

# Sistemsko zdravljenje malignih tumorjev jeter

## Systemic treatment of malignant liver tumors

Gašper Boltežar\*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2022; suplement 1: 77–78

Hepatocelularni karcinom in intrahepatalni holangiokarcinom predstavljata veliko večino primarnih malignih tumorjev jeter.

Hepatocelularni karcinom (HCC) je najpogostejši primarni rak jeter, ki v večini primerov vznikne v že okvarjenih jetrih. Primarni jetrni raki so šesta najpogostejša vrsta raka v svetu ter četrti najpogostejši vzrok smrti zaradi raka (1). V Sloveniji je bilo leta 2017 diagnosticiranih 262 primerov primarnega raka jeter, večina HCC (2). Najpogostejši dejavniki za razvoj HCC so kronična virusna okužba s hepatitisom B in kronična virusna okužba s hepatitisom C, prekomerno uživanje alkohola, v zadnjem času vse pogosteje tudi nealkoholna zamaščenost jeter (NAFLD) (3).

Zdravljenje HCC je kurativno in paliativno. Kurativni načini zdravljenja so kirurška odstranitev, presađitev jeter in lokoablativne tehnike (4,5). Paliativni načini zdravljenja so lokalno zdravljenje z embolizacijo, pri razširjeni bolezni pa sistemske zdravljenje. Pri izbiri najbolj ustreznega načina zdravljenja upoštevamo priporočila Barcelonske klinike za rake jeter (BCLC) (6). Prva odločitev o zdravljenju HCC je vedno predmet razprave multidisciplinarnega konzilija.

Vrsto let je bil edini način zdravljenja razširjene bolezni sorafenib – multikinazni inhibitor (TKI) (7). V zadnjih letih lahko v prvem redu uporabljamo tudi TKI lenvatinib, v drugem redu zdravljenja pa TKI regorafenib ali kabozantinib in monoklonsko protitelo proti receptorju za žilni endotelni rastni dejavnik 2 (VEGFR-2) ramucirumab (8–11).

V zadnjih letih se je kot standard zdravljenja uveljavila kombinacija imunoterapije z monoklonskimi protitelesi, ki je pomembno pripomogla k uspešnosti zdravljenja bolnikov z razširjenim HCC. Atezolizumab je monoklonsko protitelo proti ligandu za programirano celično smrt (PD-L1), bevacizumab pa monoklonsko protitelo, ki se veže na žilni endotelni rastni dejavnik (VEGF). V klinični raziskavi 3. faze se je kombinacija atezolizumaba in bevacizumaba izkazala za značilno bolj učinkovito v primerjavi s sorafenibom (12). Nedavno objavljena študija je pokazala tudi dobrobit kombinacije imunoterapevtikov durvalumaba in tremelimumaba v primerjavi s sorafenibom v prvem redu zdravljenja (13). Omenjena terapija je v Sloveniji dostopna v programu sočutne uporabe.

Holangiokarcinom je adenokarcinom, ki vznikne iz epitelnih celic žolčnih vodov. Holangiokarcinome delimo na intrahepatalne, perihilarne in ekstrahepa-

\*Gašper Boltežar, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: gasper.boltezar@kclj.si

talne. Intrahepatalna oblika predstavlja približno 10 %, perihilarna 50 % in ekstrahepatalna 40 % vseh holangiokarcinomov (14). Najpomembnejša dejavnika tveganja sta primarni sklerozirajoči holangitis in prisotnost biliarnih cist (15), med pomembnejšimi so tudi hepatolitiza, jetrna ciroza in kronični virusni hepatitis (16).

Edini način ozdravitve je kirurški poseg. Radikalno kirurško zdravljenje je mogoče pri manj kot tretjini bolnikov in je povezano s 36-mesečnim srednjim preživetjem (17). Po kirurškem posegu v večini priporočamo dopolnilno sistemsko zdravljenje z radioterapijo ali brez nje (18,19). Pri bolnikih z napredovalo boleznijo v primeru dobrega splošnega stanja in ustrezne telesne zmogljivosti ter odsotnosti pomembnih pridruženih bolezni se priporoča sistemsko zdravljenje. Evropsko združenje za medicinsko onkologijo priporoča genetsko testiranje tumorskih celic za odkrivanje specifičnih mutacij, kar omogoča tarčno zdravljenje (20). Če specifičnih mutacij ne dokažemo, najprej priporočamo zdravljenje s citostatiki; v naši klinični praksi se praviloma odločamo za kombinacijo gemcitabina in cisplatina (18,21). Nedavno objavljena študija nakazuje dobrobit kombiniranega zdravljenja s klasičnima citostatikoma (gemcitabin in cisplatin) v kombinaciji z imunoterapevtikom durvalumabom (22). Omenjena terapija je v Sloveniji dostopna v programu sočutne uporabe.

## Literatura

1. WHO. International agency for research on cancer. Globocan 2020. Dosegljivo 8.5.2021 na URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>.
2. Zadnik V, Gašljevič G, Hočevar M, Ivanuš U, Jarm K, Pompe-Kirn V, et al. Rak v Sloveniji 2017. Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana;2020.
3. Schwartz JM, Carithers RL, Sirlin CB. Epidemiology and risk factors for hepatocellular carcinoma. Dosegljivo 8.5.2021 na URL: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-hepatocellular-carcinoma?search=hepatocellular%20carcinoma&source=search\\_result&selectedTitle=5~150&usage\\_type=default&display\\_rank=5#H2](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-hepatocellular-carcinoma?search=hepatocellular%20carcinoma&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5#H2).
4. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2018; 29:Supl N:238–55
5. Lau WY, Leung TW, Lai BS. Preoperative systemic chemotherapy and sequential resection for unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2001;233:236–41
6. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301–14
7. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–90
8. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163–73
9. Bruix J, Qin S, Merle P, Granita A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2016. Dosegljivo 9.6.2021 na URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9)
10. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54–63.
11. Zhou AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019. Dosegljivo 9.6.2021 na URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30937-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30937-9).
12. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TK. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894–905.
13. Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, Lau G, Kelley RK, Furuse J et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. *J Clin Oncol*,2022, suppl 4.379–379
14. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* 2007;245:755.
15. Rimola J, Forner A, Reig M, Vilana R, de Lope CR, Ayuso C, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009;50:791–8.
16. Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020; 72:95.
17. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D. Biliary cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2016;27:28–37
18. Schoff RT, Kennedy EB, Bachini M, Bekaii-Saab T, Crane C, Edeline J, et al. Adjuvant therapy for resected biliary tract cancer: ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019;37:1015.
19. Endo I, Gonen M, Yopp AC, Dalal KM, Zhou Q, Klimstra D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg* 2008;248:84–96.
20. Mosele F, Remon J, Mateo J, Wetphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO precision medicine working group. *Ann Oncol* 2020;31:1491–505.
21. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1273.
22. Oh DY, He AR, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1. *NEJM Evid* 2022; 1 (8)