

# Chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu – analýza výsledků léčby na základě dat z národních registrů

## Chemoembolization for Treatment of Hepatocellular Carcinoma – National Registry-Based Analysis

Rohan T.<sup>1,2</sup>, Andrašina T.<sup>1,2</sup>, Uher M.<sup>3,4</sup>, Matkulčík P.<sup>2</sup>, Zavadil J.<sup>1,2</sup>, Staňková M.<sup>1,2</sup>, Čechová B.<sup>2,5</sup>, Jandurová L.<sup>2</sup>, Válek V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

<sup>2</sup> LF MU, Brno

<sup>3</sup> Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

<sup>4</sup> Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

<sup>5</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

### Souhrn

**Východiska:** Cílem je zhodnotit přínos transarteriální chemoembolizace (transarterial chemoembolization – TACE) u léčby hepatocelulárního karcinomu (hepatocellular carcinoma – HCC) na základě analýzy dat z národních registrů a porovnání výsledků mezi regiony s nestejnou frekvencí využití radiologických intervenčních metod. **Materiály a metody:** V Národním onkologickém registru bylo v letech 2010–2016 evidováno 4 343 pacientů s primární diagnózou HCC jater. Tato data byla doplněna o údaje z Národního registru hrazených zdravotních služeb a Evidence zemědělných osob. Primární léčba HCC byla kategorizována jako jaterní resekce, ablace jater, TACE jater a chemoterapie. Analýza dat z regionů poskytla údaje o frekvenci léčebných výkonů intervenční radiologie pro léčbu HCC. Všechny 14 krajů bylo rozděleno na základě četnosti použití intervenčních metod (< 15 %, > 15 %) na regiony s vysokou a nízkou mírou zastoupení radiologických intervencí při léčbě HCC. Pro analýzu přežití byl použit Kaplanův-Meierův test a k analýze míry rizika (hazard ratio – HR) Coxův regresní model. **Výsledky:** Dle dostupných údajů bylo primárně léčeno jen 1 730 pacientů, z nichž 285 (16,5 %) bylo léčeno TACE. Medián přežití celé analyzované populace byl signifikantně rozdílný v regionech s vysokou a nízkou mírou četností radiologické intervenční léčby (13,2 vs. 6,5 měsíce,  $p < 0,001$ ), přičemž pacienti z oblasti s vysokou četností radiologické intervenční léčby měli signifikantně nižší riziko úmrtí během léčby (HR 0,73; 0,66–0,81). Medián přežití pacientů léčených TACE byl 15,8 měsíce (13,5–18,1), rozdíl přežití nebyl v regionech signifikantní. **Závěr:** Použití radiologické intervenční léčby je významným faktorem přežití pacientů s HCC. Studium dat z onkologických registrů může být zdrojem dalších užitečných informací a potenciálně tak zvýšit efektivitu léčby.

### Klíčová slova

hepatocelulární karcinom – analýza přežití – intervenční radiologie – transarteriální chemoembolizace

Tato publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Onkologické radiologické intervence a jejich přínos v rámci komplexní onkologické léčby, srovnání s celorepublikovými výsledky onkologické léčby vybraných diagnóz II“ (MUNI/A/1574/2018), podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytl MŠMT v roce 2018. Dále byla publikace podpořena grantem č. 15-32484A MZČR.

This work was created at Masaryk University in the project „Oncological radiological interventions and their benefit in complex oncological treatment, comparison of dedicated oncological treatment results data of the Czech republic II“ (MUNI/A/1574/2018), supported by Ministry of Education, Youth and Sports. This publication was additionally supported by Ministry of Health grant No. 15-32484A.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



**MUDr. Tomáš Andrašina, Ph.D.**

Klinika radiologie a nukleární medicíny

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: andrasina.tomas@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 3. 2019

Přijato/Accepted: 4. 3. 2019

## Summary

**Background:** To evaluate survival benefit in patient undergoing transarterial chemoembolization (TACE) for hepatocellular carcinoma (HCC) by national registry data analysis and comparison of regions with unequal usage of interventional radiology procedures. **Materials and methods:** A total of 4,343 patients with primary diagnosis of HCC between 2010–2016 were extracted from the databases of The Czech National Cancer Registry. The analysis was supported by data from the National Registry of Paid Health Services and the Death Records Database. Primary treatment option was categorized as liver resection, ablation, TACE and chemotherapy. The regional data analysis provided information of interventional radiology procedures frequency for primary treatment of HCC. The 14 main regions were symmetrically divided to group with well-developed interventional radiology service and low-developed interventional radiology service according the frequency of stage adjusted interventional radiology procedure usage (< 15%, > 15%). Kaplan-Meier and Cox regression were used for survival and hazard ratios (HR) analyses. **Results:** Only 1,730 patients had assessed any primary treatment option, 16.5 % (285) were treated by TACE. Median of survival were significantly different in regions with well and low developed interventional radiology service for whole study population (13.2 vs. 6.5 months,  $p < 0.001$ ), patients treated in regions with well-developed interventional radiology service had lower risk of death during treatment (HR 0.73; 0.66–0.81). The patient treated by TACE had median of survival 15.8 months (13.5–18.1), while the survival was not significantly different in region groups. **Conclusion:** The usage of anticancer therapies based on interventional radiology procedures is a huge factor influences the survival of HCC patient according population-based data. Studies gathering data from cancer register databases can provide further information on treatment effectiveness.

## Key words

hepatocellular carcinoma – survival analysis – interventional radiology – transarterial chemoembolization

## Východiska

Hepatocelulární karcinom (hepatocellular carcinoma – HCC) je celosvětově třetí nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění. Přibližně 90 % HCC má známou příčinu. Mezi nejčastější důvody patří alkoholismus, hepatitida B a hepatitida C [1]. Vrchol incidence nastává mezi 70. a 85. rokem života. V ČR incidence až do roku 2010 postupně stoukala na 9 případů na 100 000 obyvatel, v roce 2010 se vzestup incidence zastavil a je patrný její mírný pokles. Na relativní úspěchy onkologické léčby v posledních letech ukazuje postupně klesající křivka poměru mortality a incidence [2]. Nicméně i přes komplexní onkologickou léčbu má HCC dosud velmi špatnou prognózu.

Rozsah nádoru vyjádřený TNM klasifikací a celkový výkonnostní stav pacienta určují algoritmus léčby u většiny nádorových onemocnění. U HCC je klíčový pro prognózu a možnosti léčby i stav jaterního parenchymu popsán Childovou-Pughovou klasifikací. Komplexní systém hodnocení pacientů stran prognózy a možnosti terapie podpořený výsledky evidence-based medicine navrhla Barcelonská skupina BCLC (Barcelona Clinic for Liver Cancer) staging system. V Evropě je tento systém akceptován. BCLC klasifikace dělí pacienty do pěti skupin. V časných stádiích (skupiny 0 a A) musí být vždy zvažována terapie s kurativním záměrem. K takovým

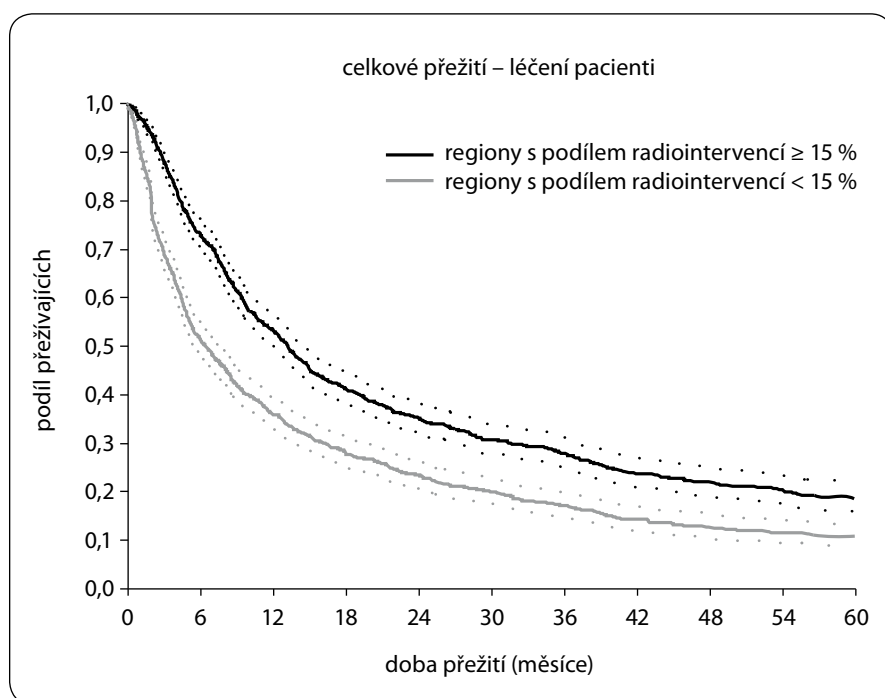
postupům patří resekce, transplantace jater a termální ablace. Pro pacienty ve středně pokročilém stadiu (skupina B)

je metodou volby transarteriální chemoembolizace (transarterial chemoembolization – TACE), která dokáže

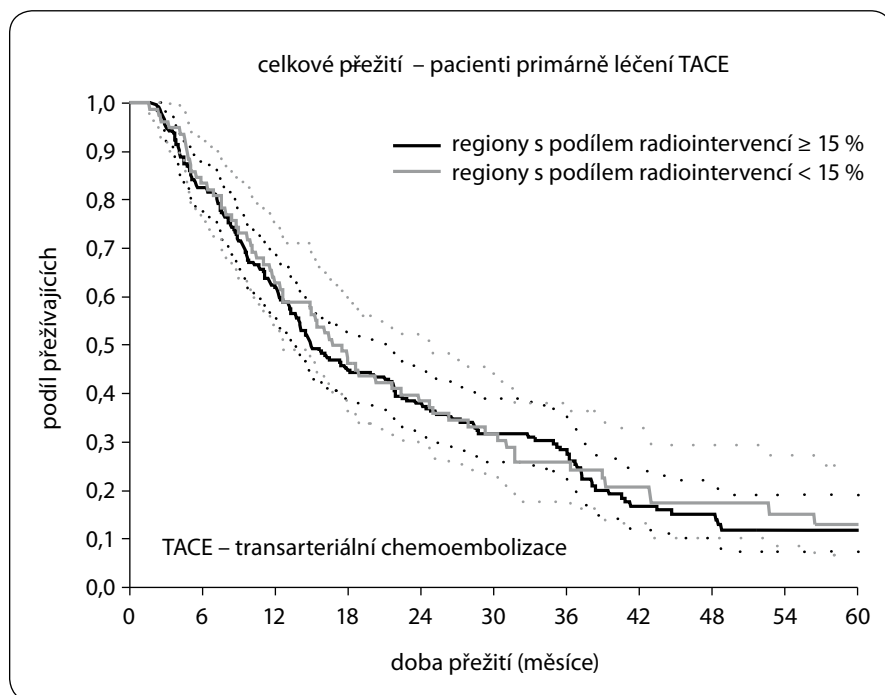
Tab. 1. Základní charakteristika souboru léčených pacientů a struktura primární léčby dle regionu péče.

	Celkem (n = 1 730)	Regiony s podílem radiointervencí ≥ 15 % (n = 879)	Regiony s podílem radiointervencí < 15 % (n = 851)	Hodnota p
Pohlaví				
muži	1 256 (72,6 %)	655 (74,5 %)	601 (70,6 %)	0,069
ženy	474 (27,4 %)	224 (25,5 %)	250 (29,4 %)	
Věk v době diagnózy	67,1 ± 9,8 68 (62; 73)	66,6 ± 9,6 67 (62; 73)	67,7 ± 10,0 68 (62; 74)	0,018
Stadium				
I	171 (9,9 %)	107 (12,2 %)	64 (7,5 %)	< 0,001
II	250 (14,5 %)	147 (16,7 %)	103 (12,1 %)	
III	327 (18,9 %)	181 (20,6 %)	146 (17,2 %)	
IV	573 (33,1 %)	243 (27,6 %)	330 (38,8 %)	
neznámé	409 (23,6 %)	201 (22,9 %)	208 (24,4 %)	
Chirurgická léčba	495 (28,6 %)	277 (31,5 %)	218 (25,6 %)	0,007
Radiologická intervence	294 (17,0 %)	214 (24,3 %)	80 (9,4 %)	< 0,001
Cílená léčba	393 (22,7 %)	226 (25,7 %)	167 (19,6 %)	0,003
Jiná léčba (chemoterapie, radioterapie, ostatní)	665 (38,4 %)	244 (27,8 %)	421 (49,5 %)	< 0,001

U věku je uveden průměr ± SD a medián (25. kvantil; 75. kvantil) a hodnota p Mannova-Whitneyho testu. Ostatní proměnné jsou popsány absolutní (relativní) četností a uvedena je hodnota p Pearsonova chí-kvadrát testu.



**Graf 1. Celkové přežití pacientů léčených pro hepatocelulární karcinom v regionech.**



**Graf 2. Celkové přežití pacientů s hepatocelulárním karcinomem primárně léčených TACE.**

prodloužit celkové přežití pacientů. Pacienti s pokročilým HCC patřící do skupiny C by měli být léčeni systémovou léčbou. Pro pacienty s velmi pokročilým HCC se špatnou celkovou funkcí jater a špatným výkonnostním stavem (skupina D) je nejlepší volbou léčba sym-

ptomatická [3]. Dostupnost radiologických intervenčních metod není v ČR homogenní, existují značné regionální rozdíly.

Cílem je zhodnotit přínos TACE u léčby HCC na základě analýzy dat z národních registrů a porovnat výsledky mezi re-

giony s nestejnou frekvencí využití radiologických intervenčních metod.

### Materiály a metody

V Národním onkologickém registru bylo v letech 2010–2016 evidováno 4 343 pacientů s primární diagnózou HCC jater. Tato data byla doplněna o údaje z Národního registru hrazených zdravotních služeb a Evidence zemřelých osob. Primární léčba HCC byla kategorizována jako jaterní resekce, ablace jater, TACE jater a chemoterapie. Kategorizace typů léčby probíhala na základě vyhledání kódů jednotlivých výkonů vykazovaných pro zdravotní pojišťovny. Analýza dat z regionů poskytla údaje o frekvenci léčebných výkonů intervenční radiologie pro léčbu HCC. Na základě četnosti použití intervenčních metod (zejména výkonu chemoembolizace) bylo 14 krajů ČR rozděleno na regiony s vysokou a nízkou mírou zastoupení radiologických intervencí při léčbě HCC (< 15% a > 15% podíl intervencí v rámci iniciační léčby HCC). Pro analýzu přežití byl použit Kaplanův-Meierův test a k analýze míry rizika (hazard ratio – HR) Coxův regresní model.

### Výsledky

Dle dostupných údajů bylo primárně léčeno jen 1 730 pacientů, z nichž 285 (16,5 %) TACE. Charakteristiky hodnocených pacientů jsou uvedeny v tab. 1. Medián přežití celé analyzované populace byl signifikantně rozdílný v regionech s vysokou a nízkou mírou četností radiologické intervenční léčby (13,2 vs. 6,5 měsíce,  $p < 0,001$ ), přičemž pacienti z oblastí s vysokou četností radiologické intervenční léčby měli signifikantně nižší riziko úmrtí během léčby (HR 0,73; 0,66–0,81) (graf 1). Medián přežití pacientů léčených TACE byl 15,8 měsíce (13,5–18,1), rozdíl přežití nebyl v regionech signifikantní (graf 2). Riziko úmrtí bylo v regionech s nižším podílem radiologické intervenční léčby 1,37× vyšší než v regionech s vyšším podílem intervenční léčby. Současně byl patrný nárůst poměru rizika úmrtí u vyšších stadií dle TNM (stadium I HR 1,00; stadium II HR 1,9; stadium III HR 3,78; stadium IV HR 6,70; neznámé stadium HR 3,54).

## Diskuze

HCC zůstává i přes pokroky v léčbě onemocněním s velmi špatnou prognózou. Mezi kurativní léčbu patří chirurgická resekce a transplantace jater, přičemž výhodou transplantace je současně řešení jaterní cirhózy. V ČR je transplantace u HCC využívána pouze v jednotkách případů za rok [4]. U malých ložisek je při léčbě lokálních ablací dosahováno podobných výsledků přežití jako při chirurgické resekci [3]. Počet evidovaných HCC v letech 2010–2016 v našem souboru koresponduje s incidencí udávanou v literatuře. Predominance léčených mužů v rámci analyzovaných dat ČR (3,5 : 1) se liší od evropských dat a byla vyšší než v dostupné literatuře (2–2,5 : 1) [3]. Tuto skutečnost lze vysvětlit regionálními rozdíly v etiologii vzniku HCC, v ČR predominantně vznikající v terénu alkoholické cirhózy. TACE je metodou volby pro léčbu víceložiskového HCC u pacientů se zachovanou funkcí jater a dobrým celkovým stavem (stadium B dle BCLC). Očekávaná míra přežití u této skupiny pacientů se s efektivnější léčbou prodlužuje, medián přežití byl v roce 2012 20 měsíců, v roce 2018 > 30 měsíců [3].

Evidence stadií do národních registrů je charakterizována dle TNM klasifikace. To limituje srovnání s doporučeními EASL, která hodnotí nejen rozsah ne-

moci (velikost, četnost, postižení uzlin) ale i funkční stav jater dle Childovy-Pughovy klasifikace. Tyto potřebné údaje nelze z národních registrů v současné situaci získat. Medián přežití po chemoembolizaci byl v našem souboru pacientů 15,8 měsíce, naopak v celosvětových randomizovaných studiích je ve stadiu B dle BCLC udáváno přežití min. 20–30 měsíců [3]. Tento rozdíl lze částečně vysvětlit přítomností převážně pokročilých stadií naší neselektované skupiny pacientů.

Překvapivé je zjištění, že pouze 39,83 % pacientů s hepatocelulárním karcinomem bylo dle národních registrů léčeno, což může ukazovat na nedostatky v systému hlášení nádorů. Fakt že v ČR je 51 % primárních jaterních nádorů spojeno s nadměrnou konzumací alkoholu, může také částečně vysvětlit malý počet léčených pacientů vzhledem k časté problematické compliance této skupiny populace [1].

Dále 38,4 % (665) z těchto pacientů nebylo léčeno cíleně pravděpodobně z důvodu pokročilého onemocnění a špatného celkového stavu pacienta. Velmi malý podíl stadií I dle TNM (9,9 %) ve srovnání s dostupnou literaturou (až 54 %) [5] ukazuje na pozdní záchyt onemocnění v naší populaci a také možný podíl nedostatečného systému sledo-

vání a spolupráce ve screeningu rizikových pacientů.

## Závěr

Radiologie a radiologické intervence mají v managementu a léčbě pacientů s hepatocelulárním karcinomem zásadní roli. Použití radiologické intervenční léčby je významným faktorem delšího přežití pacientů s hepatocelulárním karcinomem. Studium dat z onkologických registrů může být zdrojem dalších užitečných informací a potenciálně tak zvýšit efektivitu léčby. V současnosti má intervenční radiologie potenciál řešit více než 50 % pacientů s HCC a prokazatelně prodlužuje přežití pacientů.

## Literatura

1. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol* 2017; 3(12): 1683–1691. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3055.
2. SVOD. Český národní webový portál epidemiologie nádorů. [online]. Dostupné z: <http://svod.cz/>.
3. Galle PR, Forner A, Llovet JM et al. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69(1): 182–236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
4. Trunecka P, Gerlei Z, Lisik W et al. Liver transplantation in Central Europe. *Clin Exp Hepatol* 2016; 2(1): 21–26. doi: 10.5114/ceh.2016.58853.
5. Liu C, Duan L, Lu W et al. Prognosis evaluation in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy: comparison of BCLC, TNM and Hangzhou criteria staging systems. *PLoS One* 2014; 9(8): e103228. doi: 10.1371/journal.pone.0103228.