibližné doby přežití. Hodnotí se zde Child-Pugh skóre, počet nádorů a rozsah postižení jater, hladina AFP v krvi a v poslední řadě fakt, jestli je přítomna trombóza portální žíly. Každé hodnotě jsou přiřazeny body od 0 do 2 a součet těchto bodů určuje přibližný počet měsíců. (29)

4.6 CUPI klasifikace

Dle CUPI skóre (Chinese University Prognostic Index) lze také hodnotit predikci přežití a rizikovost onemocnění. Primárně se tato klasifikace využívala u pacientů s virovou hepatitidou B, proto nemusí být validní u ostatních pacientů s virovou hepatitidou C nebo například s alkoholickou cirhózou. Hodnotí se stádium nádoru podle TNM skóre, hladina bilirubinu, přítomnost ascitu, hladina AFP v krvi, alkalická fosfatáza a přítomnost příznaků onemocnění. Podle toho jsou pak pacienti rozděleni do 3 rizikových skupin. (8,26)

5 TERAPIE HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

Výběr správného postupu léčby, nebo spíše toho nejvíce vhodného pro konkrétního pacienta, záleží hlavně na stádiu onemocnění, ve kterém pacient přichází. Pro každou úroveň tohoto onemocnění byly navrženy standardní procesy, které udělují základní kritéria pro výběr dané metody. Je také nutné léčit i ostatní primární chronické onemocnění, ne se soustředit pouze na karcinom. (4,15,21)

Při výběru se tak rozhoduje mezi lokální nebo systémovou léčbou, přičemž lokální léčba se volí právě při raných stádiích a může se uplatnit později ještě jako doplňující léčba při systémové léčbě. Jde hlavně o chirurgickou léčbu. Systémová léčba se volí v případech, kdy je nádor neresekovatelný a je tedy nutné zahájit rozsáhlejší léčbu v rámci celého organismu pomocí biologické léčby, imunoterapie, monoterapie nebo se využívá kombinovaná léčba. (21)

5.1 Chirurgická léčba

Chirurgická léčba patří mezi kurativní metody s cílem úplně vyléčit pacienta nebo prodloužit časové období, kdy je pacient bez dalších příznaků. Měla by být zvažována jako první možnost jakékoliv léčby. Jako jediná tak tato možnost zvyšuje dlouhodobé přežití v pětiletém časovém období o 70 %. Kdežto ostatní léčebné metody jsou spíše v rámci doplňkových udržovacích postupů. U této léčebné metody je důležité také brát v jistém rozsahu ohled na mortalitu a morbiditu. To je spojené s předešlým onemocněním, které HCC mohlo předcházet, u většiny pacientů je to právě cirhóza jater. Radiofrekvenční ablace se také dá do jisté míry považovat za kurativní metodu, ale účinnost v takovém rozsahu má jen u velmi malých ložisek. (9,21)

V raných stádiích je onemocnění poměrně dobře léčitelné a je možné nádor chirurgicky odstranit nebo zvolit možnost transplantace. Chirurgickou resekci nebo transplantaci jater indikujeme v takovém případě, kdy máme zjištěný počet a velikost nádorových lézí. Dále pak jejich umístění a rozsah zasažené jaterní tkáně. Zjišťuje se také pacientův celkový stav, jestli se u něj nenachází nějaké další onemocnění nebo případně metastázy, které by léčbu mohly komplikovat. Pacienti

bohužel ve většině případů přicházejí již s pokročilejším onemocněním, kdy je pak nutné zvolit jinou metodu léčby. Kritéria pro chirurgickou léčbu tak splňuje malé procento pacientů, jen kolem 5 %. Je také důležité, zdali se tato metoda provádí v konkrétní zemi a jestli je k tomu přizpůsobeno specializované zařízení. (9,21)

5.1.1 Chirurgická resekce

Pro volbu chirurgické resekce je důležité, aby pacientův stav byl jinak, kromě nádoru, velice dobrý, a proto se uplatňuje v časném stádiu onemocnění. Podmínkou indikace k chirurgické resekcí jsou proto zachovalé jaterní funkce beze změny, nesmí být rozvinuta cirhóza. S tím je spojeno hodnocení jaterní fibrózy, která by mohla vyvolat následné chronické poškození. Dále je pak kontrolován stav jaterních žil, zdali jsou bez přítomnosti portální hypertenze. U těchto pacientů, u kterých nejsou zjištěny výše uvedené problémy, klesá pooperační riziko komplikací a případného selhání jater. Mezi další komplikace patří ascites, nebo pak infekce a krvácení vzniklé v důsledku velkého tlaku ve vena portae, který vzniká právě při cirhóze jater. Chirurgická resekce se dá rozdělit na anatomickou resekcí a neanatomickou resekcí. Při anatomické resekcí je možno provést parciální hepatektomii, při které se odstraní celá postižená část jater. Při neanatomické resekcí je ve snaze odstranit pouze nádor a šetřit tak okolní zdravou tkáň jater. Vyplatí se tuto metodu aplikovat při nálezů jedné léze, při multifokálních lézích je výhodnější provést RFA. (15,19,21)

5.1.2 Transplantace jater

Transplantace jater se provádí v raných stádiích onemocnění, kdy je velikost ložiska menší než 5 cm a pokud není možná indikace chirurgické resekce. S transplantací se snižuje riziko recidiv a je výhodnější volbou u pacientů s cirhózou, protože tak odstraní nebo sníží pozdější výskyt primárních či přidružených chronických onemocnění. Odstraní se tak napadená tkáň, ve které by se do budoucna nádor mohl opět objevit. Nádor ale nesmí pronikat do okolních cév, to zvyšuje šanci na výskyt metastáz, a nesmí se šířit mimo játra do přidružených oblastí jako je jaterní vývod a ostatní žlučové vývody. Pacienti jsou zařazeni na čekací listinu a musejí čekat na vhodná játra, mezitím je možno pokračovat v jiné zvolené léčbě, která zabraňuje progresi onemocnění. Díky Milánským kritériím,

podle kterých se začali posuzovat požadavky pro pacienty, kteří jsou vhodnými kandidáty na transplantaci, se snížil počet pacientů, u kterých se později vyskytly recidivy a zvýšilo se tak i pětileté přežití. (16,19,21)

5.2 Nechirurgická léčba

Mezi nechirurgické metody léčby patří hlavně ablativní metody, ke kterým jsou indikováni pacienti, kteří mají omezené možnosti pro kurativní chirurgickou léčbu. Tyto metody jsou využívány převážně k prodloužení života díky snížení rizika vzniku dalšího nádoru nebo k pozastavení růstu a zmenšení současného nádoru. Díky tomu se následně může umožnit případná resekce nebo transplantace. (13)

Kromě ablativních metod jako je PEI (perkutánní etanolová injekce) nebo RFA (radiofrekvenční ablace) se využívá TARE a TACE (radioembolizace a transarteriální chemoembolizace) a další lokální metody. Mezi ty patří kryoterapie, terapie pomocí laserů a PMCT. (13)

5.2.1 Chemoembolizace a radioembolizace

Při chemoembolizaci se chemoterapeutika aplikují při ambulantním zákroku přímo do jater. Nejčastěji se používají preparáty doxorubicin a cisplatina. Je zavedena malá ohebná trubička do hlavní tepny, která nádor nejvíce zásobuje, a má za úkol tuto tepnu ucpat. To má za následek přerušení hlavního přívodu krve k nádoru, který takzvaně vyhladoví a odumře. Játra však stále přijímají krev z jiných tepem. Tato metoda je využívána u pacientů, u kterých nebylo možné provedení chirurgické resekce, mají pokročilé stádium nádoru nebo nález multifokálních lézí, ale přesto zachované jaterní funkce bez metastáz. Využití metody TACE má vliv na prodloužení doby přežití více než symptomatologická léčba a podle dostupných studií byla pravděpodobnost přežití z 27 % zvýšena na 63 %. Ovšem progresse onemocnění se často brzy vrátí, a tak je možnost kombinace této léčby s cílenou léčbou za pomoci preparátu Nexavar (sorafenib). Tato metoda také může využívat RFA metodu jako doplňující léčbu. Oproti TACE využívá metoda TARE možnost radioembolizace za pomoci brachyterapie, kdy nádor vnitřně ozařuje radioizotop Y90. (5,15,19)

Vedlejšími účinky může být nevolnost a zvracení, jak je u chemoterapeutické léčby běžné. Dále se může vyskytovat horečka a zimnice, nechutenství a celková slabost. Bohužel se také často objevuje infekce v místech vpichu a nežádoucí krvácení. Je zde také velká pravděpodobnost zhoršení stavu a vznik ascitu. (5,19)

5.2.2 Radioablace

Radiofrekvenční ablace (RFA) je lokální metoda, při které dochází k zahřátí nádoru pomocí elektrického proudu a tím nádor odumírá. Vodivá jehla je do nádoru zavedena pod UZ kontrolou, na CT nebo pomocí laparoskopie. Při menších lézích než 2 cm se uvádí vysoká úspěšnost zničení rakovinného bujení. Díky tomu se uvádí také úspěch ve zmírnění výskytu recidiv během 24 měsíců od provedení léčby a je zde velmi nízké riziko komplikací. RFA metoda je velmi často využívána jako doplňková léčebná metoda k již probíhající léčbě. Může se využít ve spolupráci s resekcí, kdy se provede nekróza u zbylé tkáně, při systémové cílené léčbě ke zpomalení progresu nebo také před transplantací jater během čekací lhůty. (5,19)

5.2.3 Další lokální metody

Mezi další méně využívané lokální metody patří alkoholizace ložisek HCC neboli PEI. To se provádí za pomoci perkutánní injekce aplikací etanolu v lokální anestezii pod UZ kontrolou přímo do nádoru. Tato metoda je využívána u pacientů s nádorem menším než 3 cm. Je vhodné provádět u pacientů s hodnocením jaterní cirhózy Child-pugh A a má v době 3letého přežití 50% procentní šanci na přežití. Je zde však také velké riziko opětovného výskytu, a proto byla tato metoda nahrazena spíše RFA. (5,19)

Další metodou je kryoterapie. Při kryoterapii nebo také kryoablacii dochází v celkové narkóze k zasunutí kovové sondy přímo do nádoru a pomocí tekutého dusíku se zmrazí rakovinné buňky a nádor odumírá. Od této metody se pomalu také odpouští kvůli nízké účinnosti a více komplikacím. (5,19)

Je možné také využít laserovou terapii a perkutánní mikrovlnnou koagulační terapii (PMCT). Obě dvě tyto metody mají také za úkol přivést nádor do fáze nekrózy a je možné je využívat opakovaně k zesílení účinku léčby a na opakující se recidivy.

Narozdíl od kryoterapie působí na nádor vysokými teplotami. Nelze tyto metody využít na ložisko vyskytující se blízko velkých cév kvůli vysokému průtoku krve, který by měl za následek ochlazování a tím znehodnocení účinku. (22,27)

5.3 Cílená systémová onkologická léčba

Cílená systémová onkologická léčba je volena u pacientů inoperabilním nálezem nebo s nálezem v pokročilém stádiu a rozptýlením v okolní jaterní tkáni. Tento druh nádoru velmi špatně reaguje na chemoterapeutika, ve většině případů kvůli zhoršeným jaterním funkcím. Systémová léčba proto využívá cíleného ovlivnění vaskulárního endoteliálního růstového faktoru za pomoci inhibitorů. Ty mají za cíl zhoršit přívod kyslíku do tkáně. (15)

Nejčastěji se v I. linii léčby u pacientů s Child-pugh skóre B-C využívá inhibitor sorafenib (Nexavar). Tento multikinázový inhibitor snižuje proliferaci nádorových buněk a se dá použít k léčbě v kombinaci s předešlým provedením TACE. Snižuje aktivitu cílových receptorů v buňkách jako jsou BRAF nebo V 600E a v cévním systému VEGFR 2,3 nebo PDGFR. Dalším inhibitorem levantinib (Lenvima). Ten měl podle některých studií pozitivní ohlasy na prodloužení přežití až o polovinu než sorafenib. Dalšími používanými inhibitory v II. linii jsou regorafenib, který se dá použít v postupné kombinaci se sorafenibem. Dále pak ramucirumab a cabozantinib zaznamenali výhodu při podání pacientům, u kterých byla naměřena velmi vysoká hladina AFP v krvi. (12,15)

V II. linii a dalších liniích je pak je možnost využití imunoterapie s inhibitorem nivolumab a pembrolizumab. Dále pak je možnost využití imunoterapie v kombinaci s biologickou léčbou, a to pomocí inhibitorů atezolizumab a bevacizumab. Kombinační léčba měla více pozitivních výsledků než monoterapie. Proto se dále může využít kombinace cabozantinib, nivolumab a ipilimumab při pokročilých stádiích. (15)

5.3.1 Symptomatická léčba

Symptomatická léčba je nejčastěji využívána u pacientů, u kterých je ve značné míře rozvinuta jaterní cirhóza, která zhoršuje účinek ostatních metod a tyto

metody už dále nezabírají. Pacient je dále dispenzarizován, je sledován pro případné krvácení z varixů a je zajištěna léčba ascitu, která se může vyskytovat v tomto pokročilém stádiu. Pro zmírnění bolestí se mohou použít například Fentalis náplasti nebo lék Skudexa s léčivou látkou tramadol hydrochlorid. (10)

6 CELKOVÁ PROGNOZA HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

Celkovou prognózu u tohoto onemocnění je poměrně těžké určit, záleží na již zmiňovaném stádiu onemocnění a dalších přidružených chronických onemocněních. Pacienti v počátečním stádiu mají velkou pravděpodobnost na celkové vyléčení a prodloužení stavu bez recidivy po chirurgické resekci nebo transplantaci jater na 5 let. Karcinom může však metastazovat i do plic a skeletu. Riziko vzniku recidiv je zde vysoké, kvůli metastazování také do ostatních částí jater, stejně tak případná rychlá následná progresse onemocnění. Onemocnění v průběhu léčby může přestat reagovat na léčbu a je nutné tak zvážit nový způsob léčby. Tito pacienti poté přežívají kolem 14 měsíců a příčinou úmrtí bývají spíše komplikace spojené s cirhózou. Spolehlivý lék na stoprocentní vyléčení tohoto typu rakoviny zatím není. V pokročilejších stádiích už i systémová cílená léčba nemusí zabírat a je tak dobré zvážit i možnost pouze symptomatické léčby ke zmírnění příznaků a prodloužení času dožití, který se pohybuje okolo 6 měsíců. (4,14,19)

PRAKTICKÁ ČÁST

7 CÍL PRÁCE

Hlavním cílem této bakalářské práce je zjistit, jaké možnosti současná léčba HCC nabízí a zhodnotit účinnost zvolené metody léčby u pacientů. Vedlejším cílem bakalářské práce je poukázat na etiologii HCC, zdali se jedná ve většině případů o primární karcinom, sekundární onemocnění vznikající v místech cirhózy nebo recidivující onemocnění.

Mezi položené výzkumné otázky patří, jaké typy léčby se dají v léčbě HCC využít. Dále pak byla použita výzkumná otázka, v jakém věku se onemocnění nejčastěji objevuje a u jakého pohlaví. Poslední otázkou bylo, v jakém stádiu je pacientům onemocnění nejčastěji diagnostikováno.

Předpokládám, že onemocnění HCC postihuje častěji muže než ženy, a to ve starším věku nad 60 let. Dále také předpokládám, že pacienti k prvotní diagnóze HCC přicházejí ve většině případů bez předešlých příznaků pro toto onemocnění a zvýšené hodnoty nebo rizikové faktory nemusí být hned průkazné pro toto onemocnění. Je tedy také možné předpokládat, že pacienti přicházejí do nemocnice už s pokročilejším stádiem onemocnění, právě kvůli absenci prvotních příznaků.

8 METODIKA

Praktická část je rozdělena na dvě základní části, ve kterých bylo provedeno výzkumné šetření pomocí kvalitativního i kvantitativního výzkumu. Toto šetření probíhalo v rámci odborné praxe ve třetím ročníku ve Fakultní nemocnici Lochotín v Plzni na Onkologické a radioterapeutické klinice.

V rámci kvantitativního výzkumu byl použit soubor 115 pacientů, kteří podstoupili vyšetření pomocí magnetické rezonance ve Fakultní nemocnici Lochotín v Plzni. K tomuto vyšetření byli indikováni z důvodu podezření na HCC nebo jako rutinní kontrola kvůli jinému onemocnění. Tento soubor pacientů byl použit ke statistickému zhodnocení a výsledky statistického výzkumu byly následně zaneseny do 10 grafů s podrobným popisem.

V kvalitativní části výzkumu byli vybráni 3 pacienti pro podrobné zpracování do kazuistik. Byly do nich použity veškeré informace z jejich zdravotní dokumentace o celkové anamnéze, průběhu onemocnění a následně zvolené léčbě. Tato část byla také doplněna o snímky z dokumentace, které byly se souhlasem použité ze systému Fakultní nemocnice Plzeň WinMedicalc.

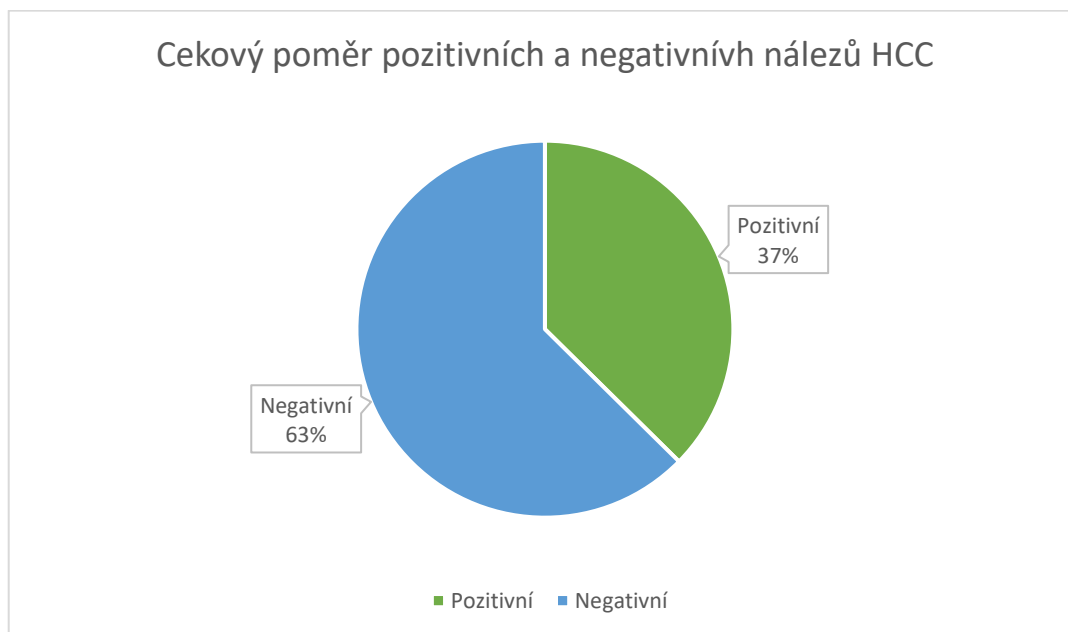
9 STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ DAT

Do statistického výzkumu bylo zahrnuto 115 pacientů, kteří byli indikováni k vyšetření magnetickou rezonancí jater. Vyšetření podstoupili v období od 1.1.2018 do 6.12.2021 ve Fakultní nemocnici Lochotín v Plzni. Soubor obsahuje pacienty všech věkových kategorií a jsou v něm zahrnuti ženy i muži. Následně byl tento soubor zpracován pro lepší orientaci do 10 grafů s podrobným popisem.

Na výsečovém grafu 1 je znázorněný výsledný poměr mezi pozitivními a negativními nálezy HCC po MR vyšetření jater. MR vyšetření je důležitou součástí pro stanovení konečné diagnózy, avšak je nutné provést i bioptické ověření nádoru, protože nálezy ložisek na zobrazovacích vyšetřeních mohou být suspektní z jiného druhu nádorového onemocnění.

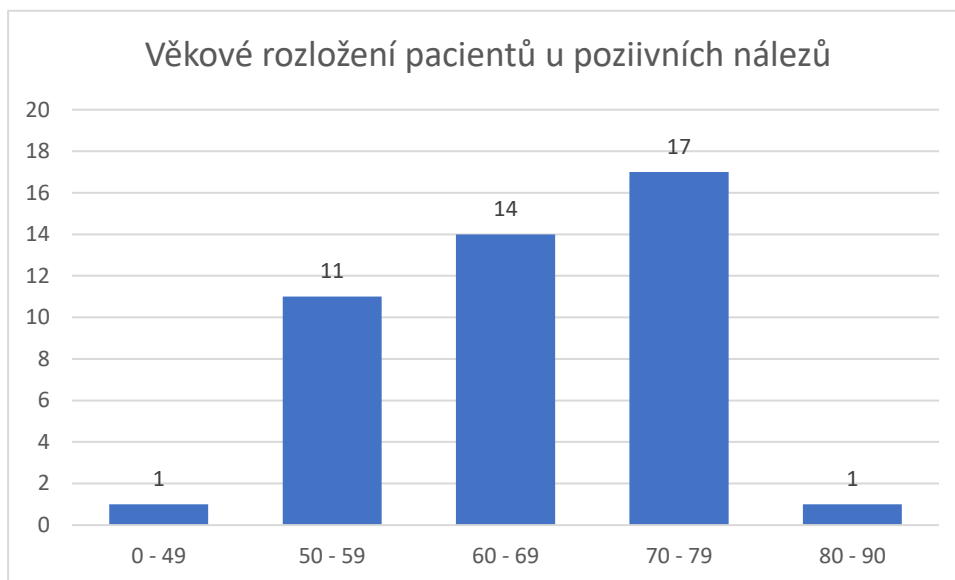
Z celkového souboru 115 pacientů, kterým bylo indikováno právě MR vyšetření pro podezření na onemocnění jater, bylo potvrzeno 43 pozitivních nálezů HCC. Zbýlých 72 pacientů bylo pro nález HCC negativní. Pozitivní nález byl tedy prokázán u více než čtvrtiny pacientů z celého souboru.

Graf 1 Celkový poměr nálezů HCC



Zdroj: Vlastní

Graf 2 Věkové rozložení pacientů u pozitivních nálezů

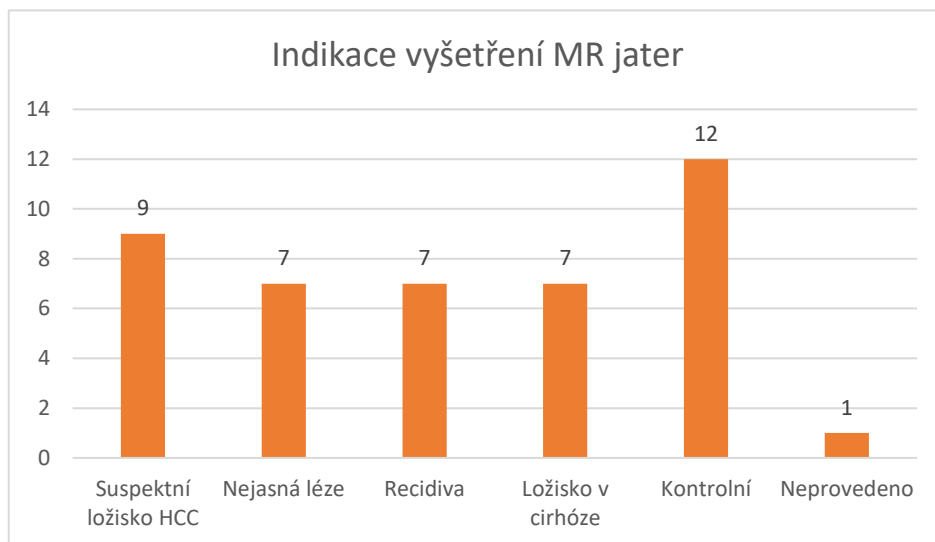


Zdroj: Vlastní

Graf 2 poukazuje na věkové rozložení u pozitivních nálezů. Dle epidemiologie je dán fakt, že HCC častěji postihuje muže nad 60 let věku. Opět byl rozebrán soubor 43 pacientů, z čehož bylo 7 žen a 36 mužů. To potvrzuje, že toto onemocnění opravdu postihuje více muže než ženy.

V rozmezí do 49 let byl prokázán pozitivní nález u 1 pacienta, a to ve věku pouhých 24 let. V rozmezí od 50 let do 59 let bylo pozitivně prokázáno 11 pacientů. V rozmezí 60 až 69 let byl pozitivní průkaz onemocnění u 14 pacientů. Nejvíce pozitivních případů v tomto sledovaném souboru bylo ve věkovém rozmezí mezi 70 až 79 lety a to 17 pacientů. Zbýlý 1 pacient byl starší 80 let.

Graf 3 Indikace vyšetření magnetické rezonance jater

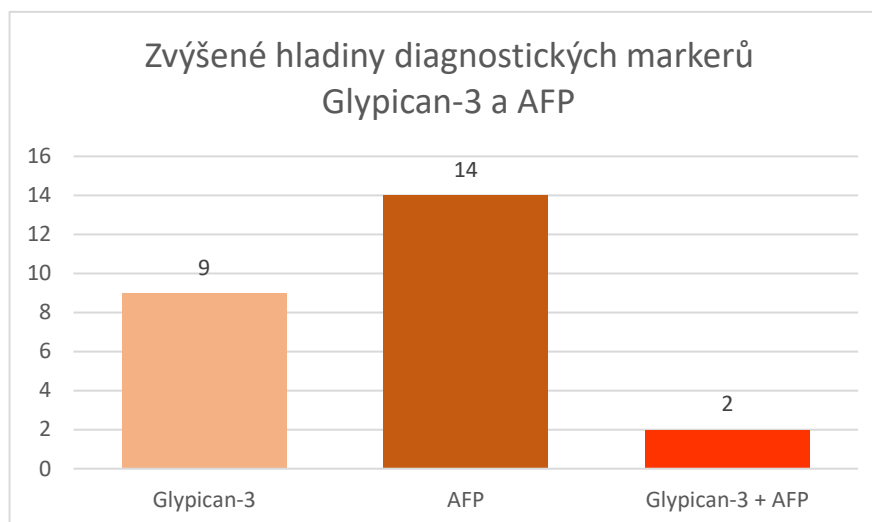


Zdroj: Vlastní

Všichni pacienti tedy prošli vyšetřením jater pomocí magnetické rezonance. Z celkových 115 pacientů se nakonec u 43 prokázalo, že se jedná opravdu o Hepatocelulární karcinom.

V grafu 3 vidíme, že z těchto 43 pozitivních pacientů bylo 9 pacientům indikováno vyšetření jater pomocí MR z důvodu suspektního podezření na ložisko Hepatocelulárního karcinomu. Skupina 7 pacientů podstoupila vyšetření MR jater z důvodu ozřejmění nejasné léze na sonografickém vyšetření, objevilo se zde suspektní podezření na adenokarcinom nebo hemangiom. Dále pak vyšetření MR podstoupilo 7 pacientů z důvodu podezření na recidivu onemocnění a 7 pacientů pro ozřejmění podezřelého ložiska v terénu jaterní cirhózy. Zbylá skupina 12 pacientů podstoupila MR vyšetření jako kontrolní vyšetření po provedené léčbě pro kontrolu progresu, vyloučení metastáz nebo kontrolu jaterní cirhózy. U jednoho pacienta vyšetření MR nebylo možné provést kvůli kontraindikaci pro kardiostimulátor.

Graf 4 Zvýšené hladiny diagnostických markerů Glypican-3 a AFP



Zdroj: Vlastní

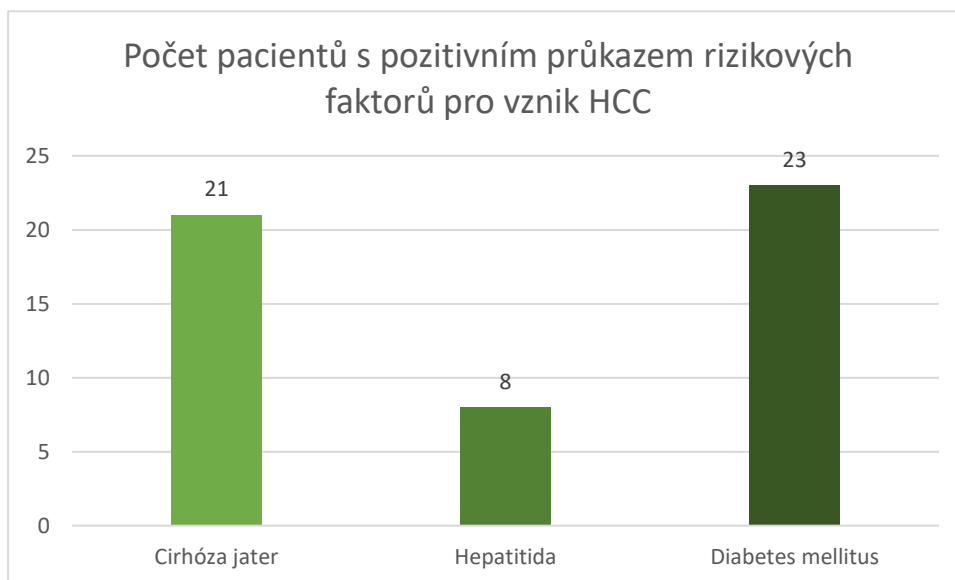
V grafu 4 jsou znázorněny zvýšené hladiny diagnostických markerů Alpha-fetoprotein (AFP) a biomarkeru Glypican-3. Při zvýšených hladinách těchto diagnostických markerů je větší pravděpodobnost výskytu jaterního onemocnění nebo právě hepatocelulárního karcinomu, ale nelze spoléhat pouze na tyto samostatné hodnoty. Ve většině případů jsou zvýšené hladiny pouze orientační a využívají se jako vedlejší možnosti k diagnostice.

Z celkových 43 pacientů byl zjištěn pozitivní nález Glypican-3 proteinu u 9 pacientů. U 8 pacientů byl průkaz Glypican-3 negativní a u 26 pacientů byly hodnoty neprůkazné nebo tyto hodnoty nebyly vůbec testovány.

U skupiny 14 pacientů, z celkových 43, byly naměřeny pozitivní zvýšené hladiny AFP v krvi. Hladinu AFP mělo v normě 6 pacientů a u 23 pacientů nebyla hladina AFP průkazná.

Celkově u 8 pacientů byly nabrány obě hodnoty zároveň a kombinaci obou zvýšených hladin Glypican-3 a AFP měli pouze dva pacienti. Můžeme se tedy podle tohoto domnívat, že na sebe tyto dvě hodnoty nemají významný vliv a nejsou ve vzájemné korelaci.

Graf 5 Počet pacientů s pozitivním průkazem rizikových faktorů pro vznik HCC

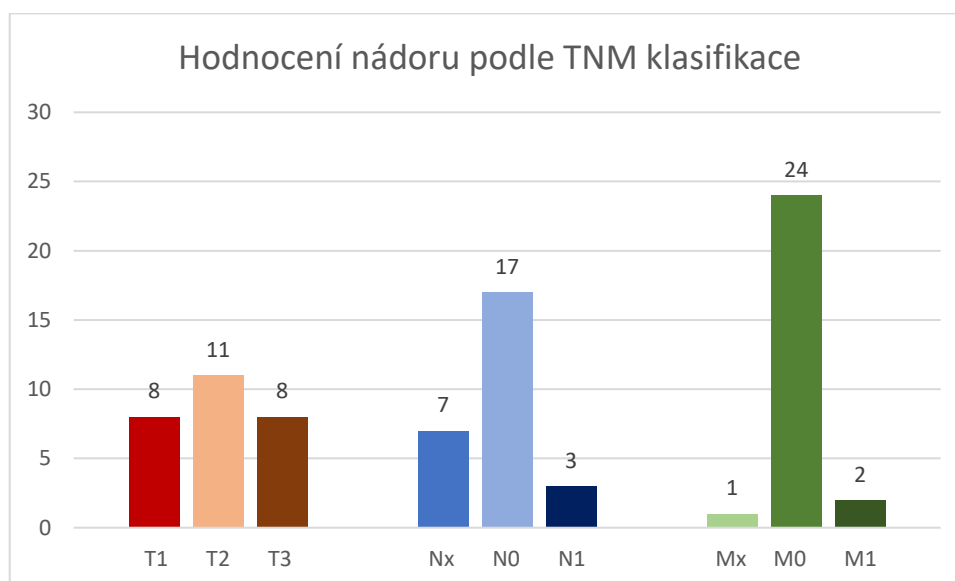


Zdroj: Vlastní

Graf 5 znázorňuje pozitivní průkaz nálezů rizikových faktorů pro vznik HCC. Mezi rizikové faktory nejčastěji patří cirhóza jater, virová hepatitida typu B nebo C a v poslední řadě se také mluví o souvislosti HCC s metabolickou poruchou Diabetes mellitus 2. typu.

U skupiny 21 pacientů z celkových 43 pacientů byla prokázána cirhóza jater. V tomto případě je zde 50% riziko na vznik hepatocelulárního karcinomu v terénu jaterní cirhózy. U skupiny 8 pacientů byla zjištěna virová hepatitida, z čehož 6 pacientů mělo pozitivní nález virové hepatitidy typu C a 2 pacienti měli pozitivní nález virové hepatitidy typu B. Dále pak celkem 23 pacientů trpí metabolickou poruchou Diabetes mellitus, z čehož 22 pacientů trpí II. typem a 1 pacient I. typem. To opět ukazuje na vysokou predikci výskytu HCC v souvislosti s touto poruchou.

Graf 6 Hodnocení nádoru podle TNM klasifikace



Zdroj: Vlastní

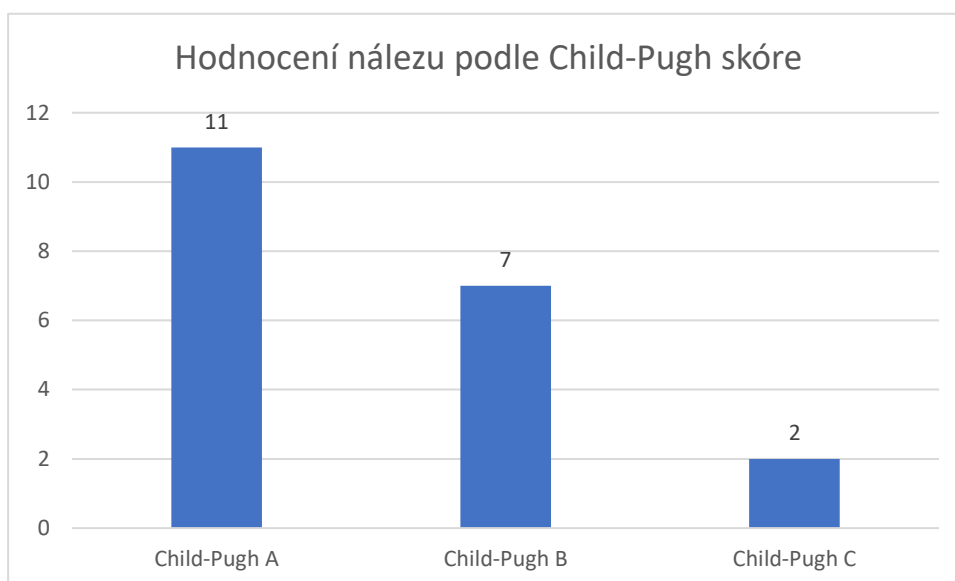
Tento graf 6 poukazuje na stádium dle TNM klasifikace, která slouží k popisu rozsahu primárního nádoru (Tx – T4), postižení regionálních uzlin (Nx – N3) a výskyt vzdálených metastáz (Mx – M1). Z celkových 43 pacientů byla klasifikace určena u 27 pacientů, z toho u skupiny 12 pacientů byla provedena klinická klasifikace a u skupiny 14 pacientů byla provedena patologická klasifikace. U zbylých 16 pacientů nebyla provedena biopsie, proto byla nejasná etiologie a nádor tedy nebylo možné hodnotit dle TNM klasifikace.

V kategorii T byla přiřazeno hodnocení T1 skupině 8 pacientů, z toho u 7 pacientů bylo použito přesnější dělení T1b. Hodnocení T2 bylo přiřazeno skupině 11 pacientů a hodnocení T3 bylo přiřazeno 8 pacientům, z toho u 2 pacientů bylo použito přesnější dělení, a to T3a a T3b.

V kategorii N bylo přiřazeno hodnocení Nx 7 pacientům, což znamená, že nebylo možné hodnotit rozsah postižení regionálních lymfatických uzlin. Hodnocení N0 bylo přiřazeno 17 pacientům, uzliny nejsou postiženy a hodnocení N1 bylo přiřazeno 3 pacientům.

V kategorii M bylo přiřazeno hodnocení Mx 1 pacientovi, to opět znamená, že nebylo možné zhodnotit výskyt vzdálených metastáz. Skupina 24 pacientů dostala hodnocení M0 a 2 pacienti hodnocení M1.

Graf 7 Hodnocení nálezu podle Child-Pugh skóre

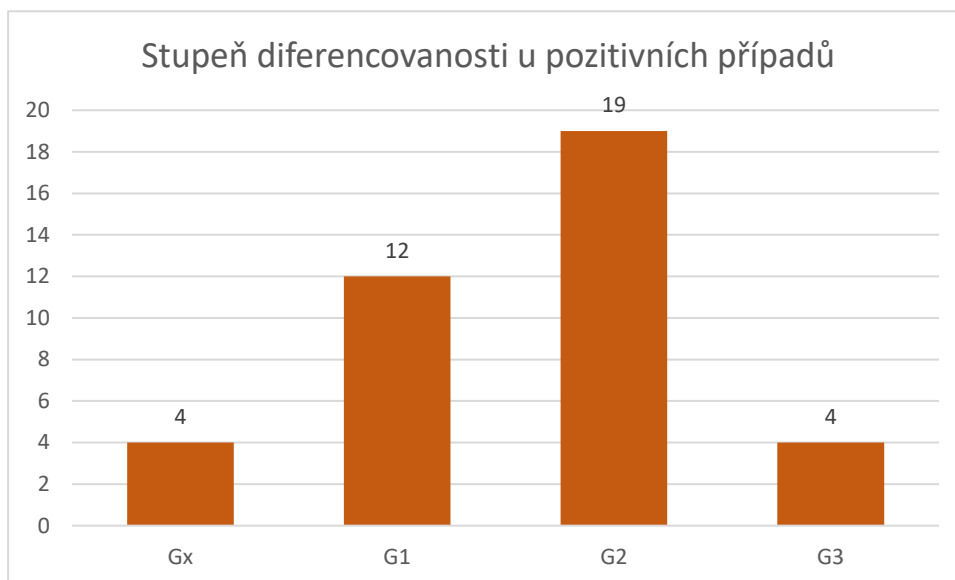


Zdroj: Vlastní

Dle grafu 7 je znázorněno hodnocení pozitivních nálezů HCC podle Child-Pugh skóre, které určuje pokročilost postižení jaterní cirhózy. Dle výsledků je pak možné u jednotlivých pacientů zvážit operativní možnost karcinomu, protože nám jednotlivé třídy postižení mohou nabídnout pohled na přežití po operaci. Pokud někdo spadá do kategorie A, měla by pro něj být operace bezpečná, pokud spadá do kategorie C, není pro něj bezpečná operace ani transplantace jater.

Celkem u 20 pacientů z 43 se karcinom klasifikoval dle Child-Pugh skóre. Skupina 11 pacientů spadá do kategorie A, tedy jaterní postižení je mírné a operace by měla být bezpečná. Do kategorie B spadá 7 pacientů a do kategorie C spadají 2 pacienti, u kterých je postižení jater velmi rozsáhlé a nebyla jim doporučena operativní léčba.

Graf 8 Stupeň diferencovanosti u pozitivních případů

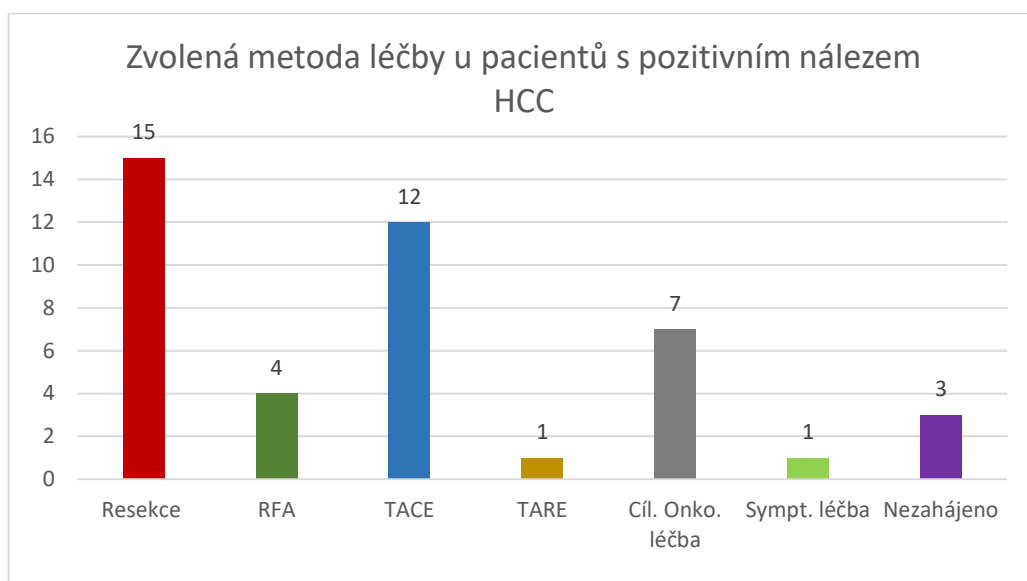


Zdroj: Vlastní

Graf 8 znázorňuje počet případů, u kterých byl pomocí bioptického ověření zajištěn stupeň diferencovanosti karcinomu. Tento údaj nám udává hodnotu o vyzálosti nádoru a je také důležitým faktorem pro následnou prognózu. Pokud je nádor méně diferencovaný, je více agresivní, ale může být senzitivnější na zvolenou léčbu.

U skupiny 4 pacientů je stupeň diferencovanosti Gx, což znamená, že nelze stanovit stupeň diferencovanosti. Dále pak u zbylých 39 pacientů byl skupině 12 pacientů přiřazen stupeň diferencovanosti G1, kdy se jedná o dobře diferencovaný karcinom. Skupině 19 pacientů byl přiřazen stupeň diferencovanosti G2, tedy středně diferencovaný karcinom a zbylým 4 pacientům byl přiřazen stupeň G3, kdy se jedná o málo diferencovaný karcinom.

Graf 9 Zvolená metoda léčby u pacientů s pozitivním nálezem HCC

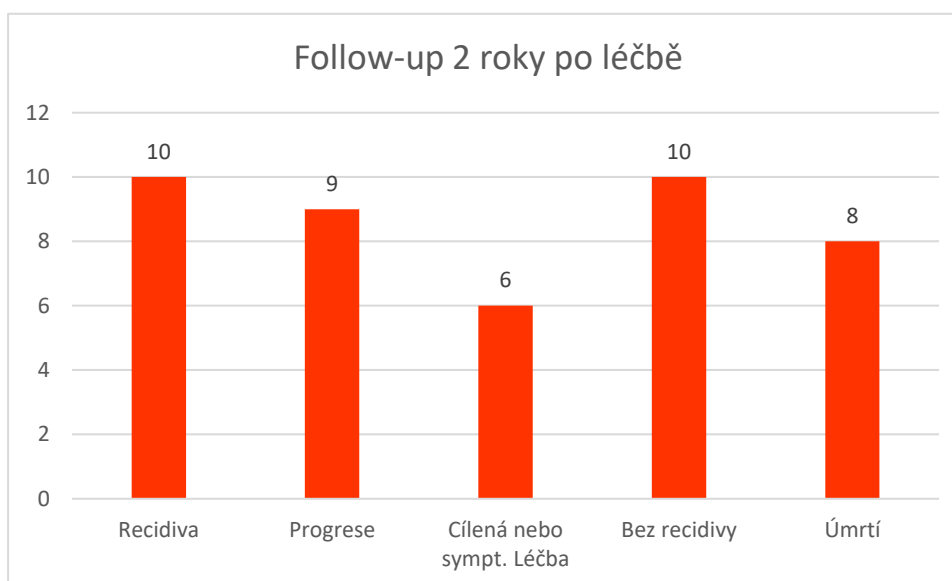


Zdroj: Vlastní

V grafu 9 jsou představeny zvolené metody léčby u pacientů s pozitivním nálezem HCC. Metody léčby jsou podrobně konzultovány na onkologických konziliích, kde je brán ohled na celkovou prognózu onemocnění konkrétních pacientů a jejich celkový zdravotní stav. Díky tomu je pak možné vybrat, pokud možno co nejefektivnější léčbu.

Opět z celkových 43 pacientů byla 15 pacientům indikována resekce jater, šlo buď o anatomickou resekci nebo o neanatomickou resekci. Skupině 4 pacientů byla indikována radiofrekvenční ablace (RFA), 12 pacientům byla provedena trans arteriální chemoembolizace (TACE) a 1 pacientovi byla provedena radioembolizace (TARE). U skupiny 7 pacientů byla zahájena paliativní cílená onkologická léčba v I. linii preparátem Nexavar (sorafenib) a u 1 pacienta byla zahájena už pouze symptomatologická léčba. U zbylých 2 pacientů nebyla zahájena léčba vůbec, z důvodu předčasného úmrtí, a nález u 1 pacienta byl inoperabilní, je čekatelem na transplantaci jater.

Graf 10 Follow-up 2 roky po léčbě



Zdroj: Vlastní

V rámci follow-up vyšetření znázorňuje graf (číslo) jak jsou na tom pacienti 2 roky od začátku jejich léčby. Pacienti byli sledováni na pravidelných kontrolách v rámci několika měsíců s nejčastějším prováděným kontrolní MR vyšetřením.

Z celkového souboru 43 pacientů byla u 10 pacientů při průběžných kontrolách zjištěna recidiva onemocnění v podobě nového ložiska. U některých z těchto pacientů byla následně provedena další opakovaná léčba, jako například TACE nového ložiska nebo zavedení cílené onkologické léčby. U 9 pacientů byla zjištěna progrese stávajícího onemocnění a bylo následně provedeno znovu ošetření pomocí RFA, reTACE nebo neanatomické resekce. U 6 pacientů bylo pokračováno ve stávající léčbě, z toho u 5 pacientů bylo pokračováno v cílené péči a u 1 pacienta v symptomatologické péči. U 10 pacientů nebyly zjištěny známky recidivy nebo nových ložisek HCC a 8 pacientů do dvou let od začátku léčby zemřelo.

10 KAZUISTIKY

10.1 Kazuistika č. 1

Muž, 57 let. V minulosti prodělal resekci části žaludku pro vředovou chorobu. Pacient trpí arteriální hypertenzí a léčí se pro Diabetes mellitus II. typu. U pacienta byla následně prokázána hepatitida C. Dále trpí také kožní nemocí Porfyrina cutanea tarda (PCT). Dlouhodobá medikace Tonarssa, Glyclada, Kalnormin, Stadamet. Jinak celkový stav v pořádku, běžné dětské nemoci, žádné jiné vážné onemocnění. Matka zemřela na karcinom prsu a trpěla osteoporózou, otec léčen pro arteriální hypertenzi. Dříve silný kuřák, nyní nekouří vůbec, alkohol příležitostně.

V roce 2017 se začaly objevovat puchýře na ruku, při pátrání po příčině se na začátku roku 2018 provedlo UZ břicha v nemocnici v Chebu, na kterém bylo náhodně zjištěno patologické ložisko v játrech a bylo dále indikováno vyšetření CT a biotické vyšetření. Pacient jinak bez symptomatologie.

Na sonografickém vyšetření ze dne 25. 1. 2018 bylo popsáno patologické ložisko velikosti 32x23mm v jaterním segmentu S4A, dále pak druhé nehomogenní ložisko velikosti 100x60x90mm na dolním pólu jater a další menší ložiska podezřelá z metastáz nebo multifokálního HCC. Na CT vyšetření ze dne 29. 1. 2018 byla tato ložiska potvrzena.

Dle výsledků z biopsie ze dne 6. 2. 2018 se jednalo o dobře diferencovaný HCC bez šíření do okolní jaterní tkáně, to však nebylo jednoznačné. Následně byl pacient odeslán do jaterní poradny FN Plzeň.

Dne 3. 4. 2018 byla provedena na Chirurgické klinice FN Plzeň **neanatomická resekce** dvou ložisek v segmentech S4 a S6 s využitím **RFA** k zástavě krvácení. Dle histologického vyšetření resekátů se jednalo o **středně diferencovaný HCC, staging pT3a N0 M0**.

Na kontrolním CT a sonografickém vyšetření dne 11. 6. 2018 bylo zjištěno ložisko v oblasti S5-6 podezřelé z recidivy. Následně bylo proto indikováno PET/MR

s aplikací 18 F-fluorocholin, které potvrdilo 2 ložiska odpovídající recidivě a progresi ložiska v S6.

Dne 21. 2. 2019 byla provedena **reresekce a RFA** ložisek. Vzhledem k lokálnímu šíření nádoru v játrech zahájil pacient 5/2019 cílenou léčbu **Nexavarem (sorafenib)** v redukované dávce kvůli problémům s otékáním a prokrvácením plosek nohou. Na kontrolním MR provedeném dne 16. 9. 2019 byla zjištěna progresse obou ložisek a dále i nová ložiska v S7. Proto byla stávající léčba Nexavarem ukončena a od 12/2019 zahájena ve vzestupné dávce cílená léčba **Stivargou (regorafenib)** v II. linii.

V následujících letech byla prováděna v pravidelných intervalech kontrolní MR vyšetření, která byla vždy s nálezem stabilního onemocnění. V červnu 2021 na kontrolní MR však již progresse, proto indikováno po domluvě v multioborovém týmu **TARE**. To pak provedeno dne 13.9.2021 s následným velmi významným léčebným efektem, kdy se zredukovala viabilní tkáň. Díky tomu pak bylo možné provedení **radikální resekce**, která byla provedena dne 16.2.2022 na Chirurgické klinice FN Plzeň. Od té doby nemocný v kompletní remisi, poslední zdokumentovaná kontrola byla 11.3.2022.

Obrázky ke kazuistice č.1

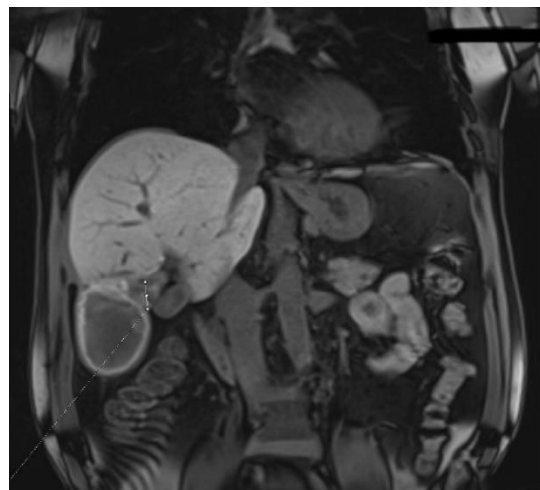
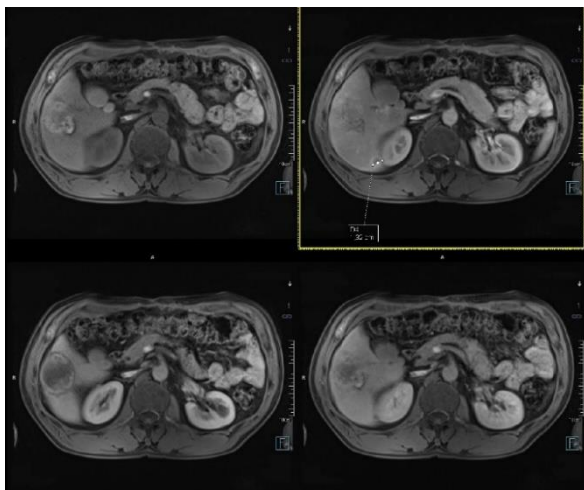
Obrázek 1: První CT vyšetření pro potvrzení patologického ložiska, 29.1.2018.

Obrázek 2: Kontrolní CT vyšetření, stav po neanatomické resekci, 11.6.2018.



Obrázek 3: PET/MR vyšetření s 18 F, restaging po resekci, recidiva, 29.6.2018.

Obrázek 4: MR vyšetření, kontrola progresu a nová ložiska, 16.9.2019.



Zdroj: WinMedicalc FN Plzeň

10.2 Kazuistika č.2

Muž, 24 let. V dětství operace tříselné kýly, jinak celkový stav v pořádku, běžné dětské nemoci, žádné jiné vážné onemocnění.

Pacient se 11.2.2009 dostavil do jaterní poradny v Sokolově. Stěžoval si na tlakové bolesti v pravém podžebří, při vyšetření hmatný zvětšený bolestivý pravý lalok jater, zvýšená hladina AFP. Pacient jinak zcela zdrav. Provedeno tedy dne 27.2.2009 CT vyšetření, na kterém jasně viditelný rozsáhlý ohraničený útvar o velikosti 13x17cm, podezřelý z HCC. Pro tento nález pak dne 4.3.2009 provedena **pravostranná hepatektomie**.

Dle pooperační biopsie se jednalo o **špatně ohraničený multinodulární dobře diferencovaný HCC** o velikosti 18,5x13,4x18,5 cm, dle stagingu pak **pT3 pN0(0/1) cM0, st. IIIA, R0**.

Onkologickým konziliářem následně neindikována adjuvantní systémová léčba, která by reziduální tkáň neúměrně zatížila svou toxicitou, a proto indikována pouze **pravidelná dispenzarizace** po 3 měsících ve spádové onkologické ambulanci MUDr. Frydrycha v Sokolově.

V červenci 2010 již na MR zachycena recidiva onemocnění v podobě dvou ložisek v S4 laloku, která následně dne 21.7.2010 odstraněná metodou **RFA** ve FN Plzeň. Na následném PET/CT, které provedeno dne 15.2.2011, již bez známek lokální recidivy či nových ložisek.

Při průběžných CT a MR kontrolách nebyla zjištěna žádná změna až do 10.10.2016, kdy na MR vyšetření bylo zjištěno nové ložisko na spodině hypertrofického levého laloku jater. Dne 23.11.2016 bylo provedeno ve FN Plzeň **RFA** a dále pravidelné kontroly bez známek rezidua.

Nemocný byl dispenzarizován v pravidelných intervalech, kdy byla prováděna kontrolní vyšetření formou MR nebo CT, až dne 25.4.2019 zachycena na PET/MR s 18 F dvě ložiska v levém jaterním laloku. Dne 17.5.2019 tedy

provedena opět **RFA** obou ložisek. Dále nemocný opět dispenzarizován dle zvyklostí a na PET/MR s 18 F provedeném dne 10.9.2020 opět celkem 5 nových ložisek z nichž minimálně 3 odpovídají ložiskům HCC. Dne 21.10.2020 provedeno **3x RFA** 5 ložisek, po výkonu dle kontrolního CT jedno ložisko neošetřené, které následně indikováno k ošetření cestou **TACE**. To pak provedeno 24.11.2020.

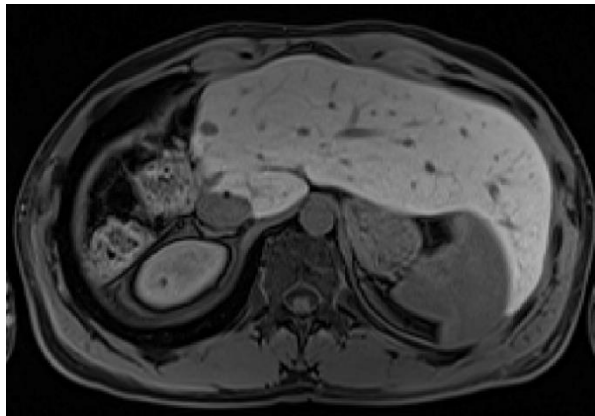
Dne 30.5.2021 na MR vyšetření opět zachycena rozsáhlá recidiva multifokálního HCC v levém jaterním laloku, tento nález již nebyl operabilní. Proto zahájena dne 10.6.2021 **systemová onkologická léčba**. Díky stadiu onemocnění Child-Pugh A bylo možno podávat léčbu preparátem **Lenvima (lenvatinib)**. Na následném kontrolním MR 3.9.2021 zachycena progresse multilokulárního HCC, proto byla léčba ukončena a zahájena léčba **Nexavarem (sorafenib)**.

Na MR vyšetření provedeném dne 5.11.2021 zachycena opět další progresse a dále nově přítomný ascites. Léčba Nexavarem proto ukončena. Jelikož se již jednalo o pokročilejší onemocnění stadia Child-Pugh B, nebylo možné podání preparátu Stivarga. Po domluvě s pacientem zahájen metronomicky **léčba Capecitabinem**. Dále pak bolesti tlumeny Fentalis náplastí, dle potřeby Algifen nebo Skudexa. Postupně dochází k celkovému zhoršování stavu pacienta, až dne 4.1.2022 umírá.

Obrázky ke kazuistice č.2

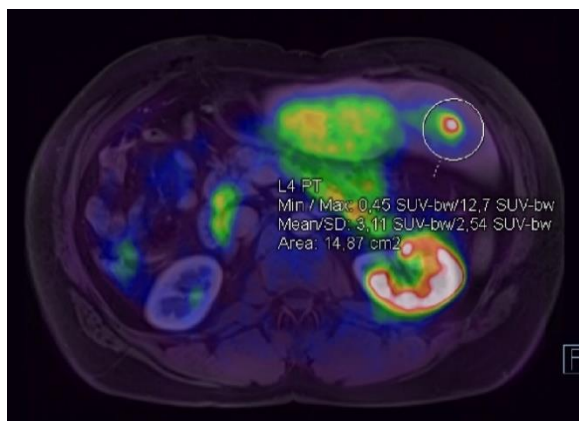
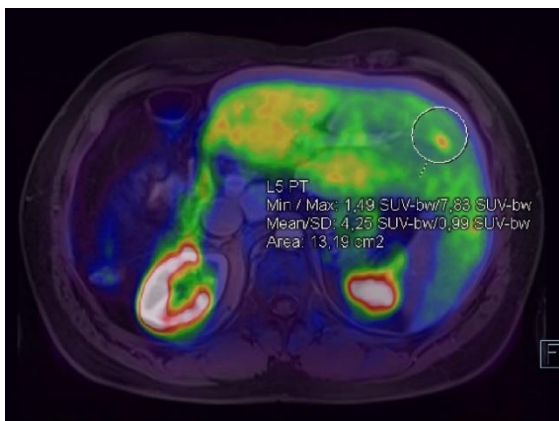
Obrázek 1: První CT vyšetření, nemocnice Sokolov, 27.2.2009.

Obrázek 2: Kontrolní MR vyšetření, stav po pravostranné hepatektomii, ložisko podezřelé z recidivy, 15.6.2010.



Obrázek 3: PET/MR vyšetření s 18 F, první ložisko HCC v levém laloku, 25.4.2019.

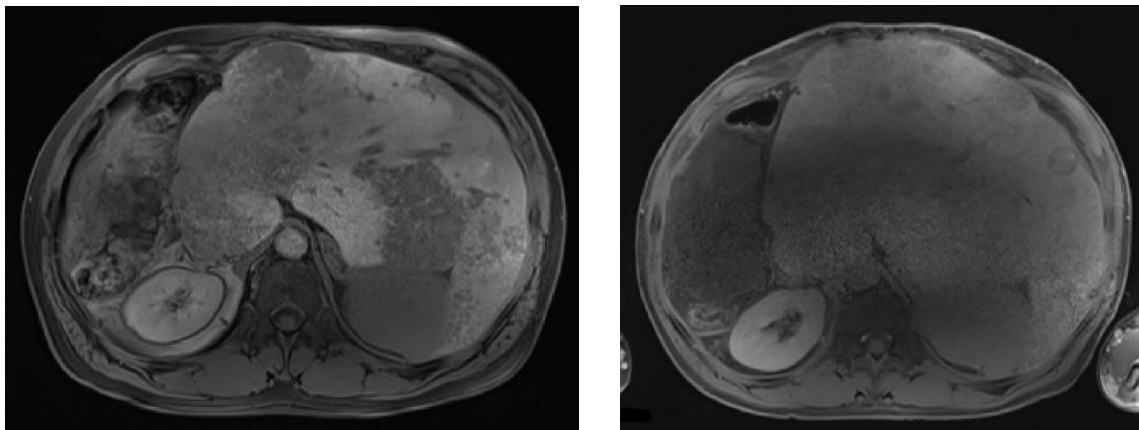
Obrázek 4: PET/MR vyšetření s 18 F, druhé ložisko HCC v levém laloku, 25.4.2019.



Zdroj: WinMedicalc FN Plzeň

Obrázek 5: Kontrolní MR vyšetření, další progresse multilokulárního HCC ve zbylém levém laloku, 3.9.2021.

Obrázek 6: Poslední kontrolní MR vyšetření, další progresse + ascites, 5.11.2021.



Zdroj: WinMedicalc FN Plzeň

10.3 Kazuistika č.3

Muž, 79 let. Sledován pro chronickou hepatopatii, nealkoholickou steatohepatitidu (NASH) a kombinovanou dyslipidemií. Dále v anamnéze gastroezofageální reflux, hiátová hernie, žaludeční dyspepsie, arteriální hypertenze, hyperplazie prostaty, 2015 cirkumcize, 2017 operace katarakty, 2018 vyjmutí stentu po endoskopické léčbě nefrolitiázy, drobné cysty pravého jaterního laloku a pravděpodobně hemangiom. Dlouhodobá medikace Amlodipin, Amprilan, Lipanthyl, Verospiron, Finasterid, Alfuzosin, Apo-Ome, Zolpidem, Rosucard, Sertralin VIPharm, Lagosa, Ursogrix, Vigantol. Alergie na KL. Matka zemřela v 71 letech po fraktuře klíčku po CMP, otec v 73 letech na karcinom prostaty. Bratr zemřel v 65 letech na CMP a syn ve 42 letech na nádor na mozku. Nekuřák, alkohol příležitostně.

Pacient si začal stěžovat na bolesti v levém bedru, následně začali nevolnosti, zimnice, febrilie, ikterus. Pacient indikován 1. 10. 2019 k USG břicha, kde bylo zjištěno drobné ložisko v levém laloku. Proto následně indikováno CT vyšetření.

Na CT vyšetření ze dne 2. 10. 2019 bylo zjištěno největší ložisko podezřelé z HCC v centru pravého laloku a další dvě drobnější ložiska. Indikováno MR vyšetření dne 9. 10. 2019 a endosonografie pro odebrání vzorků k biopsii. Biopsie ze dne 7. 10. 2019 neprůkazná, na MR nález v segmentu S8 ložisko 38x35x39 mm, v levém laloku ložisko 6 mm a na postkontrastrním vyšetření se objevuje několik dalších ložisek.

Dne 15. 10. 2019 bylo zopakováno bioptické vyšetření, ze kterého byl pacientovi diagnostikován **multilokulární dobře diferencovaný HCC**. S doplněním nálezů na zobrazovacích vyšetření tedy staging: **cT2 cN0 cM0, G1, st.II, Child-Pugh A-B**.

Bylo doplněno vyšetření PET/CT dne 21. 11. 2019, vzhledem k potvrzení víceložiskového HCC a bilobárního postižení je nález nevhodný k TACE. Proto byla zvolena **cílená onkologická léčba Nexavarem** v redukované dávce 1-0-1, která se

následně díky slušné toleranci zvýšila na dávku 2-0-2. Na kontrole 29. 6. 2020 odklad terapie pro trombocytopenii, následně léčba obnovena opět ve snížené dávce 1-0-0. Z důvodu nedostatečné efektivity léčby, byl opět podán návrh na změnu specializované léčby na **Stivargu** v podání jednou denně po dobu 3 týdnů a týden bez podání.

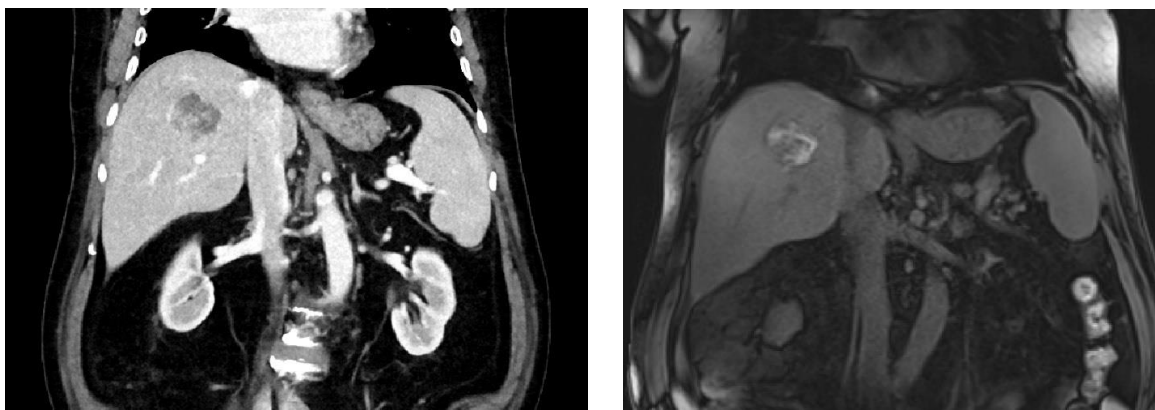
Na kontrolním MR ze dne 10. 9. 2020 se prokázalo zvětšení ložiska v S8 o 20 % a 4. 2. 2021 opět další zvětšení. Současná léčba proto ukončena a pacientovi byla indikována **paliativní CAPE (Capecitabine)** v dávkování 2-0-2.

Na posledním kontrolním MR 13. 5. 2021 opět progrese ložiska, s ohledem na věk, perzistující leuko a trombocytopenii pacient dále není únosný k aktivní onkologické léčbě. Proto byl 81letý pacient 22. 2. 2022 přijat k hospitalizaci ve Fakultní nemocnici Plzeň k **symptomatické léčbě**, provedla se punkce ascitu a požádalo se o místo v hospicu, rodina pacienta v domácím prostředí dále nezvládá.

Obrázky ke kazuistice č.3

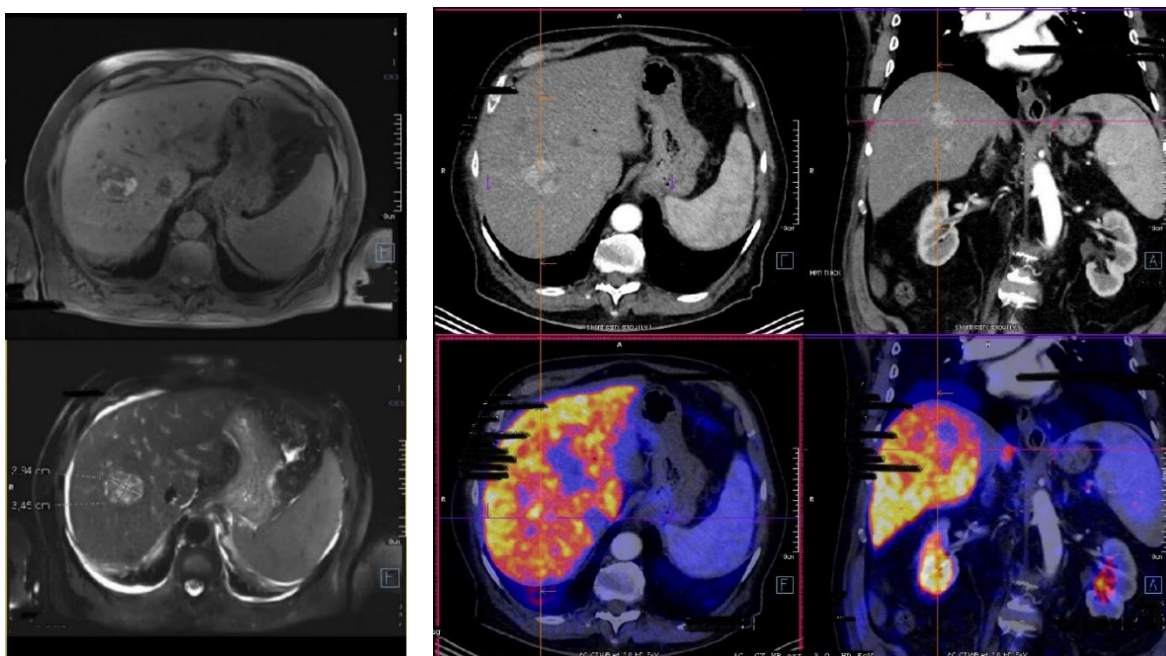
Obrázek 1: První CT vyšetření pro potvrzení patologického ložiska, 2.10.2019.

Obrázek 2: MR vyšetření pro porovnání s CT vyšetřením, koronární řez, 9.10.2019.



Obrázek 3: MR vyšetření, axiální řez, 9.10.2019.

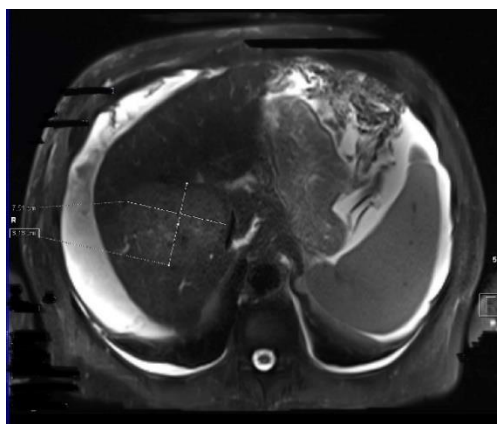
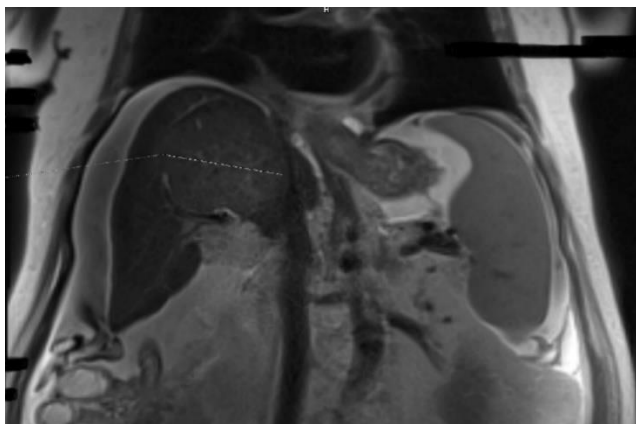
Obrázek 4: PET/CT s kontrastní látkou, víceložiskový HCC – největší ložisko v S8, další drobnější v S6 a v levém laloku, 21.11.2019.



Zdroj: WinMedicalc FN Plzeň

Obrázek 5: MR vyšetření, poslední progres onemocnění, koronární řez, 13.5.2021.

Obrázek 6: MR vyšetření, axiální řez, 13.5.2021.



Zdroj: WinMedicalc FN Plzeň

DISKUZE

Začátek teoretické části popisuje celkový popis anatomie jater. S tím souvisí i popis vnitřní struktury s krevním oběhem. Dále pak podkapitola funkční anatomie, kde jsou přiblíženy hlavní funkce jater včetně jejich metabolických funkcí. Další kapitolou je popis samostatného HCC. Jaká je jeho epidemiologie, etiologie s rizikovými a prognostickými faktory a také symptomatologie. Ve třetí kapitole jsem se věnovala diagnostice HCC. Od prvotního fyzikálního vyšetření, histologického bioptického ověření, po možnosti vyšetření pomocí zobrazovacích metod. Do této kapitoly také spadá možnost screeningu rizikových pacientů pro toto onemocnění. Ve čtvrté kapitole je popsán staging onemocnění pomocí jednotlivých klasifikací, které se pro toto onemocnění využívají. Pátá hlavní kapitola této práce popisuje jednotlivé možnosti současné léčby HCC. Jsou zde uvedeny jak chirurgické, tak nechirurgické možnosti a další lokální metody. Poslední šestá kapitola se zabývá celkovou prognózou karcinomu.

Praktická část je zpracována pomocí nasbíraných dat ke kvantitativnímu výzkumu, ze kterých pak byla použita data i ke zpracování kazuistik pro kvalitativní část práce. Pro práci byl zvolen jeden hlavní cíl, který doplňuje jeden cíl vedlejší. Následně byly stanoveny tři výzkumné otázky a tři předpoklady.

Pro zpracování grafů a statistické zhodnocení získaných dat pro kvantitativní část byl použit soubor 115 pacientů, kteří podstoupili vyšetření pomocí MR ve Fakultní nemocnici Lochotín v Plzni. Z grafu 1 je tedy patrné, že u více než třetiny pacientů ze zkoumaného souboru, přesněji u 37 %, byl pozitivní nález právě HCC. To ale však neznamená, že vyšetření pouze pomocí MR je klíčové ke stanovení konečné diagnózy. U mnoha ložisek bylo v první chvíli podezření na suspektní ložiska cholangiokarcinomu, adenokarcinomu nebo hemangiomu.

Ze sledovaného souboru už pozitivních pacientů byli k tomuto vyšetření nejčastěji indikováni pacienti pro kontrolu po předešlé provedené léčbě nebo kvůli screeningu. Ať už se tyto kontroly týkaly sledování progresu karcinomu, vyloučení metastáz či kontroly jaterní cirhózy. Tato data jsou zřejmá z grafu 3 a odpovídají

nám na vedlejší cíl, kterým bylo poukázat na etiologii HCC. U většiny pacientů se tedy jednalo o pravidelné kontroly v rámci dispenzarizace, při kterých byla zjištěna právě recidiva nebo opětovná progresse tohoto onemocnění. Druhou nejčastější indikací je bezpochyby potvrzení podezřelého ložiska z HCC, které mohlo být objeveno při předešlých vyšetřeních. Ke konečné diagnóze je pořád velmi důležité provést bioptické ověření, aby se mohla vybrat nejefektivnější léčba podle stádia.

S tím souvisí stádium, v jakém pacient přijde do nemocnice, musí se brát ohled i na další případná onemocnění jater, která by mohla léčbu ztížit. Dle kazuistik je jasné, že 2 ze 3 pacientů si stěžovali pouze na tlakové bolesti v pravém podžebří nebo levém bedru, jinak se žádné jiné příznaky neobjevily. Bez příznaků byl také zbytek pacientů ve statistickém souboru. Z grafu 4 můžeme porovnat zvýšené hladiny diagnostických markerů, které mělo 14 lidí u AFP a 9 lidí mělo pozitivní nález Glypican-3. Přes tyto ne moc průkazné hladiny diagnostických markerů lze ze statistického souboru a grafu 6 určit, že nejvíce pacientů přijde dle TNM klasifikace s karcinomem, který se řadí do kategorií T2. Jde tedy o solitární tumor větší než 2 cm s vaskulární invazí nebo multifokální léze. Dále pak kategorie N0 a M0, bez postižení regionálních uzlin a výskytu vzdálených metastáz. Dle Child-Pugh skóre graf 7 nejčastěji kategorie A a stupeň diferencovanosti graf 8 G2, středně diferencovaný karcinom. Dle grafu 5 se také ukázalo, že HCC u skoro poloviny pacientů vznikl v terénu jaterní cirhózy, a také se objevil u více než poloviny pacientů s Diabetes mellitus II. typu.

To potvrzuje druhý předpoklad, že pacienti k prvotní diagnóze HCC přicházejí ve většině případů bez předešlých příznaků pro toto onemocnění, zvýšené hodnoty diagnostických markerů nemusí být průkazné. Také to potvrzuje předpoklad, že pacienti díky absenci příznaků přicházejí již v pokročilejším stádiu, ale nikoli v tom nejhorším a je tedy velmi často možné provedení resekce. Poukazuje to ale také na vedlejší cíl práce, kdy se jedná o etiologii HCC spojenou s rizikovými faktory. Odpovědí na tento vedlejší cíl tedy je, že rizikové faktory, v tomto případě cirhóza jater a metabolická porucha Diabetes mellitus II. typ, mohou mít opravdu značný vliv na výskyt tohoto onemocnění.

Kvalitativní část je zpracována pomocí tří kazuistik. Pomohly odpovědět na 3 otázky, které jsem si položila na začátku a doplňují hlavní cíl práce. Odpovědi pro tyto otázky však stále doplňuje kvantitativní část, která zahrnuje větší zkoumanou oblast. První výzkumnou otázkou bylo, jaké typy léčby se dají v léčbě HCC využít. Dle kazuistik je patrné, že opravdu záleží na individuálním pacientovi, stádiu, ve kterém je onemocnění podchyceno, a u každého pacienta probíhala léčba jinak. Využilo se zde nejvíce resekce jater, TACE, RFA i systémové onkologické léčby. Toto také popisuje graf 9. Výsledkem je však fakt, že ve všech případech bylo využito během celé léčby kombinace několika typů léčby. Kazuistiky jasně ukazují, že pacienti za svou dobu léčby vystřídali minimálně 4 druhy léčby.

Dalšími dvěma výzkumnými otázkami bylo, v jakém věku se nejčastěji onemocnění objevuje a u jakého pohlaví se objevuje častěji. Ze statistického výzkumu vyplývá, že je HCC v převážné většině diagnostikován mužům. V mém souboru tedy přesněji 36 mužů a 7 žen. Největší věkové zastoupení bylo v kategorii 70 až 79 let. Zbytek pacientů spadá do věkové kategorie 50 až 69 let. Opravdovou výjimkou zde byl pacient ve věku 24 let. To potvrzuje předpoklad, že onemocnění HCC postihuje častěji muže než ženy převážně ve věku starší 60 let.

Závěrem je tedy shrnutí hlavního cíle této práce. Současné možnosti léčby HCC jsou opravdu rozsáhlé. Od radikálních chirurgické resekce a transplantace jater, po nechirurgické metody. Mezi tyto možnosti patří embolizace a chemoembolizace, alkoholizace ložisek, radioablace a další lokální metody jako kryoterapie, laserová terapie, PMCT a cílená léčba. V poslední řadě se využívá také symptomatologické léčby. Z hlediska follow-up 2 roky po léčbě, který popisuje graf 10, se pouze u 10 pacientů neobjevila žádná recidiva i přes to, že je vysoký předpoklad úplného vyléčení díky využití radikální resekce. To však tedy poukazuje na vysoké procento recidiv u tohoto onemocnění. U zbylých pacientů se právě v převážné většině objevila recidiva nebo progresse onemocnění a pacienti pokračovali v cílené systémové léčbě. 8 pacientů do 2 let od léčby zemřelo.

ZÁVĚR

Statistický výzkum této práce ukázal, že pro vhodný výběr léčby HCC je důležité určení stádia onemocnění a musí se brát v potaz celkový stav pacienta, případně brát ohled na jiná jaterní onemocnění, která by léčbu mohla komplikovat. Hlavním cílem této bakalářské práce bylo poukázat na současné možnosti využívané v léčbě HCC. Vedlejším cílem bylo poukázat na výskyt ve spojitosti s rizikovými faktory. Díky praktické části bylo tyto cíle možné splnit. Z léčebných modalit byla nejčastěji zvolena možnost chirurgické resekce karcinomu. To bylo možné díky častému hodnocení stádia podle Child-Pugh A, u kterého je hodnoceno postižení jako malé a chirurgická resekce je tak pro pacienta bezpečná. Kazuistiky nám však ukázaly, že výběr léčby se v průběhu může velmi často měnit kvůli vysokému výskytu pozdějších recidiv a progresu onemocnění v průběhu léčby. Ve všech případech bylo použito hned několik možností léčby podle toho, jak onemocnění na zvolenou léčbu reagovalo.

Díky praktické části a 43 pacientům, kterým bylo onemocnění HCC potvrzeno po vyšetření na MR v období od 1.1.2018 do 6.12.2021 ve Fakultní nemocnici Lochotín v Plzni, bylo možné odpovědět na výzkumné otázky a potvrdit prvotní předpoklady. Výsledkem statistického šetření byl tedy fakt, že je v současné době opravdu mnoho druhů léčby, nejčastěji využívaná je však resekce, dále pak časté využití TACE, cílené onkologické léčby v I. linii s preparátem Nexavar (sorafenib) a metoda RFA. Dále se pak také ukázalo, že se onemocnění opravdu vyskytuje častěji u mužů starších 60 let, nejvíce u mužů ve věku 70-79 let. U pacientů se ve většině případů nevyskytovaly žádné příznaky pro toto onemocnění a onemocnění bylo zjištěno při kontrolním vyšetření rizikových pacientů, převážně pro jaterní cirhózu. Vznik HCC v terénu jaterní cirhózy byl prokázán u skoro poloviny pacientů a u více než poloviny byl potvrzen vznik ve spojitosti s metabolickou poruchou Diabetes mellitus II. typu

SEZNAM LITERATURY

1. **ADAM, Zdeněk, Jiří VANÍČEK a Jiří VORLÍČEK.** *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob.* 2., aktualiz. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0896-5.
2. **BCLC staging system and the Child-Pugh system.** *CANCER RESEARCH UK* [online]. London, 2021 [cit. 2022-03-31]. Dostupné z: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/liver-cancer/stages/bclc-staging-system-child-pugh-system>
3. **BIALECKI, Eldad S. a Adrian M. DI BISCEGLIE.** Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB* [online]. 2005, 7(1), 26-34 [cit. 2022-03-31]. ISSN 1365182X. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2023919/>
4. **BÜCHLER, Tomáš.** *Speciální onkologie.* 2. vydání. Praha: Maxdorf, [2020]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-651-1.
5. **CICALESE, Luca.** Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Medscape* [online]. New York: WebMD, 2022 [cit. 2022-02-18]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/197319-overview>
6. **Computed Tomography (CT or CAT) Scan of the Liver and Biliary Tract.** *Johns Hopkins Medicine* [online]. Maryland (USA): The Johns Hopkins University, The Johns Hopkins Hospital, and Johns Hopkins Health System, 2022 [cit. 2022-02-18]. Dostupné z: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/computed-tomography-ct-or-cat-scan-of-the-liver-and-biliary-tract>
7. **Critical evaluation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th edition staging system for patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) analysis.** *Journal of Surgical Oncology* [online]. 2018, 117(4), 644-650 [cit. 2022-03-30]. ISSN 00224790. Dostupné z: doi:10.1002/jso.24908
8. **Current Management of Advanced Hepatocellular Carcinoma.** *Gastrointest Cancer Res.* [online]. 2008, 2(2), 64-70 [cit. 2022-03-31]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/24175435_Current_Management_of_Advanced_Hepatocellular_Carcinoma

9. **Doporučený postup pro léčbu a diagnostiku hepatocelulárního karcinomu.** *Gastroent Hepatol 2012* [online]. 2012, 66(2), 83-92 [cit. 2022-03-30]. Dostupné z: <https://www.cgs-cls.cz/wp-content/uploads/2017/02/13.pdf>
10. **Doporučený postup pro léčbu a diagnostiku hepatocelulárního karcinomu.** *Gastroent Hepatol 2012* [online]. 2011, 66(2), 83-92 [cit. 2022-03-30]. Dostupné z: <https://www.ces-hep.cz/file/321/doporuceny-postup-chs-hcc-2011.pdf>
11. **FERDA, Jiří, Eva FERDOVÁ, Hynek MÍRKA, Petr DURAS a Jindřich FÍNEK.** Hepatocelulární karcinom – zobrazovací metody a zobrazovací řízená terapie. *Klinická Onkologie* [online]. 2020, 33(3) [cit. 2022-03-31]. ISSN 0862495X. Dostupné z: doi:10.14735/amko20203S5
12. **Fínek, J** 2012, Hepatocelulární karcinom – dlouhodobé léčitelné onemocnění, *Klinická onkologie: časopis České a Slovenské onkologické společnosti*, 25(4), s. 287–289, [cit. 2022-03-31].
13. **Hepatocellular Carcinoma (HCC) Workup.** *Medspace* [online]. New York: WebMD, 2022 [cit. 2022-03-31]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/197319-workup#c9>
14. **Hepatocellular Carcinoma (HCC).** *Cleveland Clinic* [online]. Cleveland (Ohio): Cleveland Clinic, 2022 [cit. 2022-02-18]. Dostupné z: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21709-hepatocellular-carcinoma-hcc>
15. ***Klinická Onkologie: Současné možnosti léčby hepatocelulárního karcinomu.*** 33. Praha: Care Comm, 2020. ISSN 1802-5307. Dostupné také z: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/481/5817.pdf>
16. **KOČÍK, Matěj, Pavel TAIMR a Jiří FRONĚK.** Hepatocelulární karcinom z pohledu transplantačního chirurga. *Klinická Onkologie* [online]. 2020, 33(3) [cit. 2022-03-31]. ISSN 0862495X. Dostupné z: doi:10.14735/amko20203S13
17. **Liver Cancer (Hepatocellular Carcinoma).** *Johns Hopkins Medicine* [online]. Maryland (USA): The Johns Hopkins University, The Johns Hopkins Hospital, and Johns Hopkins Health System, 2022 [cit. 2022-02-18]. Dostupné z: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/liver-cancer-hepatocellular-carcinoma>

18. **Liver: Anatomy and Functions.** *Johns Hopkins Medicine* [online]. Maryland (USA): The Johns Hopkins University, The Johns Hopkins Hospital, and The Johns Hopkins Health System, 2022 [cit. 2022-02-18]. Dostupné z: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/liver-anatomy-and-functions>
19. **MARTIN, Laura J.**, ed. Hepatocellular Carcinoma. *WebMD* [online]. New York: WebMD, 2021 [cit. 2022-02-18]. Dostupné z: <https://www.webmd.com/cancer/hepatocellular-carcinoma>
20. **MAY, Hannah.** The Liver. *TeachMeAnatomy* [online]. England: TeachMe Series, 2022 [cit. 2022-02-18]. Dostupné z: <https://teachmeanatomy.info/abdomen/viscera/liver/>
21. **NOVOTNÝ, Jan, Pavel VÍTEK a Zdeněk KLEIBL.** *Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů.* 3., přepracované a doplněné vydání. Praha: Mladá fronta, 2019, s. 215-229. ISBN 978-80-204-5103-3.
22. **Percutaneous microwave coagulation therapy for patients with small hepatocellular carcinoma:** Comparison with percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer* [online]. 85(8), 1694-1702 [cit. 2022-03-31]. Dostupné z: doi:10.1002/1097-0142(19990415)
23. **Segmental anatomy of liver.** *UpToDate* [online]. [cit. 2022-03-31]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=SURG%2F81897>
24. **SIEROSLAWSKA, Alexandra, MYTILINAIOS, Dimitrios,** ed. Liver. *Kenhub* [online]. Leipzig (Germany): Kenhub, 2021 [cit. 2022-02-18]. Dostupné z: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/liver>
25. **Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice. Rozvoj technologické platformy NZIS: Novotvary 2017 ČR Cancer Incidence in the Czech Republic 2017** [online]. 2017, 97-108 [cit. 2022-03-31]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008318/novotvary2017.pdf>
26. **Staging systems for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives.** *World Journal of Hepatology* [online]. 2015, 7(3), 406-424 [cit. 2022-03-31]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4381166/>

27. **TŘEŠKA, Václav.** Chirurgická léčba hepatocelulárního karcinomu. *Klinická Onkologie* [online]. 2020, 33(3), 30-33 [cit. 2022-03-31]. Dostupné z: doi:10.14735/amko20203S30
28. **URBÁNEK, Petr a Petr HŘÍBEK.** Hepatocelulární karcinom z pohledu gastroenterologa/hepatologa. *Klinická Onkologie* [online]. 2020, 33(3) [cit. 2022-03-31]. ISSN 0862495X. Dostupné z: doi:10.14735/amko20203S34
29. **Viral Hepatitis and Liver Disease: CLIP Scoring System Liver Cancer.** *U.S. Department of Veterans Affairs* [online]. Washington DC [cit. 2022-03-31]. Dostupné z: <https://www.hepatitis.va.gov/liver-cancer/clip-score.asp#top>
30. **What Are MELD and Child-Pugh Scores?.** *WebMD* [online]. New York: WebMD, 2020 [cit. 2022-03-31]. Dostupné z: <https://www.webmd.com/hepatitis/meld-score-for-liver-disease>

SEZNAM ZKRATEK

HCC	hepatocelulární karcinom
USG/UZ	ultrasonografie
MR	magnetická rezonance
CT	výpočetní tomografie
AFP	alfa-fetoprotein
PET/CT	pozitronová emisní tomografie spojená s výpočetní tomografií
PET/MR	pozitronová emisní tomografie spojená s magnetickou rezonancí
HBV/HCV	virus hepatitidy B, C
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer staging system
MELD	model pro konečné stádium onemocnění
INR	International Normalized Ratio
CLIP	The Cancer of the Liver Italian Program
CUPI	Chinese University Prognostic Index
PEI	perkutánní etanolová injekce
RFA	radiofrekvenční ablace
TARE	radioembolizace
TACE	transarteriální chemoembolizace
reTACE	opakovaná transarteriální chemoembolizace
PCT	Porfyría cutanea tarda
FN	fakultní nemocnice
NASH	nealkoholická steatohepatitida
CMP	centrální mozková příhoda
CAPE	paliativní Capecitabine

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Rozdělení jaterních segmentů (26)	13
---	----

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Incidence a mortalita ZN jater a intrahepatálních žlučových cest v celé populaci ČR	15
--	----

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Rozdělení klinického stádia nádoru dle TNM klasifikace	24
Tabulka 2 Child-Pugh klasifikace pokročilosti jaterní cirhózy	25
Tabulka 3 Barcelonská klasifikace pacientů s HCC v terénu jaterní cirhózy	26

SEZNAM PŘÍLOH

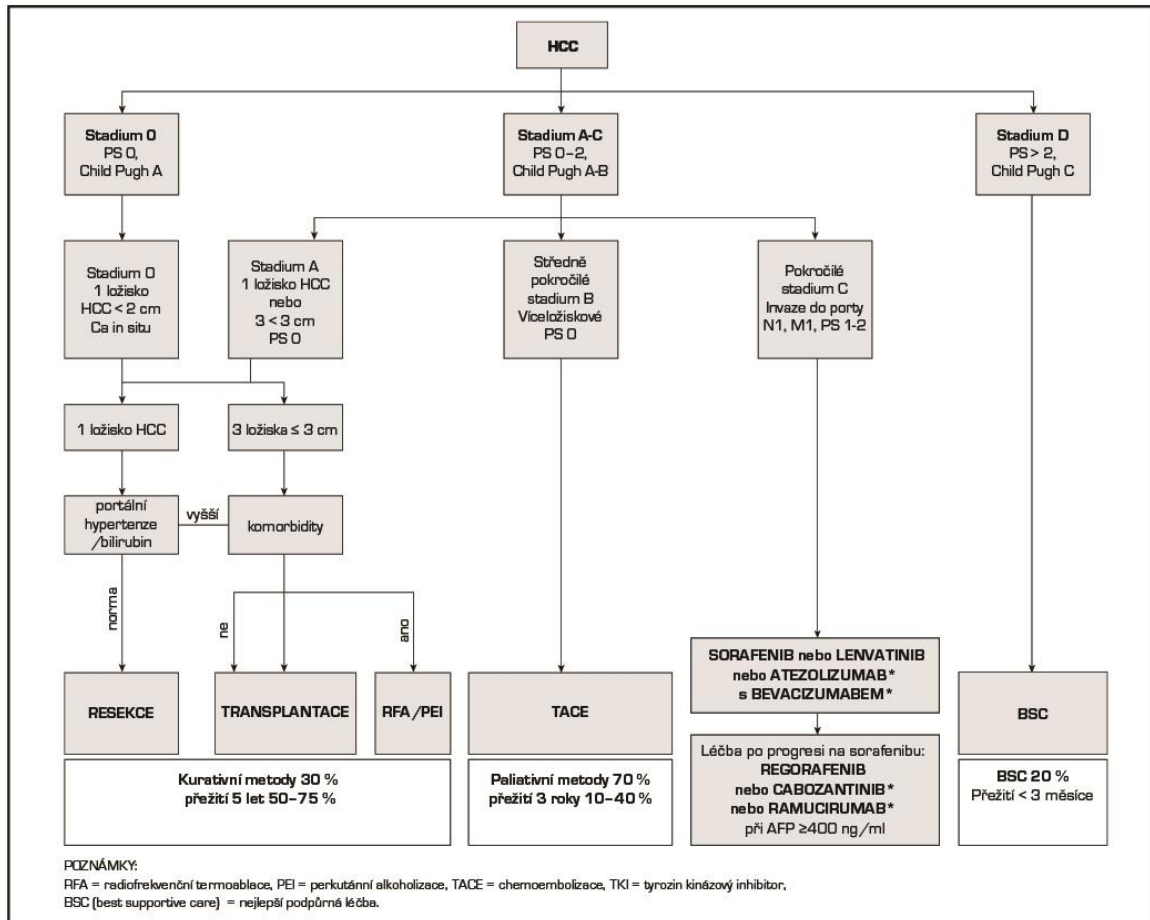
Příloha 1 – Léčebné schéma dle rozsahu onemocnění, Barcelonská kritéria

Příloha 2 – Biologická systémová léčba

Příloha 3 – TNM klasifikace HCC 8. vydání

Příloha 4 – Povolení sběru dat ve FN Plzeň

Příloha 1 – Léčebné schéma dle rozsahu onemocnění, Barcelonská kritéria



Zroj: Modrá kniha České onkologické společnosti. 28. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2022. ISBN 978-80-86793-53-5.

Příloha 2 – Biologická systémová léčba

Systémová léčba I. linie				
	dávka (mg)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
sorafenib	400	p.o.	2x 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

Zdroj: *Modrá kniha České onkologické společnosti. 28. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2022. ISBN 978-80-86793-53-5.*

Příloha 3 – TNM klasifikace HCC 8. vydání

Primary tumor (T)		Regional lymph nodes (N)		Distant metastases (M)	
T1a	Solitary tumor ≤2 cm with/without vascular invasion	Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed	M0	No distant metastasis
T1b	Solitary tumor >2 cm without vascular invasion	N0	No regional lymph node metastasis	M1	Distant metastasis
T2	Solitary tumor >2 cm with vascular invasion or multifocal tumors, none >5 cm	N1	Regional lymph node metastasis		
T3	Multifocal tumors at least one of which is >5 cm				
T4	Single tumor or multifocal tumors of any size involving a major branch of the portal vein or hepatic vein or tumor(s) with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or with perforation of visceral peritoneum				
Stage					
Stage IA	T1a	N0	M0		
Stage IB	T1b	N0	M0		
Stage II	T2	N0	M0		
Stage IIIA	T3	N0	M0		
Stage IIIB	T4	N0	M0		
Stage IVA	Any T	N1	M0		
Stage IVB	Any T	Any N	M1		

Zdroj: *Critical evaluation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th edition staging system for patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) analysis. Journal of Surgical Oncology [online]. 2018, 117(4), 644-650 [cit. 2022-03-30]. ISSN 00224790. Dostupné z: doi:10.1002/jso.24908*

Příloha 4 – Povolení sběru dat ve FN Plzeň



FAKULTNÍ NEMOCNICE PLZEŇ
Útvar náměstkyně pro ošetrovatelskou péči
Člástecká 10, 302 02 Plzeň - Borek
tel. 377 602 304, 377 602 307
fax 377 602 311, 377 602 314

Vážený pan!
Tereza Neužilová
Studentka oboru Radiologický asistent
Fakulta zdravotnických studií - Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví
Západočeská univerzita v Plzni

Povolení sběru informací ve FN Plzeň

Na základě Vaší žádosti Vám jménem Útvaru náměstkyně pro ošetrovatelskou péči FN Plzeň **udílují souhlas** se sběrem informací o léčebných / zobrazovacích / radionepapeutických metodách, používaných u pacientů Onkologické a radionepapeutické kliniky (ORAK) FN Plzeň. Souhlas je vydáván v souvislosti s vypracováním Vaší bakalářské práce s názvem „Současné možnosti léčby hepatocelulárního karcinomu.“

Podmínky, za kterých Vám bude umožněna realizace Vašeho šetření ve FN Plzeň:

- Vedoucí radiologický asistent ORAK souhlasí s Vaším postupem.
- Osobně povedete svoje šetření.
- Vaše šetření nenaruší chod pracoviště ve smyslu provozního zajištění dle platných směrnic FN Plzeň, ochrany dat pacientů a dodržování Hygienického plánu FN Plzeň. Vaše šetření bude provedeno za dodržení všech legislativních norem zejména s ohledem na právní úpravu č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, v platném znění.
 - Údaje ze zdravotnické dokumentace pacientů, pokud budou uvedeny ve Vaší bakalářské práci, musí být zcela anonymizovány.
- Sběr informací budete provádět v době Vašich, školou schválených, praktik, pod přísným vedením oprávněného zdravotnického pracovníka FN Plzeň, kterým je MUDr. Ondřej Šoravý, lékař ORAK FN Plzeň.

Po zpracování Vámi zjištěných údajů poskytnete Zdravotnickému oddělení / klinice či Organizačnímu celku FN Plzeň závěry Vašeho šetření, pokud o ně projeví oprávněný pracovník ZOK / OC zájem a budete se aktivně podílet na případné prezentaci výsledků Vašeho šetření na vzdělávacích akcích pořádaných FN Plzeň.

Toto povolení nezakládá povinnost zdravotnických pracovníků FN Plzeň s Vámi spolupracovat, pokud by spolupráce s Vámi narušovala plnění pracovních povinností zaměstnanců, jejich soukromí či pokud by spolupráce s Vámi zaměstnanci pociťovali jako újmu. Účast zdravotnických pracovníků na Vašem šetření je dobrovolná.

Přejí Vám hodně úspěchů při studiu.

Mgr. Bc. Jevtlíková Cihelková
náměstkyně pro vzdělávací a výuku ANU/OP
zdravotnické náměstkyně pro oš. péči

Útvar náměstkyně pro oš. péči FN Plzeň
tel. 377 602 304, 377 602 307
e-mail: zdrahnova@fnplzeň.cz

21. 10. 2021