

PŘEŽÍVÁNÍ PACIENTŮ S HEPATOCELULÁRNÍM KARCINOMEM LÉČENÝCH TRANSARTERIÁLNÍ CHEMOEMBOLIZACÍ S DRUG-ELUTING BEADS

THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA TREATED BY TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION WITH DRUG-ELUTING BEADS

původní práce

Monika Staňková¹
Tomáš Andrašina¹
Jaroslav Sedmík¹
Vlastimil Válek¹
Lenka Ostřížková²
Štěpán Tuček³

¹Radiologická klinika FN, Brno

²Interní hematologická klinika FN, Brno

³Klinika komplexní onkologické péče MOÚ, Brno

Přijato: 10. 4. 2015.

Korespondenční adresa:

MUDr. Monika Staňková
Radiologická klinika FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: monika.stankova@fnbrno.cz

Práce vznikla v rámci projektu MUNI/A/1001/2013 Grantové agentury MU.

Konflikt zájmů: žádný.

SOUHRN

Staňková M, Andrašina T, Sedmík J, Válek V, Ostřížková L, Tuček Š. Přežívání pacientů s hepatocelulárním karcinodem léčených transarteriální chemoembolizací s drug-eluting beads

Cíl: Zhodnotit přežívání pacientů s hepatocelulárním karcinodem (HCC) léčených transarteriální chemoembolizací (TACE) s drug-eluting beads, zhodnotit korelaci délky přežití s faktory souvisejícími s primárním tumorem jater a s faktory souvisejícími s intervencí, léčbou a léčebnou odpovědí. Dalším cílem je zhodnotit reprodukovatelnost měření při hodnocení léčebné odpovědi dle kritérií RECIST, mRECIST a volumetrie.

Metodika: Do retrospektivní studie bylo zahrnuto 49 pacientů s diagnózou HCC léčených ve Fakultní nemocnici Brno. Rozsah ložiska byl hodnocen na vstupním i výstupním CT/MR dvěma nezávislými operatéry. Přežívání pacientů bylo hodnoceno od data 1. podstoupené TACE, a to ve vztahu ke známým faktorům ovlivňujícím léčbu HCC.

Celkové přežívání bylo hodnoceno metodikou podle Kaplan-Meiera, rozdíl v přežití log-rank testem. Míra reprodukovatelnosti měření byla stanovena pomocí Pearsonova a Spearmanova korelačního koeficientu.

Výsledky: Délka přežívání nejlépe korelovala se stanovením viabilní části tumoru volumetricky a poměrem viabilní/aviabilní části tumoru. Medián přežívání od 1. chemoembolizace je 17,1 měsíce. Hodnocení odpovědi na léčbu pomocí kritérií RECIST, mRECIST a volumetrie ve všech případech prokázalo statisticky významnou repro-

SUMMARY

Staňková M, Andrašina T, Sedmík J, Válek V, Ostřížková L, Tuček Š. The survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization with drug-eluting beads

Aim: To evaluate the survival of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) treated by transarterial chemoembolization (TACE) with drug-eluting beads, to evaluate the correlation of the length of survival with the factors related to primary liver tumour and factors related to interventions, treatment and response to treatment. Another aim is to evaluate the interobserver variability of measurement in the evaluation response to treatment using RECIST and mRECIST criteria and volumetry.

Methods: The total of 49 patients treated in the University Hospital Brno with the diagnosis of HCC were included in this retrospective study. The tumour range was evaluated on the CT/MR input and output by two independent doctors. The survival of the patients was evaluated since the date of the first TACE, in relation to well-known factors effecting the treatment of HCC. The survival was evaluated by the Kaplan-Meier method and the differences in survival by the log-rank test. The interobserver variability was determined by using Pearson and Spearman correlation coefficient.

Results: The strongest correlation has been proven between the length of survival and determination of the viable part of tumour using volumetry and the ratio viable/aviable parts of the tumour. The median of survival since the first performed TACE is

dukovatelnost, nejlépe pak vyšla volumetrická analýza.

Závěr: TACE s drug-eluting beads je moderní metoda terapie HCC. Při hodnocení léčebné odpovědi je výhodné využít volumetrické analýzy.

Klíčová slova: drug-eluting beads, hepatocelulární karcinom, RECIST, transarteriální chemoembolizace, volumetrická analýza.

17.1 months. The evaluation of the response to treatment using RECIST and mRECIST criteria and volumetry has been proven with statistically significant small interobserver variability; however, the best result was achieved by using volumetric analysis.

Conclusion: TACE with drug-eluting beads is a modern method of treatment of HCC. When evaluating the response to treatment, it is convenient to use volumetric analysis.

Key words: drug-eluting beads, hepatocellular carcinoma, RECIST, transarterial chemoembolization, volumetric analysis.

ÚVOD

Hepatocelulární karcinom je celosvětově 5. nejčastější malignitou a 3. nejčastější příčinou úmrtí v rámci onkologických onemocnění. Incidence stále narůstá, v České republice je každoročně diagnostikováno kolem 500 nových onemocnění, většinou v terénu jaterní cirhózy (1). Pro vytvoření optimálního terapeutického plánu je nezbytné stanovit klinické stadium a zhodnotit jaterní funkce a celkový stav pacienta. V časném stadiu, které je charakterizováno velikostí do 3 cm, je metodou volby chirurgická resekce, transplantace jater, nebo radiofrekvenční ablace (RFA) či alkoholizace. Pro středně pokročilé stadium karcinomu, které je podle Barcelonských kritérií klasifikováno jako víceložiskové postižení jater při zachování dobrých jaterních funkcí a celkovém dobrém stavu pacienta, je vhodné indikovat embolizaci či chemoembolizaci. V případě velmi pokročilého stadia pak volíme paliativní léčbu (2).

Transarteriální chemoembolizace (TACE) patří společně s radioembolizací k lokoregionálním metodám terapie hepatocelulárního karcinomu v praxi (3). Vychází z poznatku, že nádorové buňky jsou zásobeny především z a. hepatica a jejích větví, což umožňuje provedení selektivní blokady s cílem navodit nekrózu. TACE kombinuje embolizaci příslušné větve a. hepatica s podáním chemoterapeutické látky (4). Z tohoto postupu mohou profitovat zejména pacienti s neresekabilním tumorem, využívá se též k downstagingu karcinomu před očekávanou transplantací. V posledních letech došlo k vývoji malých, léky (nejčastěji doxorubicin) uvolňujících částic, tzv. drug-eluting beads (DEB), které uvolňují chemoterapeutikum aktivně, kontrolovaně a prodlouženě (5). V rámci prospektivní randomizované studie nebyl prokázán signifikantní rozdíl v přežití pacientů, rovněž v hodnocení lokální odpovědi při použití konvenční TACE (tj. TACE s doxorubicinem a lipiodolem) a TACE s využitím DEB. Nicméně pacienti, kteří podstoupili TACE s DEB, v menší míře trpěli systémovými účinky chemoterapie, postterapeutickými bolestmi břicha (6). Dle studie Precision V nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi celkovým přežíváním těchto skupin pacientů, avšak impact DEB byl prokázán u skupiny s pokročilejší formou onemocnění (7).

Cílem této práce je zhodnotit přežívání pacientů s HCC ve stadiu onemocnění BCLC B indikovaných k chemoembolizaci s DEB, dále zhodnotit odpovědi na léčbu za pomoci kritérií RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) a modified RECIST (mRECIST), a zejména volumetrické analýzy. Tato metoda umožňuje zhodnotit rozsah efektu terapie ve třech rovinách, což je považováno za hlavní limitaci RECIST kritérií. Konsenzuálním názorem skupiny The European Association for the Study of the Liver (EASL) je, že měření nejdelšího rozměru pouze v lineární soustavě (RECIST) není pro optimální hodnocení cílené léčby technikou chemoembolizace dostatečné. V úvahu totiž není brána postterapeutická nekróza ani retence lipiodolu, přičemž tyto jsou výsledkem chemoembolizace a mají pravděpodobně vliv na prognózu pacienta. U kritérií mRECIST unidimenzionálním měřením hodnotíme největší viabilní porci léze, nicméně ta má často nepravidelný tvar a prosté lineární měření vede k nevyhnutelné chybě (8). Pro precizní měření viabilní složky se nabízí jako optimální metoda měření viabilní porce tumoru volumetricky. Byl vyvinut poloautomatický software, který pracuje na principu algoritmů založených na segmentaci dle odstínů šedi a rozlišování pixelů (9, 10). Tak je možné odlišit viabilní část tumoru, nekrózu i retinované částice lipiodolu, a získat tak představu o reálném trojrozměrném zobrazení tkáně a jejího objemu (11). Bylo rovněž prokázáno, že volumetrie je metodou s větší reprodukovatelností (v angl. literatuře interobserver difference) v porovnání s RECIST (12). Dalším cílem práce je tedy porovnat reprodukovatelnost jednotlivých klasifikací a určit, která z nich nejlépe koreluje s přežíváním pacientů.

METODIKA

Od 30. října 2006 do 1. listopadu 2014 bylo na našem pracovišti RDK FN Brno provedeno celkem 528 chemoembolizací 183 pacientům, z toho 68 (37 %) s diagnózou hepatocelulárního karcinomu, 62 (33 %) s kolorektálním karcinomem, 27 (15 %) s NET (neuroendokrinním tumorem), 19 (10 %) s cholangiocelulárním karcinomem, zbylých sedm pacientů (5 %) s jinou diagnózou či s ložiskovým procesem nejasného origa.

Tab. 1. Parametry hodnocení odpovědi nádoru na léčbu pomocí kritérií RECIST, mRECIST a volumetrie

Table 1. Parameters for the evaluation of response of the tumour to the treatment using the criteria RECIST, mRECIST and the volumetric analysis

	CR (kompletní remise)	PR (parciální remise)	SD (stagnace)	PD (progrese)
RECIST 1.1	vymizení cílových lézí	regrese o $\geq 30\%$ v nejdelším rozměru léze	PR > SD > PD	progrese o $\geq 20\%$ v nejdelším rozměru léze
mRECIST	vymizení sycení léze v arteriální fázi	regrese sycení v nejdelším rozměru o 30%	PR > SD > PD	progrese sycení v nejdelším rozměru o 20%
volumetrické hodnocení	CR	PR	SD	PD
objem ložiska	vymizení ložiska	-65 % původní hodnoty	PR > SD > PD	+73 % původní hodnoty

Do studie bylo zahrnuto 68 pacientů s diagnózou hepatocelulárního karcinomu, kteří podstoupili terapii chemoembolizací s využitím DEB v období od února 2007 do listopadu 2014. Analýza dat byla provedena retrospektivně. Po vyloučení nehodnotitelných případů, kdy se pacient například nedostavil na kontrolní vyšetření, a nebylo tak možné efekt TACE hodnotit, jsme získali soubor čítající 49 pacientů, u nichž jsme sledovali 51 ložisek. Volumetrii bylo možné provést pouze u 37 pacientů kvůli nedostatečně kvalitnímu vstupnímu, příp. výstupnímu CT vyšetření. Těmto nemocným bylo provedeno dohromady 175 chemoembolizací s DEB, medián podstoupených TACE byl 3 (v rozsahu 1–9).

Léčebný postup u každého pacienta byl schválen onkologickou indikační komisí FN Brno. Všem pacientům byl nejprve s jejich souhlasem v lokální anestezii via a. femoralis communis proveden přehledný nástřik abdominální aorty a poté selektivní angiografie truncus coeliacus. Následovala selektivní katetrizace mikroinstrumentářiím s přehledným zobrazením cévního řečiště jater, identifikace patologické vaskularizace a superselektivní nasondování příslušné větve zásobující tumor, následná chemoembolizace. Dle rozsahu postižení bylo kontrolní CT či MR vyšetření s aplikací kontrastní látky (CECT, CEMR) provedeno po jedné až třech chemoembolizacích. Na základě vyšetření bylo provedeno zhodnocení efektu terapie, v případě dobré odpovědi na léčbu bylo přistoupeno k dalším sériím chemoembolizace.

Všechny léze určené k chemoembolizaci byly hodnoceny dvěma nezávislými operátory (2 a 7 let praxe s volumetrickou analýzou) pomocí kritérií RECIST (1.1) a mRECIST (1.1), dále pak také pomocí volumetrické analýzy hodnotící změny trojrozměrně. K tomu bylo využito počítačového programu IntelliSpace, který umožňuje vizualizovat CT obraz ve třech rovinách zároveň a také provést 3D rekonstrukci označené tkáně.

Léze byly hodnoceny před prvním výkonem chemoembolizace (vstupní vyšetření) a následně byla hodnocena odpověď na léčbu při každém CECT či CEMR v průběhu léčby pacienta. Odpověď na léčbu (complete response, partial response, stable disease, progressive disease) byla stanovena dle definice RECIST kritérií (13), mRECIST kritérii (14). Pro hranice



▲ Obr. 1

Obr. 1. Angiografie po aplikaci DEB

Fig. 1. Angiography after an application of DEB

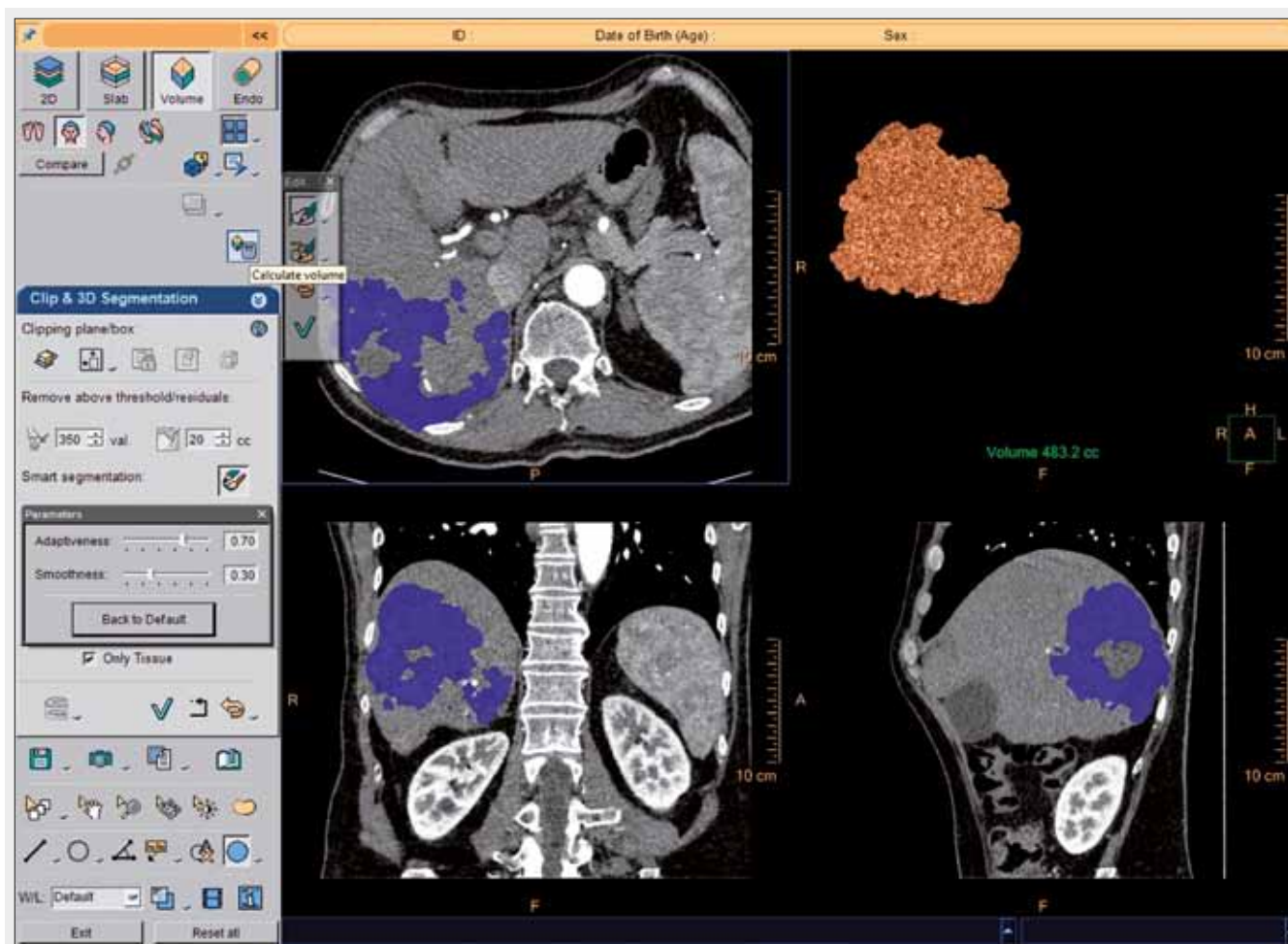


▲ Obr. 2

Obr. 2. Hodnocení odpovědi na léčbu HCC po čtyřech podstoupených TACE pomocí kritérií RECIST a mRECIST

Fig. 2. Evaluation of the response to treatment of HCC after underwent 4 TACE using RECIST and mRECIST criteria

partial response při volumetrickém hodnocení byla zvolena hranice 65% objemu léze ve vstupním vyšetření (interpolace RECIST kritérií na hodnocení objemu léze tvaru pravidelné koule, při zmenšení průměru ložiska o 30% se objem léze zmenší o cca 65%, 0,7³), pro progressive disease byla zvolena hranice zvětšení objemu o 73% vůči vstupnímu vyšetření rovněž interpolací RECIST kritérií (tab. 1, obr. 1, 2, 3). Při volumetrické analýze byl hodnocen i faktor nejlepší odpovědi na léčbu dán poměrem viabilní části k celkovému objemu tu-



▲ Obr. 3

Obr. 3. **Volumetrická analýza odpovědi na léčbu HCC po čtyřech podstoupených TACE**
 Fig. 3. **Volumetric analysis of the response to treatment of HCC after underwent 4 TACE**

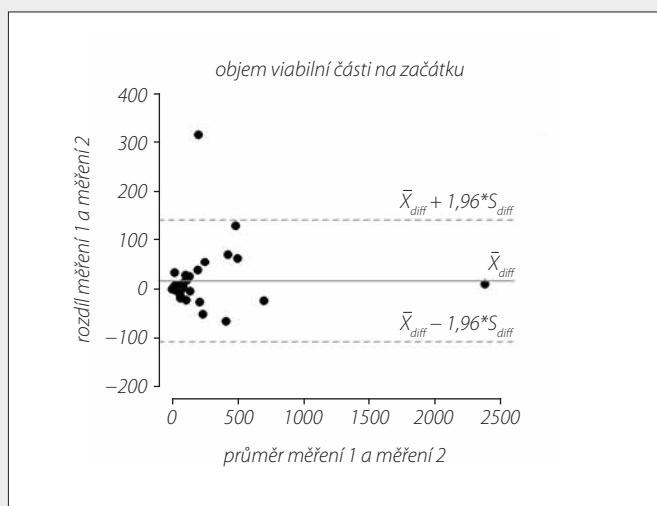
moru. Tento parametr vzhledem ke komplexnosti měření by měl nejlépe charakterizovat, jaký objem ložiska je efektivně ošetřen metodou chemoembolizace.

Variabilita mezi měřeními dvou operátorů byla hodnocena pomocí průměru rozdílů mezi měřeními s příslušnými 95% limitami shody, kdy jednotlivé difference mezi měřeními by neměly překračovat tyto hranice. Graficky byly průměry a rozdíly mezi měřeními (společně s průměrem rozdílů měření a 95% limitami shody) zobrazeny pomocí standardního nástroje pro tuto oblast – Bland & Altmanových grafů (15). K hodnocení reprodukovatelnosti měření byly doplněny korelační koeficienty (Pearsonův a Spearmanův) mezi jednotlivými měřeními. Do hodnocení jsou zahrnuta pouze data pacientů, u kterých byly známy hodnoty měření obou operátorů (obr. 4).

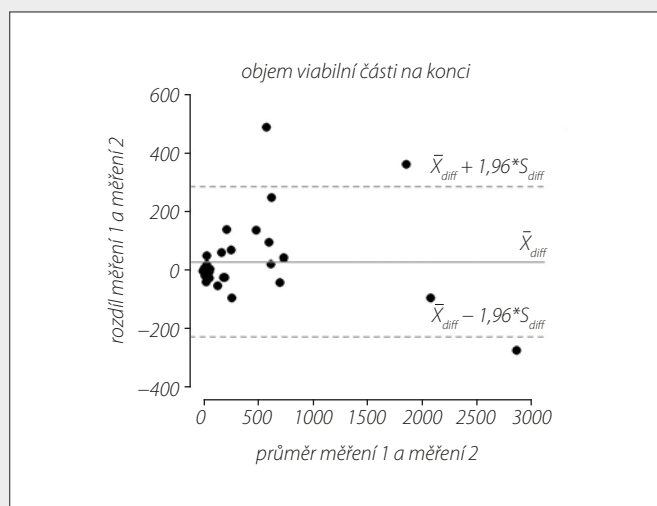
Základní charakteristiky spojené s přežitím pacientů s hepatocelulárním karcinomem po chemoembolizaci byly sumrizovány pomocí absolutních a relativních četností (kategoriatní proměnné), v případě spojitých charakteristik pomocí základní popisné statistiky (průměr, směrodatná odchylka – SD, medián, minimum a maximum) (tab. 2a, 2b).

V rámci analýzy přežití jsme kromě odpovědi na léčbu provedli korelaci přežití a nejčastějších známých faktorů ovlivňujících přežívání pacientů s hepatocelulárním karcinomem (typ jaterní cirhózy, Childova-Pughova klasifikace, podání systémové terapie, počet chemoembolizací). Přežívání bylo hodnoceno v měsících od první podstoupené chemoembolizace do doby uzavření studie, tj. 1. listopadu 2014.

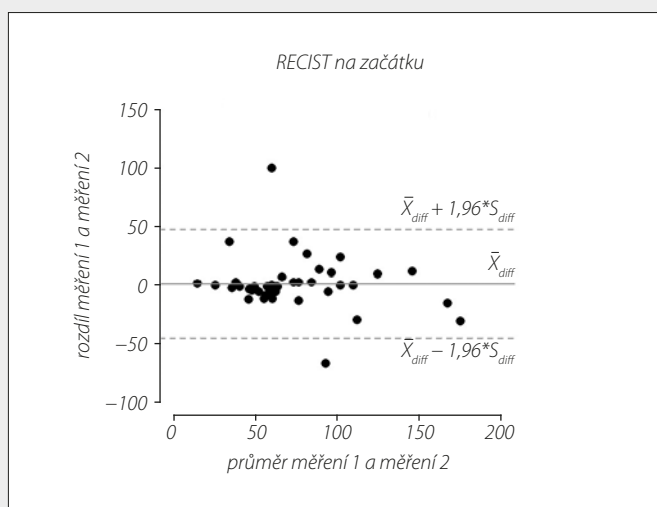
Celkové přežití pacientů s hepatocelulárním karcinomem po chemoembolizaci bylo hodnoceno metodikou podle Kaplan-Meiera, rozdíly v přežití byly hodnoceny log-rank testem. Vztah mezi celkovým přežitím a jednotlivými parametry (spojitými i kategoriálními) byl modelován pomocí jednorozměrných Coxových regresních modelů a popsán pomocí poměru rizik (HR) s 95% intervalem spolehlivosti (IS) pro HR a p-hodnotou odpovídající významnosti příslušného regresního koeficientu. Spojité parametry byly hodnoceny nejprve jako spojité, poté jako kategoriální s rozdělením dle mediánu dané charakteristiky. V základní sumarizaci a v modelování přežití jsou použita měření pouze dle zkušenějšího operátora (operátor 2). Statisticky významné jsou v textu považovány výsledky na hladině významnosti 5%.



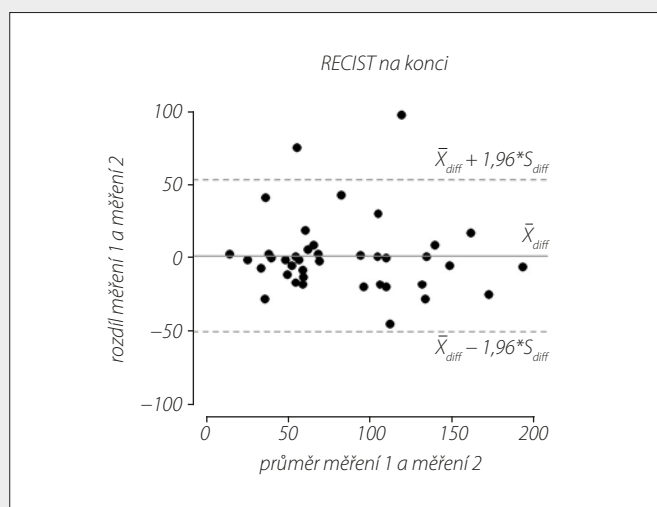
▲ Obr. 4A



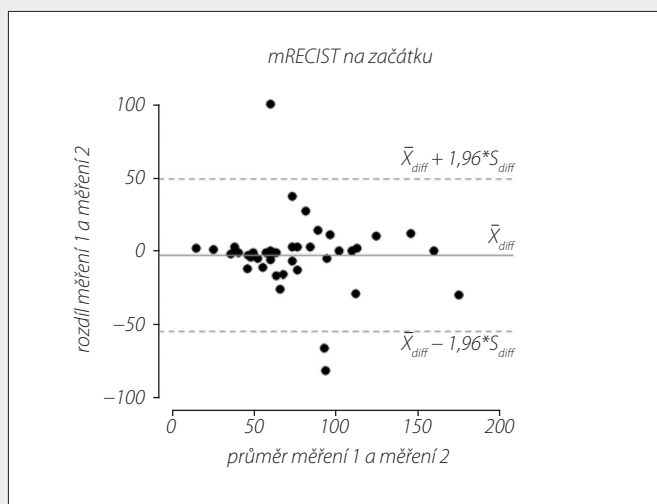
▲ Obr. 4B



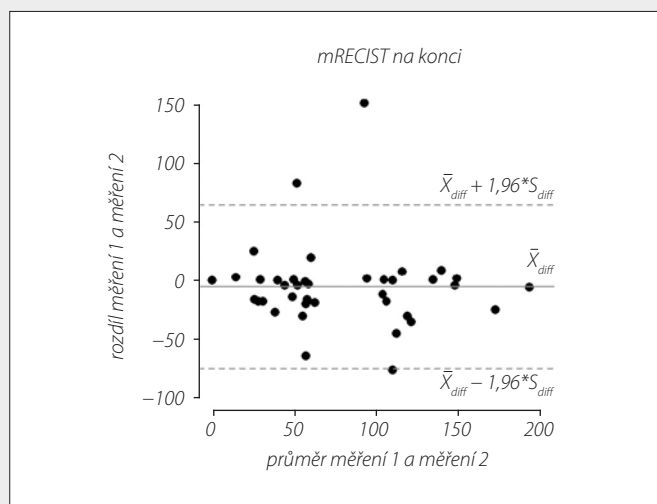
▲ Obr. 4C



▲ Obr. 4D



▲ Obr. 4E



▲ Obr. 4F

Obr. 4A–F. **Bland & Altmanovy grafy – grafy průměrů a rozdílů měření 1 a měření 2**
 Fig. 4A–F. **Bland & Altman diagrams – diagrams of means and differences of measurement 1 and 2**

Tab. 2a. Základní sumarizace kategoriálních charakteristik pacientů s hepatocelulárním karcinomem (n = 49)

Table 2a. Basic summary of the categorical characteristics of the patients with hepatocellular carcinoma (n = 49)

Charakteristika	Kategorie	n	%
Childova-Pughova klasifikace	A	33	67,3
	B	9	18,4
	C	6	12,2
	neurčeno	1	2,0
typ cirhózy	toxooalimntární hepatitida	20	40,8
	hepatitida C	6	12,2
	bez cirhózy	9	18,4
	jiné*	14	28,6
počet podstoupených chemoembolizací	1	8	16,3
	2	13	26,5
	3	10	20,4
	4 a více	18	36,7
	RECIST	CR + PR	6
	SD	28	57,1
	PD	15	30,6
mRECIST	CR + PR	23	46,9
	SD	16	32,7
	PD	10	20,4
volumetrie	CR + PR	5	10,2
	SD	21	42,9
	PD	11	22,4
	neurčeno	12	24,5
biologická léčba	ne	25	51,0
	ano	19	38,8
	neurčeno	5	10,2

*hepatitida A, hepatitida B, prim. biliární cirhóza, neznámá etiologie, případně kombinace typu cirhózy

*hepatitis A, hepatitis B, primary biliary cirrhosis, unknown etiology, combination of the types of cirrhosis

VÝSLEDKY

V hodnocení interobserver variability jsme při RECIST, mRECIST a volumetrické analýze našli odlehklá pozorování, tj. hodnoty, ve kterých se měření lišila natolik, že rozdíl mezi nimi přesahuje 95% limity shody (tab. 3). Počet takových pozorování se u jednotlivých parametrů pohybuje od 1–3

Tab. 2b. Základní sumarizace spojité charakteristik pacientů s hepatocelulárním karcinomem (n = 49)

Table 2b. Basic summary of the coherent characteristics of the patients with hepatocellular carcinoma (n = 49)

Charakteristika	n	Průměr	SD	Medián	Min.–max.
počet podstoupených chemoembolizací	49	3,6	2,3	3,0	1,0–9,0
celkový objem na začátku	37	303,3	576,9	84,0	1,4–2695,0
celkový objem na konci	37	526,6	739,9	200,0	4,5–3002,0
objem viabilní části na začátku	37	298,7	574,5	83,0	1,4–2695,0
objem viabilní části na konci	37	418,0	683,7	140,0	0,0–3002,0
nejmenší viabilní část – nejlepší odpověď	37	208,5	525,5	50,0	0,0–3002,0
poměr viabilní/aviabilní část – nejlepší odpověď	37	0,53	0,30	0,55	0,00–1,00
RECIST na začátku	40	73,6	39,4	63,5	10,0–190,0
RECIST na konci	40	83,1	46,8	66,5	13,0–196,0
mRECIST na začátku	40	78,0	38,7	72,0	10,0–190,0
mRECIST na konci	40	79,2	52,1	66,5	0,0–196,0

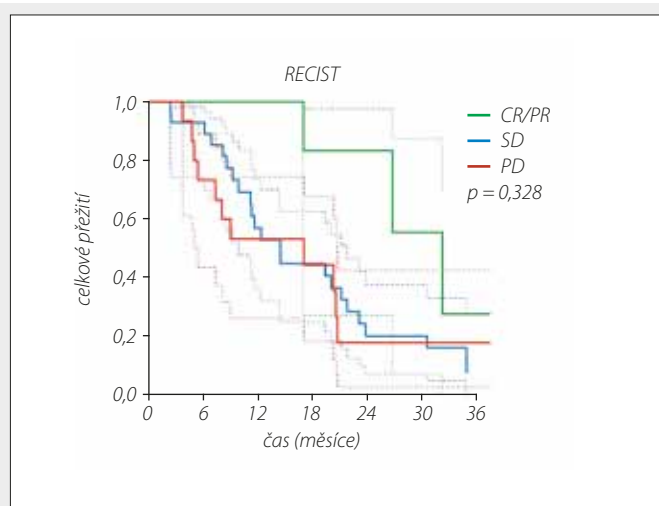
(tj. od 2,9–8,8 %). Z hodnocení dle 95% limitů shody tedy nevyplývá rozdíl v přesnosti měření dvou operátorů mezi jednotlivými typy hodnocení odpovědi na léčbu (RECIST, mRECIST a objem viabilní části tumoru). U všech parametrů jsou měření operátorů silně korelována, nejvíce v případě objemu viabilní části tumoru (na začátku i na konci). Obrázek 4 zobrazuje Bland & Altmanovy grafy, tj. grafy průměrů a rozdílů mezi dvěma měřeními.

Tabulky 4a, 4b a 4c sumarizují celkové přežití všech pacientů dle jednotlivých faktorů pomocí mediánu přežití, a dále pomocí poměru rizik s 95% intervalem spolehlivosti. Na obrázcích 5a a 5b jsou zobrazeny Kaplanovy-Meierovy křivky přežití s 95% intervaly spolehlivosti dle hodnocení RECIST, mRECIST a volumetrie. Statistická významnost se prokázala pouze u počtu podstoupených chemoembolizací (pacienti se čtyřmi a více chemoembolizacemi mají 0,3krát nižší riziko úmrtí než pacienti, kteří podstoupili pouze jednu chemoembolizaci) (tab. 4a) a u nejlepší odpovědi v podobě nejnižší viabilní části tumoru, kdy se zvýšením objemu o 10 ml je spojeno vyšší riziko úmrtí o 20% (tab. 4b). Statisticky významný rozdíl byl prokázán

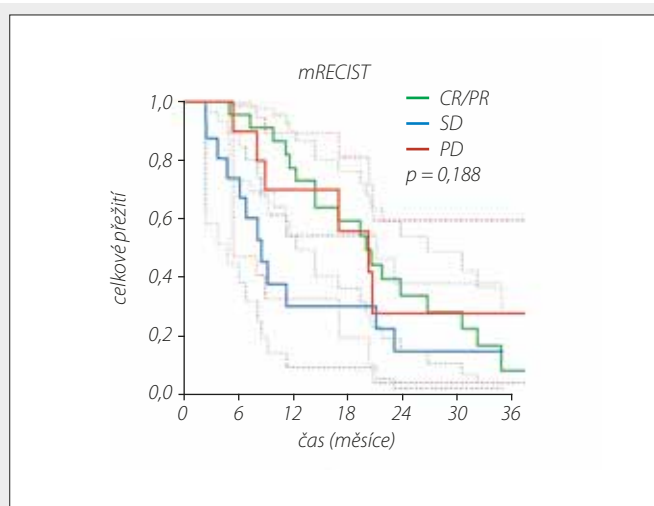
Tab. 3. Hodnocení variability dvou měření – rozdíly mezi měřením 1 a měřením 2, 95% limity shody a korelační koeficienty mezi měřeními

Table 3. Evaluation of the variability of two measurements – differences between measurement 1 and measurement 2, 95% limits of agreement and correlation coefficients between these two measurements

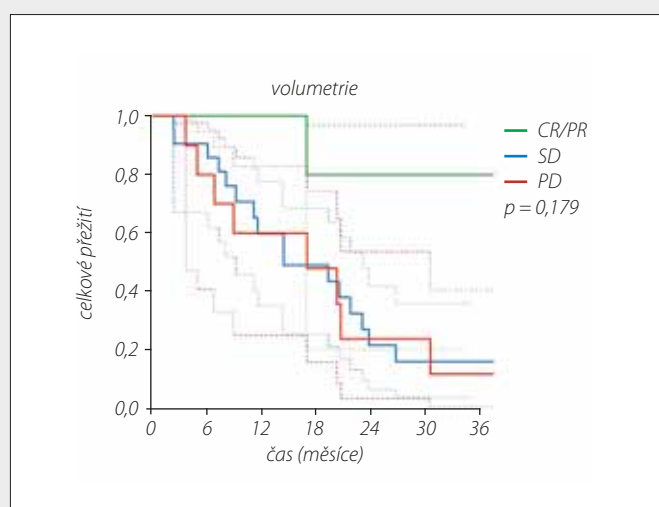
Charakteristika	Rozdíl mezi měřením 1 a měřením 2					Korelace mezi měřeními	
	N	průměr	SD	95% limity shody	pozorování mimo 95% limity shody	Pearsonův korelační koeficient	Spearmanův korelační koeficient
objem viabilní části na začátku	34	16,8	63,4	-107,4–140,9	1 (2,9%)	0,986	0,914
objem viabilní části na konci	34	29,0	130,0	-255,9–283,9	3 (8,8%)	0,980	0,931
RECIST							
na začátku	40	1,6	23,6	-44,6–47,8	2 (5,0%)	0,807	0,795
RECIST							
na konci	40	1,6	26,3	-50,0–53,2	2 (5,0%)	0,836	0,831
mRECIST							
na začátku	40	-2,8	26,3	-54,2–48,7	3 (7,5%)	0,752	0,735
mRECIST							
na konci	40	-5,0	35,4	-74,3–64,4	3 (7,5%)	0,760	0,751



▲ Obr. 5A



▲ Obr. 5B



▲ Obr. 5C

Obr. 5A,B. Celkové přežití pacientů s hepatocelulárním karcinomem po chemoembolizaci dle hodnocení RECIST, mRECIST – Kaplanovy-Meierovy křivky přežití (plná čára) s 95% intervalem spolehlivosti (přerušovaná čára), p-hodnota log-rank testu

Fig. 5A,B. Survival of the patients with hepatocellular carcinoma after chemoembolization using RECIST and mRECIST criteria – the Kaplan-Meier curves of survival (solid line) with 95% interval of reliability (dashed line), p-value of the log-rank test

Obr. 5C. Celkové přežití pacientů s hepatocelulárním karcinomem po chemoembolizaci dle hodnocení volumetrie – Kaplanovy-Meierovy křivky přežití (plná čára) s 95% intervalem spolehlivosti (přerušovaná čára), p-hodnota log-rank testu

Fig. 5C. Survival of the patients with hepatocellular carcinoma after chemoembolization using volumetric analysis – the Kaplan-Meier curves of survival (solid line) with 95% interval of reliability (dashed line), p-value of the log-rank test

i v případě kategorizace dle mediánu nejlepší odpovědi v podobě nejnižší viabilní části tumoru (pacienti s objemem nejnižší viabilní části nad 50ml mají 2,6krát vyšší riziko úmrtí) a poměru viabilní a aviabilní části tumoru (pacienti s poměrem viabilní/aviabilní části nad 0,55 mají riziko úmrtí vyšší 2,4krát) (tab. 4c). Tyto parametry jsou však hodnoceny či měřeny v průběhu či na konci sledování pacienta, a jsou zároveň apriorně úzce spojeny s délkou přežití pacienta (pacienti s delším přežitím mají větší šanci podstoupit více chemoembolizací apod.).

DISKUSE

TACE je moderní metodou intervenční radiologie, fungující na principu embolizace tepny zásobující tumor a distribuce chemoterapeutika do jejího povodí, což má za následek nekrózu perfundované oblasti. Opakované TACE tak mohou významně přispět k downstagingu tumoru, což lze jednak využít před plánovanou resekcí nebo transplantací (16), a především má downstaging tumoru přímo impakt na přežívání. Tato metoda se provádí na více tuzemských pracovištích, slibné výsledky publikovala FN Plzeň už v roce 2009 (17).

Dosažený medián přežívání pacientů indikovaných k transarteriální chemoembolizaci je v naší studii 17,1 měsíce, při srovnání s jinými autory (Kim et al. medián 18,8 měsíce (18), Colombo et al. 20 měsíců při dobře kompenzované cirhóze (19)) docházíme ke srovnatelnému výsledku, ačkoliv naše studie je omezená menším souborem pacientů a jejich nehomogenitou (rozdílný typ cirhózy, stupeň cirhózy, rozsah onemocnění). Při retrospektivně vedené studii je nutné se rovněž potýkat s ne vždy ideálními výchozími záznamy a informacemi o pacientech, nicméně tato data neměla vliv na hodnocení dle volumetrických či unidimenzionálních kritérií.

Vzhledem k povinnosti lékaře poskytnout pacientům nejlepší dostupnou léčbu byla pacientům s progresí onemocnění při aplikaci TACE a dobrým výkonnostním stavem nabídnutá biologická léčba. Někteří pacienti před indikací TACE naopak v historii léčby měli HCC léčen resekcí nebo RFA. To ve výzkumu není zohledněno, přestože užití chemoterapie, RFA nebo provedení operace mělo významný podíl na regresi tumoru a zlepšení stavu pacienta. Přežití pacientů je na druhé straně počítáno od 1. aplikace TACE.

V našem souboru biologickou léčbu užívalo 19 pacientů. Vliv sorafenibu při konkomitantním použití na celkové pře-

Tab. 4a. **Hodnocení celkového přežití pacientů po chemoembolizaci po jednotlivých faktorech – kategoriální charakteristiky**
 Table 4a. **Evaluation of the survival of the patients after TACE regarding respective factors – categorial characteristics**

Charakteristika	Kategorie	Celkové přežití pacientů po chemoembolizaci			
		medián přežití		HR (95% IS)	p-hodnota
		n	měsíce (95% IS) *		
všichni pacienti	–	49	17,1 (11,3; 21,1)	–	–
Childova-Pughova klasifikace	A	33	20,3 (9,2; 26,8)	–	–
	B	9	14,4 (2,4; 21,8)	1,79 (0,78; 4,13)	0,167
	C	6	12,1 (6,8; –)	1,83 (0,68; 4,89)	0,231
typ cirhózy	toxaloimentární hepatitida	20	20,3 (11,6; 30,5)	–	–
	hepatitida c	6	21,8 (19,4; –)	0,92 (0,30; 2,78)	0,876
	bez cirhózy	9	17,1 (2,5; –)	1,62 (0,65; 4,04)	0,300
	jiné	14	9,6 (5,4; 14,4)	1,60 (0,74; 3,48)	0,234
počet chemoembolizací	1	8	11,8 (2,4; 21,1)	–	–
	2	13	10,1 (4,9; 21,8)	0,57 (0,22; 1,49)	0,252
	3	10	14,4 (2,5; 32,2)	0,63 (0,23; 1,72)	0,370
	4 a více	18	23,8 (17,1; 46,7)	0,30 (0,12; 0,76)	0,011
RECIST	CR+PR	6	32,2 (17,0; –)	–	–
	SD	28	14,4 (9,8; 21,8)	2,16 (0,74; 6,33)	0,159
	PD	15	17,1 (5,0; 20,7)	2,19 (0,69; 6,92)	0,184
mRECIST	CR+PR	23	20,0 (12,3; 26,8)	–	–
	SD	16	8,5 (4,8; 21,1)	1,75 (0,84; 3,62)	0,135
	PD	10	20,3 (5,4; 51,7)	0,78 (0,31; 1,99)	0,602
volumetrie	CR+PR	5	51,7 (17,0; –)	–	–
	SD	21	14,4 (9,2; 23,1)	3,75 (0,84; 16,60)	0,082
	PD	11	17,1 (3,7; 30,5)	3,36 (0,71; 15,90)	0,126
biologická léčba	ne	25	17,0 (9,2; 23,1)	–	–
	ano	19	19,4 (8,5; 23,8)	0,95 (0,48; 1,86)	0,871

*V některých případech nelze vyhodnotit 95% IS spolehlivosti pro medián přežití (značeno –).

*In some cases, the 95% IS of reliability for median of survival cannot be evaluated (signed –).

Tab. 4b. **Hodnocení celkového přežití pacientů po chemoembolizaci po jednotlivých faktorech – spojitě charakteristiky**
 Table 4b. **Evaluation of the survival of the patients after chemoembolization by respective factors – coherent characteristics**

Charakteristika	Celkové přežití pacientů po chemoembolizaci		
	n	HR (95% IS)	p-hodnota
počet podstoupených chemoembolizací	49	0,82 (0,71; 0,95)	0,010
celkový objem na začátku*	37	1,01 (0,99; 1,01)	0,189
celkový objem na konci*	37	1,00 (1,00; 1,01)	0,066
objem viabilní části na začátku*	37	1,01 (0,99; 1,01)	0,198
objem viabilní části na konci*	37	1,00 (0,99; 1,01)	0,100
nejmenší viabilní část – nejlepší odpověď*	37	1,02 (1,01; 1,04)	0,005
poměr viabilní/aviabilní část – nejlepší odpověď**	37	1,12 (0,99; 1,27)	0,056
RECIST na začátku	40	1,00 (0,99; 1,01)	0,712
RECIST na konci	40	1,00 (0,99; 1,01)	0,764
mRECIST na začátku	40	1,00 (0,99; 1,02)	0,448
mRECIST na konci	40	1,00 (0,99; 1,01)	0,551

*HR vyjadřuje zvýšení rizika vztaženého ke zvýšení parametru o 10 ml.

**HR vyjadřuje zvýšení rizika vztaženého ke zvýšení parametru o 0,1 (tj. o 10 %).

*HR presents increase of risk related to 10 ml increase of parameter.

**HR presents increase of risk related to 0,1 (i.e. 10%) increase of parameter.

žití pacientů prokazuje čínská studie (20), kde byla prokázána přímá souvislost s přežíváním pacientů (medián přežívání 252 ± 32 dní u pacientů léčených TACE i sorafenibem vs. 123 ± 18 dní u pacientů léčených pouze TACE). I přesto v této studii přežití je neporovnatelně nižší než v našem souboru (8,4 a 4,1 měsíce vs. 17,1 měsíce v naší skupině). Na druhé straně studie GIDEON neprokázala benefit kombinace TACE a biologické léčby (21).

Dále není brán ohled na čas diagnózy a včasnost zahájení léčby. V úvahu nejsou brány ani ostatní diagnózy nebo věk pacientů, což jsou také faktory, které mohou zásadním způsobem

ovlivnit průběh terapie a prognózu pacienta. Vzhledem k velikosti souboru analýza těchto proměnných však není možná.

Je nutné si uvědomit, že kritéria RECIST byla původně určena pro hodnocení cytotoxické terapie a ne pro cílenou terapii, jako jsou opakované TACE nebo nejnovější metoda transarteriální radioembolizace (TARE) (22). Proto je jejich výpovědní hodnota omezená. Nicméně při posouzení přežití pacientů právě dobrá odpověď na léčbu dle RECIST (CR, PR) byla spojena s nejlepším přežitím pacientů (medián 30,2 měsíce), i když výsledky nebyly statisticky významné. U lézí, kte-

Tab. 4c. **Hodnocení celkového přežití pacientů po chemoembolizaci po jednotlivých faktorech – kategorizace spojitých charakteristik dle jejich mediánu**
 Table 4c. **Evaluation of the survival of the patients after chemoembolization by respective factors – categorization of coherent characteristics regarding median**

Charakteristika	Kategorie	Celkové přežití pacientů po chemoembolizaci			
		n	Medián přežití měsíce (95% IS)*	HR (95% IS)	p hodnota
celkový objem na začátku	≤ 84 ml	19	20,3 (11,2; 23,1)	–	–
	> 84 ml	18	20,7 (6,8; –)	1,01 (0,45; 2,27)	0,991
celkový objem na konci	≤ 200 ml	19	19,4 (11,6; 46,7)	–	–
	> 200 ml	18	20,3 (6,8; 26,8)	1,15 (0,53; 2,51)	0,718
objem viabilní části na začátku	≤ 83 ml	19	20,3 (11,2; 23,1)	–	–
	> 83 ml	18	20,7 (6,8; –)	1,01 (0,45; 2,27)	0,991
objem viabilní části na konci	≤ 140 ml	19	20,6 (14,4; 46,7)	–	–
	> 140 ml	18	9,2 (6,1; 23,8)	1,39 (0,64; 3,02)	0,404
nejmenší viabilní část – nejlepší odpověď	≤ 50 ml	19	23,1 (14,4; 46,7)	–	–
	> 50 ml	18	17,0 (6,1; 20,6)	2,63 (1,16; 5,97)	0,021
poměr viabilní/aviabilní část – nejlepší odpověď	≤ 0,55	20	23,8 (14,4; 51,7)	–	–
	> 0,55	17	14,4 (6,1; 20,6)	2,40 (1,08; 5,34)	0,032
RECIST na začátku	≤ 63,5	20	19,4 (11,2; 30,5)	–	–
	> 63,5	20	17,0 (6,8; 23,8)	1,27 (0,60; 2,71)	0,535
RECIST na konci	≤ 66,5	20	20,3 (12,3; 23,1)	–	–
	> 66,5	20	17,1 (6,8; 26,8)	1,32 (0,63; 2,76)	0,457
mRECIST na začátku	≤ 72,0	21	20,6 (11,6; 23,8)	–	–
	> 72,0	19	17,0 (8,1; 26,8)	1,26 (0,59; 2,70)	0,556
mRECIST na konci	≤ 66,5	20	17,0 (11,2; 46,7)	–	–
	> 66,5	20	20,3 (6,8; 26,8)	1,10 (0,53; 2,28)	0,806

*V některých případech nelze vyhodnotit 95% IS spolehlivosti pro medián přežití (značeno –).

*In some cases, 95% IS of reliability for median of survival can't be evaluated (marked –).

ré po chemoembolizaci vykazovaly absolutní zmenšení velikosti v průběhu léčby, je tato léčba extrémně efektivní. Při hodnocení dle mRECIST skupiny pacientů při rozličné odpovědi mají zcela překrývající se mediány přežití. Tím jsme došli ke zcela opačným pozorováním ve srovnání s Bargellinim, v jehož práci právě mRECIST dokázalo stratifikovat pacienty na ty s lepší prognózou (CR, PR) a ty s prognózou horší (SD, PD (23)). Navíc dnes již poměrně známou limitací kritérií mRECIST je jejich omezená využitelnost u hypovaskularizovaných tumorů. Redukce syčení zde není zásadním ukazatelem regrese viabilní části tumoru tak, jako tomu je u nádorů hypervaskularizovaných. Proto tato metoda hodnocení není pro posouzení efektu terapie tohoto typu tumorů nejvhodnější. U mnoha pacientů také došlo k výrazné regresi syčení tumoru centrálně, ale přetrvávala marginální hypervaskularizace, tudíž i přes úbytek značné viabilní části tumoru byli kategorizováni jako SD. Lze tedy říci, že kritéria RECIST a mRECIST nedokážou posoudit komplexitu ložiska, což je podloženo i jinými studiemi (24) – na rozdíl od volumetrické analýzy. Ten stejný závěr byl prokázán i zahraničními autory (25), kdy nebyla prokázána korelace mRECIST a přežívání pacientů, jediným statisticky významným hodnotícím faktorem predikujícím přežívání pacientů bylo právě trojrozměrné volumetrické měření. Na nedostatečnost měření pouze ve dvou rozměrech v hodnocení odpovědi u cílené terapie poukazují i další autoři (26–28).

Je třeba také brát v úvahu, že jak měření nejdelšího rozměru tumoru v CT obraze, tak i provádění volumetrie jsou metodami značně subjektivními připouštějícími chybu měření. Protože kritéria RECIST, mRECIST i volumetrie jsou určena procentuálně, i drobná chyba měření může vést k chybné klasifikaci, a tedy ke zkreslení výsledků. Mezi limitace volumetrie patří zejména heterogenní syčení ložiska po embolizacích. V případě, že část léze vykazuje známky heterogenního syčení, je nutné ji brát

jako viabilní, manuálně či semiautomaticky provedená volumetrie není schopna precizně separovat syťící a nesyťící se části. Nicméně v naší práci se všechny způsoby hodnocení odpovědi na léčbu prokázaly jako metody se statisticky významnou reprodukovatelností (nad 95 %), nejlepší shody jsme dosáhli pomocí volumetrie – stejně jako zahraniční autoři (29, 30).

Korelace byla nalezena také mezi počtem podstupených TACE a přežíváním pacientů, což ale souvisí úzce s tím, že prodloužení života umožnilo absolvovat větší počet zákroků.

ZÁVĚR

Transarteriální chemoembolizace s drug-eluting beads je moderní intervenční metoda pro léčbu hepatocelulárního karcinomu s impaktem na přežívání pacientů.

Statisticky významným hodnotícím faktorem, který koreloval s délkou přežívání pacientů s HCC léčených TACE, se ukazuje v naší studii kategorizace dle objemu nejmenší viabilní části tumoru (nejlepší odpovědi na léčbu) a dle poměru objemu viabilní/aviabilní části tumoru. Hodnocení odpovědi na léčbu dle modifikovaných kritérií RECIST (mRECIST) na rozdíl od předchozích publikovaných studií nám neumožnilo predikovat přežití pacienta. Všechna používaná hodnotící kritéria – RECIST, mRECIST a volumetrická analýza – vykazují statisticky významnou reprodukovatelnost (interobserver difference) větší než 95 %. Nejpřesnější se jeví právě volumetrie.

Volumetrické hodnocení viabilní tkáně po transarteriální chemoembolizaci tak lze považovat za metodu dobře reprodukovatelnou, při využití moderních analytických softwarů časově nenáročnou a schopnou nejlépe zhodnotit odpověď na léčbu při korelaci s délkou přežití pacienta.

LITERATURA

1. **Brůha R.** Hepatocelulární karcinom – možnosti a realita. Sborník č. 1. Postgraduální medicína. Praha 2011.
2. **Kiss I, Válek V, Kala Z.** Hepatocelulární karcinom – možnosti léčby v roce 2011. Postgraduální medicína 08/11. 2011.
3. **Rostambeigi N, Dekarske AS, Austin EE, et al.** Cost effectiveness of radioembolization compared with conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2014; 25(7): 1075–1084.
4. **Kubala E, Chovanec V, Priester P.** Sekvenční podání lokoregionální léčby TACE a biologické léčby sorafenib v léčbě hepatocelulárního karcinomu u stádií B a C. XXXVI. Brněnské onkologické dny a XXVI. Konference pro sestry a laboranty 2012.
5. **Spreafico C, Cascella T, Facciorusso A, et al.** Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with a new generation of beads: clinical-radiological outcomes and safety profile. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38(1): 129–134.
6. **Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, et al.** Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014; 111(2): 255–264.
7. **Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al.** Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33(1): 41–52.
8. **Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al.** EASL Panel of Experts on HCC: Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *European Association for the Study of the Liver. J Hepatol* 2001; 35: 421–430.
9. **Ray S, Hagge R, Gillen M, et al.** Comparison of two-dimensional and three-dimensional iterative watershed segmentation methods in hepatic tumor volumetrics. *Med Phys* 2008; 35: 5869–5881.
10. **Drever L, Robinson DM, McEwan A, et al.** A local contrast based approach to threshold segmentation for PET target volume delineation. *Med Phys* 2006; 33: 1583–1594.
11. **Monsky WL, Kim I, Loh S, et al.** Semi-automated Segmentation for Volumetric Analysis of Intratumoral Ethiodol Uptake and Subsequent Tumor Necrosis After Chemoembolization. *American Journal of Roentgenology* 2010; 195: 1220–1230.
12. **Rothe JH, Grieser C, Lehmkuhl L, et al.** Size determination and response assessment of liver metastases with computed tomography-comparison of RECIST and volumetric algorithms. *Eur J Radiol* 2013; 82(11): 1831–1839.
13. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaert J, et al.** New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 2009; 45: 228–247.
14. **Riccardo Lencioni MD, Josep M, Llovet MD.** Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30(1): 52–60.
15. **Bland JM, Altman DG.** Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1(8476): 307–310.
16. **Li H, Li B, Wei Y, et al.** Preoperative transarterial chemoembolization does not increase hepatic artery complications after liver transplantation: A single center 12-year experience. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015 [Epub ahead of print].
17. **Duras P, Šlauf F, Novák M, et al.** Transarteriální chemoembolizace jater pomocí částic uvolňující léčivo – naše zkušenosti. *Ces Radiol* 2009; 63(2): 138–144.
18. **Kim YI, Park JW, Kwak HW, et al.** Long-term outcomes of second treatment after initial transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2014; 34(8): 1278–1286.
19. **Colombo M, Sangiovanni A.** Treatment of hepatocellular carcinoma: beyond international guidelines. *Liver Int* 2015; 35(Suppl 1): 129–138.
20. **Chen J, Xi W, Wu B, Yu H, Chen S.** Clinical observation of transcatheter arterial chemoembolization plus sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014; 94(33): 2566–2569.
21. **Lencioni R, Chen XP, Dagher L, Venook AP.** Treatment of intermediate/advanced hepatocellular carcinoma in the clinic: how can outcomes be improved? *Oncologist* 2010; 15(Suppl 4): 42–52.
22. **Ferda J, Duras P, Třeška V, et al.** Transarteriální radioembolizace jaterních nádorů mikročásticemi s 90-yttriem – první zkušenosti. *Ces Radiol* 2014; 68(2): 85–96.
23. **Bargellini I, Bozzi E, Campani D, et al.** Modified RECIST to assess tumor response after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlation in 178 liver explants. *Eur J Radiol* 2013; 82(5): e212–299.
24. **Sacco R.** Assessment of radiologic response to targeted therapies in patients with hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2014; 10(13): 2073–2079.
25. **Chapiro J, Duran R, Lin M, et al.** Early survival prediction after intra-arterial therapies: a 3D quantitative MRI assessment of tumour response after TACE or radioembolization of colorectal cancer metastases to the liver. *European Radiology* 2015 Jan 31 [Epub ahead of print].
26. **Corona-Villalobos CP, Halappa VG, Geschwind JF, et al.** Volumetric assessment of tumour response using functional MR imaging in patients with hepatocellular carcinoma treated with a combination of doxorubicin-eluting beads and sorafenib. *Eur Radiol* 2015; 25(2): 380–390.
27. **Lin M, Bhagat N, Pellerin O, et al.** Volumetric RECIST: an improved way to assess tumor response after transcatheter arterial chemoembolization (TACE). Poster ECR 2012.
28. **Zahel T, Wildgruber M, Ardon R, Schuster T, Rummeny EJ.** Rapid assessment of liver volumetry by a novel automated segmentation algorithm. *J Comput Assist Tomogr* 2013; 37(4): 577–582.
28. **Bolte H, Jahnke T, Schäfer FK, et al.** Interobserver-variability of lung nodule volumetry considering different segmentation algorithms and observer training levels. *Eur J Radiol* 2007; 64(2): 285–295.
30. **Hayano K, Fuentes-Orrago JM, Sahani DV.** New approaches for precise response evaluation in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20(12): 3059–3068.