

**Перкутанна микровълнова аблация при пациенти с малигнени  
заболявания на черния дроб**

дисертационен труд  
за присъждане на научно-образователна степен “доктор” на  
д-р Калоян Павлинов Павлов

Научна специалност: Гастроентерология

Научен ръководител  
доц. д-р Йордан Георгиев Генов, д.м.

София, 2018

## Съдържание

Използвани съкращения	3
Въведение	4
Литературен обзор:	5
• MWA: механизъм и биофизични принципи	6
• Техническа база, оборудване	13
• MWA: аблативна процедура	21
• MWA на тумори с рискова локализация	27
• MWA: резултати, компликации	35
• MWA и резекция: сравнителен анализ	46
• MWA и RFA: сравнителен анализ	49
• Актуални аспекти в лечението с MWA	51
Цел и задачи	53
Материал и методи	54
Резултати:	
• Клинична характеристика на пациентите	69
• Локална ефективност на MWA и eRFA	81
• Локална туморна прогресия на MWA и eRFA	93
• НХЛ след MWA и eRFA	99
• Преживяемост след MWA и eRFA	103
• Време до прогресия след MWA и eRFA	119
• Време до НХЛ след MWA и eRFA	122
• Безопасност на MWA и eRFA	125
Обсъждане	129
Изводи	134
Приноси	135
Приложение	136
Публикации, научни съобщения, научни проекти	150
Библиография	154

## Използвани съкращения

на кирилица

**ГИТ:** Гастроинтестинален тракт

**ЛА:** Локална аблация

**ЛТП:** Локална туморна прогресия

**НХЛ:** Нова хетеротопна лезия

**ТЕ:** Техническа ефективност

**ЧМ:** Чернодробни метастази

**ЧР:** Чернодробна резекция

**ЧТ:** Чернодробна трансплантация

**ОП:** обща преживяемост

на латиница

**BCLC:** Barcelona Clinic Liver Cancer

**CE-CT:** Contrast enhanced computed tomography

**CE-MRT:** Contrast enhanced magnetic resonance tomography

**CEUS:** Contrast enhanced ultrasound

**EA:** Ethanol ablation

**HCC:** Hepatocellular carcinoma

**iCC:** Intrahepatic cholangiocarcinoma

**LA:** Local ablation

**MWA:** Microwave ablation

**(e)RFA:** Radiofrequency ablation (with expandable electrodes)

**shot-PEI:** Bolus percutaneous ethanol injection

**TAE/TACE:** Transarterial (chemo)emolisation

## Въведение

Локалната туморна аблация представлява метод, при който директното приложение на термичен или химически агент води до ерадикация или съществена редукция в туморния обем. Аблативните техники са част от онкологичния арсенал от края на XIX век. [1] Локалната аблация претърпява бурно развитие по отношение на физични принципи, техническа база (аблативен инструментариум и образна диагностика), индикации и безопасност, което я прави понастоящем все по-често използван метод в клиничната практика при лечението и палиацията на малигнените тумори в черен дроб, бъбрек, надбъбречни жлези, слезка, кости, щитовидна жлеза, млечна жлеза. [6-25,41] До момента радиофреквентната аблация остава най-често използваният метод за перкутанна деструкция на чернодробни тумори.

Автори от края на XX век наблюдават и успешно използват в клинични условия принципа на бърза протеинова коагулация при приложението на микровълнова енергия с цел хемостаза в хода на хепатектомия. Опитът с противотуморния ефект на метода при експериментални модели и вече установените обширни зони на тъканна некроза в хирургичната практика имат за резултат интензивен интерес към него след 1990 г. в случаи на нерезектабилни чернодробни неоплазми. Seki et al. са първите използвали MWA в лечението на НСС при 18 пациенти в Япония през 1994 г. [2,3,4,5,56]

Микровълновата аблация, като относително нова техника за термична туморна деструкция, разполага с някои допълнителни предимства пред радиофреквентната. Все по-популярна в Азия и Западна Европа (от края на 90-те години на XX век), MWA предстои да се конкурира за ефективност и безопасност и при българските пациенти с малигнени заболявания на черния дроб.

# **Литературен обзор**

## I. Микровълнова аблация: механизъм и принципи

### Механизъм и биофизични принципи:

Микровълновата радиация представлява високочестотна елетромагнитна вълна в спектъра от 300 MHz до 300 GHz. Пригодните за научно и медицинско приложение честоти подлежат на регулация от Международния съюз по телекомуникации (International Telecommunication Union, ITU) и за нуждите на аблативните техники са възприети два основни стандарта 915 MHz и 2.45 GHz. Допълнително се изследва честотата 433 MHz, както и по-широки спектри с енергийна плътност разположена в диапазона между 1 GHz и 10 GHz. [27,28]

Ондулиращият физичен модел на пропация на вълните за първи път е описан от Дж. Максуел след 1885 г. за светлинните вълни, а впоследствие и за електричните/елетромагнитните. Елетромагнитната вълна представлява съвкупността от елетрично и магнитно поле взаимно перпендикулярни едно на друго във всяка точка от посоката на разпространение на вълната. Скоростта на разпространението ѝ е по-висока във вакуум и по-ниска в плътни среди. Съществуват някои особености на разпространението на елетромагнитните вълни в биологични среди, за разбирането на които е необходимо да бъдат ясни няколко основни принципи при микровълновата радиация като проникваемост, пенетративност, атенюиране. [27,29]

Предаването на елетромагнитна енергия в биологична среда се определят от две основни величини: елетромагнитната и диелектричната проникваемости. Първата характеризира способността на определена среда на разпространение да се намагнитва (т.е. да формира магнитно поле във вътрешността си). Елетктомагнитната проникваемост на биологичните тъкани е близка до тази на вакуум (която от своя страна се означава с  $\mu_0$ , измерва се в хенри на метър или  $\text{H}\cdot\text{m}^{-1}$  и има точно определена стойност:  $4\pi \times 10^{-7}$ ). Диелектричната проникваемост обяснява взаимодействията между елетричното поле и диелектричната среда на разпространението му. Този термин е комплексен и включва два компонента: релативна проникваемост и ефективна проводимост. Релативната проникваемост отразява способността да се съхранява елетромагнитна енергия в една

среда спрямо тази на вакуум, докато проводимостта окачествява средата според способността ѝ да абсорбира тази енергия. [27,28,29]

Проводимостта дава следователно основите на феномена на диполна ротация, при който полярните молекули в една среда извършват специфични движения според промяната в електричното/електромагнитното поле, принцип заложен в основата на термодинамичните промени в биологичните тъкани подложени на електромагнитно лъчение (в случая на микровълнова радиация). Биологичните среди имат високо съдържание на вода, молекулите на която представляват диполи с позитивен полюс при водородния йон и негативен полюс при кислородния: следователно те разполагат със свойството магнитен диполен момент - споменатите по-горе специфични движения, които те извършват са около оста си, в стремежа си да се подредят според приложеното електромагнитно поле. Движенията са изключително бързи (между 2 и 5 милиарда пъти в секунда) и имат за резултат набиране на кинетичната енергия и в крайна сметка до термична продукция. [27,28,29]

По този начин, проводимостта отразява колко ефективен е процесът на преобразуване на микровълновата енергия в топлинна. Този топлинен трансфер в биологичните тъкани може да се представи с т.нар. биотермично равенство:

$$\rho C_p \frac{\Delta T}{\Delta t} = \tilde{N} \cdot (k_T \tilde{N} T) + Q_h - Q_p \quad (\text{W m}^{-3})$$

,където:

$\rho$  е плътността в  $\text{kg m}^{-3}$

$C_p$  е специфичният топлинен капацитет при постоянно налягане в  $\text{J kg}^{-1} \text{m}^{-3}$

$T$  е температурата в  $\text{K}$

$t$  е времето в  $\text{s}$

$k_T$  е термичната проводимост  $\text{W/mK}$

$Q_h$  е бързината/темповете на приложена топлина  $\text{W m}^{-3}$

$Q_p$  е бързината/темповете на топлинна загуба  $W m^{-3}$

Релативната проникваемост и проводимостта за конкретни честоти на електромагнитната вълна, в условията на работа с нормални и патологични тъкани, са добре известни при нормални условия. Освен това, повечето биологични среди са изотропни по отношение на своите диоплни свойства. [27,28,29]

Друг основен момент в разпространението на електромагнитната вълна в биологичните тъкани е свойството ѝ пенетративност. То също зависи от диелектричните свойства на тъканите. Дълбочина на пенетрация на електромагнитното поле се дефинира като необходимото разстояние интензитетът на радиацията да спадне до 37% от изходното си ниво при разпространението си в средата. Тази величина зависи обратнопропорционално от проводимостта от една страна и от темповете на топлинно приложение, от друга. Така по-дълбока пенетрация на електромагнитната вълна в средата на разпространение се осигурява за сметка на по-бавни темпове на топлинно приложение. Т.е. главна причина за атенюирането на вълната е степента/бързината на преобразуване на микровълновата радиация в топлина. [27,28,29]

Балансът между пенетративност и образуването на топлина е важен с оглед дефиниране на необходимите честоти на електромагнитната вълна (микровълновата радиация) за конкретни(те) клинични нужди. Например, ниските честоти вървят с бавни темпове на термообразуване, но и с по-дълбоко проникване на микровълновата радиация и съотв. с резултат - по-обширно аблативно поле; или високи честоти с бързи темпове на топлинна индукция и контролирана/ограничена повърхностна зона на коагулационна некроза. В тази връзка, технологичните усилия за разширяване на аблативните зони са насочени към подобрения в генераторите за MWA и микровълновите антени. Първите

генератори за MWA са системите Microtaze (Heiwa Denshi Kogyo, Osaka, Japan), UMC-I и FORSEA, при които се използват антени с диаметър 1.4 - 2.0 mm и честота 2450 MHz. При тези условия максималните размери на аблативната зона са (3.7 - 5.8 cm) x (2.6 - 2.8 cm). Впоследствие са разработени и системите с честота 915 MHz: допуска се, че при работа с тях (особено при вътрешно охлаждане на антената) се постигат по-широки и издължени аблативни зони, отколкото сходни системи с честота 2450 MHz, факт който е необходимо да се познава във връзка с предварително планиране обема на желаната аблация, както и с безопасността на процедурата при работа в рискови зони на органа. [31]

Според други автори това твърдение е по-скоро презумптивно. В други проучвания работата с честота 915 MHz не показва така обширни аблативни зони, за индукцията на които не е съвсем ясно доколко допринася самата честота и доколко други фактори (дизайн на антената, мощността на генератора, броя и ориентацията на антените; тези обстоятелства ще бъдат обсъдени в хода на изложението). [50]

Преклинични проучвания сравняват честотите 915 MHz и 2450 MHz (при антени за микровълнова аблация с вътрешно охлаждане) по отношение на ефективност и безопасност и не откриват статистически значима разлика по отношение на техническа ефективност, обща преживяемост и локалната туморна прогресия между двете системи; съществува, обаче, сигнификантна разлика по отношение броя на инсерциите на микровълновата антена (с предимство за системите 915 MHz). [26, 27,28,29,30,31,32,44,45]

Микровълновата радиация генерира топлинна енергия чрез процесът “диелектрична хистереза” - процес, в който водните молекули (основната градивна единица на биологичните тъкани) се стремят, посредством осцилиращи движения, да се подредят според флукуациите в електромагнитното поле. По този начин се създават

условия за бърза диполна ротация, бърз трансфер и хомогенна дистрибуция на интензивни дози топлинна енергия, която води, чрез коагулационна некроза, до клетъчна смърт. Процесът е мигновен и константен, до момента, в който се преустанови електромагнитното лъчение. Загряването на биологична тъкан до 50-55°C за 4-6 минути води до необратими клетъчни последици; при температури между 60 и 100°C - до почти незабавна коагулационна некроза (митохондиална смърт и денатурация на цитозолните ензимни системи); над 100-110°C тъканта се овъглява и изпарява. [35]

Друг механизъм за генериране на топлинна енергия, макар и по-маловажен при живите биологични тъкани, е йонната поляризация. Поставени в електромагнитно поле тези частици извършват специфични движения и се сблъскват помежду си - така придобитата от тяхното движение кинетична енергия се преобразува в топлинна. [35]

### **Предимства пред другите термоаблативни методи:**

Проведените *in vitro* и *in vivo* изпитвания на метода определят противоречиво място на MWA сред останалите термоаблативни методи. Предимно на теоритична база стъпват и аргументите окуражаващи предимствата на MWA пред RFA:

1. Микровълновата енергия има потенциала по-бързо да образува и по-интензивно да предава топлинна енергия на по-голям обем биологична тъкан, съответно на това, при MWA по-лесно и бързо се достигат температури от над 100°C, по-равномерно, с по-добра демаркационна зона и в по-общирни полета. [30,34,35,40,41,42,43,44,45]
2. MWA е високоефективна и в биологични среди с висок импеданс: бял дроб, кости, овъглени, обгорели тъкани. Термообразуването при RFA, от друга страна, е самоограничаващ се процес: с увеличаване на температурата в тъканта подложена на

RFA, се изпарява водата от нея и тя се дехидратира, което на свой ред води до увеличаване на импеданса и спадане на ефективността на процедурата. Освен това, загряването на тъканта при RFA е пасивно/кондуктивно, лимитира се от електрическата проводимост на различните тъкани, която е по-ниска за обгорелите и дехидратирани среди. При MWA електромагнитната вълна се разпространява активно в зоната на инсерция на апликатора на микровълнова енергия, без оглед на промените в тъканите вследствие на самата аблация (вапоризирани, дехидратирани, обгорели и овъглени тъкани) и процесът на загряване спира с преустановяване излъчването на микровълнова радиация. Това е още една причина микровълновата енергия да създава условия за равномерно, активно загряване в по-обширни зони. [30,34,40,41,44,45]

3. Черният дроб е солиден орган с богата циркулация, изобилства от съдове с голям калибър, което създава условия за субоптимален ефект от локалната аблация в периваскуларните зони - т.нар. "heat-sink" ефект. Това от своя страна увеличава риска от локален рецидив на третираната неоплазма, описана е и права корелация между размера на съда в близост с третираната зона и риска от възникване на рецидив периваскуларно. Наличието на съдове с размер над 3 mm. в близост до зоната на аблация е независим предиктор за непълна туморна деструкция при RFA. В подобна клинична постановка, MWA е вероятно по-добър избор от останалите аблативни техники с оглед избягване на рисковете от "heat-sink" ефекта, чието значение е подчертано в зоните с кондуктивно (както е при RFA), отколкото с активно загряване (както е при MWA). В експериментални модели MWA показва по-постоянни по форма и хомогенност аблативни зони, минимално повлияни от локалната перфузия. [27,30,36,33,37,38,39,40,41,42,43,44,45,48,52]

4. При MWA има възможност за симултанна работа с няколко микровълнови антени с оглед амплифициране ефекта от електромагнитната вълна излъчвана от всяка от антените (зависимост обяснена в хода на изложението). [42,43]
5. По-кратко аблативно време при работа с MWA отколкото с RFA. Това дава възможност от една страна за третиране на повече и по-големи лезии с MWA за същото време и/или скъсяване времето на обща анестезия (повечето центрове провеждат процедурата под обща анестезия). [30,35,42,43,51,52]
6. При MWA не се налага поставянето на заземяващи подложки и други спомагателни приспособления целящи да обезпечат въздействието на апликатора единствено върху зоната на работа в черния дроб. Липсват и рискът от изгаряния в областта на подложките. [30,33]
7. MWA не е контраиндицирана при наличието на метални протези, хирургични клипсове, пейсмейкър и др. [30,33]
8. Потенциалните предимства на MWA касаещи ефективност, безопасност и онкологични резултати са обсъдени в отделна глава.

Освен предимства MWA, разбира се, разполага и с някои слабости:

1. Високата термична ефективност на метода е необходимо да се разглежда и като обстоятелство криещо потенциални рискове от по-лесно увреждане на структури по съседство. [33]

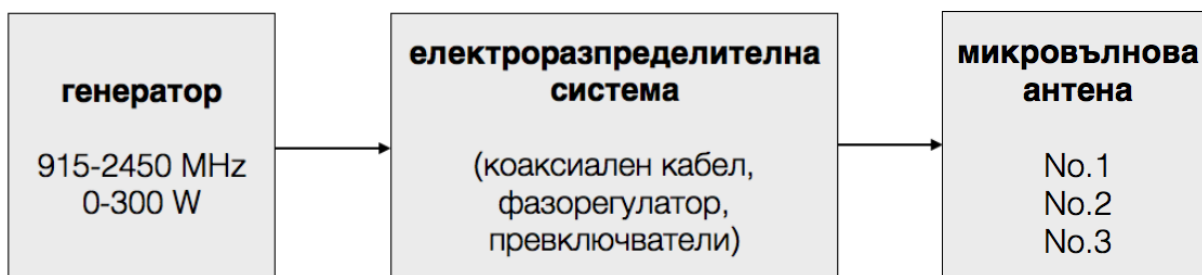
2. Генерирането и дистрибуцията на микровълновата енергия безопасно и ефективно е нелека инженерна задача. Тъй като основното предимство на метода е доставката на големи количества енергия за кратко време, за тази цел са необходими технологични решения, нерядко за сметка на ефективност. Тези и други технически неудобства (загряване компоненти на системата, енергийни загуби, системи с ниска мощност и др.) все още държат MWA настрана от широкото клинично приложение в сравнение с RFA. [30]

3. При симултанна работа с няколко антени съществува риск от непълна аблация поради неправилно разположение на антените в самия тумор: прекално голяма дистанция между апликаторите създава условия за субоптимален ефект от процедурата в тези зони. [53]

## II. Техническа база.

### Компоненти на системите за MWA:

Системите за микровълнова аблация се състоят от три основни компонента: микровълнов генератор, система за разпределение на микровълновата енергия и микровълнова антена, както е посочено на схемата: [33,34,44]



Съвременната апаратура включва и допълнителни технологични решения фокусирани върху оптималното разпределение на микровълновата енергия от една страна

(с оглед достигане на аблативни температури до 0.5-1 cm. в здрава тъкан) и осигуряването на безопасност (особено в рискови локализации), от друга. Това са: система за вътрешно охлаждане и такава за термично мониториране в реално време. Интензивното преобразуване на енергията в топлина и достигането до високи температури в тумора може да се разглежда като недостатък от гледна точка на безопасността - налбюдава се загравяне на антената към проксималните ѝ части, удължаване на аблативната зона по оста, но и риск от (предимно) кожни изгаряния. Освен това, съществува риск от овъгляването на проксималните части на антената, което би могло да увеличи импеданса в хода на аблацията, да наруши дистрибуцията на енергия към дисталната ѝ част, а така да компрометира в известна степен диаметъра на коагулационната некроза по късата ос на аблативната зона. Охлаждането на антената се осигурява от лумен във вътрешността ѝ. [27,33,34,44]

Микровълновите системи се разделят в три генерации:

1. Първа генерация системи не разполагат с охлаждаща система на антената и съответно работят с по-ниски мощности за по-кратко аблативно време.
2. Втора генерация системи са снабдени с охлаждаща антената ситема, но все още с лимитирани мощности на генератора.
3. Трета генерация системи инкорпорират високи мощности на генератора с ефективна система за охлаждане на антената. [44]

### **Генератор:**

Генераторите на микровълнова радиация използват или магнетрон (вакуумна тръба), или полупроводникови усилватели като източник на енергия. Магнетроните генерират електромагнитна енергия чрез ускоряване на частици (електрони) в условията на магнитно поле във вътрешността на резонантна кухина. Те разполагат с относително висока ефективност на преобразуване енергията (около 70%), висока изходяща мощност (>10 kW), надеждни са и са устойчиви източници на енергия, на относително ниска цена. От друга страна имат нужда от захранване с високо напрежение и съответни на това преобразуватели с по-големи размери. Изходящата управляваща система и

мониториращата система също имат по-големи размери с оглед нуждата от прецизен контрол на захранване с подобно високо напрежение. [27,33,34,44]

Полупроводниковите генератори се състоят от няколко фази, всяка от която включва собствена усилвателна система. Тези генератори имат по-ниска ефективност на преобразуване (около 30%), по-ниска изходна изходяща мощност (<150 W), предлагат добър контрол, имат по-малки размери, но и по-висока цена. Поради ниската си ефективност, полупроводниковите източници на микровълни водят до продукция на ексцесивно количество топлина, което може да бъде проблем с нарастване на честотата. Така при този тип генератори 915 MHz е предпочитаната честота поради по-лесен контрол и мониторинг. Наличните генератори могат да захранват само една антена. [27,33,34,44]

### **Коаксиални кабели:**

Отвеждането на микровълновата енергия от генератора до антената се осъществява посредством коаксиална линейнопредавателна система, представена основно от коаксиален кабел. Той има отлични проводни характеристики, нарича се коаксиален поради коаксиалната равнина на проводниковите медни нишки във вътрешността му.

Кабелът се състои от следните пластове: вътрешен проводник, диелектричен материал и външен проводник. Вътрешният проводник съдържа сребро за подобряване на проводимостта, диелектрият е съставен от



полимерен материал (най-често политетрафлуоетилен), изолиращият материал има значение и да предпазва от механичен стрес (особено, ако външният проводник не е ригиден). [27,33,34,44]

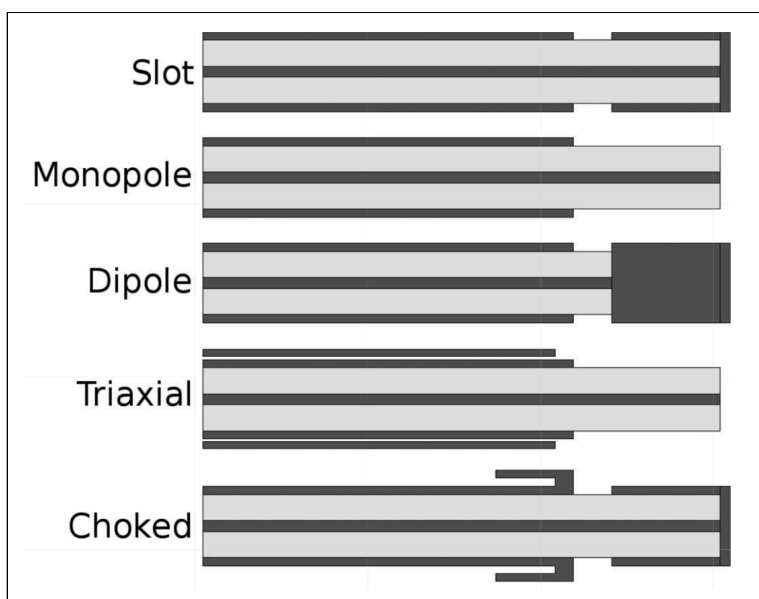
Важно е да се подчертае, обаче, че способността на коаксиалните кабели за трансмисия на големи количества микровълнова енергия има някои лимитиращи фактори. С намаляване диаметъра на кабела, драматично нарастват енергийните загуби и проводните му качества. Значението на този факт е подчертано в дизайна на антените и на техните свързващи кабели, чието устройство до голяма степен е сходно с това на коаксиалните кабели. [27,33,34,44,46]

Други компоненти на електроразпределителната (предавателна) система са: сплитери, фазорегулатори, превключватели. Те имат значение основно при симултанната и секвенционална работа с няколко антени. [27,33,34,44,46]

### Апликатори:

Микровълновата антена е последният компонент от системата. Тя служи за предаване/излъчване на електромагнитна енергия в биологичната тъкан. Микровълновата антена в по-широк смисъл включва апликаторната част от системата: ръкохватката, заедно с цялата ригидна ос и дисталния излъчващ сегмент (същинската микровълнова антена, в по-тесен смисъл). Съществуват поне девет търговски модела на микровълнова антена, разпределят се в няколко подтипа, според физическите и радиационните си характеристики. Съвременните инженерни усилия са концентрирани върху антена тип игла, с диаметър от 1.5 до 2.8 mm (12-17G, най-популярни са 14-16G), система за вътрешно охлаждане и ос на антената по типа на коаксиален кабел. Най-често използваните типове антени са: еднополюсна (monopole), двуполюсна (dipole), триаксиална (triaxial), с жлеbove (slot) и с “шапка” (choked). (отразени схематично на фигурата). [27,33,34,44]

Съществуват и допълнителни типове антени, например тип “примка” или спираловидни антени, но те не са придобили широко клинично



приложение. Освен това, тези два дизайна се използват предимно за нуждите на аблативните техники в кардиологията и ангиологията, и по-изключение за онкологичните нужди в хепатологията. [27,49]

Дизайнът на микровълновата антена има най-голямо (но не единствено) отношение към размерите и формата на аблативната зона и съотв. към лечебния ефект от MWA. Конструкцията на антените е подобна на тази на коаксиалните кабели (вътрешен проводник, диелектрик, външен проводник). Външното тefлоново покритие не позволява обгоряла биологична тъкан да слепва към антената по време на процедурата. [44]

Подобно на коаксиалните кабели, с намаляване диаметъра на антената се наблюдава по-интензивно проксимално загряване (последници касаещи енергийната доставка, размерът на аблативната зона по късата му ос и потенциална опасност от кожни изгаряния). С увеличаване на мощността на генератора рискът от загряване на проксималните компоненти на системата е дори по-значителен. [27,33,34,44,47]

Решение на този проблем е снабдяването на антената с охлаждащата система, което допълнително увеличава нейния диаметър. Охлаждащата система се състои от двоен канал в непосредствена близост до външния проводник, през който се инфузира (по време на работа) охладен водно-солеви разтвор. От друга страна, компромис с размера на тези изолаторни канали означава по-малък диаметър на антената, но и по-нисък охлаждащ капацитет. В стремеж към баланс технологично решение за охлаждане е използването на състен газ, вместо това. Бързата декомпресия на въглеродния диоксид (във вътрешността на апликатора) има за резултат индукция феномена на Джаул-Томсън с охлаждане в проксимална посока по оста на антената. Този тип охлаждане има по-висок капацитет и позволява да се работи с дори още по-високи мощности (от порядъка на 140 W), като в същото време се запазва малък диаметърът на антената. Смисълът на охлаждащите системи, изобщо, е да се работи с по-високи мощности за постигане на по-големи аблативни полета, без това да увеличава риска от енергийни загуби или промяна в аблативните качества на антената при загряването ѝ. Намалява се и рискът от изгаряния в проксимално по оста на антената направление. Резултати на Liang et al. в група от 1136

пациенти съобщават за по-малобройни сеанси MWA и по-ниска честота на сериозните компликации в групата на MWA със система за вътрешно охлаждане. [27,33,34,44,47,54]

Някои микровълнови системи разполагат с възможност за проследяване на температурните промени в зоната на MWA в реално време посредством игли за термичен мониторинг. Тези игли (с размер 0.7-0.9 mm.;20-22G) се въвеждат с троакар в чернодробния паренхим на разстояние 5-10 mm от ръба на тумора. Счита се, че тотална туморна деструкция е постигната, когато се регистрират температури от 54°C за поне 3 минути, и/или се достигнат температури от 60 °C. При рисков локализации (по-малко от 5 mm. от билиарен съд, жлъчен мехур, гастроинтестинален тракт, диафрагма и т.н.) по същия маниер се осъществява мониторинг, този път с цел безопасност. Има възможност за залагане на температурен cut-off, който за пациентите с анамнеза за лапаротомия в миналото е по-нисък: от порядъка на 45-50 °C. При тези болни съществува риск от увреждане на органи по съседство - обикновено части от гастроинтестиналния тракт засегнати от сраствания, фиксация на червени бримки, сегментна алтерация в перисталтичното движение и по-постоянен термичен риск в хода на аблативната процедура в съседство. При достигане на критично високи температури подаването на микровълнова радиация се преустановява до спадане на температурите под 45°C, след което се продължава на подобни цикли до създаване на аблативен облак припокриващ целия тумор. [33]

Две основни величини описват ефективността на антените:

1. Характеристиките на аблативната зона, която антената може да произведе (форма и размери по различните оси). Обикновено формата е сферична или елипсовидна, или във формата на капка. Тази конфигурация варира според дизайна на антената, като понякога се жертва инвазивност (обем на аблативната зона) за сметка на формата, и обратно. Съществува баланс между характеристиките на аблативната зона типична за различните антени, техните ефективност и инвазивност, така че някои от тях за пригодни за интраоперативна работа, а други за перкутанна. [34]

2. Коефициент на отразяване. Колкото по-ниска е стойността му, толкова по-ефективно е енергийното предаване в тъканта. Отразената енергия от антената

намалява загреването на тъканта и увеличава загреването по оста на антената. В някои случаи ексцесивното загреване на антената може да доведе до по-кратко аблативно време. Най-ефективни в това отношение за еднополюсните, двуполусните и триаксиалните антени. [34]

Съществува теоретичен лимит на енергията, която една антена може да достави в единица биологична тъкан. Така, с оглед оптимизиране ефективността от процедурата при по-амбициозни цели (големи лезии), осигуряването на онкологична радикалност, както и за допълнително скъсяване на аблативното време, някои автори използват повече от една антена в аблативните сеанси. Известно е, че симултанното подаване на електромагнитна енергия към няколко (инсталирани в различни зони) микровълнови антени може да способства за по-големи аблативни полета в сравнение със сходна, но секвенционална постановка (последователна аблативна техника с една единствена антена). Смисълът при симултанната работа с няколко антени е да се образува т.нар. “мрежа” (най-често от 3 антени), в рамките на която се създава зона на температурна синергия. Brace et al. дават количествена оценка на тази енергийна амплификация. Счита се, че тя е от порядъка  $N^2$  (където  $N$  е броят антени използвани в решетката). Така при работа с 3 антени се доставя 9 пъти повече енергия от 1 антена; този ефект е най-подчертан при именно този брой на антените. [34,46]

Освен това, според Laeseke et al. работата с тази “аблативна мрежа” има ясно предимство дори, когато алтернативната постановка с 1 антена работи с мощност точно колкото сумата от мощностите на компонентите в мрежата (90 W с една антена срещу 2 антени по 45 W срещу 3 антени по 30 W). [55]



## **Системи за микровълнова аблация:**

Цитираните в изложението автори и научни колективи използват следните системи за MWA. Придобили по-широко приложение в клиничната практика предимно в Азия и САЩ, повечето от тях са и понастоящем налични в търговската мрежа:

1. The Evident system (Valley Lab/Covidien, Boulder CO), 915 MHz, с мощност 45 W и 13G апликатори със система за охлаждане;
2. The MicrothermX-100 (BSD Medical, Salt Lake City UT), 915 MHz, 14G апликатори;
3. AveCure system (MedWaves, San Diego CA), 915 MHz, 12-16G, 32 W, с температурен монитор, вместо система за охлаждане;
4. Certus140 (Neuwave Medical, Madison WI), 2450 MHz, 17G, охлаждаща система със сгъстен газ.
5. The Acculis Microwave Ablation system (Angiodynamics, Hampshire, UK), 2450 MHz, 60-140W, 15G апликатори със система за охлаждане; Понастоящем единствената система за MWA, която Angiodynamics предлага е Solero Microwave Tissue Ablation system, 2450 MHz, мощност до 140 W, с апликатори вътрешно охлаждане.
6. The HS Amica Microwave system (Mermaid Medical, Denmark), 2450 MHz, мощност до 140 W, 14-17G апликатори с охлаждаща система;
7. The FORSEA system (qinghai Microwave Electronic Institute, China), 2450 MHz, 10-150 W, 14G, система за охлаждане;
8. KY2000-915 и KY2000-2450 (Kang-Yu Medical, China), 915 MHz и 2450 MHz, мощност 1-100 W, 15G апликатори, система за охлаждане;
9. The Microtaze (Nippon Shoji, Osaka, Japan), 2450 MHz, мощност 60-70 W, апликатори 16G с охлаждаща система.

### **III. Микровълнова аблация. Аблативна процедура:**

Основна цел на локалната аблация е постигането на тотална деструкция на тумора, осигурявайки достатъчна аблативна зона в здрава тъкан (5 до 10 mm. и над 10 mm. при третиране на чернодробни метастази, особено от колоректален карцином) и при минимални усложнения свързани с процедурата. [33,57]

#### **Оценка и подготовка на пациента:**

Сред най-важните етапи в лечението с локална аблация е именно подбирането на подходящи кандидати. По-често НСС коекзистира с подлежаща авансирала дифузна чернодробна болест, т.е. в условията на различна по степен и изява портална хипертония и/или хепатоцелуларна недостатъчност, факт който налага внимателна, детайлна и мултидисциплинарна клинична оценка от екип специалисти: гастроентеролог/хепатолог, хирург/трансплантолог, анестезиолог/рениматор, специалист по образна диагностика, онколог, патолог. Пациентите се обсъждат на индивидуална база, за да се подбере най-ефективният и подходящ за конкретния казус подход на лечение.

Оценката на пациента включва анамнестични данни, общ клиничен преглед, оценка на ко-морбидитета, общото състояние, лабораторна оценка на органната функция (чернодробна, бъбречна), функционална оценка на кардиоциркулаторната и респираторна системи, коагулационния статус, туморни маркери, образна оценка на тумора (размери, локализация, оценка на съдовата система на черния дроб, стадиране, оценка на екстрахепаталната дисеминация) посредством контрастно усилените методи: CEUS, СЕСТ, СЕ-MRT. [33,57]

Освен това, нативните и контраст-усилените образни методи имат централно място в диагнозата на тумора, планирането на аблацията (избор на най-безопасния достъп при инсерция на апликатора), асистиране въвеждането на електродите/антените (нерядко се налагат няколко инсерции на антената в различни зони на тумора или инсерция на няколко апликатора), проследяване след процедурата за ранни и късни усложнения, както и за проследяване в дългосрочния ефект от процедурата. [98]

Въвеждането на антената за MWA в тумора може да се осъществи под контрола на конвенционален (B-mode) ултравук в голяма част от случаите. В серия на Masuzaki et al. CEUS увеличава значително визуализацията на туморните възли с предимство пред B-mode (93.2% vs. 83.5%,  $p=0.04$ ). Miyamoto et al. установяват, че пълната деструкция на лезиите в един аблативен сеанс е сигнификантно по-честа при CEUS асистираната термична аблация, отколкото в B-mode групата (94.7% vs. 65.0%,  $p=0.043$ ). Освен това, Liang et al. считат, че CEUS разполага със следните предимства пред останалите образни методи използвани за асистиране въвеждането на апликатора (СТ и MRI): компактна и удобно преносима апаратура, проследяване в реално време, мултипозиционно сканиране, липса на йонизираща радиация и алергични реакции по изключение. [98,150,151]

Преди аблацията е уместно да се изясни и необходимостта от допълнителни маньоври осигуряващи безопасност и максимална ефективност от сеанса: използването на артифициален асцит или артифициален плеврален излив, както и необходимостта от химически агент за рисковите зони, субоптимално повлияни от MWA. [58]

Максимално възможна компенсация на подлежащата цирроза, както и на бъбречната, кардиореспираторната и коагулационна функции е *conditio sine qua non*. Повечето центрове провеждат аблативната процедура под обща интубационна анестезия (при интраоперативната и лапароскопската MWA е задължителна) или под обща венозна с локална анестезия (за перкутанната техника), по-рядко в условията на дълбока седация и по изключение при лека седация. Необходим е мониторинг на виталните функции по време на цялата процедура, анестезиологична премедикация, периинтервенционалното приложение на антибиотици. [58]

Информация за пациента (вербална и писмена) относно естеството на процедурата, потенциалните рискове, възможностите за , както и писмено информирано съгласие са неразделна част от процедурата. [33]

## **Индикации:**

Предимствата при избор именно на микровълновата аблативна техника в лечението на малигнените заболявания на черния дроб пред други термични аблативни методи са:

1. Третиране на тумори в близост до съдове и с риск от субоптимален ефект от локалната аблация; MWA вероятно по-лесно преодолява значението на органната васкулатура и възникването на heat sink ефект;
2. Третиране на тумори с рискови локализации: разположени в близост до големи съдове, жлъчни канали, жлъчен мехур, диафрагма и т.н., където е невъзможно използването на RFA с многоосев разгъващ се апликатор;
3. Третиране на по-големи тумори, за по-кратко време, с по-малък брой инсерции на микровълновата антена, сравнени с RFA.
4. Немаловажно съображение е и опитът на екипа с различните аблативни техники;

Индикациите за MWA в лечението на малигнени тумори в черния дроб са широки. На първо място са пациентите, неподходящи за хирургично лечение (поради изразена портална хипертония, поради хепатоцелуларна недостатъчност и намален функционален капацитет на черния дроб, мултинодуларност изискваща комплексен подход в лечението, нерезектабилни и локално авансирани неоплазми и такива локализиращи в неудобни за разсекция зони на органа). [33,59,60,61]

Понастоящем, MWA се разглежда като лечебна интервенция при пациенти с ранен НСС (стадий 0-A по BCLC; до 3 нодула с размер под 3 cm. или солитарен нодул с размер до 5 cm.; заболяване ограничено в черния дроб, т.е. липса на хематогенна или лимфогенна дисеминация). Индицирани за палиативно лечение с MWA са НСС с размер над 5 cm. или мултифокалност на процеса, пациенти с екстрахепатално разпространение позволяващо лечение с локална аблация и пациенти, неподходящи за други методи на лечение, но в допустимо за MWA общо състояние. [33,59,60,61]

За пациентите с метастатични тумори в черния дроб, подходящи са солитарни лезии с размер до 5 cm. или до 5 метастази с размер до 3 cm., без данни за

васкуларна и/или жлъчна инвазия. Кандидати за локална аблация са и пациентите, които не срещат гореизброените критерии първоначално, но ги срещат в хода на химиотерапевтично или биологично противотуморно лечение. Симптоматична и/или дългосрочна онкологична полза биха имали и пациенти с ЧМ със значителен размер: т.нар. циторедуктивен подход в контекста на комплексно онкологично лечение. Третирането на ЧМ от колоректален карцином изискват по-голям аблативен ръб в здрава тъкан, така използването на MWA вероятно има предимства в сравнение с RFA. [61,62,63]

### **Контраиндикации:**

Абсолютно контраиндицирани за провеждането на локална аблация (вкл. MWA) на тумори в черния дроб са пациенти с:

1. декомпенсация на подлежащата хронична чернодробна болест с хепатоцелуларна недостатъчност и/или асцит и/или портосистемна енцефалопатия;
2. друга остра или напреднала/декомпенсилара хронична органична недостатъчност (сърдечна, белодробна, бъбречна);
3. остри и активни хронични фокуси на възпаление, в който и да е орган;
4. тежка коагулационна дисфункция: протромбиново време > 30 сек., протромбиново време < 40%, серумни тромбоцити < 30 G/l;
5. интрахепатални и/или екстрахепатални белези с висока прогностична тежест (обем на тумора над 70% от обема на органа; екстрахепатално разпространение на тумора или BCLC стадий D на HCC).
6. съдова и/или билиарна инвазия на вторични лезии;
7. дифузна метастатична болест на черния дроб.

Релативни контраиндикации за провеждането на локална аблация се свеждат до рисковете от увреждане на структури/органи в съседство с тумора при деликатни локализации: големи кръвоносни или жлъчни съдове, чернодробния хилус, жлъчния мехур, диафрагмата, органи на гастроинтестиналния тракт, панкреас. Различни прийоми могат да бъдат приложени с оглед обезпечаване безопасността при работа в тези рискови локализации. [33]

## **Техника:**

MWA може да се проведе перкутанно, лапароскопски, торакоскопски и интраоперативно (според Groeschl et al. не съществува разлика в техниката по отношение честота на усложненията и общата преживяемост. Предпочита се перкутантият метод поради най-ниска инвазивност, относително по-ниска цена и поради неговата репетитивност. [33,64,65,66,68,69,70]

След приложение на локална анестезия и избор на най-безопасния достъп под УЗ и Доплер-ехографски контрол, кожата в зоната на въвеждане на апликатора се анестезира с локален анестетик, сецира се с ланцет, след което антената се въвежда в тумора под непрекъснат ехографски или компютър-томографски контрол. При работа с няколко антени разстоянието между тях се определя предимно от дизайна на антените, честотата и мощността на генератора, като дистанцията е варира между 10 и (не повече от) 25 mm. Всяка инсерция има за цел инсталирането на върха на антената до ръба на тумора (уместно е започването от най-дълбоко разположената му част). В хода на процедурата се създават термични лезии по дългата ос на антената посредством няколко сеанса на активиране на генератора, между които работата на генератора се преустановява и антената поетапно се изтегля в посока към повърхността на черния дроб. Циклите се повтарят до осигуряване аблативна зона в здраво в целият обем на тумора, при необходимост посредством припокриващи се зони за осигуряване необходимата онкологична радикалност. Обсъдените по-горе модели системи работят с различна честота, мощност и дизайн на апликаторите. Необходимо е операторът да познава особеностите на системата, с която работи (и характеристиките на аблативните зони, които тя е в състояние да индуцира), за да планира адекватно мощността и времето на активна аблация в една зона. [33,64,65,66,68,69,70]

Размерът на термичната лезия може субективно да се прецени от размера на т.нар “аблативен облак” (термично индуцирана хиперехогенна зона), който в края на процедурата трябва да припокрива тумора в целия му обем. За по-прецизно отчитане ефекта от MWA се използват игли за термичен мониторинг поставени в здрава тъкан на

разстояние от 5 до 10 mm от ръба на тумора (принципът на работа, с които е обсъден в текста по-горе). [33,64,65,66,68,69,70]

Извеждането на антената от черния дроб се извършва бавно, като в същото време генераторът подава микровълнова енергия. Този маньовър, т.нар “track” аблация, има за цел превенция на seeding по хода на апликатора и на кървене (от значение особено при цироза, където често съпътства хеморагична диатеза от една страна и авансиралата фиброза не позволява пълноценна ретракция на тъканта за покриване пункционния дефект от друга). [33,64,65,66,68,69,70]

### **Дефиниране ефекта от аблативната процедура:**

Проследяването след аблативната процедура има за цел да дефинира техническия успех (непосредствено след процедурата), техническата ефективност (аблативен обем 1 месец след процедурата), локалната ефективност (техническата ефективност и честотата на локална туморна прогресия), времето до прогресия както и разбира се общата преживяемост. С оглед на това, смислов център в проследяването имат образните методи и по-конкретно контрастно-усилените. Специализираните центрове за аблативно лечение на чернодробни тумори използват предимно CE-CT и/или CE-MRT, но в последните години широка употреба намира и CEUS.

В заслепено рандомизирано клинично проучване Peng Qu et al. сравняват чувствителността, специфичността и точността на CEUS и CE-MRT в дефинирането успеха от локалната аблация при пациенти (n=182) с първични и метастатични чернодробни тумори (n=231). При среден размер на неоплазмата  $2.6 \pm 1.4$  cm. авторите съобщават за 77.5% (179/231) тотална аблация. Субтотална аблация са постигнали при 52 души. При 92.2% CEUS и CE-MRT имат диагностична конкордантност. Двата метода имат съвпадение в диагнозата при 175/179 от лезиите с пълна некроза и при 38/52 от лезиите с непълна некроза. Чувствителността на CEUS и CE-MRT е 86.5% срещу 84.6% ( $p < 0.05$ ), специфичността 98.3% срещу 98.9% ( $p < 0.05$ ), точността 95.7% срещу 95.7% ( $p = 0.01$ ). Чувствителността се подобрява значително при комбинирането на двата метода (98.1%) при

97.2% специфичност. ROC-кривата на комбинацията на двата метода е с по-голяма площ (AUC=0.991) срещу AUROC на CEUS (0.953) и на CE-MRT (0.936),  $p < 0.05$ . [152]

Според Kim et al. диагностичната конкордантност на CEUS и СЕСТ при дефиниране на техническия успех и при дефиниране на техническата ефективност достига 99%. Чувствителността, специфичността и точността на CEUS при проследяването на аблативния обем и честотата на ЛТП е респ. 95.3%, 100%, 98.1%. [153, 154]

#### **IV. MWA на тумори с рискова локализация:**

Съществуват някои особености в перкутанната аблация на лезии с рискови локализации. От мултицентричен масив данни на Liang et al. става ясна честотата на тези локализации: тумори до големи съдове и жлъчни канали (12.3%), до чернодробния хилус (5.6%), до жлъчния мехур (5.2%), до органи на ГИТ (14.5%), до диафрагмата и други органи по съседство при субкапсулна неоплазма (26.7%). [33]

#### **Лезии в близост до големи съдове:**

Рискова локализация имат туморите разположени на разстояние по-малко от 5 mm. от големи съдове. “Големи съдове” са клоновете на порталната вена (до второ разклонение от ствола ѝ), ствола на хепаталните вени, долна празна вена и всички съдове с диаметър над 3 mm. [39,64,65,66,67,68,69,70,71,72,122]

Интензивните количества топлина, по-обширните аблативни зони с по-кратки аблативни сесии и по-малка податливост към heat sink ефекта са сред най-привлекателните предимства на MWA, които дават основание методът да се счита за по-подходящ (от другите аблативни методи) в третирането на тумори с неудобни локализации, вкл. в близост до големи съдове. Процедурата по перкутанното им третиране, обаче, се отличава с някои особености. [39,64,65,66,67,68,69,70,71,72]

Рисковете от увреждане на кръвоносни съдове или жлъчни пътища могат да бъдат редуцирани значително чрез използването на температурен мониторинг в реално време. В близост до съда/жлъчния канал в риск се въвеждат температурни сензори (игли 20G). Достигането на температури от 60°C или 54°C за 3 минути се реазглеждат като индикатор за ефективна деструкция. Реинсталирането на електродите и на термосензорите

в различните части на тумора се повтаря, докато целият тумор се покрие от аблативен облак. Не повече от 50°C се прилагат при опасност от термична увреда на жлъчен канал. [39,64,65,66,67,68,69,70,71,72]

Допълнителен маньовър в тези рискови локализации е въвеждането на игли със странични отвори 21G, през които се инжектира дехидратиран стерилен 99.5% етанол със скорост 1 ml/min. симултанно с подаването на микровълнова енергия от вече инсталирания апликатор за MWA. Крайното количество инстилиран етанол е в зависимост от големината на тумора: до 5 ml. при размер на тумора до 3 cm. и между 5 и 10 ml. за туморите над 3 cm. Смисълът на симултанната термична/химическа обработка на тумора е да удовлетвори радикалните онкологични нужди от една страна и да осигури безопасност, от друга, така че продължителното инжектиране на етанол да послужи за топлинен буфер в тези зони. MWA аблация се препоръчва да продължи по-дълго, в сравнение с тази в зони, без риск от heat sink ефект. [39,64,65,66,67,68,69,70,71,72,122]

Някои колективи препоръчват оценка на аблативната зона с CEUS непосредствено след процедурата, други - 1 до 3 дни след нея. При непълна деструкция на тумора аблативният сеанс следва да се повтори. Проследяване ефекта от аблацията в тези ситуации е необходимо да бъде от най-малко два образни метода с контраст (CEUS, СЕСТ, СЕ-MRT) след 1 месец, след което на 3 месеца до първата година, след което на всеки 6 месеца. [39,64,65,66,67,68,69,70,71,72,122]

Според Lu et al. потенциалният риск от увреда на съдове при RFA на тумори в близост е нисък, особено при съдовете с размер над 3 mm. Рискът намалява с нарастване диаметъра на съда, но това е предпоставка за влошаване резултите от RFA поради по-изразена податливост към "heat sink" ефекта от MWA (тоеретично следствие от по-ниската термична ефективност на RFA сравнен с MWA). [72]

Ефективността на MWA при тези локализации на тумора се потвърждават от Huang et al., които съобщават за 96.3% пълна некроза след MWA на лезии в близост до големи съдове. Липсва статистически значима разлика с контролната група (тумори без подобна рискова локализация) по отношение на техническа ефективност, риск от локален туморен рецидив и 1-, 3-, 5-годишна преживяемост. Техническата ефективност на MWA е

по-висока, а рискът от локална туморна прогресия по-нисък от съобщените за RFA резултати от други колективи. Честотата на компликациите след MWA при подобни локализации на лезиите е 14.4%, без сериозни усложнения от процедурата или такива свързани с увреда на големи съдове/жлъчни пътища. Huang et al. съобщават за единичен случай на тромбоза на клонове на порталната вена (с размери на тромба 3 mm), и със спонтанна резолуция в рамките на 3 месеца при проследяване. [64,65]

### **Лезии в близост до чернодробния хилус:**

Принципът на работа при тумори разположени в близост до хилуса на черния дроб е сходен с този при тумори в близост до големи съдове. Зоната е дори още по-деликатна, тъй като в близост са разположени големи жлъчни пътища, по-податливи на термична увреда от съдовете с голям калибър (които разполагат със собствен ефективен механизъм за охлаждане - циркулацията). Освен това, в близост до хилуса значението на heat sink ефекта е още по-подчертано. [66]

Tang et al., изследват ефективността и безопасността на RFA при тумори с рискова локализация, част от които (n=20) са разположени в хилуса на черния дроб. Авторите подчертават, че третирането на тумори в тези зони е съпоставимо с третирането на тумори извън тях от гледна точка на ефективност и безопасност. Липсват сериозни усложнения и леталитет от процедурата. [73]

Wong et al., третират комбинирано (RFA/EA) и самостоятелно (с RFA) тумори с рискова локализация и откриват малко по-висока техническа ефективност за комбинирания метод (92% срещу 85%, p=0.1), без разлика в честотата на локалния туморен рецидив. Освен това, авторите не наблюдават разлика в общата преживяемост между третираните тумори в рискови локализации и такива извън рискови локализации. [66,74]

Опитът на Ren et al. в аблацията на лезии (HCC и метастази) в близост до хилуса на черния дроб с MWA/EA показва висока техническа ефективност на метода: 93.7% (30/32). Средният период на проследяване е 23 месеца (4-83 месеца). При проследяването се открива рецидив при 15% от третираните тумори (5/32 съотв. на 4, 6, 42, 45 и 51 месец

от проследяването). Повторна MWA е направена при три от случаите на локален рецидив, при останалите два лечебен метод е бил ЧР. Не се съобщава за сериозни усложнения или увреждане на съдове/жлъчни пътища свързани с MWA, единствено тромбоза на портален клон при 1 пациент с последваща спонтанна резолуция при проследяването. [66]

### **Лезии в близост до жлъчния мехур:**

Туморите в черния дроб прилежащи към жлъчния мехур, представляват опасност не само от гледна точка на повърхностното си разположение, но и поради потенциалния риск от термичното увреждане на мехура. В литературата са описани постаблативни холецистити и перфорации на жлъчния мехур свързани с процедурата, въпреки това, третирането на тези тумори с MWA не е абсолютна контраиндикация. За рискова се счита близост до мехура на разстояние по-малко от 1 cm. [76]

Принципите на техника в извършването на MWA с подона локализация са сходни с описаните за тумори разположени в близост до големи съдове и до хилуса на черния дроб. При въвеждането на апликатора перпендикулярно или паралелно на дългата ос на мехура, неговият връх трябва да бъде на поне 3 mm. отстояние, а дългата ос на антената на поне 5 mm. от стената на органа. Присъствието на термосензори в рисковите зони и инстилирането на 99.5% етанол в тези части от тумора в близост до мехура по време на дистрибуция на микровълновата енергия обезпечават нуждите на онкологична радикалност и безопасност според Liang et al. Достигането на температура от 56°C в зоната на термосензорите е индикация за преустановяване работата на генератора, докато температурата спадне до 45°C. Циклите продължават докато целият тумор се припокрие от хиперехогенен облак. Необходима е възможно най-рано (1-3 дни след аблацията) оценка резултата от аблация понякога с два контрастни образни метода. При необходимост се извършва допълнителен аблативен сеанс. [76]

Този подход в третирането на НСС и метастази локализиращи на по-малко от 1 cm. от жлъчния мехур осигурява, според Huang et al., 96.9% тотална аблация (с два аблативни сеанса при 16/162) при липса на морталитет и сериозен морбидитет. При 3.7% (5/136) е установен локален туморен рецидив, който при двама е успешно адювантно

третиран с shot-PEI, а при другите трима съотв. с ЧР, ЧТ и ТАСЕ. При 31.5% от третираните пациенти при проследяване се установява задебеляване на стената на жлъчния мехур (от 3 до 8 mm.), без съществено клинично значение и спонтанна резолюция в рамките на седмица. Липсват остър холецистит или перфорация на мехура в изследваната група. [76]

Pan et al., прилагат комбиниран хирургичен и аблативен подход при тумори с подобна локализация: лезията се третира с MWA след лапароскопска холецистектомия. В тази група от пациенти, проследена за 21 месеца, при всички (23/23) е постигната тотална деструкция, липсва локален рецидив при проследяването. Този подход изглежда по-безопасен при лапароскопска интервенция. Laurence et al., сравняват лапароскопската и конвенционална холецистектомия при пациенти с цироза и съобщават за честота на леталитет 0.8% срещу 2%, честота на сериозните компликации 17.6% срещу 47.7% и честота на епизодите на постоперативна декомпенсация 7.7% срещу 18.1%. [75,76,77,78,80]

Kim et al., успешно и безопасно третират лезии в близост до жлъчния мехур с RFA. Липсват сериозни усложнения в групата, честотата на лезиите е 7%. Техническа ефективност е 96% (44/46). Локалната туморна прогресия възниква при 14% от пациентите (6/44). [79] Тя е по-висока от цитираната в литературата за MWA, вероятно във връзка и с комбинирания метод на MWA/EA. Необходими са допълнителни рандомизирани клинични проучвания като източник на доказателствен материал.

### **Лезии в близост до диафрагмата:**

Туморите разположени в близост до диафрагмата поднасят няколко предизвикателства пред MWA. Най-широко използван образен метод при провеждането на локална аблация, тук УЗ има някои ограничения. Разположени високо в десния дял, под диафрагмалния купол и припокрити отчасти от газ в белия дроб, някои лезии са недостъпни за пълноценен оглед, което затруднява детайлното планиране на аблацията, възможностите за проследяването в реално време на самата процедура и отчитането на потенциалните термични щети след края ѝ. Във връзка с това, но и с осигуряването на

пълноценна в онкологичен смисъл аблативна процедура, различни колективи предлагат някои маньоври при третирането на тумори с подобна рискова локализация. [90]

Провеждането на локална MWA в условията на артифициален плеврален излив при лезии в съседство с диафрагмата има потенциала да увеличи техническата ефективност на метода и да намали рисковете от локален туморен рецидив. Shibata et al., описват подробно техниката на MWA и съобщават за 89% тотална аблация при тумори с подобна локализация, Li et al. имат 94% техническа ефективност и 18.8% честота на локален рецидив (без статистически значима разлика с контролната група с лезии извън тази рискова локализация), а Zhang et al. съобщават за 98.2% техническа ефективност и 8% честота на локален рецидив. [63,89,90,95]

В литературата не се срещат сериозни усложнения и смъртност при въвеждането на 0.9% физиологичен серум или 5% декстроза в плевралната кухина преди перкутанна аблация (RFA или MWA).

В серията на Zhang et al. артифициален плеврален излив се прилага с 98.2% успех (110/112, при двама прилагането на до 1500 ml. течност не осигурява добра визуализация на неоплазмата), увеличава видимостта с УЗ към таргетната лезия при 98.8% (82/83) от пациентите и осигурява безопасен достъп към неоплазмата при 96.3% (26/27). [63,89,90,95]

Chen et al., от друга страна, предлагат постурални прийоми (ляво странично/косо положение за тумори в левия дял и ляво странично/косо положение при тумори в десния дял) с оглед оптимизиране възможностите за визуализация на тумора. Въвеждането на апликатора трябва да бъде по перпендикулярна на диафрагмата ос, така че върха на антената да отстои от диафрагмата на поне 3 mm. разстояние. Liang et al., използват термосензорни игли, за проследяване в реално време на топлинните процеси и третират комбинирано и симултанно неоплазмата с термичен метод и 99.5% етанол. Центърът съобщава за 93.3% техническа ефективност, 10.6% локален туморен рецидив и 36.6% нови лезии в черния дроб, без статистически значима разлика с резултатите в контролната група. Не се открива разлика и по отношение на общата преживяемост в групите (87.7%, 61.2% и 41.0% 1,3,5-годишна преживяемост за лезиите разположени в близост до

диафрагмата). В изследваните групи не се откриват сериозни компликации непосредствено свързани с процедурата, единствено 3.1% плеврални изливи в малък обем и неизискващи дренажна манипулация, чести странични реакции са болка и фебрилитет. Най-често съобщаваните странични ефекти и компликации след локална аблация в тази рискова зона: плеврален излив, пневмоторакс, увреда на диафрагмата, кървене, кожни изгаряния, фебрилитет, вагусови реакции, болка . [80,90,91,92,93,94,95]

Съществуват и рефрактерни на подобни прийоми ситуации. Така, част от пациентите подлежат на третиране под СТ/MRT контрол или на лапароскопски асистирана MWA. [80,90]

### **Лезии в близост до органи на ГИТ:**

Колатералната термична увреда на гастроинтестинални органи вследствие локална аблация на тумори в черния дроб е с ниска честота (0.1 - 0.2%), но има потенциал да доведе до значителен морбидитет и морталитет. Дистанция под 5 mm. от кух орган на ГИТ (измерена с CEUS,CECT или CE-MRT) ги дефинира като лезии с рискова локализация. Органът в риск най-често е дебелото черво. Подход на избор често е лапароскопски асистираната термична аблация, контраиндикация за която, от своя страна, е лапаротомия в миналото. [96]

В литературата са описани 10 клинични проучвания в лечението на лезии прилежащи към органи на ГИТ, 7 от които изследват ефективност и безопасност на перкутанната RFA (5 с RFA, едно RFA срещу EA и едно RFA срещу TAE), 1 на лапароскопската RFA и 2 на перкутанната MWA (MWA срещу RFA и MWA/EA срещу MWA). При 4 от кохортите маньовър на избор е приложението на артифициален асцит, при 1 - балонен катетър, при 1 температурен мониторинг в рисковите зони, а при останалите 3 не се използват обезопасяващи прийоми. При 6/10 не се съобщава за сериозни усложнения след аблация. В 2 от кохортите с артифициален асцит се съобщава по 1 перфорация на кух орган, в 2 от тези без протективни прийоми - 1 перфорация и 1 перихепатален абсцес; при останалите липсват сериозни компликации. Честотата на тотална аблация при всички 10 надхвърля 90%. [65,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105, 106,107]

Според Zhou et al., техниката на перкутанна локална аблация в близост до органи на ГИТ изисква прийоми осигуряващи безопасност. Такива са: температурен мониторинг (с таргетна не повече от 60 °C, но над 45 °C; до 54 °C лапаротомия в миналото, поради вероятна фиксация на кухите органи на ГИТ и съотв. алтерация на перисталтичните движения), приложение на етанол в зоните прилежащи към органа в риск от термично увреждане, както и буферни механизми (артифициален асцит и въвеждането на балон-катетър между тумора и прилежащия орган). В серия на Zhou et al., третирането на тумори в близост до органи на ГИТ с MWA и EA съвместно с термичен мониторинг в реално време осигурява 96.5% (169/175) тотална аблация с 10.1% честота на локален рецидив и липса на сериозни компликации и 2% леки усложнения и странични ефекти. Тези тумори, обаче, са изисквали по-дълги и по-голям брой аблативни сесии, сравнени с тумори с друга локализация. Същият център изследва и ползата от приложението на артифициален асцит (средно количество 633 ml., 100-1500 ml). Средната температура на течността е сигнификантно по-ниска от тази при туморния ръб ( $39.1 \pm 4.6^\circ\text{C}$  срещу  $52.3 \pm 4.5^\circ\text{C}$ ). Техническата ефективност и честотата на локална прогресия в третирането на тумора с MWA са 96.9% и 16.1%. [96]

Според Nishimura et al. артифициалният асцит може да се приложи като техника при пациенти с чернодробна цироза Child-Pugh B, не води до влошаване на чернодробната функция, но 7.5% от пациентите имат нужда от диуретична терапия, предимно при приложение на над 1000 ml. Според други проучвания, след аблацията артифициалният асцит претърпява спонтанна резорбция, без диуретици или парацентези. Първоначалните опасения от повишен теоретичен риск от хеморагия или туморна дисеминация в условията на артифициален асцит не са потвърдени от практическия опит. Усложненията в серията на Zhou et al. при приложение на артифициален асцит са 2.8%, без съществена разлика по вид и тежест спрямо контролната група. [96,108]

## **V. MWA : проследяване, резултати, усложнения.**

### **Проследяване след MWA:**

След края на процедурата местата на инсерция на микровълновата антена се обработват с антисептик, а при необходимост както следва при кожни изгаряния. Поставя се стерилна превръзка и пациентът се възстановява от анестезията в следващите 4-6 часа. Проследяването след процедурата в болнични условия е в рамките на няколко дни, дехоспитализация следва при липса на болка, допуска се субфебрилитетът в рамките на постаблативния синдром. [33,98]

### **Усложнения след MWA:**

Екзитус леталис в рамките на 30 дни след аблативната процедура се съобщава като постаблативен такъв (независимо дали има директна връзка с нея). Сериозно усложнение се дефинира като усложнение, което води до съществена болестност, удължава болничния престой, изисква допълнително клинично наблюдение, хемотрансфузии или дренажни процедури. Останалите усложнения се считат за леки, дори тези, които налагат хоспитализация единствено за наблюдение. Странични ефекти се наричат всички нежелани събития свързани с манипулацията, които не водят до леталитет и морбидитет, срещат се относително често и обикновено са самоограничаващи се и са податливи на медикаментозно повлияване. [54,81]

Няколко клинични проучвания при голям брой пациенти оценят леталитет и морбидитет след MWA на малигнени тумори в черен дроб. Резултати от проспективно мултицентрично проучване на Liang et al. предлагат сравнителен анализ на усложненията след MWA в лечението на НСС и на метастази. Третиран с перкутанна MWA са 1969 хепатоцелуларни карцинома и 509 метастатични тумора в черния дроб в 2879 аблативни сесии (1969 за НСС), среден размер на НСС лезиите е  $2.5 \pm 1.2$  cm., а този на вторичните лезии е  $2.7 \pm 1.5$  cm. Морталитетът в групата е 0.4% (5/1313), несвързан директно с аблативната процедура. Честотата на сериозните усложнения е 1.8% (53/1313), и тя не се различава за групите НСС и метастатична болест. Използването на антени за MWA без

система за охлаждане и броят сеанси MWA са свързани с по-висока честота на сериозните компликации. Livraghi et al., съобщават за липса на морталитет в третирането на 1037 тумора (HCC, ICC, метастази), 2.9% честота на сериозни компликации и 7.3% на леки; резултатите са съпоставими по честота с тези при RFA. Ding et al., третират с MWA и RFA съотв. 1090 и 562 тумора в  $1.18 \pm 0.51$  и  $1.16 \pm 0.48$  аблативни сесии и не откриват статистически значима разлика в смъртността (0.36% срещу 0.31%) и честотата на сериозни (3.1% и 3.5%) и леки компликации (55.7% и 5.9%),  $p < 0.05$ . Wang et al. съобщава за 0.4% леталитет (3/693), 3.9% честота на сериозните компликации, а факторите свързани с възникването им са размер на тумора, брой аблативни сесии, хистологичен тип на тумора. В доклад на Lloyet et al. от международно мултицентрично проучване от 2011 г. в лечението на HCC се съобщава 1.9% леталитет след третиране на неоплазми със среден размер 2.5 cm. [54,81,82,83,84,85,86,87]

Систематичен преглед над отделните клинични проучвания (n=35) изследващи и разликата между аблативните техники (RFA, MWA, shot-PEI) по отношение на морталитет и морбидитет не показват сигнификантна разлика между MWA и RFA (леталитет 0.23% срещу 0.15% и честота на сериозни компликации 4.6% срещу 4.1%). [60,86]

Причините за екзитус в различните кохорти включват: масивна хеморагия, чернодробна недостатъчност, кардиопулмонални усложнения, белодробна тромбоза/емболизъм, кървене от ГИТ, декомпенсация на друго хронично подлежащо заболяване. С оглед редуциране риска от леталитет, необходим е внимателна селекция на пациентите: по-висок е рискът при пациенти с нисък витален капацитет, авансирала чернодробна цироза, тежка хронична органна недостатъчност (кардиореспираторна). В групата на Liang et al., леталитетът след MWA варира между 0.2% и 0.4%. Центърът съобщава за 5 екзитуса: белодробна емболия от тромб в долна куха вена 14 дни след манипулацията, полиорганна недостатъчност 5 дни след аблацията, хепаторенален синдром 12 дни след аблацията, два случая на гастроинтестинална хеморагия 12 и 16 дни след аблацията. Центърът съобщава за следните сериозни компликации след MWA: [33,54]

1. Интраперитонеалната хеморагия (0.1 - 0,4%) е рядко усложнение, предпоставка за което е коагулопатията при цироза, директна механична увреда на съд при въвеждане на апликатора за MWA, кървене по хода на антената след извеждането ѝ от черния дроб, интраперитонеална руптура на тумора при повърхностно разположение неоплазми, термична увреда на съда (по-маловажен механизъм за възникване на това усложнение). За избягване на това усложнение е необходима предварителна максимално възможна компенсация на коагулационните показатели; образен контрол в реално време при въвеждане на апликатора и по време на цялата процедура; достатъчна аблация по хода на антената при извеждането ѝ; кооперативност от страна на пациента при работа извън условията на обща интубационна анестезия. Рискът от кървене е най-завишен първите 6 часа след аблацията, с оглед на което е необходимо ехографско и клинично проследяване след манипулацията. Венозно кървене е по-податливо на консервативен подход (медикаментозен, трансфузии на биологични продукти), докато артериалното кървене е индикация за артериална емболизация и/или лапаротомия;

2. Чернодробен абсцес (0.1-0.4%) с потенциален сепсис, септичен шок мултиорганна недостатъчност и екзитус; Рискови фактори за формирането на абсцес е билиодигестивна анастомоза, холангит, захарен диабет. Не се открива сигнификантна разлика в честотата на това усложнение при аблация на ПЧР или метастатични лезии;

3. Чернодробен абсцес (0.1-0.4%) свързан с потенциално развитие на сепсис, септичен шок мултиорганна недостатъчност и екзитус. Рискови фактори за формирането на абсцес е билиодигестивна анастомоза при термичната аблация, използването на големи мощности (>200W), третирането на пермагнети неоплазми, холангит, захарен диабет. Според някои автори ICC и MWA корелират с риска от възникване на тази компликация. Според Liang et al., не се открива сигнификантна разлика в честотата на това усложнение при аблация на НСС или метастатични лезии. Фебрилитет за повече от 2 седмици от аблацията трябва да повдигне нивото на подозрение за чернодробен абсцес. При поява на такъв е необходимо стартиране на

незабавно антибиотично лечение, по възможност след културелно изследване и по индивидуална преценка - дренажна процедура;

4. Чернодробна недостатъчност: в риск от това усложнение са пациенти с цироза и Child-Pugh score B и C, тези с мултифокални лезии, продължително аблативно време, обширни зони на коагулационна некроза. Необходима е прецизна предаблативна оценка и подготовка на пациентите с цел избягване на това потенциално и фатално усложнение;

5. Увреждането на жлъчни пътища (билиарни стенози, холангити, биломи, билиарни фистули) обикновено се случва при работа в рискови локализации (тумори в близост до хилуса на черния дроб). Тяхната честота според Liang et al. е 0.1 - 0.7%. Обикновено причина за това е термичното увреждане (по-скоро отколкото механично). Съществуват принципи на безопасност и онкологична радикалност при работа с термична аблация в деликатни зони;

6. Увреждането на жлъчния мехур е рядко. Често след термична аблация на тумори в близост до мехура се наблюдава след аблацията реактивно сегментно задебеляване на везикалната стена, израз на инфламаторен процес, и не изисква намеса. Руптурата на жлъчния мехур изисква хирургично, а острият холецистит след аблация - медикаментозно, перкутанно дренажно или хирургично лечение с преценка на индивидуална база;

7. Увреждането на органи на ГИТ е с честота 0.1 - 0.2%, по-често е при пациенти с лапаротомия в анамнезата и носи риск от сепсис и екзитус при забавена диагноза и лечение. Обикновено засегнатият орган е дебелото черво (поради неговата фиксираност, тънка стена и кръвоснабдяване). При риск от увреждане е необходима предаблативна подготовка на дебелото черво и/или приложение на арфитициален асцит за отдалечаването му от зоната на работа. При увреждане на органа е необходимо хирургично лечение;

8. Портална венозна тромбоза: постаблативната тромбоза на съдове с диаметър над 4 mm. се среща рядко. Тромбоза на порталните съдове е сред усложненията в серията на Liang et al. и превалява при MWA на тумори в близост с

големи съдове и хилуса на черния дроб. Работа с по-ниска мощност, температурен мониторинг, MWA в съчетание с EA са средства за профилактиране риска от тромбоза на съдове;

9. Рискът от туморен сийдинг (дисеминация по хода на апликатора) варира 0.1 - 1.4% и е по-висок при непълна туморна деструкция, неефективна аблация по хода на антената (неподходяща бързина на извеждане на апликатора или ниски температури), повърхностно разположение на неоплазмата, голям туморен размер, имуносупресия. Преминаването през нормален чернодробен паренхим при въвеждане на антената, оптимален достъп за аблация на няколко нива с минимизиране броя на въвеждане на електрода в тумора и ефективна аблация по хода на електрода имат профилактичен смисъл, повторна перкутанна аблация, хирургия, радиотерапия - лечебен;

10. Плеврален излив изискващ дренажна манипулация е с честота 0.4 и 1.7% с вероятен механизъм - термично изгаряне на диафрагмата при третиране на неоплазми в критична близост. Сериозно термично увреждане на диафрагмата може да доведе до хемоторакс/пневмоторакс, диафрагмална херния и перфорация, спектър от компликации, които се лекуват консервативно, чрез емболизация или хирургично, според тежестта и общото състояние на пациента. Отношение към този тип увреда може да има руптурата на интеркостални съдове при въвеждане на електрода. Наличието на гръдна болка в периода на проследяване е индикация за УЗ и КТ изследване на гръдната клетка. Малки количества плеврални изливи не изискват дренаж;

11. Кожните изгаряния са по-чести при повърхностни локации на тумора. Те имат честота 0.1 - 0.3% и рискът от възникването им е в зависимост от използването на антени без система за охлаждане и висока мощност изхожда мощност на генератора (поради което се препоръчва работа с до 45 W в третирането на повърхностни лезии). При кожно изгаряне е необходима хирургична обработка; реституция се очаква в рамките на 3-8 седмици. [80,81,82,83,84,85,86,87,88]

Леките компликации не са причина за хоспитализация, не удължават болничния престой и не налагат продължително проследяване, тъй като не водят до леталитет и съществен морбидитет. Такива са: сангвиниране от местата на въвеждане на апликатора, подкожен емфизем, субкапсулен хематом (неизискващ хемотрансфузия), транзиторна хематурия, брадикардия и др.

Най-чести странични ефекти са болката, полстаблативният синдром, асимптоматичният оскъден плеврален излив и асимптоматичните оскъдни количества асцит (особено перихепатално). Болката е най-честа (60-80%), обикновено е слаба по интензитет, облекчава се медикаментозно и отзвучава в рамките на 1 седмица. Постаблативният синдром е самоограничаващ се симптомокомплекс включващ субфебрилитет и грипоподобна симптоматика. Обикновено отзвучава до 2-3 седмици, в зависимост от обема на аблативната зона. [80,81,82,83,84,85,86,87,88]

### **Онкологични резултати:**

Терапевтичният ефект (техническа ефективност) от локалната аблация (вкл. MWA) се преценя 1 месец след процедурата посредством контраст-усилени образни методи (CEUS, CE-CT, CE-MRT). Единични проучвания оценят ролята и мястото на всеки един от методите в проследяването след процедурата. Според Liang et al. CEUS и CE-MRT са еквивалентни методи за оценка на техническата ефективност след MWA. В група от 182 пациенти с 231 малигнени чернодробни лезии със среден размер 2.6 cm., 154 на фона на цироза и 77.5% TE. Останалите 52 лезии са третирани в субтотален обем, като възможността на CEUS и CE-MRT за детекция резидуалната туморна тъкан е оценена при всички: при 38 от лезиите двата метода са конкордантни, при 6 пациенти резидуалната неоплазма се визуализира единствено от CE-MRT, при 7 от останалите се визуализира с CEUS, при един и двата метода не успяват да открият резидуалната тъкан. Чувствителността, специфичността и точността на CEUS и CE-MRT за детекцията на резидуална туморна тъкан след MWA в това проучване изглеждат така: 86.5% срещу 84.6%; 98.3% срещу 98.9%; 95.7% срещу 95.7%. При комбинация от двата метода чувствителността значително се подобрява (на 98.1%). Комбинацията от двата метода има

по-голяма площ под ROC-кривата (0.991) отколкото CEUS (0.953) и CE-MRT (0.936),  $p < 0.05$ . [98]

### **MWA на HCC:**

Четири са основните източници на доказателствен материал относно ефективност и безопасност на MWA в лечението на HCC. Това са мултицентрични проучвания от Азия, Европа и САЩ.

Групата на Livraghi et al. обработва данни от 14 центъра (13 от тях провеждат процедурата перкутанно, 4 лапароскопски, 3 в условията на лапаротомия) с 736 пациенти (533 с HCC и цирроза, 27 ICC и 187 метастатични лезии), с 1037 тумора (с размер от 0.5 до 10 cm.), третирани със система за MWA 2450 MHz и антена с охлаждане. Въпреки, че не осигуряват информация за дългосрочната онкологична ефективност на метода, това проучване анализира безопасността му: липса на леталитет, 2.9% сериозни усложнения и леки усложнения/стриранични ефекти при 7.3%, без разлика с резултатите при RFA. Lloyd et al. демонстрират краткото аблативно време на метода при ниски морбидитет и морталитет (8.3% и 1.9%), но също не дават дългосеочни онкологични резултати. Groeschl et al. третират 450 пациенти с 875 тумори и показват високата техническа ефективност на метода (97%) с ниска честота на локален рецидив (6%) и преживяемост без рецидив предимно свързана с размер на тумора. [56,59,82,85,120]

Liang et al. провеждат мултицентрично проучване включващо 7 центъра в Китай с различна компетентност в третирането на чернодробни тумори. При 970 пациенти с 1314 лезии (хистологичната диагноза на 778 е HCC, на 28 е ICC, на 1 е HCC/ICC) и среден размер на неоплазмата  $2.9 \pm 1.8$  cm. (0.4 - 18.5 cm) е постигната техническа ефективност 97.1% при тумори третирани с радикални интенции, общата за групата честота на тотална аблация е 96.5%. Центровете съобщават за средна честота на локалния туморен рецидив 7.7%, 5.9% за HCC третирани с лечебна цел. Общата преживяемост в групата на 1,3 и 5 година е 92.3%, 73.1% и 60.8% и е свързана с предимно: [81,99]

1. със стадия на цирозата по Child-Pugh: под средната в групата е преживяемостта на 5-тата година при Child B пациенти, под 40% е преживяемостта на 2-рата година при Child C пациентите;

2. с размера на най-голямата лезия: най-висока е преживяемостта при размер под 3 cm., малко под 60% е в групата с размер на тумора 3.1-5 cm., под 40% 2-годишната преживяемост при размер над 8 cm.;

3. с броя възли (единичен срещу 2 и повече);

4. с наличието на екстрахепатално разпространение след аблация;

5. нивата на алфафетопротеин преди аблацията;

6. пол (по-лоша за мъжкия пол);

7. хистологичен тип (ICC се свързва сигнификантно по-ниска преживяемост от хепатоцелуларния карцином). [33,81,99]

Следва да се допълни, че в разработките на Европейски и Азиатски хепатологични центрове се открива интерес към един допълнителен фактор свързан с преживяемостта след куративно лечение на НСС - ALBI grade (математически модел на база серумните албумин и общ билирубин свързан с функционалното състояние на черния дроб). Toyoda et al. валидират ALBI grade като независим предиктор свързан с преживяемостта след куративно лечение при пациенти с НСС. [152,153]

Резултатите от радикалното MWA лечение на пациенти с НСС демонстрирани в проучванията показват висока техническа ефективност на метода (над 97%), нисък риск от локален туморен рецидив (5.9-10.1%), сравнително висока 5-годишна преживяемост (надхвърляща 60%) и пренебрежими морталитет и морбидитет (0.2-1.9% и 2.2-8.3%). Сравнени с резултатите при големи серии и дългосрочно проследяване след RFA, представените от Liang et al. за MWA данни изглеждат по-оптимистични. Необходими са допълнителни международни сравнителни рандомизирани проучвания за достигане до убедителен и обективен доказателствен материал. [33,99]

Необходимо е да се подчертае, че демонстрираните резултати от термоаблативно лечение на НСС касаят ранните и много ранни неоплазми (eHCC, veHCC). Di Tommaso et al. предлагат инкорпориране на алгоритъм за разграничаването на ранните

неоплазми от хепатоцелуларните лезии, които не демонстрират ангиодинамична характеристика на откровена неоплазма (циротични и диспластични нодули в клиничен контекст на цироза) и имат размер < 2cm. Утвърденият понастоящем имунохистохимичен панел от Glutamine Synthetase (GS), Heat Shock Protein 70 (HSP 70) и Glypican-3 се допълва от допълнителни маркери: CD10, Arginase-1, Polyclonal Carcinoembryonic Antigen (pCEA) и Bile Salt Export Pump (BSEP). [148]

Очакваните предимства на MWA пред останалите термоаблативни техники в лечението на локално авансирания НСС се демонстрират от няколко колектива първоначално с малко групи от болни. Kuang et al. имат 92% техническа ефективност в третирането на 13 НСС с размер между 5.1 и 8 cm., Yu et al. аблират в тотален обем 100% (4/4) от лезиите с размер над 6 cm. Liu et al. третират по-голяма група (n=28) с успех при 75% и средна преживяемост 19 месеца и усложнения от процедурата 14.3%, от които 1 субкапсулен хематон и 2 пациенти с остро бъбречно увреждане; компликациите са лекувани консервативно. Липсва леталитет. [121]

В серия от 107 пациенти с авансирал НСС (среден размер 6.1±1.4 cm.) Liang et al. постигат 85% (91/107) пълна деструкция. При останалите 16 не е била възможна таква, поради близост с долна куха вена, хилуса на черния дроб, жлъчния мехур. При непълна MWA, резидуалните зони се третират с EA. Пациентите преминават през 1 до 3 аблативни сесии с 1 до 7 инсерции на апликатора. Локален рецидив се открива при 26.4% (24/91) от пациентите, нови лезии (вкл. екстрахепатални) при 57.9%. Средна преживяемост в групата е 23.8±13.4 месеца с 1,3 и 5-годишна преживяемост 80.3%, 54.0% и 48.0%. Пациентите с нетретиран в миналото НСС (наивни на лечение тумори) са с по-висока преживяемост, отколкото рецидивните (1,3 и 5-годишна преживяемост след тотална аблация 87.0%, 70.0% и 75.0% срещу 77.6%, 43.0%, 14.3%). Нелекуваните в миналото НСС след тотална аблация са имали средна преживяемост 31.7±15.4 месеца. Така, тотална деструкция след аблация е важен прогностичен фактор определящ общата преживяемост (26.6 срещу 17.5 месеца при непълна аблация).

## **MWA на iCC и HCC/CC:**

Прогнозата на пациентите с интрахепатален холангиокарцином третирани с термична аблация е проучена от предимно азиатски колективи и в сравнително малки серии. В част от кохортите именно хистологичният тип на първичния чернодробен тумор е предиктор за общата преживяемост (Liang et al. HCC vs. iCC, HR=2.67, CI 1.05-6.78, p=0.038). Интрахепаталните холангиокарциноми и тези от смесен тип с холангиоцелуларна компонента по правило имат песимистична прогноза след локално аблативно лечение. Цитираната 5-годишна преживяемост след термична аблация варира между 15 и 30%. Според някои колективи тя е съпоставима с тази след чернодробна резекция. Така, пациентите с HCC лезии имат значително по-добри обща и свободна от рецидив преживяемост (респ. 27.0 мес. и 8.2 мес.), отколкото при тези с iCC (съотв. 8.8 мес. и 4.0 мес.) [33,81,99,140-144,149]

Необходимостта от осигуряване хистологичен субстрат на диагнозата за прецизна патологоанатомична оценка (вкл. имунохистохимична) се подчертава от различни колективи не само от съображения за определяне прогнозата на заболяването, но и с оглед дефиниране на оптимална лечебна стратегия. Таргетното лечение при авансирала болест осигурява допълнителни възможности за удължаване преживяемостта при HCC. В малки серии при пациенти с комбинирани първични неоплазми (с холангиоцелуларни компоненти) и с холангиокарцином терапията със Сорафениб не установява контрол над заболяването и вероятно Гемицитабин-базираните режими (вкл. в комбинация с Бевацизумаб). [99,145,146]

Дефинитивната диференциална диагноза е хистологична/имунохистохимична. В малка серия на Rogers et al. туморите с холангиоцелуларна компонента се суспектират още при конвенционалното патохистологично изследване, всички са позитивни за CK7, а повечето от тях и за pCEA и Glypican-3. Дифузната експресия на Arginase-1 и на Glypican-3 се открива при над 97% от HCC лезиите и под 10% от iCCs, като тези два маркера предлагат високи чувствителност и специфичност (респ. 100%, 82.6% и 97.7% и 91.3%). [145,147]

## **MWA на чернодробни метастази:**

Метастатичната болест на черния дроб се разглежда понастоящем като системно заболяване, лечебния алгоритъм на което претърпява маркантни концептуални промени през последното десетилетие. [123-130]

Възприемани в миналото като неподходящи за чернодробна резекция, пациентите със синхронни метастази, мултипли лезии, солитарни надхвърлящи 5 cm., централно разположени лезии и период свободен от рецидив под 1 г. след първоначалното лечение, биват лекувани хирургично с или без предварителен период на системна или локо-регионална терапия (TACE) за миграция в стадия. Различни проучвания показват онкологичната полза дори на тези пациенти: от 0-1% 5-годишна преживяемост оставени без лечение до 31-58% при лекуваните с чернодробна резекция (при метастази от колоректален карцином). До 61% достига 5-годишната преживяемост при пациенти с метастази от невроендокринни тумори и надхвърля 38% след резекция по повод метастази от карцином на млезната жлеза. Така, критериите за хирургично лечение по повод метастатична болест на черния дроб (особено от днес се дефинират с наличието на очаквана резекционна линия над 1 cm. в здрава тъкан, функционално компетентен чернодробен остатък (особено при разширените хемихепатектомии) и добро общо състояние на пациента, без тежки хронични придружаващи заболявания. Последното обстоятелство е главен лимитиращ фактор за извършването на ЧР. [124-128]

Високата честота на вътреорганен рецидив дори след резекция (53-68%) изисква лечебна алтернатива с потенциална репетитивност, която намира в лицето на перкутанната аблация. Livraghi et al. съобщават за 24 пациенти с 64 чернодробни метастази от карцином на млезната жлеза, 92% от които третирани в тотален обем с перкутанна RFA. [82.131] В серия на Solbiati et al. (n=117) са третирани 179 метастази от колоректален рак с перкутанна RFA; 98% тотална аблация, средна преживяемост 36 месеца и 1-, 3- и 5-годишна преживяемост - 93%, 69%, и 46%. [132] Gillams et al. третират с RFA 309 пациенти с метастази от колоректален карцином със среден размер на лезиите 3.7 cm. и 5-годишна преживяемост 34%, резултати по-добри от публикуваните за системна химиотерапия и близки до тези след чернодробна резекция. [133] Честотата на сериозните

компликации след RFA варира в различните серии (0.6 - 8.9%), а на всички усложнения след аблацията е средно 7.2%. [136]

Ianniti et al. третира метастази от карцином на млечната жлеза с MWA и показват 45.5% 5-годишна реживяемост, Abe et al. съобщават за липса на леталитет и сериозен морбидитет след MWA на метастази в черен дроб. Азиатски автори изтъкват следните фактори свързани с преживяемостта след MWA на метастази от карцином на млечната жлеза: брой лезии, диференциация на тумора и възникването локален рецидив и нови лезии след процедурата. Пациентите са имали 29% средна 5-годишна преживяемост. [134,135]

В голяма серия на Liang et al. са третирани с MWA 206 пациенти с чернодробни метастази от колоректален карцином, аденокарцином на стомаха, белодробен рак, ГИСТ, панкреасен дуктален аденокарцином, овариален и езофагеален карцином и ретроперитонеален сарком. Общо 511 метастатични лезии са аблирани в 607 сесии с техническа ефективност 100%. Въпреки това, при 88 от лезиите се е наложила повторна сесия, а при 4 от тях и трета. Пациентите са проследени  $22.3 \pm 17.5$  месеца с честота на локален рецидив при 13.1% от лезиите (67/511) със 17% риск от 5-годишен туморен рецидив и обща 1,3 и 5-годишна преживяемост 92.3%, 63.2% и 45.3%. Липсва леталитет. Честотата на усложненията е малко по-висока от цитираните в други проучвания за RFA: сериозните усложнения след MWA се срещат при 2.9-3.1%, на леките достига до 7.3% от третираните пациенти и се дължат предимно на термично увреждане. Онкологичните резултати при MWA и RFA не се различават сигнификантно. Съобщават се по-кратко аблативно време, по-малък брой аблативни сесии и инсерции на апликатора при работа с MWA. Допълнителни мултицентрични рандомизирани клинични проучвания са необходими като източник на информация базирана на доказателствата. [81,137,138,139]

## VI. Сравнителен анализ: MWA и чернодробна резекция.

Технологичните подобрения в апаратурата за MWA през последните 20 години й осигуряват все по-значимо място в комплексния лечебен подход при малигнените тумори в черния дроб.

Локалната аблация като метод се конкурира по радикалност с ЧР в лечението на ранния НСС в Миланските критерии. Повечето проучвания показват сходни резултати при RFA и ЧР в лечението на тумори до 2 см., докато при размер на тумора между 3 и 5 см. съществуват разнопосочни данни от различни центрове. Две са рандомизираните клинични проучвания сравняващи ефективност и безопасност при RFA срещу ЧР. По отношение на обща преживяемост и локален рецидив Feng et al. не откриват статистически значима разлика в двата метода. Резултатите, обаче, не касаят дългосрочното проследяване (3-годишна преживяемост 74.8% за ЧР срещу 67.2% за RFA), а по-скоро такова с междинна продължителност и са по-лоши за локалната аблация в лечението на тумори с рискова/трудна локализация. От друга страна, в серията на Huang et al. ЧР показва сигнификантно по-висока 5-годишна преживяемост и по-нисък риск от локален и общ рецидив на заболяването (75.65% срещу 54.78% обща 5-годишна преживяемост,  $p=0.001$  и 51.30% срещу 28.69% преживяемост свободна от рецидив,  $p=0.017$ ). [109,110,111,112]

Единствено сравнително ретроспективно проучване на Wang et al. за MWA и ЧР при ранен НСС (Милански критерии) не открива статистически значима разлика между двата метода в 1,3 и 5-годишна преживяемост свободна от рецидив и определя диференциацията на тумора и експресията на c-Met и на VEGF като предиктивни фактори за рецидив. В това проучване се използва система за MWA без система за охлаждане на апликатора. [112]

Проспективно проучване на Liang et al. в лечението на НСС в Миланските критерии с локална аблация (MWA и RFA снабдени със системи за охлаждане) или с ЧР показва липса на статистически значима разлика между двата метода (аблативен и хирургичен) по отношение на техническа ефективност (99.2% срещу 99.3%), локална туморна прогресия при тумори с размер под 3 см. (4.9% срещу 2.0%), преживяемост без

рецидив на 1,2,3 година (83.3%, 71.4%, 64.4% срещу 81.6%, 66.9%, 56.3%) и обща преживяемост на 1,2,3 година (95.8%, 89.4%, 83.9% срещу 97.5%, 91.2%, 84.1%). ЧР показва предимство по отношение на рисковете от локален туморен рецидив в групата тумори с размер между 3 и 5 cm. Сериозни компликации след аблация са с честота 3.8%, докато след резекция са 6.9%, без статистически значима разлика. Оперативното време при аблативните процедури е сигнификантно по-кратко, както и обемът кръвозагуба и разходите в рамките на хоспитализацията. [98,99]

## VII. Сравнителен анализ: MWA и RFA.

Физичните и биофизични основи на теоретичните предимства на MWA пред RFA са обобщени в таблицата:

Повечето сравнителни проучвания (MWA срещу RFA) са предимно ретроспективни, касаят сравнително малки групи от пациенти, проследени за интермедиерен срок от време и при малък размер на неоплазмите. Повечето от тях съобщават за сходни резултати в лечението с MWA и RFA. Необходимо е да се подчертае фактът, че системите за MWA в тези проучвания са без механизми за охлаждане на апликатора. [33,113,114,115,116,117,118,119]

Shibata et al. дават сходни резултати за двата аблативни метода в рандомизирано клинично проучване по отношение ефективност и безопасност. В ретроспективни анализи двата метода изглеждат също еквивалентни по отношение на онкологични резултати и безопасност. Азиатски автори предлагат клинични наблюдения върху ползата на RFA в локалния контрол на малките тумори (<2 cm.), но липсва мултицентричен и рандомизиран доказателствен материал подкрепящ тази теза. [60]

Liang et al. правят сравнителен анализ на пациенти с ранен HCC (BCLC стадий 0-A) лекувани с MWA и RFA с многоосев разгъващ се апликатор. Демографските и преаблативни лабораторни данни на двете групи са сходни. Системите за MWA и RFA са снабдени със системи за охлаждане. В съпоставими условия на двата метода техническата им ефективност е без статистически значима разлика (99.5% за MWA срещу 98.8% за RFA). Без разлика са двете групи и от гледна точка на интермедиерни онкологични резултати: общата преживяемост на 1,2 и 3 година е 96.2%, 91.4% и 85.7% за MWA срещу 95.5%, 86.8% и 82.9% за RFA, преживяемостта без рецидив на 1,2 и 3 година е 87.6%, 75.8% и 62.7% за MWA срещу 83.2%, 71.6% и 52.8% за RFA, честотата на локална туморна прогресия е 9.6% за MWA на третата година срещу 8.9% за RFA. [33,99]

В серията на Liang et al. MWA показва следните предимства пред RFA: по-малко аблативни сесии, по-кратко аблативно време, по-малобройни въвеждания на апликатора със статистическа значимост на резултатите. Освен това в третирането на ранния HCC с рискова локализация, MWA показва малко по-добри резултати касаещи

локалния туморен контрол. MWA изглежда и по-подходящ метод в палиацията на локално авансиралия НСС. Необходими са допълнителни резултати от рандоимизирани проучвания за изводи базирани на доказателствата. [33]

Разлика в термичните характеристики между MWA и RFA [33,41,60]

	<b>MWA</b>	<b>RFA</b>
честота	915 MHz, 2450 MHz	400 - 600 KHz
механизъм	осцилиране на водни молекули	осцилиране на йони
температура	по-високи (с 15-20°C)	по-ниски
време за достигане на високи температури	бързо (за 20 - 30 сек.)	по-бавно
аблационно време	по-кратко (3 см. за 10 мин.)	по-дълго (3 см. за 20-30 мин.)
коагулационна зона	правилна, тясна зона на конгестия	неправилна, широка зона на конгестия
способност за съдова коагулация	изразена	слаба
аблативна зона in vivo	3.9 cm. x 2.4 cm.	3.2 cm. x 1.6 cm.

## Актуални аспекти

Методът на локална аблация в лечението на пациенти с малигнени тумори на черния дроб е въведен в България от проф. д-р Никола Григоров, д.м.н. в Клиниката по Гастроентерология на Университетска болница “Царица Йоанна - ИСУЛ”, гр. София. Отново проф. Н. Григоров въвежда в страната и методите на: болусно етанолово инжектиране (Shot-PEI) през 1997 г., след повече от 10-годишен опит предшестващ опит с провеждането на конвенционална етанолова аблация (EA); монополарна RFA с перфузирани електроди през 2001 г.; мултиполарна RFA през 2005 г.; и RFA с многоосев перфузиран апликатор през 2005 г. Внедряването в практиката на по-ефективни методи на термична аблация в България следва световните тенденции. [I-VI]

До настоящия момент RFA е най-широко използваният метод за термична аблация при пациентите с чернодробни тумори в България. Беязани от технологичен напредък в областта на медицинската техника, последните десетилетия установиха тенденция за експанзия на допълнителни източници на термична аблация (MWA, лазерна аблация, HIFU) с оглед необходимостта от адресиране на нерешените въпроси в лечението с ЛА на пациенти с чернодробни тумори:

1. Лечение на пациенти с интермедиерен и авансирал стадий НСС, неподходящи за друг тип процедура (резекция, трансплантация, трансартериална терапия).
2. Все още незадоволителната локална ефективност на наличните методи на термоаблация в лечението на пациенти с първични тумори.
3. Лечение на пациенти с тумори (първични и метастатични) разположени в рискови зони на черния дроб.

Табл. 1 Характеристика на изследваните групи лекувани с MWA и eRFA

параметри	тип аблация	
	MWA	eRFA
период	м.10.2011 - м.07.2017	м.11.2008 - м.07.2017
пациенти (бр.)	57	58
мъже/жени (бр.)	38/19	42/16
възраст (год.)	65.95 ± 9.3	62.9 ± 10.8

## Цел

Да се изследва ефективността и безопасността на лечението чрез перкутанна микровълнова аблация при пациенти с малигнени тумори на черния дроб.

## Задачи

1. Установяване на локалната ефективност на лечението чрез MWA при пациенти с първични чернодробни тумори.
2. Установяване на локалната ефективност на лечението чрез MWA при пациенти с метастатични чернодробни тумори.
3. Установяване на безопасността на лечението чрез перкутанна MWA при пациенти с първични и метастатични тумори.
4. Сравнителен анализ на ефективността на лечението чрез перкутанна MWA и друг високофективен термичен аблативен метод - eRFA.
5. Сравнителен анализ на безопасността на лечението чрез перкутанна MWA и чрез перкутанна eRFA.
6. Идентифициране и анализ на факторите, влияещи значимо върху локалната ефективност на лечението чрез перкутанна MWA и чрез eRFA.
7. Идентифициране и анализ на факторите, влияещи значимо върху безопасността на лечението чрез перкутанна MWA и чрез eRFA.
8. Идентифициране и анализ на факторите, свързани с преживяемостта - обща и без рецидив, при пациентите, лекувани чрез перкутанна MWA и eRFA.

## Материал

С оглед удовлетворяване на поставените цели и задачи, групите обект на интерес се дефинираха по следния начин:

1. *Пациенти с първични неоплазми и метастатични лезии в черния дроб третирани с перкутанна MWA.* В групата са включени още пациентите с НСС и цироза, при които основната неоплазма е третирана с MWA, а допълнителната огнищност в черния дроб (сателитоза, дубиозни нодули с размер < 2 см. и др.) е наложила третиране с перкутанна EA в рамките на термоаблативния сеанс. Групата ще бъде означавана като **MWA**.
2. *Пациенти с първични неоплазми и метастатични лезии в черен дроб, третирани с перкутанна eRFA.* В групата са включени пациентите с НСС и цироза, при които основната неоплазма е третирана с eRFA, а допълнителната огнищност в черния дроб (сателитоза, дубиозни нодули с размер < 2 см. и др.) е наложила третиране с перкутанна EA в рамките на термоаблативния сеанс. Групата ще бъде означавана като **eRFA**.

Кратка характеристика на групите е представена в табл. 1. Дисертационният труд не включва пациентите лекувани с другите термоаблативни методи: монополарна и мултиполарна RFA и етанолова аблация, които имат установена онкологична ефективност и безопасност в дисертационен труд “Перкутанна радиофреквентна аблация при пациенти с туморни заболявания на черния дроб” на доц. д-р Йордан Георгиев Генов, д.м.

### **Критерии за включване:**

В проучването бяха включени:

1. Пациенти с образно и/или хистологично доказан първичен малигнен тумор на черния дроб (НСС, iCC или НСС-СС), при които термичната аблация беше единствен възможен или най-уместен куративен лечебен подход след внимателна интердисциплинарна дискусия от гастроентеролог, хирург, онколог, специалист по образна диагностика, патолог и анестезиолог.

2. Пациенти с вторични лезии, при които локалната аблация беше част от комплексния онкологичен подход или беше единствен възможен или най-уместен лечебен подход след внимателна интердисциплинарна дискусия от гастроентеролог, хирург, онколог, специалист по образна диагностика, патолог и анестезиолог.

3. Пациенти с образно и/или хистологично доказана авансирала първична чернодробна неоплазма (НСС, iCC или НСС-СС), при които локалната аблация имаше за цел палиация и беше част от мултимодален онкологичен подход. Болните в тази група имаха добро общо състояние, липсваше или се откри минимална екстрахепатална туморна дисеминация и бяха определени като неподходящи за друг тип палиативно повлияване след внимателна интердисциплинарна дискусия от гастроентеролог, хирург, онколог, специалист по образна диагностика, патолог и анестезиолог.

Изборът на локална термоаблативна техника се базира предимно на туморната локализация. Туморите с (високо)рискова локализация, както и тези разположени така, че eRFA е технически неприложима поради особеностите на апликатора, бяха третирани с перкутанна MWA. Като (високо)рискова беше дефинирана локализацията на тумори на разстояние по-малко от 5 mm. от големи съдове (клоновете на порталната вена до второ разклонение от ствола ѝ, ствола на хепаталните вени, долна празна вена и всички съдове с диаметър над 3 mm.), тези на разстояние по-малко от 5 mm. от хилуса на черния дроб, лезиите локализиращи на по-малко от 1 cm. от стената на жлъчния мехур, както и такива със субкапсулно или повърхностно разположение, които се намират на разстояние под 5 mm. от съседни органи/структури (диафрагма, сърце, органи на ГИТ). Работата с перкутанна MWA в тези зони беше повод за повишено внимание, внимателна подготовка на процедурата, използване на прийоми осигуряващи висока ефективност при понижен риск от усложнения и засилено внимание от наблюдаващия екип в часовете след аблативната процедура.

**Критерии за не-включване:**

Преценени като неподходящи за лечение с MWA (или изобщо с локална аблация) бяха пациентите с клинично манифестна чернодробна недостатъчност, тази с остра или обострена друга хронична органична недостатъчност (вкл. тези с тежка коагулационна дисфункция), пациентите с активен инфекциозен процес, с туморни лезии локализиращи в зони на черния дроб с висок риск за провеждане на локална аблация, както и тези подходящи за други лечебни/палиативни интервенции. Неподходящи за третиране с MWA бяха определени пациентите с имплантиран кардиовертер, принцип заложен в инструкциите на производителя за употреба на някои от системите за MWA. Последните бяха лекувани с друг вид термоаблативна техника.

## Методи

### I. Методи касаещи клиничния контекст и подлежащ неоплазмата терен:

1. Събиране на анамнестични данни и провеждане на физикален преглед от екипа на Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”, гр. София.

2. Стандартни лабораторни показатели (хематологични и биохимични), както и вирусологични тестове (серология, количествен RT-PCR, определяне генотип и субтип на вируса) свързани с диагноза, стадиране, лечение и проследяване на подлежащата дифузната чернодробна болест при пациентите с чернодробни тумори, и бяха изработени респ. в Клинична лаборатория и Лаборатория по микробиология и вирусология на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”, гр. София и интерпретирани от екипа на Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”, гр. София.

3. Абдоминален ултразвук (B-mode, Color Doppler, Power-Doppler) и контрастно-усилен абдоминален ултразвук (CEUS) с апарати GE LOGIQ S7, GE LOGIQ E9, Philips IU22 и Aloka 5500. Направи се оценка на чернодробната структура, стадира се чернодробната болест, дефинираха се усложненията на чернодробната цироза, оценени бяха останалите абдоминални органи. Ехографските изследвания са извършени в Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”, гр. София.

4. Перкутанна чернодробна биопсия за хистологично изследване, стадиране и градиране на подлежащата дифузна чернодробна болест под ултразвуков контрол на апарати GE LOGIQ S7, GE LOGIQ E9, Philips IU22 и Aloka 5500, биопсично устройство PlusSpeed Biopsy Device и Tru-cut инструменти 16-18G, 18-25 cm, по установен протокол и се проведе в Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”, гр. София. Допълнително са използвани и биопсични инструменти TZ, TX, IBI, TEM, Speed-Cut, MN, MCN, Uni-Cut и PAN с размери 18G, 18-25 cm.

5. Хистологично изследване, стадиране и градиране на биоптат от чернодробен паренхим, проведени от д-р И. Терзиев и сътр. в Отделение по Патология на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”, гр. София.

6. Директни и индиректни неинвазивни серумни биомаркери за фиброза при част от пациентите с дифузна чернодробна болест и първичен тумор (Enhanced Liver Fibrosis тест, съотношението ASAT/ALAT, съотношението APRI, съотношението GPRI, индекс на Forns, FIB-4), сравнени с контролна група (зdravi индивиди), проведени и интерпретирани от д-р Б. Пенчева към външна за Университета лаборатория.

7. Езофагогастродуоденоскопия и колоскопия за дефиниране наличието, естеството и степента на усложненията на порталната хипертония, проведени от проф. Б. Владимиров, доц. Пл. Пенчев, д-р Н. Цолова, д-р Я. Валериева, д-р Н. Колев и сътр. в Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”, гр. София.

8. Допълнителни инструментални изследвания и консултации: рентгенография на гръден кош, електрокардиография, ехокардиография, функционално изследване на дишането и консултации с хирург, онколог, кардиолог, анестезиолог, ендокринолог, нефролог, невролог и алерголог в УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”, гр. София.

9. Стадирането на дифузната чернодробна болест бе съобразено с международните класификационни критерии Child-Turcotte-Pugh (CTP), MELD score и ALBI grade.

## **II. Методи касаещи диагнозата на тумора:**

1. Абдоминален ултразвук (B-mode, Color Doppler, Power-Doppler). С апарати GE LOGIQ S7, GE LOGIQ E9, Philips IU22 и Aloka 5500 се оцени аспекта, броя, локализацията, размера, васкулатурата и отношението със съседни структури на тумора. Ехографските изследвания бяха извършени в Клиниката по Гастроентерология на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”, гр. София.

2. CEUS с ехографски апарати GE LOGIQ S7, GE LOGIQ E9, Philips IU22 и Aloka 5500 и контрастна материя Sulfur Hexafluoride i.v., по съответен протокол се направи оценка на аспекта, броя, локализацията, размера, отношението към съседни структури, туморната и перитуморна васкулатура и ангиодинамичната характеристика на неоплазмата. CEUS и анализът на образите бяха извършени в Клиниката по Гастроентерология на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”, гр. София.

3. CE-CT и CE-MRT с конвенционална и/или хепатоспецифична контрастна материя за оценка топиката, броя, размера, ангиодинамичната характеристика и отношението на лезиите със съседни структури. Образните методи бяха проведени и интерпретирани от д-р Пл. Гецов и сътр. в Отделение по образна диагностика на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”, гр. София.

4. Перкутанна биопсия за хистологично изследване на чернодробен тумор под ултразвуков контрол на ехографски апарати GE LOGIQ S7, GE LOGIQ E9, Philips IU22 и Aloka 5500 и биопсично устройство PlusSpeed Biopsy Device и Tru-cut инструменти 18G, 18-25 cm, по установен протокол и се проведе в Клиниката по Гастроентерология на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”, гр. София.

5. Хистологично изследване на биоптат от чернодробен тумор: проведено и интерпретирано от д-р И. Терзиев и сътр. в Отделение по Патология на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”, гр. София.

6. Имунохистохимично изследване на биоптат от чернодробен тумор: проведени и интерпретирани от доц. А. Михова, д-р А. Факирова и сътр. във външна за Университета лаборатория с финансиране по договор No. 21-Д/2015 г., проект с вх. No. 351/15.01.2015 от конкурс “Млад изследовател” и по договор No. 6-С/2014 г., проект с вх. No. 5355/01.08.2014 от конкурс “Стимулиране на научни изследвания в области с постигнати високи постижения - 2014”.

7. Стадиране на хепатоцелуларните тумори: съобразено с международната класификация BCLC стадираща система.

Диагнозата на първичните неоплазми беше поставена на база на образни (абдоминална ехография, CEUS, CE-CT, CE-MRT) и хистологични/имунохистохимични аргументи по правило.

Диагнозата на вторичните неоплазми (n=33) беше поставена на база на образни методи (US, CEUS, CE-CT, CE-MRT; n=33), както и чрез хистологично/имунохистохимично/генетично изследване (n=15) за нуждите на комплексния онкологичен подход при индикация от онколог.

### **III. Методи касаещи лечението на тумора:**

1. Перкутанна MWA. Използван е генераторът MedWaves' AveCure с мощност в диапазона 902 MHz - 928 MHz и динамичен контрол в реално време посредством обратна връзка с температурата в аблативната зона и отразената мощност по хода на антената. Това дава възможност да се оптимизира аблативния акт за осигуряване на максимална безопасност при високи ефективност, енергиен трансфер и предиктивни аблативни зони. Използваните апликатори (антени) за MWA бяха големи (Large), средни (Medium) и малки (Small), с размер 14G и 15 и 25 cm. Работи се по следните протоколи: Power Control Mode (мощност 28W, с таргетна температура 120°C) или Temperature Control Mode (със зададена таргетна температура 120°C).

2. Перкутанна радиофреквентна аблация с многоосев перфузиран апликатор (eRFA). Използван е генераторът RITA 1500X (AngioDynamics), IntelliFlow перисталтична инфузионна помпа и перфузирани 14G електроди StarBurst (XL, Xli Enhanced или Talon) с размер 15 и 25 cm. Генераторът използва мощност в диапазона 1-250 W, поддържа 460 kHz честота, и работи в температурния обхват 15-125°C (при аблативните сеанси в центъра беше използвана таргетна температура 105°C). Сеансите протекоха по съответен протокол за лечение на чернодробни тумори с постигане на предварително планиран размер и конфигурация на аблативната зона посредством един и повече достъпи за въвеждане на електродите.

3. Перкутанна етанолова аблация (EA). Методът е използван при 15 от болните с първичен тумор за лечение на дубиозни нодули в черния дроб с болусно

инстилиране (Shot-PEI) на 95-99% етилов алкохол чрез инструменти за етанолово инжектиране 18-21 G, 20 cm. със странични отвори в дисталния сегмент.

### **Провеждане на перкутанната MWA.**

#### 1. Предаблативна подготовка:

Подготовката на болните за перкутанна MWA се извърши в Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”.

Всички пациенти бяха обект на внимателна предварителна оценка на клиничния контекст, в рамките на който протича неопластичното заболяване. Така, във връзка с авансиралата подлежаща хепатопатия и различни по степен хепатоцелуларна недостатъчност и портална хипертония, предаблативното кондициониране на болните с първична неоплазма отне индивидуален период от време. Мероприятията по компенсирането на цирозата включиха: абдоминална парцентеза, установяване на трайна бета-блокада с NSBB (Propranolol), ендоскопско връзково лигиране на езофагеалните варици, провеждане на 2-3 седмичен курс лечение с Eltrombopag с оглед стимулиране на тромбоцитопоезата. Максималната компенсация на цирозата преди процедурата (в амбулаторни и в болнични условия) при някои болни доведе до миграция в стадия на тумора по BCLC и разшири възможностите за по-радикално поведение по отношение на неоплазмата. При некоригируем коагулационен дефицит несъвместим с провеждането на инвазивна процедура (протромбиново време <50%, тромбоцити < 50 G/l) в деня (преди или по време) на аблативния сеанс се извършиха трансфузии на биопродукти (прясно замразена плазма и/или тромбоцитен концентрат).

Идентифицира се и се постигна контрол над допълнителния (хроничен или обострен/декомпенсирал хроничен) сърдечносъдов, ендокринологичен, пулмологичен, неврологичен, алергологичен ко-морбидитет. Всички пациенти преминаха през оценка на сърдечносъдовия риск от кардиолог и оценка на общото състояние и анестезиологичния риск от анестезиолог преди процедурата, при необходимост се взеха съответни мерки за свеждане до минимум този риск.

Периблативна антибиотична профилактика с III генерация цефалоспорин или 4-хинолон (според антибиограмата и при алергия към препарати от групата на бета-лактамите) парентерално се проведе при всички пациенти.

Пациентите бяха информирани относно естеството, целта и потенциалните рискове свързани с предстоящата аблативна процедура и дадоха своето писмено информирано съгласие за провеждането ѝ.

## 2. Процедура:

Перкутанната MWA, както и останалите методи на локална аблация, се проведеха в операционен блок на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”, в условията на обща интубационна анестезия по установен протокол на Клиниката по анестезиология и интензивно лечение на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”.

Преди въвеждане в обща анестезия се провежда отново абдоминална ехография, която има за цел да регистрира изходното състояние на органите в коремната кухина и торакса, както и да планира предстоящата процедура според параметрите на неоплазмата. Към този момент се определя и достъпа до тумора, който да осигури въвеждането на микровълновата антена с оглед оптимално термично въздействие с нисък риск от колатерално увреждане.

Сеансите локална аблация се извършиха при дорзална декубитална позиция или ляво-сранична позиция на тялото, крайниците на болния са фиксирани в положение, удобно за работа в интеркосталните пространства вдясно. Използвани са интеркостални и абдоминални достъпи при строго съблюдаване принципите на асептика и антисептика.

Въвеждането на апликатора се осъществява под ехографски контрол и Доплер-ехографски контрол с оглед избягване механичните увреждания по хода на антената към неоплазмата.

При планирани няколко въвеждания на апликатора, термичната деструкция започва от най-дисталните части на тумора, така че последващите етапи на аблативно лечение да бъдат осъществени в условията на запазена видимост. В зоните на термично повлияване се индуцира ехографски артефакт - хиперехогенен “аблативен облак”, чиято площ се

разширява и се припокрива с площта на термична деструкция. Това дава възможност да се да се направи извод относно техническия успех, респ. процедурата да продължи докато цялата неоплазма (до ръб в здрава тъкан) не бъде покрита от “аблативен облак”.

Работи се с режим на управление на генератора “температура” (Temperature control mode: зададена таргетна температура 120°C) или с режим “мощност” (Power control mode: мощност 28W, с таргетна температура 100-120°C) за аблативно време съобразено с дадените препоръки (Ablation Guidelines) на MedWaves с оглед постигане търсения размер и форма на аблативната зона.

Извеждането на антената от черния дроб се извършва постепенно, като в същото време генераторът подава микровълнова енергия по хода на апликатора (на околния здрав паренхим). Този маньовър, т.нар “track” аблация, има за цел превенция на имплантация на неопластични клетки (seeding) по хода на апликатора. Описаният начин на работа осигурява и безопасност, детайл от особено значение при работа в циротичен дроб - авансиралата фиброза не позволява пълноценна ретракция на тъканта за покриване пункционния дефект, обстоятелство което способства за кървене (особено в условията на компрометирана хемостаза).

Последващите въвеждания на антената в припокриващи се проекции осигуряват обширна зона на термична деструкция във всички части от тумора и в 0.5 - 1 cm. в околна здрава тъкан. Всяко въвеждане и извеждане на антената протича по обсъдения вече протокол.

След края на процедурата се провежда абдоминална ехография на целия абдомен. Пациентът се извежда от анестезия и остава под непрекъснато наблюдение от анестезиологичен екип в операционна зала и зала за събуждане до превеждането му в болничната стая в Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”. Следва клинично и лабораторно наблюдение (аретариално налягане, сърдечна честота, белодробен и кореман статус, стандартни хематологични показатели, а при необходимост - гликемия) в часовете след процедурата. Коремният статус се ревизира ехографски при оплаквания от страна на болния.

Пациентът се инструктира да спазва постелен режим, приемът на вода се отлага до 6-8 часа след процедурата, този на храна - до следващия ден. Лекуващият и дежурният екип ревизират състоянието на пациента на всеки 2-3 часа. При поява на болкови оплаквания се извършва медикация с неопиоиден, а при нужда и с опиоиден аналгетик парентерално.

### **Провеждане на перкутанната RFA с многоосев перфузиран апликатор.**

Процедурата се провежда в еквивалентни условия и порядък на работа, както при перкутанната MWA. Инструкциите за работа с генератор RITA 1500XT и съответните апликатори са описани в официални препоръки от производителя. Преди да се пристъпи към аблативната процедура се проверява изправността компонентите на аблативната система.

Работи се с IntelliFlow перисталтична инфузионна помпа и 0.9% NaCl. Преди началото на процедурата цялата система (вкл. електрода) се обезвъздушава чрез изпълването ѝ с физиологичния серум. За целта се използва Purge mode на генератора. Поставят се неутралните електроди върху кожата пациента в антеромедиалната част на бедрата.

Процедурата се планира и се провежда под ултразвуков контрол в реално време. Разгъването на осите на апликатора се извършва стъпаловидно, като принцип на всяка стъпка е достигането на зададената таргетна температура. След края на аблативния цикъл температурата спада бавно по време на цикъла на охлаждане. Температура в аблативната зона под 55°C след 30 сек. от началото на цикъла на охлаждане е индикатор за необходимостта от допълнителна аблация. Следва ретракция на осите на електрода и провеждане на track-аблация в хода на извеждането му от черния дроб. Цикълът се повтаря за всяко въвеждане на електрода в желаната за аблация зона.

Протоколът за проследяване след процедурата е идентичен с този при перкутанната MWA.

#### **IV. Методи касаещи постаблативното наблюдение/проследяване:**

1. Абдоминална ехография (B-mode, Color Doppler, Power-Doppler). Оценката на аблативната зона, на чернодробния паренхим и целия абдомен след аблативния сеанс, както и при дългосрочно проследяване бяха извършени в Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”, гр. София с ехографски апарати GE LOGIQ S7, GE LOGIQ E9, Philips IU22 и Aloka 5500.

2. CEUS с ехографски апарати GE LOGIQ S7, GE LOGIQ E9, Philips IU22 и Aloka 5500 и контрастна материя Sulfur Hexafluoride въведена i.v. по съответен протокол в Клиниката по Гастроентерология на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”, гр. София. Оценка на аблативната зона, на чернодробния паренхим и останалите органи в абдомена се извърши в съответен порядък: при необходимост след аблативната процедура (с оглед дефиниране техническия успех, както и при суспекции за усложнения), 1 месец след проведената локална аблация (с оглед дефиниране техническата ефективност на метода), след което веднъж на 3 месеца за проследяване дългосрочния онкологичен ефект.

3. СЕ-СТ и/или СЕ-MRT с конвенционална и/или хепатоспецифична контрастна материя, проведени и интерпретирани от д-р Пл. Гецов и сътр. в Отделение по образна диагностика на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”, гр. София. Допълнителна оценка с СЕ-СТ и СЕ-MRT на аблативната зона и/или чернодробния паренхим и/или торакас/абдомен беше проведена в случаите на нискоинформативни данни от CEUS.

Сред крайните цели на изследването е да се определят дългосрочните онкологични ползи от лечението с перкутанна MWA. Така, постаблативното проследяване, интерпретация и регистриране ефекта от лечението на неоплазмата наложи стриктно придържане към специфичен терминологичен апарат, съобразен с международната стандартизация на терминологията и беше приложена при всички пациенти:

*Тотална аблация (ТА):* Пълна деструкция на тумора (всички тумори) в рамките на аблативния сеанс, обективизирана чрез CEUS и/или друг контрастно-усилен образен метод (СЕ-СТ, СЕ-MRT).

*Резидуален тумор:* 1 месец след аблативния сеанс проследяващо контрастно образно изследване (CEUS/CE-CT/CE-MRT) обективизира остатъчна неопластична зона по аблативния ръб в зоната на аблацията. В този случай аблацията се означава като *непълна/ субтотална аблация*.

*Техническа ефективност (TE):* Постигане на тотална аблация на макроскопския тумор, обективизирана с CEUS (и/или CE-CT/CE-MRT) 1 месец след аблативния сеанс.

*Локална туморна прогресия (ЛТП):* Зона на новопоявил се туморен фокус по ръба на аблативната зона след предварително обективизирана ТА с поне едно постаблативно контраст-усилено образно проследяване (CEUS/CE-CT/CE-MRT). Необходимо е да се поясни, че терминът ЛТП се припокрива с термина локален туморен рецидив, тъй като се счита, че туморния рецидив е на практика израз на непълна аблация на микроскопско ниво. Чистите аблативни ръбове доказани с образен метод, не винаги са такива и цито/хистоморфологично. Така, съвременната концепция препоръчват използването единствено на термина ЛТП.

*Време до ЛТП и време до нова хетеротопна лезия:* Интервалът от аблативното лечение до установяването на ЛТП или на нови тумори в черния дроб. Това, от своя страна е свързано с ефективността на локалния туморен контрол на метода и с *времето свободно от прогресия*.

Наблюдението на болния след аблативния сеанс (MWA или eRFA) се осъществява първоначално в Операционен блок от анестезиологичен екип, впоследствие от екипа на Клиника по Гастроентерология след настаняването на пациента в стационара. Регистрираха се всички нежелани събития (ранни и късни) свързани с болестност и смъртност, анализирана е тяхната връзката с аблативната процедура. Нежеланите постаблативни събития се класираха според утвърдените международни препоръки, в следните категории:

1. Смъртност: екзитус леталис в 30-дневен период след аблативната процедура се регистрира като постаблативен морталитет, без оглед на това дали е свързан причинно с нея.

2. Сериозни усложнения: тези, довели до допълнителна болестност, до хоспитализация и/или удължаване на болничния престой, станали повод за допълнителна диагностика и лечение. В тази група попаднаха всички усложнения, довели до трансфузия на кръвни продукти и тези, наложили допълнителна инвазивна (дренажна) процедура.

3. Леки усложнения: тези, които не са довели до хоспитализация и/или удължаване на хоспитализацията, нито до допълнителни диагностични и/или лечебни мероприятия.

4. Странични ефекти: тези, при които липсваше съществен морбидитет, не са станали повод за допълнителни диагностични/лечебни мероприятия и/или за удължаване на болничния престой. Такива са: постаблативен синдром, постаблативна болка, оскъдни безсимптомни плеврални изливи, оскъдна безсимптомна перихепатална течност, безсимптомни образни признаци за минимални колатерлни термични увреждания.

## **V. Методи касаещи статистическата обработка/анализ:**

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics v. 19.0 и v.23.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието  $p < 0.05$ .

Бяха приложени следните методи:

1. Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2. Вариационен анализ – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.

3. Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.

4. Алтернативен анализ – за сравняване на относителни дялове.

5. Fisher's exact test и тест  $\chi^2$  - за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.
6. Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Shapiro-Wilk – за проверка на разпределението за нормалност.
7. Еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) – за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на няколко независими извадки.
8. Непараметричен тест на Kruskal-Wallis – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.
9. Т-критерий на Student – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
10. Непараметричен тест на Mann-Whitney – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
11. ROC-curve – за определяне на прагови стойности.
12. Метод на Kaplan-Meier - за оценка времето до настъпване на изследваното събитие (Kaplan-Meier Product Limit Estimation of the Survival Function). Методът е подходящ за сравнително малки по обем проучвания. Проследява група от  $n$  субекти с различно време на включване в проучването и фиксира времето до настъпване на събитието.
13. Тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware - за оценка наличието на влияние на изследваните фактори върху настъпването на изследваното събитие.
14. Cox-regression - регресионен анализ за количествена оценка на влиянието на изследваните фактори върху настъпването на изследваното събитие.
15. Бинарен логистичен регресионен анализ - за количествена оценка на влиянието на изследваните фактори върху настъпването на постаблативни усложнения.

## Резултати

### I. Клинична характеристика на пациентите с малигнени тумори лекувани с MWA и eRFA:

1. За периода октомври 2011 - юли 2017 г. в Клиниката по Гастроентерология на УМБАЛ "Царица Йоанна - ИСУЛ", гр. София с MWA са лекувани 57 пациенти със 101 първични и метастатични тумора. (таблица 5)

Табл. 5 Характеристика на болните с първичен тумор лекувани с MWA

параметър	стойност (брой/съотношение, дял)
брой пациенти	57
възраст	30 - 83 г. (65.5 ± 9.3)
пол	мъже 66.7% (n=38) жени 33.3% (n=19)
тип на тумора	НСС: 69.0% (n=40) НСС-СС: 1.7% (n=1) метастази: 29.3% (n=16)
брой лезии	1 лезия: 52.6% (n=30) 2 лезии: 24.6% (n=14) 3 лезии: 19.3% (n=11) 5 лезии: 3.5% (n=2)
среден брой/пациент	1.8 ± 1.0 (1 - 5)
размер на тумора	5.03 ± 2.1 cm. (1.7 - 13.5 cm.)
размер на тумора (групи)	до 3 cm.: 12.3% (n=7) 3 - 5 cm.: 47.4% (n=27) над 5 cm.: 40.3% (n=23)
BCLC стадий	BCLC A: 42.5% (n=17) BCLC B: 57.5% (n=23)
рискова локализация	45.6% (n=26)
стойност на AFP	104.9 ± 247.4 (0 - 1077)

При 97.6% от пациентите с първичен тумор (40/41) се открива авансирала дифузна хепатопатия. Цирозата е скорирана Child A при 70.7% (n=29), Child B при 24.4% (n=10), Child C при 2.4% (n=1). Асцитен синдром (малко количество асцит) се открива при 7.3% (n=3), постигната беше максимална възможна редукция на фона на медикаментозно лечение преди аблацията. Средната стойност на MELD score при тези пациенти е  $11.0 \pm 3.8$  (6 - 20), 73.2% имат MELD score < 12. Пациентите са градирани по ALBI score: ALBI 1 са 34.1% (n=14), ALBI 2 са 56.1% (n=23), ALBI 3 са 9.8% (n=4).

При 7 пациенти е проведено ендоскопско лечение (връзково лигиране) на езофагеалните варици преди аблацията от проф. Б. Владимиров. При останалите пациенти е постагината бета-блокада.

Етиологията е вирусна при 85.4% от пациентите с първичен тумор: 41.5% HBV-инфекция (n=17), 41.5% HCV-инфекция (n=17), ко-инфекция HBV/HCV при 2.4% (n=1). При 71.4% (n=25) от инфектираните е проведено противовирусно лечение, което е постигнало пълен вирусологичен отговор (неоткриваема вирусна репликация). При 14.6% се откриват анамнестични и клинично-лабораторни стими за етилична етиология на дифузната чернодробна болест.

В подгрупата с вторични лезии (n=16) първичната неоплазма, източник на метастатична чернодробна болест е: колоректален карцином 17.5% (n=10), простатен карцином 3.5% (n=2), невроендокринен тумор 3.5% (n=2), стомашен карцином и холангиокарцином по 1 пациент (1.8%).

Ко-морбидитет съпътства 71.9% (n=71) от пациентите, 52.7% (n=30) имат 2 и повече придружаващи заболявания, а 5.3% (n=3) - 4 и повече. Сред тях са: артериална хипертония при 57.9% (n=33), захарен диабет имат 29.8% (n=17), 12.1% (n=7) имат сърдечна недостатъчност, 12.1% мозъчно-съдова болест, 12.1% аритмия, исхемична болест на сърцето (n=6), тиреоидит (n=6), простатна хиперплазия (n=6), язвена болест (n=4), остър коронарен инцидент (n=3), хронично бъбречно заболяване (n=2), психиатрично разстройство (n=2), флеботромбоза (n=1).

Основните изходни характеристики на тумора са представени в таблица 5. Лекуваните с MWA тумори са в 52.6% солитарни лезии, средно третирани на пациент са

1.8 ± 1.0 тумора (1-5 тумора, медиана 1.0), средния размер на основната третирана лезия е 5.03 ± 2.1 cm. (1.7 - 13.5 cm., медиана 4.6 cm.), 40.3% от пациентите имат тумор с размер над 5 cm.

2. За периода ноември 2008 г. - юли 2017 г. в Клиниката по Гастроентерология на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”, гр. София с eRFA са лекувани **58 пациенти с 91 с първични и метастатични тумора**. С метода са лекувани 15.7% от болните с НСС преминали през центъра за този период. (таблица 6)

Табл. 6 Характеристика на болните с НСС лекувани с eRFA

параметър	стойност (брой/съотношение, дял)
брой пациенти	58
възраст	28 - 84 г. (63.0 ± 10.8)
пол	мъже 72.4% (n=42) жени 27.6% (n=16)
тип на тумора	НСС: 68.4% (n=39) iCC: 3.5% (n=2) метастази: 28.1% (n=17)
брой лезии	1 лезия: 58.6% (n=34) 2 лезии: 17.2% (n=11) 3 лезии: 3.4% (n=10) 5 лезии: 1.7% (n=1)
среден брой/пациент	1.7 ± 0.9 (1 - 5)
размер на тумора	5.6 ± 3.5 cm. (1.8 - 15.0 cm.)
размер на тумора (групи)	до 3 cm.: 31.0% (n=18) 3 - 5 cm.: 31.0% (n=18) над 5 cm.: 38.0% (n=22)
BCLC стадий	BCLC A: 44.7% (n=17) BCLC B: 50.0% (n=19) BCLC C: 5.3% (n=2)
рискова локализация	27.6% (n=16)
стойност на AFP	2284.5 ± 6675.9 (2.0 - 29 027.6)

При 9.8% от пациентите с първична неоплазма на черния дроб не се открива вирусна инфекция, а останалите: 43.9% (n=18) имат HBV-инфекция, 36.6% (n=15) имат HCV, ко-инфектираните са 7.3% (n=3) и имат HDV ко-инфекция, HEV се откри при 1 пациент (2.4%). Получилите специфично противовирусно лечение са 39.0% (n=16). Етилична чернодробна увреда е ко-фактор при 17.1% (n=7).

Цироза се открива при всички пациенти с първичен тумор (n=41): Child-Pugh A при 65.8% (n=25), Child-Pugh B при 34.2% (n=13). Болните в групата са предимно ALBI grade 2 (62.2%, n=23); ALBI grade 1 (24.3%, n=9) и ALBI grade 3 са 13.5%, n=5. При 12.2% (n=5) съпътства асцитен синдром (малко до умерено количество асцит, при 3/5 успешно овладян медикаментозно), при 4.9% съпътства порто-системна енцефалопатия (при 2/2 е West-Heaven 0-1, тип преципитирана и овладяна на фона на консервативно лечение преди аблативната процедура). Средната стойност на MELD score при тези болни е 11.5 (6-19).

Ендоскопско лечение (с връзково лигиране) е проведено при 3 болни от проф. Б. Владимиров. Останалите провеждат профилактика с NSBB.

При 69.0% от цялата група са регистрирани придружаващи заболявания. При 51.7% (n=30) придружават 2 и повече заболявания. Сред тях са: АХ при 48.3% (n=28), захарен диабет 24.1% (n=14), ИБС 14.6% (n=7), аритмия 14.6% (n=7), язвена болест 10.3% (n=6), остър коронарен инцидент (n=2), мозъчно-съдова болест (n=2), доброкачествена хиперплазия на простата (n=1), флеботромбоза (n=1), психиатрично разстройство (n=1), друга неоплазма в миналото (n=1), хронично бъбречно заболяване (n=1), тиреоидит (n=1).

Основните изходни характеристики на тумора при пациентите лекувани с перкутанна eRFA са отразени в таблица 6. Лекуваните с eRFA тумори са в 52.6% солитарни лезии, средно третиран на пациент са  $1.8 \pm 1.0$  тумора (1-5 тумора, медиана 1.0), средния размер на най-голямата третирана лезия е  $5.03 \pm 2.1$  cm. (1.7 - 13.5 cm., медиана 4.6 cm.), 40.3% от пациентите имат тумор с размер над 5 cm.

**Относно групата болни с метастатични лезии лекувани с MWA и eRFA следва да се отбележи следното:**

- Първичната неоплазма в групата е: колоректален карцином (69%), карцином на млечната жлеза (10%), невроендокринен тумор (5%), карцином на стомаха (4%), мезенхимен малигнен тумор/сарком (3%), простатен карцином, ендометриален сарком, екстрахепатален холангиокарцином (по 2%), карцином на маточната шийка, белодробен карцином, ларингеален карцином (по 1%).

- Хирургично лечение (ЧР) по повод метастатичната чернодробна болест е проведено при 7/100. При 5/7 чернодробната резекция е първоначален метод на лечение, т.е. с перкутанна аблация са третирани рецидивни лезии след резекция. При 2/7 локализацията на рецидивните след локална аблация лезии е позволила провеждането на ЧР.

- При 73% от пациентите началото на системната химиотерапия (ХТ) е преди локалната аблация, респ. пациентите са третирани с локална аблация след 2 и повече линии ХТ лечение. При тях аблацията е проведена в периодите между ХТ цикли. При 27% от болните локалната аблация предхожда ХТЛ. При 4% от пациентите локално аблативно лечение е приложено и при постаблативни рецидивни лезии.

3. Подложихме двете групи (лекувани с MWA и лекувани с eRFA) на **сравнителен анализ с Pearson Chi-Square test, Fisher's exact test, Mann Whitney test, Independent sample t-test** за наличие на статистическа зависимост и нейната сила в разпределението на следните общи показатели:

- Пол: Анализът показва, че липсва сигнификантна разлика по отношение разпределението по пол. В подгрупите с първични тумори се открива по-голяма честота на мъжкия пол при третираните с eRFA спрямо тези лекувани с MWA, не се установи значимост на разликата (**таблица 7**).

Табл. 7 Сравнителен анализ между MWA и eRFA по показателя пол

тип на тумора	пол	тип аблация				Общо		$\chi^2$	df	p
		eRFA		MWA						
		N	%	N	%	N	%			
първичен тумор	мъж	34	82,9	29	70,7	63	76,8	1,713	1	0,191
	жена	7	17,1	12	29,3	19	23,2			
	Общо	41	100,0	41	100,0	82	100,0			
метастаза	мъж	8	47,1	9	56,3	17	51,5	0,279	1	0,598
	жена	9	52,9	7	43,8	16	48,5			
	Общо	17	100,0	16	100,0	33	100,0			

- Възраст (средна): липсва сигнификантна разлика в групите, както и в подгрупите пациенти с първични тумори и тези в метастатична болест (**таблица 8**)
- Честота и брой на придружаващите заболявания: откриват се разлики в честотата на ко-морбидитета и при първичните, и при метастатичните тумори, но те нямат сигнификантен характер. Групите са статистически еквивалентни. (**таблица 9**)

Табл. 8 Сравнителен анализ между MWA и eRFA по показателя възраст

Показател	тип на тумора	тип аблация	N	Mean	SD	Min	Max	t	df	p
Възраст	първичен тумор	eRFA	41	62,95	9,198	43	80	-1,134	80	0,260
		MWA	41	65,34	9,871	30	78			
	метастаза	eRFA	17	62,76	14,233	28	84	-0,741	31	0,464
		MWA	16	65,75	7,776	54	83			

Табл. 9 Сравнителен анализ между MWA и eRFA по показателя придружаващи заболявания

тип на тумора	Придружаващи заболявания (ПЗ)	тип аблация				Общо		p
		eRFA		MWA		N	%	
		N	%	N	%			
първичен тумор	0	13	31,7	14	34,1	27	32,9	0,810
	1 ПЗ	6	14,6	4	9,8	10	12,2	
	2 ПЗ	12	29,3	10	24,4	22	26,8	
	3 ПЗ	7	17,1	11	26,8	18	22,0	
	4 ПЗ	3	7,3	2	4,9	5	6,1	
	Общо	41	100,0	41	100,0	82	100,0	
метастаза	0	5	29,4	2	12,5	7	21,2	0,559
	1 ПЗ	4	23,5	7	43,8	11	33,3	
	2 ПЗ	5	29,4	4	25,0	9	27,3	
	3 ПЗ	3	17,6	2	12,5	5	15,2	
	4 ПЗ	0	0,0	1	6,3	1	3,0	
	Общо	17	100,0	16	100,0	33	100,0	

• Тип на вирусна инфекция (и липсата на такава): разпределението в групите статистически еквивалентно (**таблица 10**). Вирусната инфекция (HBV или HCV) е поставена под траен контрол (авиремия на фона на лечение и/или постигане на SVR) по-често в групата лекувани с MWA (61.0%, 25/41), отколкото при лекуваните с eRFA (39.0%, 16/41) като разликата има статистическа значимост (**таблица 11**).

Табл. 10 Сравнителен анализ между MWA и eRFA по показателя тип на вирусната

вирусна инфекция	тип аблация				Общо		p
	eRFA		MWA		N	%	
	N	%	N	%			
липсва	4	9,8	6	14,6	10	12,2	0,396
HBV	18	43,9	17	41,5	35	42,7	
HCV	15	36,6	17	41,5	32	39,0	
HBV + HDV	3	7,3	0	0,0	3	3,7	
HBV + HCV	0	0,0	1	2,4	1	1,2	
HEV	1	2,4	0	0,0	1	1,2	
Общо	41	100,0	41	100,0	82	100,0	

Табл. 11 Сравнителен анализ между MWA и eRFA по показателя вирусологичен контрол

противовирусно лечение	тип аблация				Общо		X <sup>2</sup>	df	p
	eRFA		MWA		N	%			
	N	%	N	%					
нелекувани	25	61,0	16	39,0	41	50,0	3,951	1	<b>0,047</b>
лекувани успешно	16	39,0	25	61,0	41	50,0			
Общо	41	100,0	41	100,0	82	100,0			

- Стадията на чернодробната цироза по Child-Pugh представлява особен интерес предвид потенциалната му значимост като фактор оказващ влияние върху преживяемостта. Изследваните групи са статистически еквивалентни по разпределение в групите по Child-Pugh. (таблица 12)

Табл. 12 Сравнителен анализ между MWA и eRFA по показателя стадий на цирозата по Child

Child-Pugh score при аблацията	тип аблация				Общо		p
	eRFA		MWA		N	%	
	N	%	N	%			
липсва цироза	0	0,0	1	2,4	1	1,3	0,495
A	25	65,8	29	70,7	54	68,4	
B	13	34,2	10	24,4	23	29,1	
C	0	0,0	1	2,4	1	1,3	
Общо	38	100,0	41	100,0	79	100,0	

- MELD скор при диагнозата на тумора: средната стойност на този показател е 11,84 (SD 3.78, Min. 6.00, Max. 19.00) при лекуваните с eRFA и 11.5 (SD 3.34, Min 6.00, Max. 20.00) в групата третирани с MWA (p=0.679). Средните стойности на MELD score при аблацията в групите следват този принцип: респ. 11.49 срещу 10.98 (p=0.527).

- Разпределение по ALBI score в групите: разликите са несигнификантни (таблица 13) Така разпределението по параметрите на подлежащата дифузна чернодробна болест (Child-Pugh score, MELD score, ALBI score) са статистически еквивалентни в изследваните групи.

Табл. 13 Сравнителен анализ между MWA и eRFA по показателя стадий на цирозата по ALBI

ALBI score	тип аблация				Общо		p
	eRFA		MWA				
	N	%	N	%	N	%	
grade 1	9	24,3	14	34,1	23	29,5	0,641
grade 2	23	62,2	23	56,1	46	59,0	
grade 3	5	13,5	4	9,8	9	11,5	
Общо	37	100,0	41	100,0	78	100,0	

- Наличието и степента на ендоскопски промени свързани с порталната хипертония, както и необходимостта от провеждане на ендоскопско връзково лигиране на езофагеалните варици (ЕВЛ) при изследваните типове аблация са представени на **таблица 14**. Прави впечатление “по-агресивните” прояви на порталната хипертония (високостепенни варици, необходимост от ендоскопско лечение) в горния ГИТ на пациентите третирани с MWA, разликата няма сигнификантен характер.

Табл. 14 Сравнителен анализ между MWA и eRFA по показателя портална хипертония

езофагеални варици	Type of ablation				Общо		X <sup>2</sup>	df	p
	eRFA +/-		MWA +/- EA						
	N	%	N	%	N	%			
липсват варици	5	16,1	5	12,2	10	13,9	4,489	2	0,106
нискостепенни варици	19	61,3	17	41,5	36	50,0			
високостепенни варици	7	22,6	19	46,3	26	36,1			
Общо	31	100,0	41	100,0	72	100,0			
ЕВЛ									
не	38	92,7	34	82,9	72	87,8	1,822	1	0,177
да	3	7,3	7	17,1	10	12,2			
Общо	41	100,0	41	100,0	82	100,0			

- Размер на тумора: Сигнификантна разлика между изследваните видове аблация се установява в размера на основния тумор по съответните категории (малки, интермедиерни и големи тумори) единствено при първичните неоплазми (**таблица 15**). С eRFA са третирани повече малки тумори, относителния дял на интермедиерните

Табл. 15 Сравнителен анализ между MWA и eRFA по показателя размер на тумора

тип на тумора	размер на основния тумор	тип аблация				Общо		X <sup>2</sup>	df	p
		eRFA		MWA		N	%			
		N	%	N	%					
първичен тумор	до 3.0 cm.	14	34,1	4	9,8	18	22,0	10,810	2	<b>0,004</b>
	3.1-5.0 cm.	8	19,5	20	48,8	28	34,1			
	над 5.0 cm.	19	46,3	17	41,5	36	43,9			
	Общо	41	100,0	41	100,0	82	100,0			
метастаза	до 3.0 cm.	4	23,5	3	18,8	7	21,2			0,534
	3.1-5.0 cm.	10	58,8	7	43,8	17	51,5			
	над 5.0 cm.	3	17,6	6	37,5	9	27,3			
	Общо	17	100,0	16	100,0	33	100,0			

неоплазми е по-висок в групата MWA, при големите тумори абсолютната стойност на тази разлика е дискретна. От друга страна двете групи са статистически еквивалентни по отношение средния размер на третираната неоплазма, независимо дали се касае за първичен тумор или за метастатичен. (таблица 16)

Табл. 16 Сравнителен анализ между MWA и eRFA по показателя среден размер на тумора

Показател	тип на тумора	тип аблация	N	Mean	SD	Min	Max	p
размер на тумора	първичен тумор	eRFA	41	6,0829	3,85713	1,80	15,00	0,970
		MWA	41	5,2098	2,25253	1,70	13,50	
	метастаза	eRFA	17	4,3471	1,88385	1,90	10,00	0,614
		MWA	16	4,6000	1,78438	2,10	7,50	

- Тип на тумора: разликите между изследваните типове аблация са статистически несъществени и по този показател. Необходимо е да се подчертае, че броят на не-хепатоцелуларните първични тумори е много малък. (таблица 17)
- Локализация на тумора: Показателят е свързан с локалната ефективност на ЛА и нейната безопасност. Рискова локализация на поне една от лезиите се открива

Табл. 17 Сравнителен анализ между MWA и eRFA по показателя тип на тумора

тип на тумора	тип аблация				Общо		p
	eRFA		MWA				
	N	%	N	%	N	%	
HCC	40	69,0	39	68,4	79	68,7	0,604
iCC	0	0,0	2	3,5	2	1,7	
HCC-CC	1	1,7	0	0,0	1	0,9	
метастаза	17	29,3	16	28,1	33	28,7	
Общо	58	100,0	57	100,0	115	100,0	

при 45.6% (26/57) от болните третирани с MWA и при 27.6% (16/58) от тези лекувани с eRFA, **p=0.045**. В подгрупите по тип на тумора (първичен/метастатичен) липсва сингификантна разлика между относителния дял от болни с поне една лезия в рисковата зона. От друга страна, анализът показва, че сигнификантно повече тумори с рисковата локализация са третирани с MWA (48.8% или 41/84 лезии срещу 19.5% или 16/82 за eRFA, **p=0.001**). Подобна зависимост се наблюдава при първичните лезии (47.3% или 26/55 срещу 22.2% или 10/45 за eRFA, p=0.009) и при метастатичните (51.7% или 15/29 срещу 16.2% или 6/37 за eRFA, p=0.002) (**таблица 18**)

Табл. 18 Сравнителен анализ между MWA и eRFA по показателя (рискова) локализация

тип на тумора	локализация на тумора	тип аблация				Общо		X <sup>2</sup>	df	p
		eRFA		MWA						
		N	%	N	%	N	%			
първичен тумор	рискова	10	22.2	26	47.3	36	36.0	2,706	1	<b>0.009</b>
	друга	35	77.8	29	52.7	64	64.0			
	Общо	45	100,0	55	100,0	100	100,0			
метастаза	рискова	6	16.2	15	51.7	21	31.8	1,460	1	<b>0.002</b>
	друга	31	64,7	14	48.3	45	68.2			
	Общо	37	100,0	29	100,0	66	100,0			

- Стадий по BCLC: Стадият на първичната неоплазма е също сред цитираните фактори свързани с общата преживяемост при пациентите лекувани с

Табл. 19 Сравнителен анализ между MWA и eRFA по показателя стадий на НСС по BCLC

BCLC стадий	тип аблация				Общо		p
	eRFA		MWA				
	N	%	N	%	N	%	
A	17	44,7	17	42,5	34	43,6	0,402
B	19	50,0	23	57,5	42	53,8	
C	2	5,3	0	0,0	2	2,6	
Общо	38	100,0	40	100,0	78	100,0	

локална аблация. В изследването бяха включени пациенти индицирани за ЛА с куративни интенции (стадий А: 41.5% или 34/82) и такива с палиативни предаблативни цели (стадий В: 51.2% или 42/82; стадий С: 2.4% или 2/82). В **таблица 19** е отразена липсата на разлика със сигнификантен характер в разпределението по BCLC стадиращата система между групите eRFA и MWA.

- Брой лезии: липсва сигнификантна разлика между термоаблативните методи по брой третирани лезии: солитарен тумор (52.6% за MWA срещу 58.6% за eRFA,  $p=0.518$ ).

Клиничните характеристики са сходни за двете групи и по повечето показатели пациентите третирани с eRFA и с MWA са статистически еквивалентни. Изключение прави сигнификантно по-голям дял на малките тумори в групата лекувани с eRFA, както и по-голям дял на неоплазмите с интермедиерен размер в групата лекувани с MWA ( $p=0.004$ ).

Друго важно клинично обстоятелство е, че значимо повече болни лекувани с MWA имат лезии с рискова локализация. Освен това, значимо повече тумори с рискова локализация са лекувани с MWA.

В групата от болни лекувани с MWA значимо по-често съпътстващата вирусна инфекция е под контрол ( $p=0.049$ ).

## II. Локална ефективност на MWA и eRFA:

Техническата ефективност (ТЕ) на лечението с изследваните термоаблативни методи е оценена чрез анализ на честотата на постигане на пълна деструкция (тотална аблация) на всички туморни лезии при пациента, както и отделен анализ на третираните тумори. Честотата на локална туморна прогресия (ЛТП) също е оценена и анализирана, както на лекуван пациент, така и на третиран тумор. Локалната ефективност на лечението с MWA и eRFA е функция на ТЕ и на ЛТП. Разгледана е и асоциацията на важни променливи с локалния успех на перкутанната MWA и eRFA.

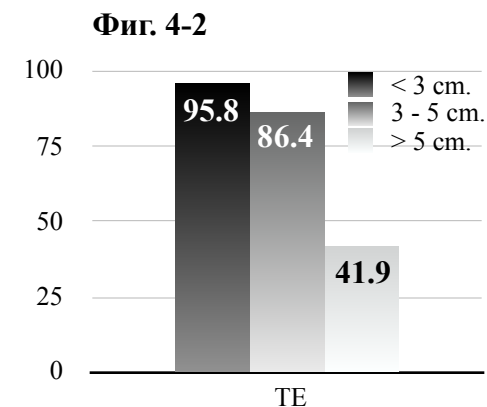
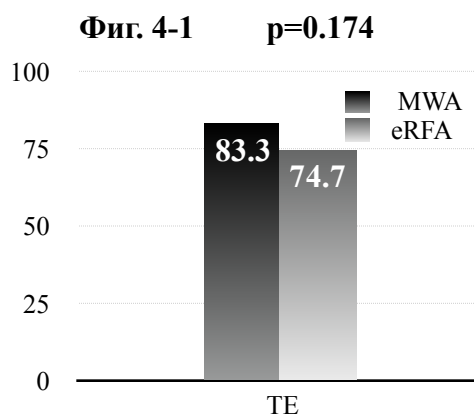
В изложението са коментирани резултати за ТЕ и ЛТП, както при болни с НСС, така и при пациентите с метастатична чернодробна болест.

Допълнително се изработи и сравнителен анализ между лечението с MWA и с eRFA по показателите ТЕ и ЛТП, при болни с НСС и с метастази.

### 1. ТЕ на лечението с изследваните термоаблативни методи:

Общата ТЕ на изследваните термоаблативни методи за цялата извадка от пациенти е 71.2% (79/111) от оценените по този показател. За лекуваните с MWA общата ТЕ е 77.2% (44/57), при лекуваните с eRFA тя е 64.8% (35/54),  $p=0.150$ . (табл. 20) При 83.3% (70/84) от третираните с MWA лезии е постигната тотална деструкция и при 74.7% (59/79) от тези третираните с eRFA,  $p=0.174$ . (фиг. 4-1)

При пациентите с малки тумори (с размер под 3 cm.) е постигната ТЕ 95.8% (23/24). При болните с лезии с интермедиерен размер (3 - 5 cm.) ТЕ е 86.4% (38/44). Обобщена за болните с лезии до 5 cm. ТЕ остава висока - 89.7% (61/68). (фиг. 4-2) Още



**Табл. 20 Сравнителен анализ между MWA и eRFA по показателя тотална деструкция**

тотална аблация	тип аблация				общо		X <sup>2</sup>	df	p
	eRFA		MWA						
	n	%	n	%	n	%			
да	35	64.8	44	77.2	79	71.2	2.071	1	0.150
не	19	35.2	13	22.8	32	28.8			
общо	54	100.0	57	100.0	111	100.0			

по-висока ТЕ се открива при болните с лекувани солитарни лезии с размер до 5 cm. (95.0% или 38/40). При големите тумори (с размер надхвърлящ 5 cm.) ТЕ спада до 41.9% (18/43). Липсва значима разлика между пациентите с малки и интермедиерни тумори по честота на постигане на пълна деструкция (p=0.219), като се има предвид, че такава се открива в средния размер на основната неоплазма в двете групи (респ. 2.584±0.431 cm. срещу 4.156±0.565 cm., p<0.001). Сигнификантна разлика по отношение на ТЕ се открива между пациентите с малки тумори и тези с голям размер на лезията (p<0.001), както и при пациентите с интермедиерен размер на тумора спрямо тези с големи лезии (p<0.001), като двете зависимости имат сходна и значително големина на ефекта (респективно: Phi -0.531 и Phi: -0.465). Липсва сигнификантна разлика в ТЕ между пациентите с малки и интермедиер размер тумори (p=0.318). С подобна сила е и асоциацията между честотата на пълна деструкция и при сравнението между две категории размер (под и над 5 cm.):  $\chi^2(1)=29.390$ , p<0.001, Phi=(-0.515), където разликата в средните размери на неоплазмите също е статистически значима (респ. 3.594±0.918 cm. срещу 7.976±2.889 cm., p<0.001). Средният размер на лезиите при случаите на непълна аблация е статистически значимо по-голям от средния размер при пациентите с тотална аблация (респ. 8.087±3.373 cm. срещу 4.188±1.776 cm., p<0.01).

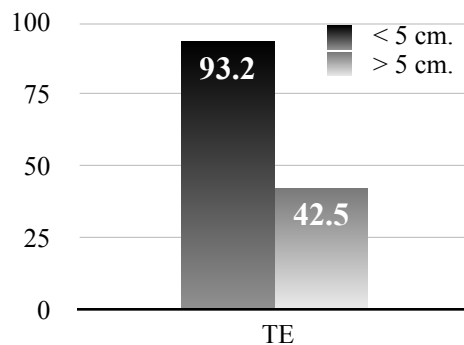
ТЕ на лечението на малките тумори е 96.3%, при средните е 90.6%, а при големите тумори ТЕ спада до 42.2%. Разликата между малки и среден размер тумори е несигнификантна (p=0.222) при значима разлика в средния размер между двете групи (респ. 2.5±0.5 cm. срещу 4.0±0.6 cm., p<0.001). Сигнификантна е разликата между малките и големи тумори (p<0.001) и между средните и големи тумори (p<0.001). Обобщено, за

туморите под 5 см. и тези над 5 см. ТЕ е изложена на **фиг. 4-3**. На **фиг. 4-4** е показана ROC-крива на зависимостта между тотална туморна деструкция и средния размер на неоплазмите (AUROC 0.894,  $p < 0.001$ ).

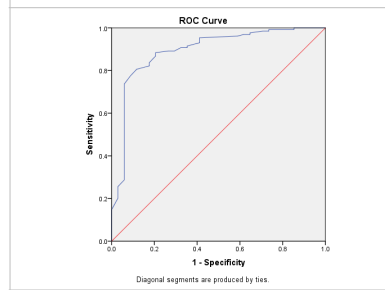
При болните с първични тумори е постигната обща ТЕ 67.9% (55/81) срещу 80.0% ТЕ (24/30) за болните с метастази. Сравнителен анализ между двете групи не открива значима разлика ( $p = 0.211$ ). От друга страна, пълна деструкция е постигната при 89.1% (57/64 от метастазите) срещу 72.7% (72/99 от първичните тумори),  **$p = 0.012$** . (**фиг. 4-5**)

Анализът показва, че липсва сингификантна разлика по отношение на ТЕ между пациентите с тумори разположени в рискова и извън рискова зона (68.3% или 28/41 срещу 72.9% или 51/41,  $p = 0.608$ ), вкл. в подгрупите според размера на неоплазмата (под 5 см., респ. 84.6% срещу 92.9%,  $p = 0.336$ ; над 5 см., респ. 40.0% срещу 42.9%,  $p = 0.743$ ). При болните с рискова локализация на лезиите, тотално аблирани са 57.1% от първичните и 42.9% от метастатичните тумори, като разликата е с гранична сигнификантност ( $p = 0.084$ ). При анализа на туморните лезии по показателя ТЕ резултатите са сходни: липсва сигнификантна разлика между лезиите с рискова локализация и тези без (респ. 75.4% или 43/57 срещу 81.1% или 86/106,  $p = 0.394$ ). Не се откри значима разлика при туморите по подгрупи (малки, средни и големи): респ. 100.0% (15/15) срещу 94.9% (37/39),  $p = 0.371$ ; 84.0% (21/25) срещу 94.9% (37/39),  $p = 0.145$ ; 41.2% (7/17) срещу 42.9% (12/28),  $p = 0.912$ . При интерпретация на тези резултати следва да се отчете фактът, че сигнификантно повече тумори с рискова локализация са третирани с MWA.

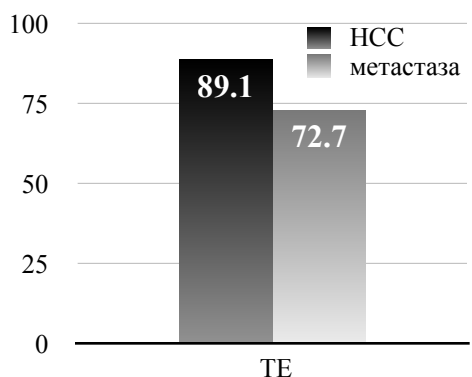
**Фиг. 4-3**  $p < 0.001$



**Фиг. 4-4** ROC-крива на ТЕ според средния размер на тумора



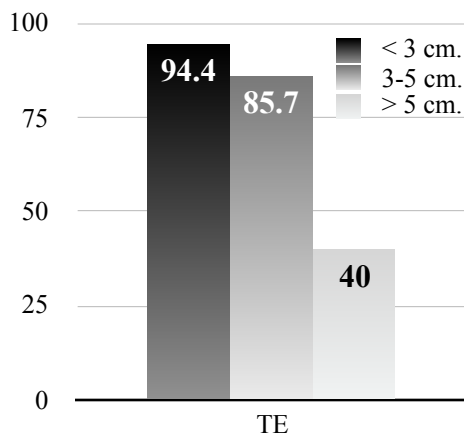
**Фиг. 4-5**  $p = 0.012$



### 1.1. Влияние на променливите върху ТЕ при пациентите с НСС:

- Размер на тумора: При пациентите с малък размер на най-голямата лезия е постигната 94.4% ТЕ, еквивалентна на ТЕ постигната при болните със среден размер на най-голямата лезия ( $p=0.353$ ) и сигнификантно по-висока от ТЕ постигната при болните с голям размер на основната лезия ( $p=0.001$ ). Раликата в ТЕ между групата пациенти със среден и голям размер на основния тумор е също сигнификантна:  $p<0.001$ . (Фиг. 5-1) Така, разликата в ТЕ между болните с НСС с размер до 5 cm. е 89.1% (41/46) срещу 40.0% (14/35) за пациентите с основна НСС лезия > 5 cm.,  $p<0.001$ .

Фиг. 5-1



Анализът на туморните лезии показва, че при малките НСС е постигната ТЕ е 92.9%, при интермедиерните 88.6%, при големите 41.7%. Липсва значима разлика в ТЕ между малките и среден размер НСС. Открива се значима разлика между малките и големи НСС ( $p<0.001$ ), както и между средния размер и големите НСС ( $p<0.001$ ).

- Брой лезии: Еквивалентна ТЕ е постигната при пациентите със солитарна лезия и при тези с третиранни два и повече тумора (74.0% срещу 58.1%,  $p=0.135$ ), табл. 21. ТЕ/пациент не намалява значимо с повишаване броя на третираните лезии: 74.0% (37/50) при солитарните тумори; 66.7% ТЕ (12/18) при третиране на 2 лезии; 41.7% ТЕ

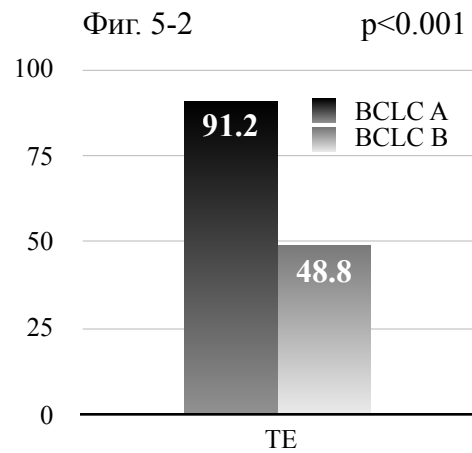
Табл. 21 ТЕ при болните със солитарен и мултиплен НСС лекувани с MWA/eRFA

тогална аблация	брой туморни лезии				Общо		$\chi^2$	df	p
	1 тумор		мултиплени тумори						
	N	%	N	%	N	%			
да	37	74.0	18	58.1	55	52.8	0.836	1	0.135
не	13	26.0	13	41.9	26	47.2			
Общо	50	100,0	31	100,0	81	100,0			

(5/12) при третиране на 3 лезии; и 100% (1/1) ТЕ при лечение на 4 лезии, като  $p > 0.05$  за всяко от сравненията между групите.

- Локализация на тумора: Не се откри сигнификантна разлика в ТЕ между болните с НСС в рискови локализации и тези с НСС извън рискови зони: 59.3% срещу 72.2%,  $p = 0.239$ . При анализа на туморните лезии резултатите са сходни: 66.7% ТЕ постигната при лезиите с рискова локализация срещу 76.2% при тези - без,  $p = 0.306$ .

- Стадий на тумора по BCLC: Пациентите в стадий BCLC А са лекувани със сигнификантно по-висока ТЕ спрямо туморите в стадий BCLC В (91.2% срещу 48.8%,  $\chi^2 (1) = 15.353$ ,  $p < 0.001$ ,  $\Phi = (-0.452)$ , силата на ефекта е голяма. Липсват случаи на пълна туморна деструкция при пациентите с първичен тумор в стадий BCLC С (0/2), разликата с останалите стадии е сигнификантна ( $p < 0.001$ ). (Фиг. 5-2)



- Стадий на цирозата по Child-Pugh: ТЕ при стадиите по Child-Pugh е статистически еквивалентна (67.9% или 36/53 за Child А срещу 60.9% или 14/23 за Child В,  $p = 0.551$ ). В Child-Pugh стадий С попада един пациент (лекуван с MWA), при който е постигната пълна деструкция на солитарния тумор с размер 3.7 cm.

- Стадий на цирозата по ALBI score: При пациентите в стадий ALBI 1 е постигната в 78.3% ТЕ срещу 68.9% при тези в стадий ALBI 2 и 44.4% при пациентите ALBI 3 ( $p > 0.05$  за сравненията между всяка от подгрупите).

- Прояви на порталната хипертония в горен ГИТ: липсва сигнификантна разлика в честотата на постигане на пълна туморна деструкция при пациентите с нискостепенни и високостепенни езофагеални варици (62.6% или 20/32 пациенти срещу 82.6% или 19/23,  $p = 0.105$ ), както и между пациентите без варици и с високостепенни варици (62.6% или 20/32 пациенти срещу 82.6% или 19/23,  $p = 0.112$ ). От друга страна, при пациентите лекувани ендоскопски (с ЕВЛ) по-често е постигната тотална аблация, сравнени с пациенти при, които не е проведено ендоскопско лечение

(респ. ТЕ 100.0% или при 10/10 пациенти срещу 63.4% или при 45/71 пациенти,  $p=0.02$ ), при липса на сигнификантна разлика в средната стойност на MELD score в двете групи ( $12.2\pm 2.3$  за лекуваните с ЕВЛ срещу  $11.1\pm 3.6$ ,  $p=0.348$ ).

- С оглед установяване асоциация с ТЕ на лечението с MWA и eRFA допълнително бяха анализирани следните показатели: пол, възраст, наличие/отсъствие на придружаващи заболявания, средна стойност на MELD score, средна стойност на AFP. При всички тях липсва асоциация с ТЕ.

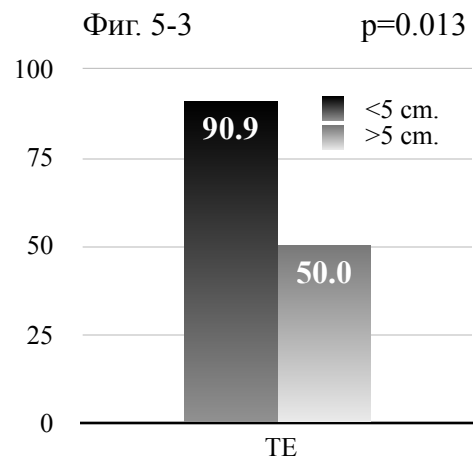
### 1.2. Влияние на променливите върху ТЕ при пациентите с метастази:

- Размер на тумора: При болните с малки метастази е постигната ТЕ 100% (6/6), при тези със среден размер ТЕ е 87.5% (14/16), в групата с големи метастази ТЕ е 50.0% (4/8), като се открива сигнификантна разлика между тези с малки и тези с големи ( $p=0.04$ ) и между тези със среден размер и тези с големи ( $p=0.046$ ). Обобщена ТЕ при пациентите с малки и големи метастази е представена на **фиг. 5-3**.

Резултатите при анализа на лезиите показва, че пълна деструкция е постигната при 96.4% (53/55) от метастазите с размер до 5 cm. срещу 44.4% (4/9) от метастазите с размер >5 cm.,  $p<0.001$ .

- Първична локализация на неоплазмата: Липсва сигнификантна разлика в ТЕ между лезиите с първична локализация от колона и невоендокринните метастази (най-многобройните групи): 88.0% (44/50) срещу 85.7% (6/7),  $p=0.863$ . Не се откри значима разлика и в ТЕ между лезиите от колоректален карцином и групата на други (не-КРК метастази): 88.0% срещу 92.9%,  $p=0.607$ .

- Локализация на метастазата: Не се откри сигнификантна разлика в ТЕ между болните с метастази в рискови локализации и тези с метастази извън рискови зони: 85.7% срещу 75.0%,  $p=0.464$ . Анализът на лезиите също не показва разлика в ТЕ

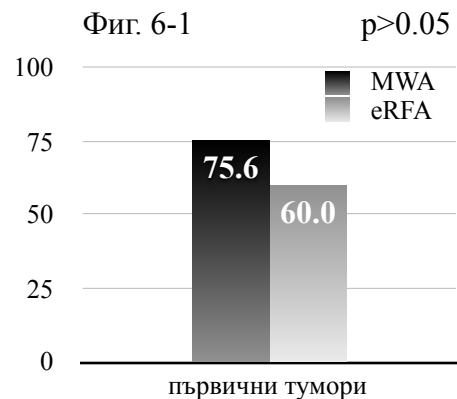


между тези разположени в ризикови зони (90.5% или 19/21) и тези разположени извън ризикови зони (88.4% или 38/43),  $p=0.800$ .

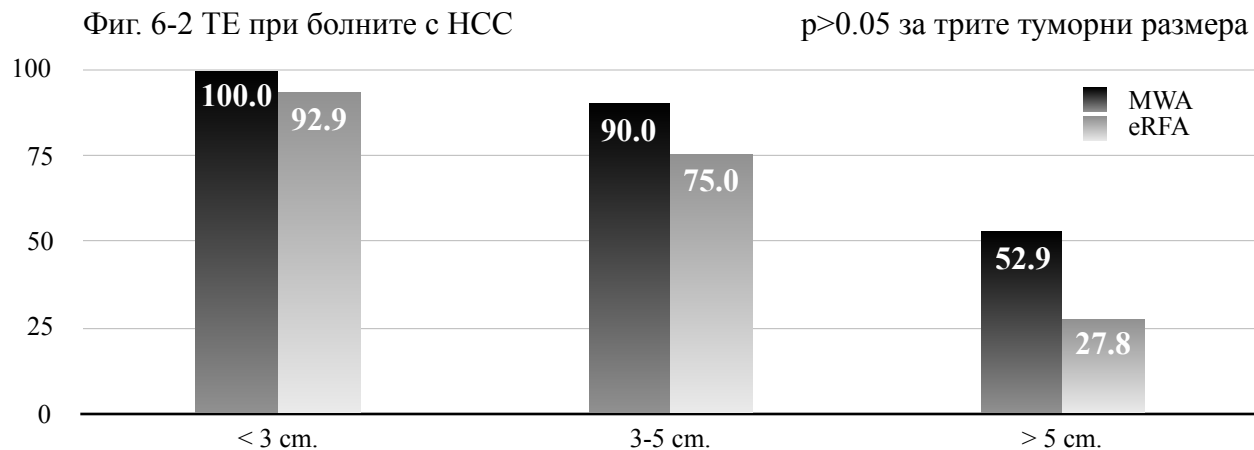
- С оглед установяване асоциация с ТЕ на лечението с MWA и eRFA допълнително бяха анализирани следните показатели: пол, възраст, наличие/отсъствие на придружаващи заболявания. При всички тях липсва асоциация с ТЕ.

### 1.3. Сравнителен анализ между ТЕ на MWA и eRFA в лечението на пациенти с НСС:

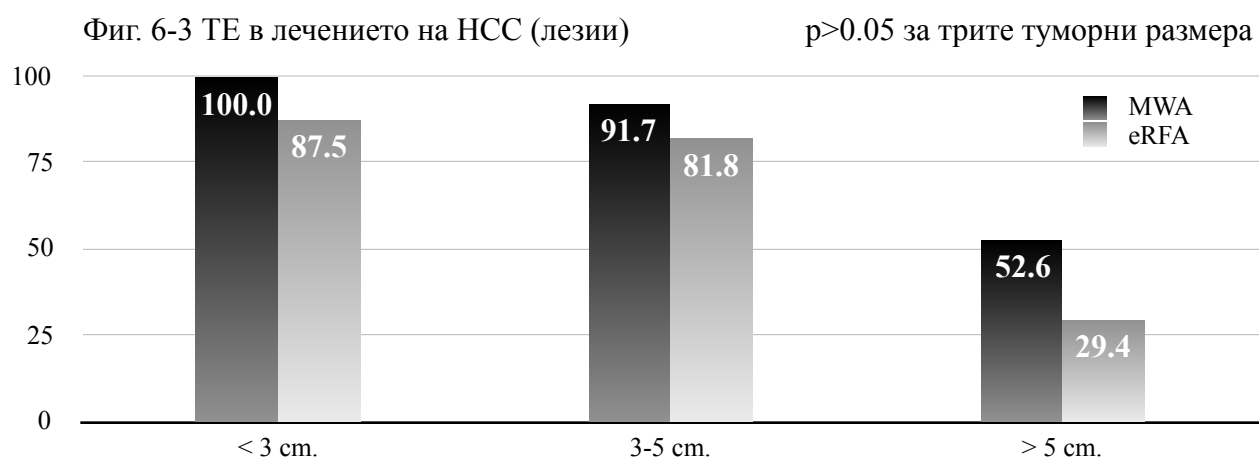
Липсва сигнификантна разлика в общата ТЕ на лечението с MWA и с eRFA при пациентите с НСС: респ. 75.6% (31/41 пациенти) срещу 60.0% (24/40 пациенти) за eRFA, разликата няма сигнификантен характер ( $p=0.132$ ). (фиг. 6-1) От друга страна, малко по-висока обща ТЕ има перкутанната MWA в третирането на първичните лезии (80.0% или 44/55 лезии срещу 63.6% или 28/44. Разликата има гранична сигнификантност ( $p=0.069$ ).



- В зависимост от размера на тумора: Открива се разлика в честотата на тотална туморна деструкция в полза на пациентите с НСС лекувани с MWA, но тя няма статистическа значимост (независимо от групата по размер на основната туморна лезия. (фиг. 6-2) Необходимо е да се допълни, че съществува сигнификантна разлика между средния размер на неоплазмата единствено при големите НСС между изследваните термоаблативни методи ( $7.023\pm 2.373$  cm. за MWA срещу  $9.357\pm 3.321$  cm. за eRFA,  $p=0.02$ ) при липса на значима разлика в средния брой на неоплазмите ( $1.94\pm 0.89$  за MWA срещу  $1.58\pm 0.83$  за eRFA,  $p=0.219$ ). При малките и интермедиерните тумори не се откри сигнификантна разлика в средния размер и брой на лезиите между групите по тип на термоаблативно лечение.



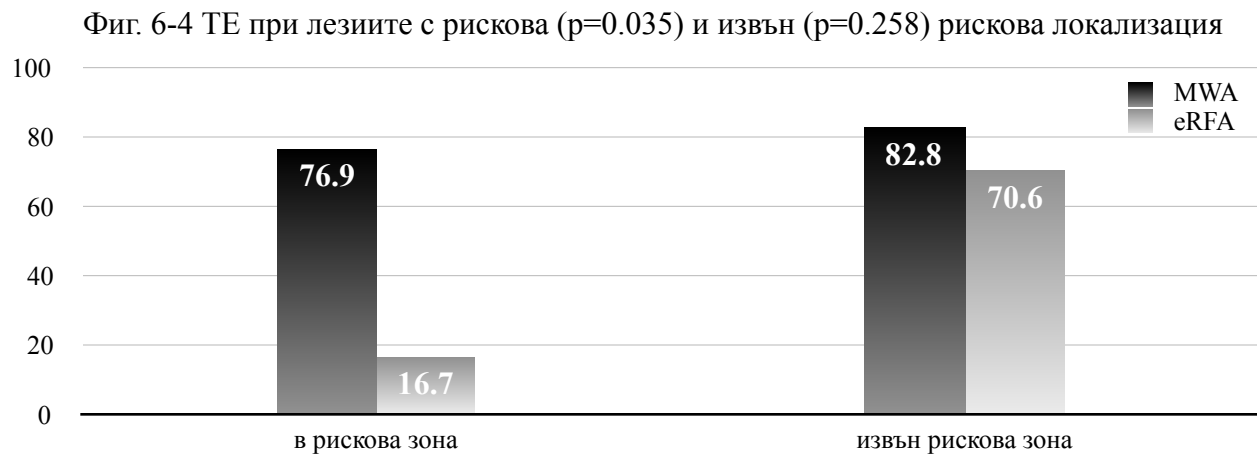
При анализа на отделните лезии резултатите са сходни: липса на статистическа значимост на разликата в ТЕ между лечението с MWA и eRFA при малките (100.0% или 12/12 срещу 87.5% или 14/16, p=0.204), средни (91.7% или 22/24 срещу 81.8% или 9/11, p=0.395) и големи (52.6% или 10/19 срещу 29.4% или 5/17, p=0.158) НСС. (фиг. 6-3)



- В зависимост от локализацията на тумора: При пациентите с НСС разположен в рисковата зона двата термоаблативни методи имат еквивалентна ТЕ (70.6% или 12/17 болни за MWA срещу 40.0% или 4/10 болни за eRFA, p=0.118), както и при пациентите с лезии извън рисковите зони (респ. 79.2% или 19/24 болни за MWA срещу 66.7% или 20/30 болни за eRFA, p=0.308).

При анализ на отделните лезии, ТЕ на лечението с MWA се различава сигнификантно от тази на eRFA при третираните НСС с рисковата локализация (76.9%

или 20/26 лезии срещу 40.0% или 4/10 лезии,  $p=0.035$ ), при еквивалентен среден размер на лекуваните лезии ( $4.9\pm 2.6$  cm. срещу  $7.1\pm 4.5$  cm.,  $p=0.177$ ). В лечението на НСС извън рискова локализация ТЕ на MWA и eRFA е респ. 82.8% или 24/29 лезии срещу 70.6% или 24/34 лезии, при липса на статистическа значимост на разликата ( $p=0.258$ ). (Фиг. 6-4) Необходимо е да се добави, че липсва разлика в ТЕ на MWA в лечението на НСС с рискова локализация и НСС извън рискова зона (76.9% или 20/26 лезии срещу 82.8% или 24/29 лезии,  $p=0.589$ ). От друга страна, анализът показва гранична сигнификантност в ТЕ на eRFA при лечението на НСС в рискова зона и извън рискова зона (40.0% или 4/10 тумора срещу 85.7% или 24/34 тумора,  $p=0.07$ ).

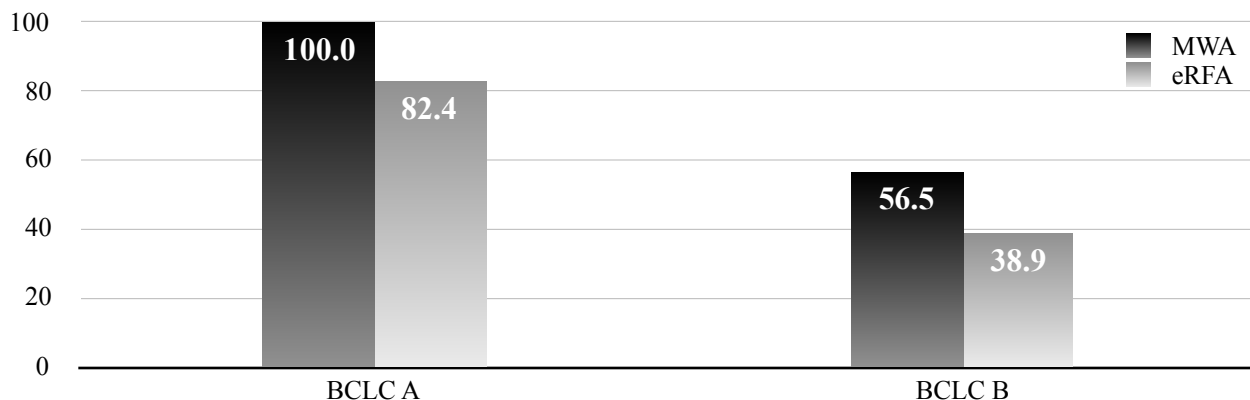


- В зависимост от стадия на цирозата по Child-Pugh: При пациентите в стадий Child A липсва сигнификантна значимост в ТЕ на лечението с MWA и eRFA (респ. 72.4% или 21/29 болни срещу 62.5% или 15/24,  $p=0.441$ ). Значимостта на разликата нараства, при анализа на болните в стадий Child B (80.0% или 8/10 срещу 46.2% или 6/13,  $p=0.09$ )

- В зависимост от стадия на НСС по BCLC: При пациентите в стадий BCLC A, лечението с MWA има по-висока ТЕ в сравнение с пациентите лекувани с eRFA (100% или 17/17 болни срещу 82.4% или 14/17 болни). Разликата има гранична сигнификантност ( $p=0.070$ ), като липсва значима разлика в средния размер (респ.  $3.6\pm 0.9$  cm. срещу  $3.2\pm 0.9$  cm.,  $p=0.107$ ) и брой (респ.  $1.1\pm 0.3$  срещу  $1.2\pm 0.4$ ,  $p=0.641$ ) на неоплазмите. При болните в стадий BCLC B, липсва

сингификантна разлика в ТЕ на двата термоаблативни метода (56.5% или 13/23 срещу 38.9% или 7/18,  $p=0.262$ ) при статистически еквивалентен среден размер и брой на неоплазмите. Липсват случаи на лекувани с MWA в стадий BCLC C, а при двамата болни лекувани с eRFA в този стадий липсва тотална деструкция на лезиите. (фиг. 6-5)

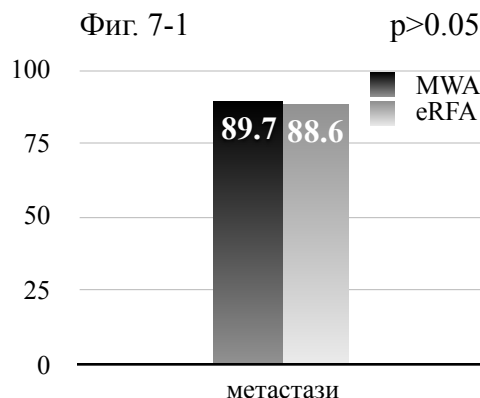
Фиг. 6-5 ТЕ при болните с НСС в стадий BCLC A ( $p=0.07$ ) и BCLC B ( $p=0.262$ )



#### 1.4. Сравнителен анализ между ТЕ на MWA и eRFA в лечението на пациенти с метастази:

Липсва сигнификантна разлика в ТЕ на лечението MWA и eRFA при пациентите с метастази: ТЕ на лечението с MWA е 81.3% (13/16 пациенти) срещу ТЕ 78.6% (11/14 пациенти) за eRFA ( $p=0.855$ ). При анализа на лезиите резултатите са сходни (респ. 89.7% или 26/29 за MWA срещу 88.6% или 31/35 за eRFA,  $p=0.890$ ). (фиг. 7-1)

- *В зависимост от размера на тумора:* При разглеждане на 2 групи размери (тумори с размер  $< 5$  cm. и  $> 5$  cm.), анализът показва, че двата метода са еквивалентни в честотата на постигане на пълна туморна деструкция при малките метастази (ТЕ 95.7% или 22/23 за MWA срещу ТЕ 96.9% или 31/32 за eRFA,  $p=0.811$ ), при липса на статистическа разлика в средния размер ( $3.2 \pm 0.9$  cm. срещу  $3.2 \pm 0.9$  cm.,  $p=0.837$ ). В групата на големите метастази при 66.7% (4/6) от лезиите лекувани с MWA е



постигната пълна деструкция, докато при третираните с eRFA не е постигната при нито една (0/3) от третираните метастази. Разликата има гранична сигнификантност ( $p=0.058$ ) при еквивалентен среден размер на лезиите в подгрупите ( $6.6\pm 0.8$  cm. срещу  $7.1\pm 2.1$  cm.,  $p=0.589$ ). Малкият брой случаи не позволява изводи.

### 1.5. Анализ на сигнификантните фактори влияещи върху ТЕ:

Статистическият метод позволи да се изгради модел единствено за болните с НСС лекувани с двата термоаблативни метода.

Извърши се бинарна многофакторна логистична регресия за количествена оценка влиянието на обсъдените сигнификантни фактори свързани с ТЕ в лечението на НСС при изследваните термоаблативни методи. Резултатите са изложени в **таблица 22**. Всяко нарастване на времето с една единица (1 cm.) води до намаляване на шанса с 4,3% за постигане на пълна деструкция (OR=0.957; 95%CI: 0.932-0.982;  $p=0.001$ ). При размер на НСС под 5 cm., шанса за постигане на пълна деструкция нараства с 4,705 пъти (OR=4,705; 95%CI: 1,229-18,008;  $p=0.024$ ).

Табл. 22 Количествена оценка значимостта на факторите свързани с ТЕ при болните с НСС

Фактор	B	S.E.	Wald	df	p	OR	95% CI	
Продължителност на аблацията (време в минути)	-0,044	0,013	10,940	1	0,001	0,957	0,932	0,982
Размер на тумора (< 5 cm.)	1,549	0,685	5,113	1	0,024	4,705	1,229	18,008
Constant	2,190	0,807	7,363	1	0,007	8,935		

Продължителността на аблативната процедура е в пряка връзка с размера на туморната лезия. Така, средната продължителност на процедурата при туморите с размер под 5 cm. е  $34.507\pm 23.327$  min. срещу  $64.286\pm 36.201$  min. при туморите с размер над 5 cm.,  $p<0.001$ . Бихме могли да направим извода, на база на анализа, че *туморният размер* е главен предиктор за постигането на тотална деструкция при изследваните в дисертационния труд термоаблативни техники.

**1.6. Аблативно време:** Анализът показва, че продължителността на аблативната процедура значимо се различава при лечението с MWA и това с eRFA ( $32.9 \pm 22.9$  min. срещу  $60.8 \pm 37.4$  min.,  $p < 0.0001$ ).

## 2. Локална туморна прогресия при лечението с MWA и eRFA:

Общата честота на ЛТП при изследваните термоаблативни методи е 19.8% (17/86) от изследваните по този показател пациенти и 13.6% (16/118) от оценените по този показател лезии.

### 2.1. Влияние на променливите върху ЛТП при пациентите с НСС:

Честотата на ЛТП след термоаблативно лечение при пациентите с НСС е 13.8% (11/82) от всички болни или 17.7% (11/62) от оценените по този показател. ЛТП се открива при 11.0% (11/100) от всички третирани НСС и при 13.8% (11/80) от оценените по този показател. Пациентите с ЛТП, лекувани с MWA, са 25.6% (10/39) срещу 4.3% ЛТП при тези третирани с eRFA (1/23), **p=0.034**. (табл. 23) Открива се гранична сигнификантност и в честотата на рецидивите при лезиите третирани с MWA и тези третирани с eRFA: 18.9% (10/53) срещу 3.7% (1/27), **p=0.063**. Разликата се дължи на факта, че рисковите лезии per se са индикация за лечение с MWA (и от своя страна са рисков фактор на по-лоша локална ефективност). Малкият брой болни с ЛТП и рисковата локализация на лезиите при лекуваните с eRFA не позволява сравнителен анализ с тези лекувани с MWA.

Табл. 23 Сравнителен анализ между болните лекувани с MWA и eRFA по честота на ЛТП

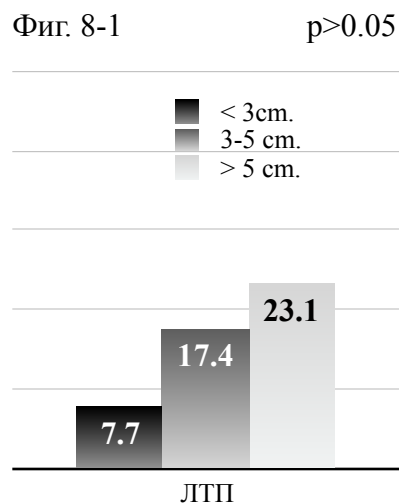
ЛТП	тип аблация				Общо		X <sup>2</sup>	df	p
	eRFA		MWA						
	N	%	N	%	N	%			
да	1	4.3	10	25.5	11	17.7	2,271	1	<b>0.034</b>
не	22	88,2	29	75,0	51	82.3			
Общо	23	100,0	39	100,0	62	100,0			

При болните с метастази локалната прогресия има сходна честота с тази болните с първични тумори (23.8% или 5/21 срещу 18.5% или 12/65, p=0.593), при еквивалентен размер (респ. 4.94±1.11 cm. срещу 5.2±1.9 cm., p=0.789), но при по-голям

брой третирани лезии на пациент (респ.  $2.4 \pm 1.6$  срещу  $1.67 \pm 0.78$ ,  $p=0.049$ ). Сходен тренд се наблюдава и при анализ на лезиите (13.2% срещу 13.8%,  $p=0.930$ ).

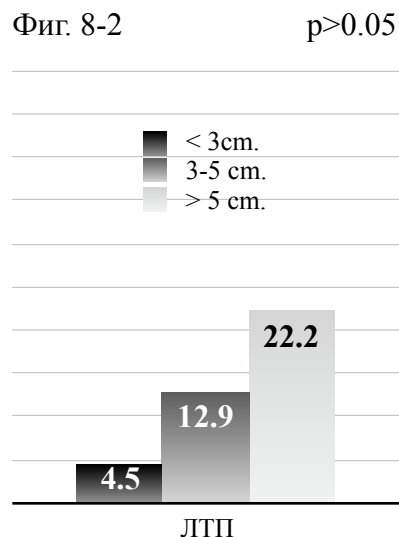
**Изследвана беше асоциацията на ЛТП със следните променливи:**

- Размер на тумора: На **фиг. 8-1** са отразени разликите в честотата на ЛТП между пациентите с малък (7.7% или 1/13), интермедиерен (17.4% или 4/23) и голям размер (23.1% или 6/26) НСС. Липсва статистическа значимост на разликата за сравненията между всяка от трите групи (вкл. между малките и големите тумори). При стратифициране на размерите на туморите в 2 групи (до 5 cm. и над 5 cm.), разликата също не е значима: 13.9% (5/36 пациенти) срещу 23.1% (6/26 пациенти),  $p=0.350$ , при наличие на сигнификантна разлика в средния размер на редицивиралите впоследствие лезии (респ.  $4.1 \pm 1.2$  cm. за малките срещу  $6.5 \pm 1.8$  cm. за големите тумори,  $p=0.029$ ) и статистически еквивалентен среден брой лекувани лезии на пациент ( $1.6 \pm 0.9$  срещу  $1.7 \pm 0.8$ ,  $p=0.900$ ).



При анализ на туморните лезии, резултатите са следните: ЛТП при 4.5% (1/22) от малките НСС лезии, при 12.9% (4/31) при НСС със среден размер и при 22.2% (6/27) от големите тумори. Липсва сигнификантна разлика при сравнението на всяка от подгрупите, въпреки това се открива гранична значимост при сравнението НСС с малък и тези с голям размер ( $p=0.07$ ). (**фиг. 8-2**)

- Локализация на тумора: Анализът показва, че липсва сигнификантна разлика в ЛТП между пациентите с НСС, разположени в рискови локализации (17.4% или 4/23 пациенти) и при тези с НСС извън тези локализации (17.9% или 7/39 пациенти),  $p=0.956$ . Липсва сигнификантна разлика и



в честотата на ЛТП между НСС лезиите с рискова локализация и тези извън (15.6% или 5/32 лезии срещу 12.5% или 6/48 лезии,  $p=0.691$ ).

- Брой лезии: Лекуваните солитарни лезии рецидивират при 16.0% от болните (8/50), тези с 2 неопластични лезии - при 27.8% (5/18), разликата няма сигнификантен характер ( $p=0.276$ ). Не се открива сигнификантна разлика по честота на ЛТП между пациентите със солитарни и мултиплени тумори (16.0% или 8/50 срещу 25.0% или 9/36,  $p=0.301$ ).

- Стадий по Child-Pugh: Анализът показва, че липсва връзка между двете променливи. При 19.6% (9/46) от пациентите Child-Pugh A се установи ЛТП, при 17.6% (3/17) от тези в стадий Child-Pugh B ( $p=0.863$ ). Лекуван с изследваните термоаблативни техники е един пациент в стадий Child-Pugh C, при който не се откри ЛТП при проследяването.

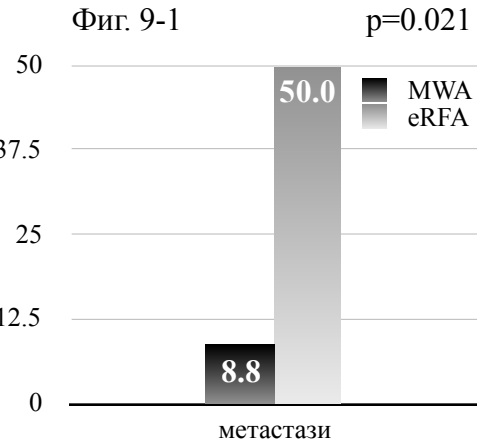
- Стадий по BCLC: При пациентите в стадий BCLC A честотата на ЛТП е по-ниска в сравнение с тези в стадий BCLC B, но разликата няма сигнификантен характер (респ. 10.7% или 3/28 пациенти срещу 25.0% или 8/32 пациенти,  $p=0.154$ ). В стадий C са третирани 2 души, при които не се регистрира ЛТП.

Изследва се допълнително и потенциалната асоциация на ЛТП с други променливи: пол, тип на вирусната инфекция, наличие/отсъствие на вирусологичен контрол, наличие и среден брой придружаващи заболявания, ALBI score, средни стойности MELD score, средни стойности на AFP, тип и тежест на проявите на порталната хипертония в горен ГИТ. Не се установи сигнификантна разлика както при отделните подкатегории на всяка променлива, така и в средните стойности по честота на възникването на ЛТП.

## **2.2. Влияние на променливите върху ЛТП при пациентите с метастази:**

Честотата на ЛТП след термоаблативно лечение при пациентите с метастази е 15.2% (5/33) от всички болни и 26.3% (5/19) от болните оценени по този показател. Липсва сигнификантна разлика в честотата на ЛТП при болните лекувани с MWA и с eRFA (23.1% или 3/13 срещу 33.3% или 2/6,  $p=0.637$ ).

- Влияние на туморния размер: Честотата на ЛТП при болните с малки метастази (< 5cm.) и тези с големи метастази е съотв. 20.0% (3/15) и 50.0% (2/4). Анализът показва наличие на сигнификантна разлика по честота на ЛТП при метастазите с малък размер и тези с голям размер (8.8% или 3/34 срещу 50.0% или 2/4, **p=0.021**). (фиг. 9-1)



- Влияние на локализацията на метастазата: Липсва значима разлика в честотата на рецидивиралите болните с рискова локализация на метастазите и тези с метастази извън рискова зона (27.3% или 3/11 срещу 25.0% или 2/8, p=0.912). Не се открива сигнификантна разлика по честота на ЛТП при метастазите, разположени в рискова зона и тези извън такава (17.6% или 3/17 срещу 5.3% или 2/21, p=0.461)

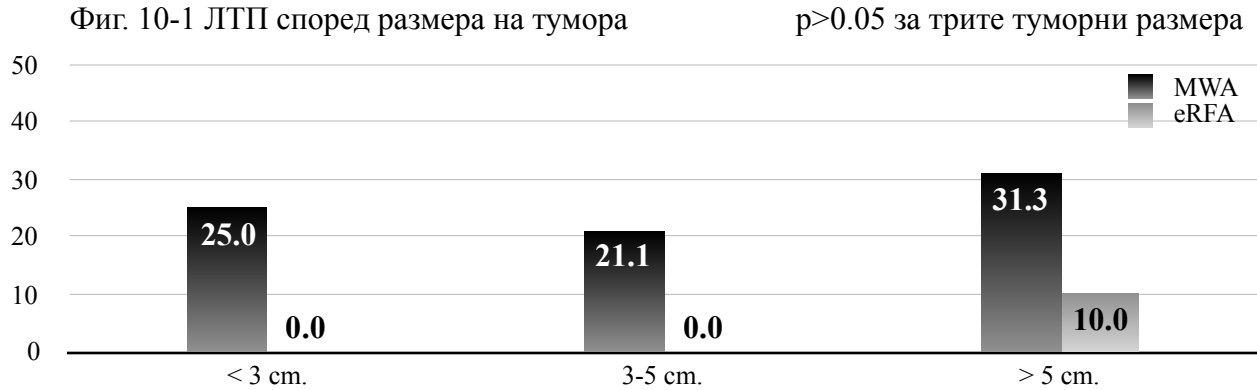
Допълнително се потърси асоциация между честотата на ЛТП при болните с метастази и други променливи: пол, възраст, придружаващи заболявания, наличие на захарен диабет, първична локализация на тумора. Анализът не показва значение на тези фактори върху честотата на ЛТП.

### 2.3. Сравнителен анализ между честотата на ЛТП при MWA и eRFA в лечението на пациенти с НСС:

Общата ЛТП на при болните с НСС лекувани с MWA и eRFA е 25.6% (10/39) срещу 4.3% (1/23), като разликата има сигнификантен характер (**p=0.034**). Гранична сигнификантност се открива в честотата на ЛТП между лезиите третирани с MWA и тези третирани с eRFA (18.9% срещу 3.7%, **p=0.063**).

- В зависимост от размера на тумора: При болните с малки първични тумори се открива ЛТП единствено при тези лекувани с MWA (25.0% или 1/4), като при нито един от пациентите лекувани с eRFA (n=9) не е регистрирана ЛТП. Разликата няма сигнификантен характер (p=0.118). Сходни резултати се откриват в групата пациенти със среден размер на най-голямата неоплазма (21.1% срещу 0.0%, p=0.313) и

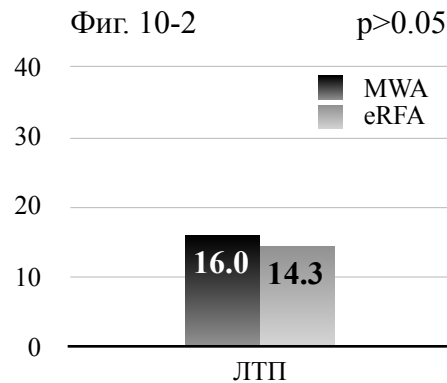
тези с голям размер на НСС (31.3% срещу 10.0%,  $p=0.211$ ). (фиг. 10-1). Разликата е гранично сигнификантна при анализ на пациентите с основна лезия с размер до 5 cm. (21.7% или 5/23 срещу 0.0% или 0/13,  $p=0.07$ ).



Честотата на ЛТП е еквивалентна за третираните с MWA и eRFA малки (14.3% или 5/35 срещу 0.0% или 0/18,  $p=0.092$ ) и големи НСС лезии (27.8% или 5/18 срещу 11.1% или 1/9,  $p=0.326$ ).

- В зависимост от локализацията на тумора: При лезиите в рисковата зона MWA и eRFA са еквивалентни по честота на ЛТП (16.0% срещу 14.3%,  $p=0.912$ ). Липсва значима разлика в и средния размер на лезиите в рисковата зона третираните с MWA и с eRFA (4.9±2.6 cm. срещу 7.1±4.5 cm.,  $p=0.177$ ). (фиг. 10-2)

Необходимо е да се допълни, че всички лезии с ЛТП след eRFA са разположени в рискови зони, като зависимостта има гранично сигнификантен характер ( $p=0.08$ ).



#### 2.4. Сравнителен анализ между честотата на ЛТП при MWA и eRFA в лечението на пациенти с метастази:

При пациентите с метастази честотата на ЛТП е: 23.1% или 3/13 за MWA срещу 33.3% или 2/6 за eRFA. Анализът при третираните лезии показва, че ЛТП се открива при 11.1% (3/27) от метастазите, лекувани с MWA и при 18.2% (2/11) от тези, лекувани с eRFA.

Честотата на ЛТП при малките метастази е 4.3% или 1/23 при лекуваните с MWA и 18.2% или 2/11 при лекуваните с eRFA. При големите метастази, 2 от 4 лезии с размер над 5 cm. са рецидивирали след лечение с MWA. Липсва ЛТП при четирите лезии лекувани с eRFA.

Честотата на ЛТП при лезиите с рискова локализация лекувани с MWA е 14.3% или 2/14, а при тези лекувани с eRFA - 33.3% или 1/3. Броят на лекуваните с MWA метастази в рискова зона е по-висок, тъй като липсва алтернативен метод за третирането им.

Изследвана е асоциацията на ЛТП с други промениливи (пол, придружаващи заболявания, захарен диабет, първична локализация на неоплазмата при колоректалния карцином), но не се откри значима разлика в съответните подкатегории.

### III. Нови хетеротопни лезии (НХЛ):

НХЛ се откриха при 20.7% (17/82) от всички болни с НСС или при 27.4% (17/62) от оценените по този показател, 25.6% (10/39) от болните лекувани с MWA и 30.4% (7/23) от тези лекувани с eRFA. Разликата между двете термоаблативни техники по честота на поява на НХЛ е несигнификантна ( $p=0.683$ ). При 10.4% (9/86) е регистрирана ЛТП и нови хетеротопни лезии (3/9 болни лекувани с eRFA и 6/9 с MWA).

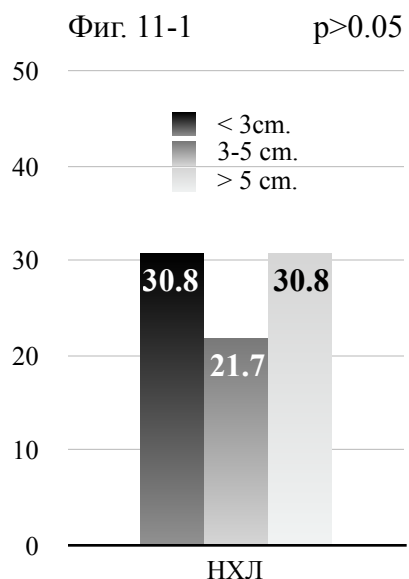
НХЛ се установиха при 32.3% (11/34) от всички болни с метастази или при 57.9% (11/19) от оценените по този показател болни, 53.8% от тези лекувани с MWA и 66.7% от лекуваните с eRFA,  $p=0.599$ .

НХЛ се откриха при 29.4% (5/17) от болните с НСС, при които е регистриран локален рецидив и при 70.6% (12/17) от случаите без такъв, като разликата между двете групи няма сигнификантен характер ( $p=0.139$ ), включително в подгрупите по тип на използваната термоаблативна техника.

#### 1.1. Влияние на променливите върху появата на НХЛ при болните с НСС:

- Тотална аблация: Не се открива значима разлика в честотата на НХЛ при болните с тотална аблация и тези без (23.8% или 7/19 срещу 36.8% или 10/42,  $p=0.293$ )

- Размер на тумора: В групата на малките тумори, при 30.8% (4/13) пациенти са установени НХЛ, при интермедиерния размер - 21.7% (5/23), а при големите - 30.8% (8/26). (фиг. 11-1) Липсва сигнификантна разлика между групите ( $p>0.05$  за всяко от сравненията). Еквивалентни по честота на възникване на НХЛ са и пациентите с НСС с размер под и над 5 cm., респ. 25.0% (9/36) срещу 30.8% или (8/26),  $p=0.615$ . Освен това, при сравнителен анализ на



пациентите с НХЛ и тези без, липсва сигнификантна разлика както в средния размер на третираните тумори ( $5.073 \pm 2.573$  cm. срещу  $5.162 \pm 2.955$  cm.,  $p=0.89$ ), така и в средния им брой ( $1.83 \pm 1.14$  срещу  $1.59 \pm 0.81$ ,  $p=0.253$ ).

- Брой лезии: Липсва асоциация между броя туморни лезии лекувани с изследваните термоаблативни методи и възникването на рецидивни НХЛ при проследяване. При пациентите със солитарни тумори честотата на НХЛ е 23.7% (9/38) срещу 33.3% (8/24) при лечение на тези с мултиплени лезии ( $p=0.407$ ).

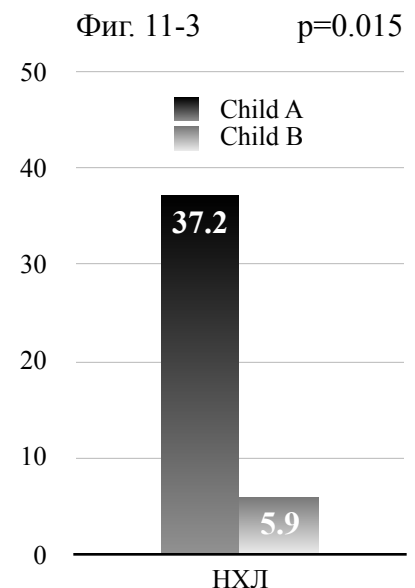
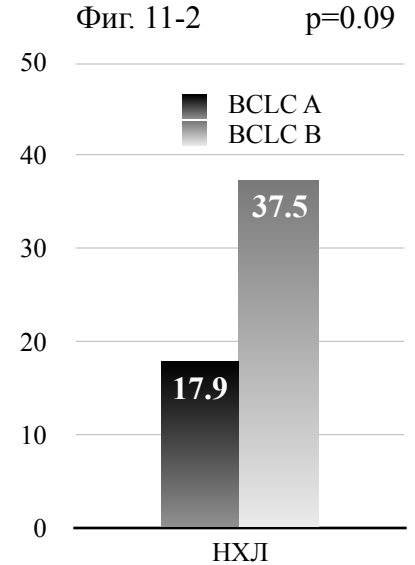
- Локализация на тумора: Липсва асоциация между възникването на НХЛ и локализацията на тумора в рисковата зона. При пациентите с лезии в зони на висок риск честотата на възникване на НХЛ е 30.4% (7/23) срещу 25.6% (10/39) при пациентите с лезии извън тази локализация ( $p=0.683$ ).

- Стадий по BCLC: При пациентите в стадий на хепатоцелуларния карцином BCLC В несигнификантно по-често се откриват НХЛ спрямо тези в стадий BCLC А (респ. 37.5% или 12/32 срещу 17.9% или 5/28,  $p=0.09$ ). (фиг. 11-2)

- Стадий на цирозата по Child-Pugh: Открива се сигнификантно по-висока честота на НХЛ при пациентите в стадий Child А (37.2% или 16/43) в сравнение с тези в стадий Child В (5.9% или 1/17),  $p=0.015$ .

Преживяемостта на болните с цироза в стадий Child А имат по-висока преживяемост В анализа не се включиха болните без цироза ( $n=1$ ) и тези с цироза в стадий Child С, при които не се откриха НХЛ. (фиг. 11-3)

- Липсва асоциация между честотата на възникване на НХЛ сред изследваните термоаблативни методи и останалите параметри на цирозата: MELD score (няма сигнификантна разлика в средната стойност на MELD score при пациентите с НХЛ и тези без:



10.83±2.59 срещу 11.09±3.77,  $p=0.791$ ), ALBI score (33.3% за ALBI 1, 24.3% за ALBI 2, 40.0% за ALBI 3,  $p>0.05$  за всяко от сравненията), наличие и степен на езофагеалните варици (28.6% при липса на варици, 24.0% при нискостепенни варици, 25.0% при високостепенни варици,  $p>0.05$  за всяко от сравненията).

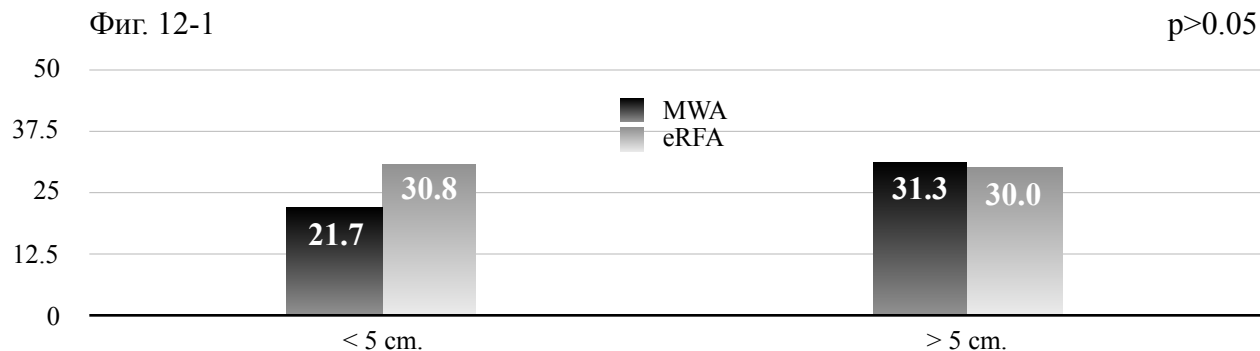
Изследва се асоциацията на ЛТП с допълнителни променливи: пол, тип на вирусната инфекция, наличие/отсъствие на вирусологичен контрол, наличие и среден брой придружаващи заболявания, средни стойности на AFP, типа на промяна в стойностите на AFP след аблацията (стабилно негативни, леко повишение, сигнификантно повишение), продължителност на аблативната процедура. Не се установи сигнификантна разлика както при отделните подкатегории на всяка променлива, така и в средните стойности по честота на възникването на ЛТП.

### **1.2. Влияние на променливите върху появата на НХЛ при болните с метастази:**

За асоциация с възникването на НХЛ бяха анализирани следните променливи: пол, възраст, придружаващи заболявания, наличие на захарен диабет, първична локализация на неоплазмата (колоректални срещу други неоплазми), размер на тумора, тотална деструкция на тумора. Не се откри сигнификантна зависимост с обсъдените показатели.

### **1.3. Сравнителен анализ между честотата на възникване на НХЛ при лечението на болни с НСС с MWA и eRFA:**

- В зависимост от размера на тумора: В лечението на пациенти с малки НСС (до 5 cm.) честотата на възникване на НХЛ е еквивалентна (21.7% или 5/23 срещу 30.8% или 4/13,  $p=0.548$ ). При големите неоплазми (>5 cm.) 30.0% (3/10) НХЛ се откриват в групата лекувани с eRFA и 31.3% (5/16) в групата лекувани с MWA, разликата е несигнификантна ( $p=0.946$ ). (фиг. 12-1)
- В зависимост от постигането на тотална туморна деструкция: Почести рецидивни НХЛ се откриват при лекуваните с eRFA след осигуряване на тотална



туморна деструкция при сравнение с лекуваните с MWA и гранична сигнификантност (41.7% или 5/12 срещу 16.7% или 5/30,  $p=0.08$ ). Несигнификантен характер има разликата при анализа на пациентите с непълна аблация (55.6% рецидивни НХЛ при MWA срещу 20.0% при eRFA,  $p=0.109$ ).

- В зависимост от възникването на ЛТП: В случаите на установен локален рецидив, честотата на поява на НХЛ е статистически еквивалентна между MWA и eRFA (респ. 46.2% или 6/13 срещу 75.0% или 3/4,  $p=0.312$ ). Липсва разлика в изследваните термоаблативни методи и при липса на ЛТП (респ. 28.2% или 11/39 срещу 33.3% или 10/30,  $p=0.646$ ).

#### 1.4. Сравнителен анализ между честотата на възникване на НХЛ при лечението на болни с метастази с MWA и eRFA:

Не се откри сигнификантна разлика в изследваните термоаблативни техники при подгрупите по размер на тумора, ЛТП, рискова локализация, както и по пол, възраст, тип на първичната неоплазма (колоректален карцином срещу друга неоплазма).

## **ПРЕЖИВЯЕМОСТ СЛЕД АБЛАЦИЯ**

#### IV. Преживяемост след MWA и eRFA:

При пациентите с НСС средното време на проследяване за изследваните термоаблативни техники е  $14.18 \pm 14.20$  мес. (1 - 60 мес.); Това до настъпване на първия рецидив (независимо локален или хетеротопен) е  $10.46 \pm 8.76$  мес. за MWA срещу  $13.56 \pm 5.55$  мес. за eRFA, като разликата липсва статистическа значимост ( $p=0.333$ ). Средният период на проследяване до настъпване на първия ЛТП е  $9.77 \pm 6.38$  мес. за MWA срещу  $15.33 \pm 5.51$  мес. за eRFA, разликата няма сигнификантен характер ( $p=0.187$ ). Липсва статистическа разлика между методите на термоаблация и в средната продължителност на периода до поява на първите хетеротопни лезии ( $10.24 \pm 9.20$  мес. за MWA срещу  $11.00 \pm 7.16$  за eRFA,  $p=0.817$ ). Продължителността на различните типове проследяване е отразена в **табл. 24**.

Табл. 24 Периоди (времена) на проследяване на пациентите с НСС след MWA или eRFA

период на проследяване	N	средна стойност (месеци)					p
		тип аблация					
		общо	MWA	N	eRFA	N	
средно	85	$14.18 \pm 14.68$ (1 - 60)	$12.37 \pm 13.02$ (1 - 56)	54	$17.29 \pm 16.96$ (1 - 72)	31	0.096
за рецидив	80	$12.97 \pm 13.76$ (1 - 60)	$11.92 \pm 11.85$ (1 - 50)	51	$14.70 \pm 16.60$ (1 - 72)	29	0.235
за ЛТП	81	$11.58 \pm 13.21$ (1 - 60)	$9.69 \pm 10.58$ (1 - 50)	52	$14.78 \pm 16.54$ (1 - 72)	29	0.074
за НХЛ	81	$10.03 \pm 11.21$ (1 - 59)	$9.26 \pm 10.30$ (1 - 50)	52	$11.35 \pm 12.77$ (1 - 48)	29	0.366

Средната обща преживяемост при болните с НСС е 35.99 мес., средното време до ЛТП е 35.88 мес., средното време до НХЛ е 24.28 мес. (**табл. 25**) При пациентите с метастази, средната обща преживяемост е 27.53 мес.; времето до настъпване на ЛТП е 10.8 мес.; Времето до поява на НХЛ е 11.54 мес.

Табл. 25 Преживяемост на пациентите с НСС след MWA или eRFA

Показатели	Брой проследени	Брой събития	Средна стойност	Стандартна грешка
Обща преживяемост	84	21	38.25	3.81
Време без ЛТП/НХЛ	80	34	24.39	2.68
Време до ЛТП	81	16	35.88	4.59
Време до поява на НХЛ	81	28	24.28	3.96

### 1. Обща преживяемост на пациентите лекувани с изследваните термоаблативни техники:

На **фиг. 26** е отразена 5-годишната преживяемост на пациентите с първични и метастатични тумори. Необходимо е да се допълни, че:

- От 84 проследени за обща преживяемост пациенти 21 са екзитирали от изследваното заболяване, а 28 са отпаднали от проследяването по други причини;
- Най-голяма смъртност се наблюдава в интервала 0-6 и 12-18 месец след аблацията – респ. 8 и 5 случая или 38,09% и 23.80% от общия брой на екзитиралите за времето на проследяването 21 пациенти;
- Почти всички смъртни случаи (18/21 или 85.71%) са възникнали в рамките на първите 18 месеца от проследяването;
- Минималната регистрирана обща преживяемост е била 0 месеца, а максималната е 60 месеца (5 години);

Табл. 26 Преживяемост при болните с НСС (лекувани с MWA и eRFA) и при болните с НСС и метастази

Период (години)	Преживяемост (%)				
	eRFA	MWA	p	първичен тумор	метастаза
1	71,8	87,1	n.s.	81,2	81,4
2	58,8	59,1	n.s.	65,5	37,0
3	47,0	59,1	n.s.	57,3	37,0
4	31,3	39,4	n.s.	43,0	18,5
5	31,3	39,4	n.s.	43,0	0,0

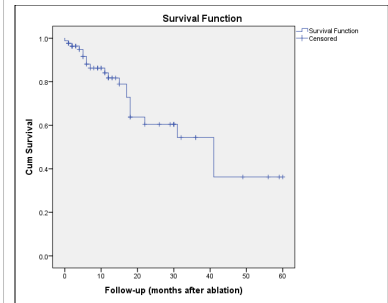
- 1-, 2-, 3-, 4-, 5-годишната преживяемост при пациентите с НСС, лекувани с MWA: 92.3%, 69.5%, 69.5%, 34.7%, 34.7%; както и тази на болните с НСС лекувани с eRFA: 67.6%, 60.1%, 45.1%, 45.1%, 45.1%. Преживяемостта е еквивалентна за двата термоаблативни метода за всички периоди на проследяване (от 1 до 5 година). (табл. 26)

- Преживяемостта на пациентите с метастази от 1 до 5-та година е отразена в таблица 26. Липсват достатъчно събития в подгрупите, с оглед на което анализ на преживяемостта при болните лекувани с MWA и с eRFA не даде резултат.

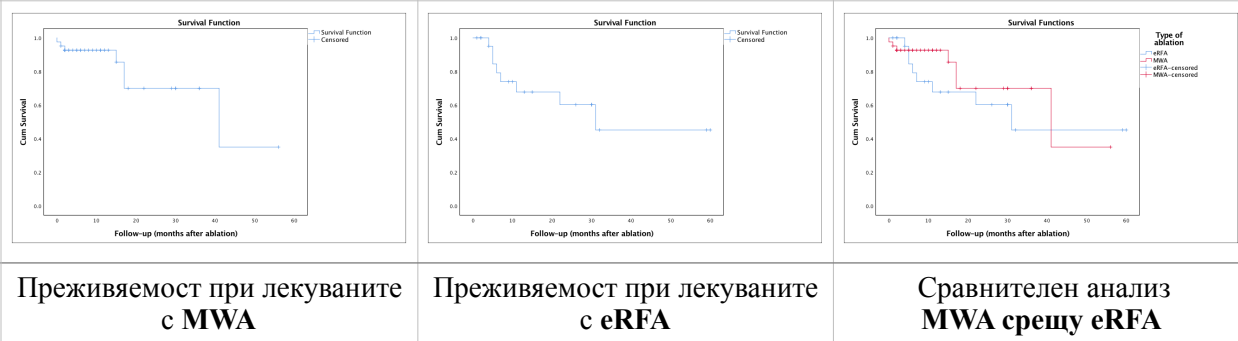
На **фиг. 13-1** се показана кривата на кумулативната преживяемост при болните с НСС, изчислена по метода на Kaplan-Meier. С вертикални отсечки са отбелязани така наречените прекъснати случаи, включващи пациенти, които са отпаднали по различни причини – починали от друго заболяване, изгубени от наблюдение или останали живи в края на периода на проследяване. От фигурата се вижда, че най-стръмния участък на графиката е през първите 18 месеца от проследяването. След това спадът на кумулативната преживяемост става все плавен, като на 41 месец достига и остава на ниво около 56%.

На **фиг. 13-2** са изложени кривите на преживяемост на пациентите с НСС изчислени по метода на Kaplan-Meier поотделно за двата термоаблативни метода.

**Фиг. 13-1** Kaplan-Meier крива на преживяемост (НСС болни)

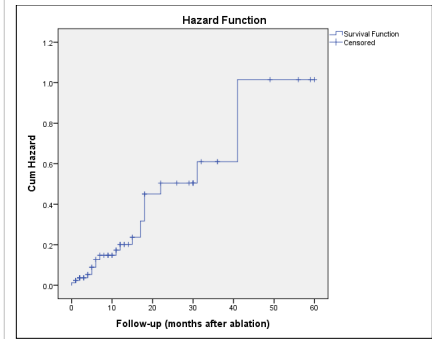


**Фиг. 13-2** Kaplan-Meier крива на кумулативната преживяемост при лекуваните НСС болни с MWA и eRFA



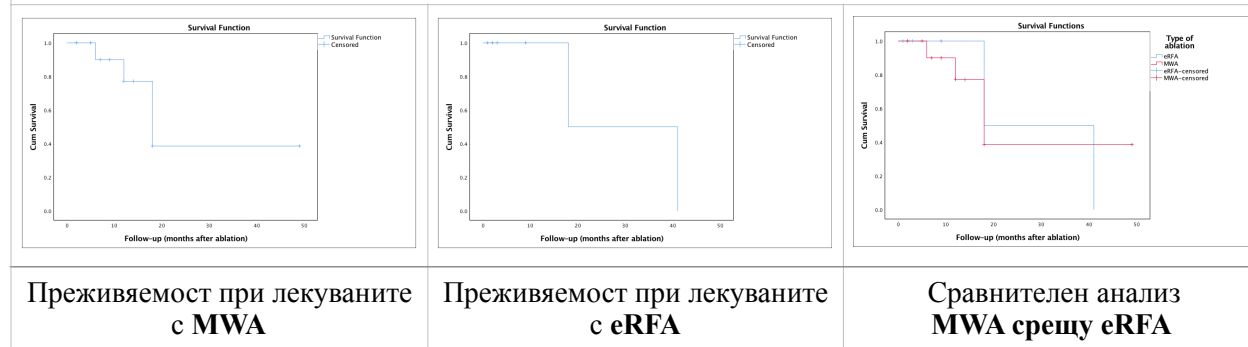
Сравнителен анализ показва еквивалентна средна обща преживяемост за двата метода - 37.7 мес. (S.E. 5.5; CI 95% 27.0-47.4) за MWA срещу 35.5 мес. (S.E. 6.4; CI 95% 3.0-48.0) за eRFA,  $p > 0.05$ . Правят впечатление 2 участъка от графиката на сравнителния анализ, където двете функции се раздалечават (в относително ранния период на проследяване и в по-късен етап), въпреки това тестовите Log Rank ( $p=0.535$ ), Breslow ( $p=0.606$ ) и Tarone-Ware не показаха статистическа значимост дори на тези

**Фиг. 13-3** Функция на риска за екзитиране при болните с НСС лекувани с MWA/eRFA



разлики. Кривата на кумулативния риск за екзитиране при болните с НСС (фиг. 13-3) върви плавно през първите 12 месеца, а след 43-ия остава на постоянно ниво. Анализът показва еквивалентна кумулативна преживяемост за двата метода при болните с метастази - 27.99 мес. (S.E. 6.9; CI 95% 14.5-41.5) за MWA срещу 29.5 мес. (S.E. 11.5; CI 95% 7.0-52.0) за eRFA,  $p > 0.05$ . (фиг. 13-4)

**Фиг. 13-4** Kaplan-Meier крива на кумулативната преживяемост при лекуваните болни с метастази с MWA и eRFA

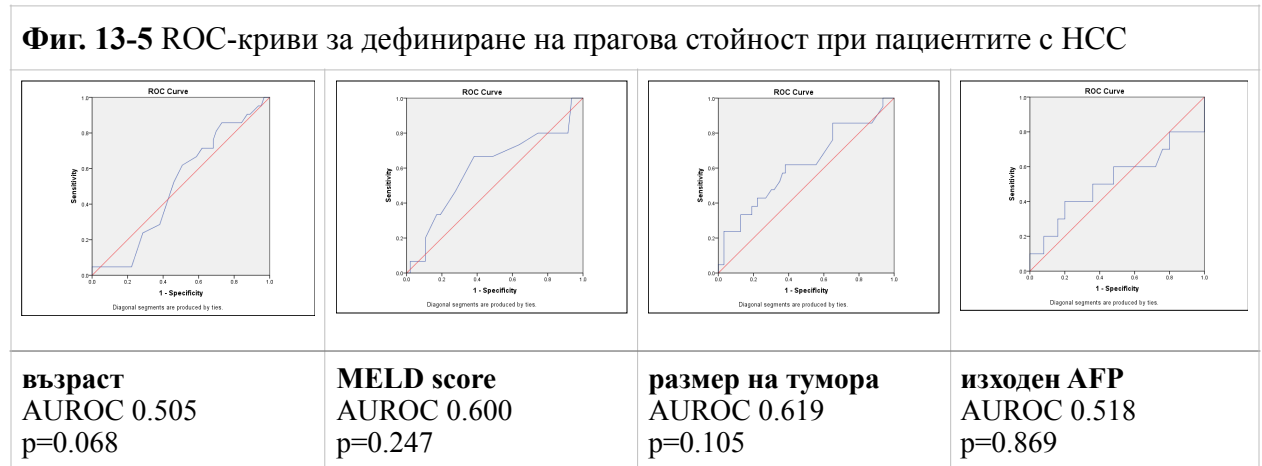


### 1.1. Фактори свързани с общата преживяемост на изследваните термоаблативни техники при пациентите с НСС:

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху изследвания вид преживяемост. За целта отново бе приложен метода на Kaplan-Meier, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. Бяха тествани

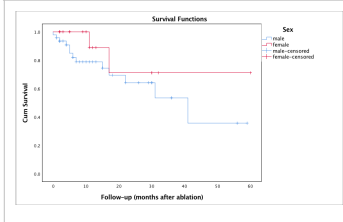
категорийните показатели: пол, придружаващи заболявания, стадий на цирозата по Child-Pugh, стадий на цирозата по ALBI, вирусна ерадикация/вирусен контрол, тип на тумора, размер на най-голямата туморна лезия, брой на туморите, стадий на тумора по BCLC, рискова локализация, тотална туморна деструкция, тип на използвана термоаблативната техника.

Сред предвидените за изследване са и следните числени показатели: възраст, MELD score, размер на тумора и изходните стойности на AFP. Тъй като нито един от тях не се оказа с нормално разпределение, се наложи да приложим метода ROC curve за евентуално установяване на прагови стойности. Резултатите от този анализ показаха отсъствие на достоверна прагова стойност и за четирите показателя. (фиг. 13-5).



- Пол:** Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Kaplan-Meier показва с 11 месеца по-висока преживяемост на жените (46.9 мес.) спрямо тази на мъжете (35.2 мес.), но тестовете Log Rank, Breslow и Tarone-Ware установиха, че разликата няма сигнификантен характер (фиг. 13-6). Разликата между половете при пациентите лекувани с eRFA е дори по-подчертана (27.14 мес. срещу 50.20 мес. при жените). При лекуваните с MWA разликата е в полза на мъжете (36.57 мес. срещу 25.71 мес.). Разликите нямат статистическа значимост. При мъжете MWA осигурява с 9 месеца по-дълга преживяемост от eRFA, разликата е несигнификантна. При жените разликата е в полза на eRFA, отново несигнификантна (респ. 25.7 мес.

**Фиг. 13-6** Обща преживяемост според фактора пол



срещу 50.2 мес,  $p > 0.05$ ).

- Наличие/брой на придружаващите заболявания (ПЗ):

Проведеният анализ на преживяемостта показва по-дълга преживяемост при пациентите без ПЗ (табл. 27), но тестовете Log Rank, Breslow и Tarone-Ware установиха, че разликата няма сигнификантен характер. При тези без ПЗ, лекуваните с eRFA имат несигнификантно по-висока преживяемост спрямо тези лекувани с MWA. Наблюдава се, обаче, значимо раздалечаване на кривите на преживяемост на двете термоаблативни техники в ранните постаблативни етапи, разликата губи своята значимост във времето: Log Rank  $p = 0.15$ , Breslow  $p = 0.03$  и Tarone-Ware  $p = 0.06$  (фиг. 13-7) Това показва, че лечението на тумора е по-важен от фактора придружаващи заболявания.

**Фиг. 13-7** Обща преживяемост според фактора придружаващи заболявания

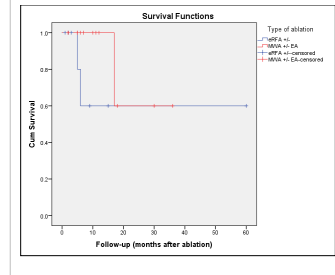


Табл. 27 Преживяемост на болните без и с ПЗ

Придружаващи заболявания (ПЗ)	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)	Стандартна грешка
липсват ПЗ	25	4	41.02 <sup>a</sup>	7.94
1 ПЗ	14	5	28.83 <sup>a</sup>	8.26
2 ПЗ	21	5	31.97 <sup>a</sup>	5.25
3 ПЗ	20	5	39.21 <sup>a</sup>	5.78
4 ПЗ	4	2	24.25 <sup>a</sup>	6.19

\* еднаквите букви показват липса на сигнификантна разлика, а различните наличие на такава ( $p < 0.05$ )

- Стадий на цирозата по Child-Pugh: За нуждите на анализа болните, при които липсва цироза (1 пациент) и тези, при които цирозата е Child-Pugh C (1 пациент) отпаднаха от анализа поради липса на изследваното събитие в съответните групи. На табл. 28 и фиг. 13-8 е отразена сигнификантно по-високата преживяемост на пациентите в стадий А (40.6 мес.) спрямо тези в стадий В (25.2 мес., Log Rank  $p = 0.001$ ,

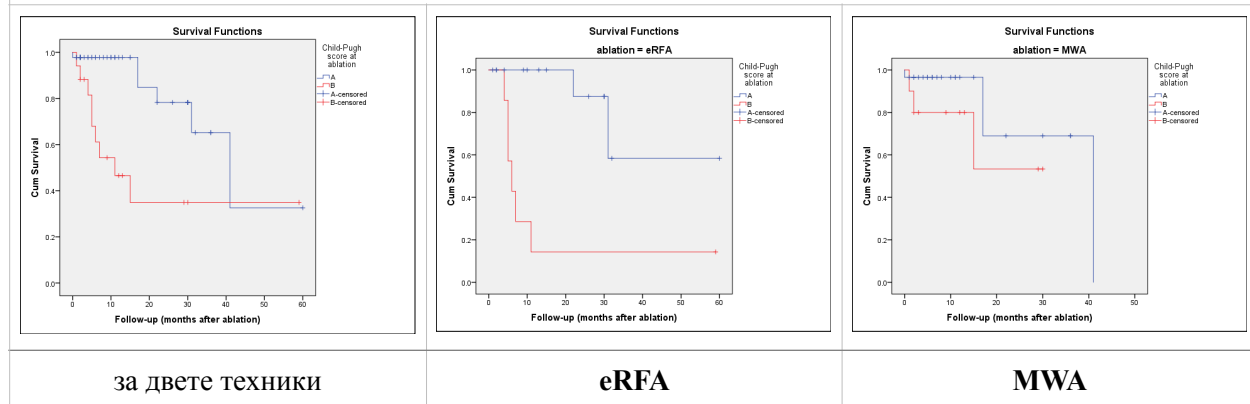
Breslow  $p < 0.001$  и Tarone-Ware  $p < 0.001$ ). При пациентите лекувани с eRFA разликата е още по-манифестна (46.79 мес. срещу 13.86 мес.,  $p < 0.001$ ), при MWA тя е: 32.96 мес. срещу 20.30 мес.,  $p < 0.001$ . (фиг. 13-8) Липсва сигнификантна разлика в общата преживяемост между изследваните термоаблативни методи при болните в Child-Pugh A (32.97 мес. за MWA срещу 46.7 мес. за eRFA,  $p > 0.05$ ) и при тези в Child-Pugh B (20.3 мес. за MWA срещу 13.9 мес. за eRFA,  $p > 0.05$ ), вкл. при цялата група (Child A и B): 31.2 мес. за MWA срещу 35.5 мес. за eRFA,  $p > 0.05$ .

Табл. 28 Преживяемост на болните в стадий на цирозата Child-Pugh A и B

стадий по Child-Pugh	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)	Стандартна грешка
СТР А	45	6	40.61 <sup>a</sup>	5.81
СТР В	17	9	25.20 <sup>b</sup>	7.13

\* еднаквите букви показват липса на сигнификантна разлика, а различните наличие на такава ( $p < 0.05$ )

Фиг. 13-8 Преживяемостта при лекуваните с MWA и eRFA според Child-Pugh стадия



за двете техники

eRFA

MWA

- Стадий на цирозата по ALBI score: Приложеният статистически анализ не показва сигнификантно различие в средната преживяемост на пациентите между трите групи по ALBI score. (фиг. 13-9, табл. 29) Липсва разлика и в изследваните термоаблативни методи по този показател: 37.7 мес. за MWA срещу 25.5 мес. за eRFA,  $p > 0.05$ .

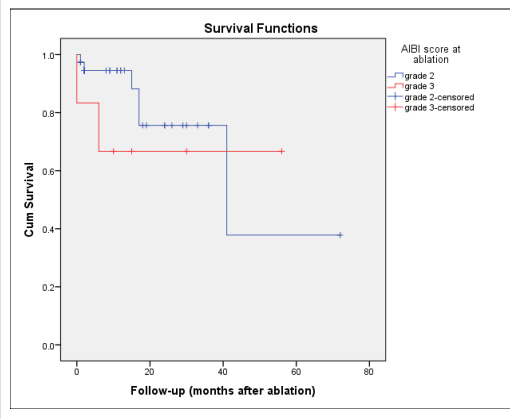
- Вирусологичен контрол: Липсва сигнификантна разлика в общата преживяемост (табл. 30, фиг. 13-10) между пациентите лекувани със специфично противовирусно

Табл. 29 Преживяемост на болните в стадий на цирозата по ALBI

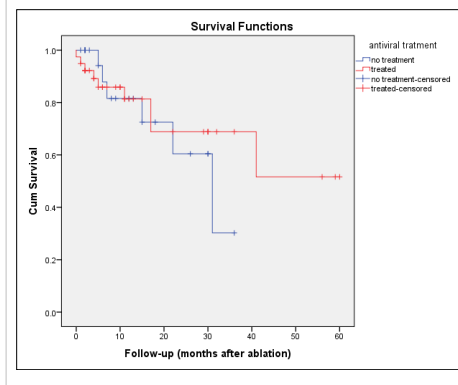
стадий по ALBI score	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)	Стандартна грешка
ALBI 1	19	1	28.00 <sup>a</sup>	1.73
ALBI 2	39	12	34.17 <sup>a</sup>	5.23
ALBI 3	6	2	38.33 <sup>a</sup>	10.22

\* еднаквите букви показват липса на сигнификантна разлика, а различните наличие на такава ( $p < 0.05$ )

**Фиг. 13-9** Обща преживяемост според фактора ALBI score



**Фиг. 13-10** Обща преживяемост според фактора вирусологичен статус



лечение довело до авиремия и нелекуваните, въпреки над 15 месеца по-дългата преживяемост на първите. (Log Rank  $p=0.629$ , Breslow  $p=0.715$ , Tarone-Ware  $p=0.997$ ). Липсва сигнификантна разлика в преживяемостта между MWA и eRFA по този показател: респ. 37.7 мес. срещу 35.5 мес.,  $p > 0.05$ . Липсва разлика между изследваните термоаблативни техники и в подгрупите (ерадикирани или не).

- Размер на основния тумор (най-голямата лезия): На **фиг. 13-11** се откриват функциите на кумулативна преживяемост при пациентите с НСС, при които са лекувани малки средни и големи туморни лезии (респ. 55.2 мес. срещу 34.1 мес. срещу 19.1 мес., **табл. 31**). Кумулативната преживяемост при болните с малък и среден тумор е еквивалентна ( $p > 0.05$ ), но и двете групи се различават сигнификантно от групата с големи тумори (респ.  $p=0.02$ ;  $p=0.001$ ). Анализът при стратификация на болните на 2

**Фиг. 13-11** Обща преживяемост според фактора размер на основната НСС лезия

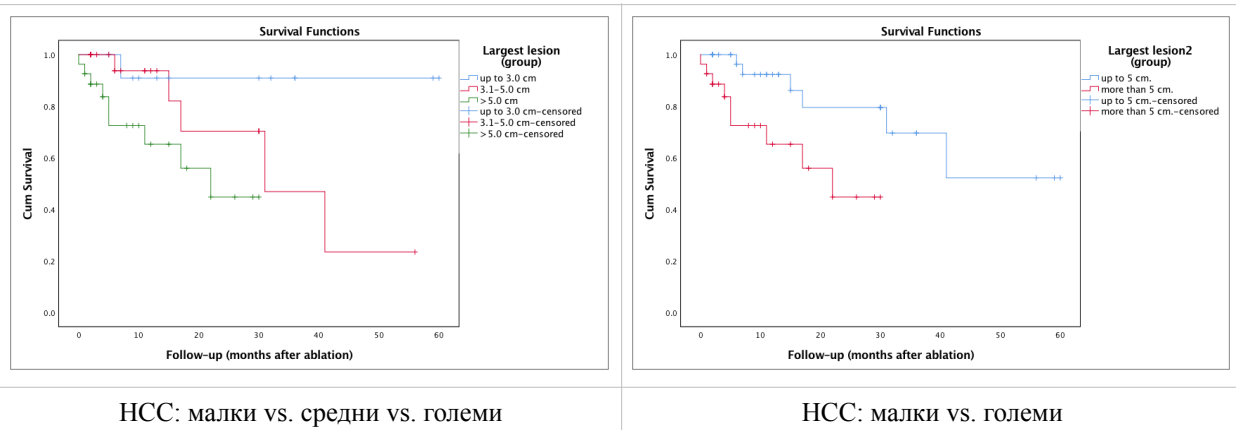


Табл. 31 Преживяемост на болните според размера на основната лезия (НСС)

размер на тумора	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)	Стандартна грешка
< 3 cm.	17	3	<b>55.18<sup>a</sup></b>	6.51
3 - 5 cm.	36	8	<b>34.12<sup>a</sup></b>	4.51
> 5 cm.	31	10	<b>19.14<sup>b</sup></b>	4.80

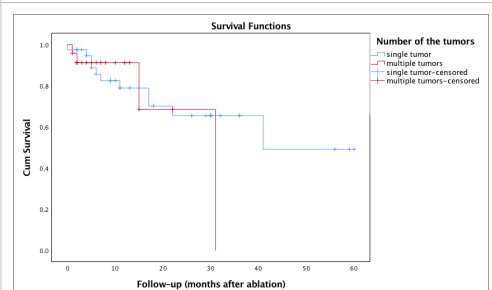
\* еднаквите букви показват липса на сигнификантна разлика, а различните наличие на такава (p<0.05)

групи (с лезии под 5 cm. и над 5 cm.) има сходни резултати: 44.01 мес. (Std Err. 5.2, CI 95% 5.2-33.8) срещу 19.14 мес. (Std Err. 2.7, CI 95% 2.7-13.8), Log Rank p=0.011, Breslow p=0.006, Tarone-Ware p=0.007. (фиг. 13-11)

В групата с малки НСС (до 5 cm.) не се откри сигнификантна разлика в преживяемостта на болните лекувани с MWA (39.2 мес.) и тези лекувани с eRFA (45.6 мес.), p=0.965. При пациентите с голям размер на най-голямата лезия също липсва разлика между изследваните термоаблативни техники по преживяемост (респ. 22.6 мес. срещу 12.4 мес., p=0.201)

- Брой туморни лезии: Липсва сигнификантна разлика в преживяемостта на пациентите с една спрямо пациентите с повече

**Фиг. 13-12** Обща преживяемост според фактора брой туморни лезии



третираны лезии. (табл. 32, фиг. 13-12) Не се откри сигнификантна разлика в преживяемостта на пациентите със солитарни тумори лекувани с MWA и с eRFA (40.4 ме. срещу 37.5 мес.,  $p=0.285$ ), нито при пациентите с мултиплени тумори (17.6 мес. срещу 31.0 мес.,  $p=0.322$ ).

Табл. 32 Преживяемост на болните според броя на туморните нодули

брой туморни лезии	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)	Стандартна грешка
солитарна лезия	49	13	39.89 <sup>a</sup>	4.66
мултиплени лезии	35	8	24.78 <sup>a</sup>	4.51

\* еднаквите букви показват липса на сигнификантна разлика, а различните наличие на такава ( $p<0.05$ )

- *Стадий на тумора по BCLC*: Стадии С и D не участват в анализа, поради липса на изследваното събитие в тези групи пациенти. На табл. 33 е отразена статистически по-високата преживяемост на пациентите в стадий BCLC А спрямо тази на болните в стадий BCLC В (респ. CI 95% 34.6-55.6 и CI 95% 15.9-25.5, Log Rank  $p=0.035$ , Breslow  $p=0.037$ , Tarone-Ware  $p=0.035$ ). (фиг. 13-13) Сравнение бяха и преживяемостите на болните с НСС в стади BCLC А лекувани с MWA и болните в същия стадий, лекувани с eRFA (42.2 мес. срещу 45.1 мес.,  $p=0.810$ ), при несигнификантно по-голям среден размер на неоплазмата при лекуваните с MWA ( $3.66\pm 0.89$  см. срещу  $3.15\pm 0.89$  см.,  $p=0.107$ ) и еквивалентен среден брой лезии ( $1.12\pm 0.3$  за MWA срещу  $1.18\pm 0.4$  за eRFA) (фиг. 13-13). Проведе се анализ и на болните в стадий BCLC В стадия, където преживяемостта на пациентите лекувани с MWA е почти 8 месеца по-дълга от тези

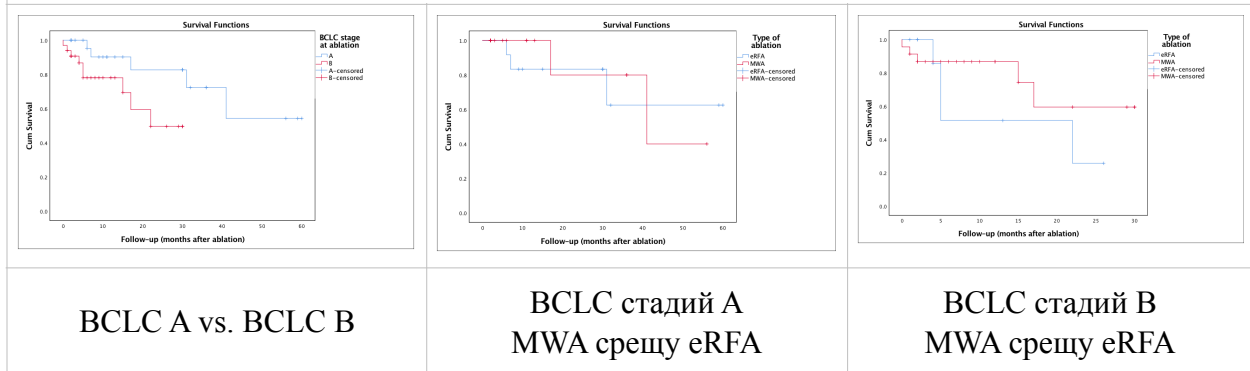
Табл. 33 Преживяемост на болните с НСС според стадия по BCLC

стадий по BCLC	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)	Стандартна грешка
BCLC А	29	5	45.10 <sup>a</sup>	8.40
BCLC В	33	9	20.73 <sup>b</sup>	4.14

\* еднаквите букви показват липса на сигнификантна разлика, а различните наличие на такава ( $p<0.05$ )

лекувани с eRFA, но разликата няма сигнификантен характер (22.36 мес. срещу 14.63 мес.,  $p>0.05$ ). (фиг. 13-13) Средният размер на лекуваните тумори за този стадий по BCLC е сигнификантно по-висок за eRFA ( $6.4\pm 2.3$  cm. срещу  $8.5\pm 3.7$  cm.,  $p=0.036$ ), броят е статистически еквивалентен (респ.  $2.0\pm 0.8$  за MWA срещу  $1.9\pm 0.9$  за eRFA,  $p>0.05$ ).

**Фиг. 13-13** Обща преживяемост според фактора стадий по BCLC



- Рискова локализация: Пациентите, с лезии в рисковата зона имат по-дълга преживяемост от тези, при които лезиите са извън рисковата зона, но разликата няма сигнификантен характер (Log Rank  $p=0.643$ ). (табл. 34) Кривата на преживяемостта по метода на Карпан-Меер свършва значително по-рано при пациентите, при които аблацията е субтотален обем. (фиг. 13-14)

**Фиг. 13-14** Обща преживяемост според фактора рисковата локализация при НСС пациентите

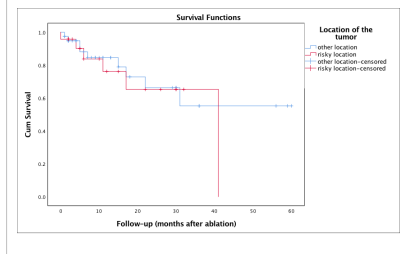


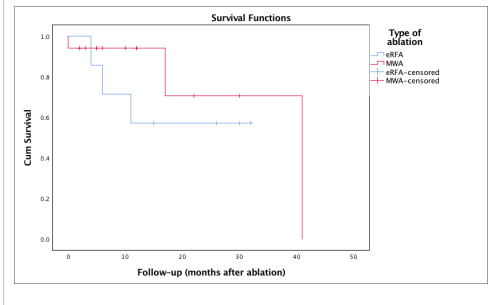
Табл. 34 Преживяемост на болните с НСС в рисковата зона

локализация	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)	Стандартна грешка
рискова локализация	37	6	40.54 <sup>a</sup>	3.81
друга локализация	35	10	30.06 <sup>a</sup>	5.33

\* еднаквите букви показват липса на сигнификантна разлика, а различните наличие на такава ( $p<0.05$ )

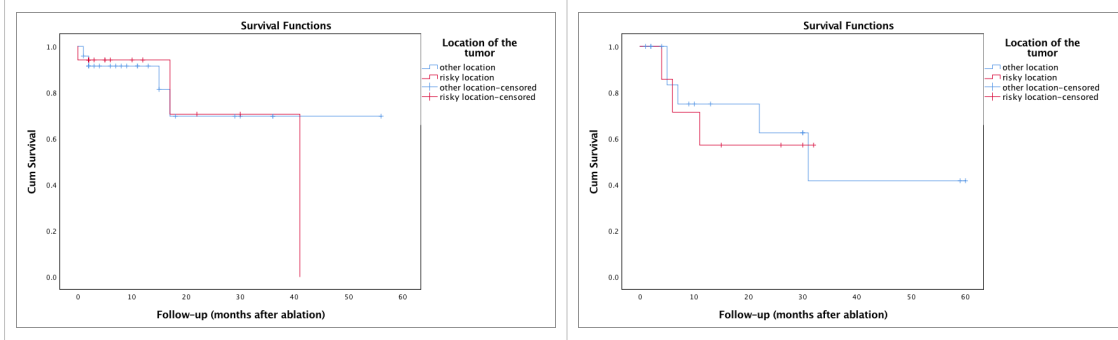
При пациентите с НСС в рискова зона анализът не показва сигнификантна разлика в преживяемостта на болните лекувани с MWA и с eRFA (32.9 мес. срещу 21.3 мес.,  $p=0.366$ ). (фиг. 13-15) Липсва значима разлика между двете термоаблативни техники и при болните с НСС извън рискова зона.

**Фиг. 13-15** Обща преживяемост болните с НСС в рискова зона (сравнителен анализ MWA/eRFA)



При болните лекувани с MWA анализът показва липса на сигнификантна разлика в общата преживяемост при болните с НСС в рискова зона и останалите - 32.9 мес. срещу 42.7 мес.,  $p=0.856$  (фиг. 13-16). Това е валидно и за болните лекувани с eRFA (респ. 21.2 мес. срещу 35.6 мес., Log Rank  $p=0.836$ ). (фиг. 13-16)

**Фиг. 13-16** Обща преживяемост болните с НСС в рискова зона (респ. за лекуваните с MWA и с eRFA)



- Тотална деструкция на тумора: Приложеният статистически анализ показва гранично сигнификантно влияние на фактора TE при болните с НСС. (табл. 35) На **фиг. 13-17** е показана кривата на кумулативна преживяемост на болните с НСС с непълна деструкция, която спада значимо по-бързо и завършва значимо по-рано от тази на пациентите с тотална аблация (респ. 19.5 мес. срещу 40.5 мес.,  $p=0.06$ ), факт, който е необходимо да се отчете в контекста на еквивалентна обща преживяемост за двете термоблативни техники, при повече болни с лезии в рискови зони, лекувани с MWA. Необходимо е да се допълни, че високата преживяемост при пациентите с НСС с

Табл. 35 Преживяемост на болните с НСС с тотална аблация

аблативен обем	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)	Стандартна грешка
тотална аблация	60	15	<b>40.49<sup>a</sup></b>	4.14
субтотална аблация	23	6	<b>19.50<sup>b</sup></b>	3.16

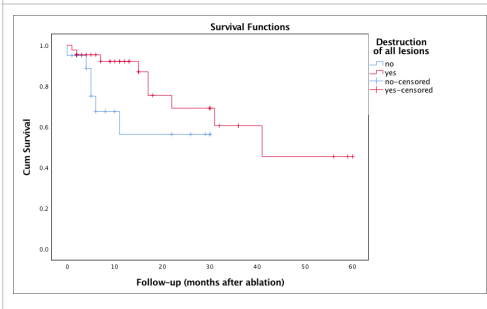
\* еднаквите букви показват липса на сигнификантна разлика, а различните наличие на такава ( $p < 0.05$ )

осъществена чрез термична аблация субтотална (частична) деструкция се дължи на последващите ремитиращи етанолови аблации на остатъчни витални туморни зони и/или лечение със Сорафениб. Така, при болните лекувани с MWA не се открива значимост на ТЕ по отношение на общата преживяемост. Пациентите лекувани с MWA в тотален обем

имат 35.7 мес. преживяемост срещу 27.0 мес. преживяемост за тези с аблация в субтотален обем,  $p=0.658$ . При болните лекувани с eRFA, от друга страна, тотално аблираните имат сигнификантно по-дълга преживяемост (44.9 мес. срещу 13.2 мес.,  $p=0.01$ ).

- Наличие на ЛТП: Наличието на ЛТП не е фактор свързан с преживяемостта (вкл. при подгрупите от болни лекувани с MWA и eRFA), поради възможностите за допълнително последващо локално третиране на рецидива. При пациентите лекувани с MWA, тези с ЛТП имат 41.0 мес. преживяемост срещу 41.5 мес. за непрогресиралите болни ( $p=0.426$ ).

Фиг. 13-17 Обща преживяемост според фактора ТЕ



## 1.2. Фактори свързани с общата преживяемост на изследваните термоаблативни техники при пациентите с метастази:

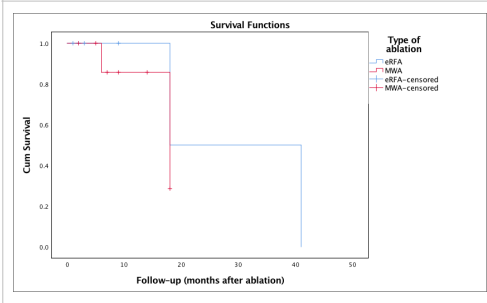
Болните с малки и големи метастази лекувани с MWA/eRFA имат еквивалентна преживяемост (36.67 мес. срещу 25.08 мес.,  $p=0.552$ ). Лекуваните с

MWA и eRFA с малки метастази имат еквивалентна преживяемост (16.3 мес. срещу 29.5 мес.,  $p=0.508$ ) - **фиг. 14-1**. Средната преживяемост на болните с големи метастази лекувани с MWA е 36.7 мес., липсват случаи за сравнение с eRFA.

Метастатично болните с лезии в рисковата зона имат еквивалентна преживяемост с останалите (22.4 мес. срещу 33.5 мес.,  $p=0.156$ ), като липсва сигнификантна разлика в преживяемостта между пациентите с рискови лезии лекувани с MWA и с eRFA.

Допълнително се изследва значимостта на следните фактори за връзка с преживяемостта: пол, възраст, придружаващи заболявания, ТЕ, ЛТП. Не се откри значима разлика в подгрупите на изследваните променливи, както и между изследваните термоаблативни методи по тези показатели.

**Фиг. 14-1** Обща преживяемост според фактора аблативен обем



### 1.3. Количествена оценка на факторите свързани с общата преживяемост:

Приложи се Cox-регресионен анализ на сигнификантните фактори за общата преживяемост при болните с НСС. От **табл. 36** се вижда, че:

- Рисковото въздействие за летален изход на променливата стадий на цирозата по Child-Pugh е 12,6 пъти (сравнението е между Child-Pugh A и Child-Pugh B);
- Рисковото въздействие за летален изход нараства с 1,3 пъти с единица увеличаване размер на тумора.

При разделянето на подгрупи по тип на термоаблативната процедура (MWA срещу eRFA), методът не позволи да се изградят модели.

При разделянето на подгрупи по тип на тумора (първичен тумор/метастази) анализът показва влиянието на същите променливи (**табл. 36**).

Табл. 36 Количествена оценка на факторите свързани с преживяемостта

Фактори	B	SE	Wald	df	p	OR	95,0% CI for OR	
размер на тумора	0,264	0,120	4,844	1	0,028	<b>1,303</b>	1,029	1,649
стдий по Child-Pugh	2,388	0,861	7,690	1	0,006	<b>10,888</b>	2,014	58,865

**2. Време до прогресия (ВП) на болните с НСС и метастази, лекувани с изследваните термоаблативни техники:**

Честотата на ЛТП след термоаблативно лечение при пациентите с НСС е 17.7% (11/62) от оценените по този показател болни. ЛТП се открива при 13.8% (11/80) от оценените по този показател лезии. Открива се разлика, която не достига сигнификантност в честотата на рецидивите при лезиите третирани с MWA и тези третирани с eRFA: 18.9% (10/53) срещу 3.7% (1/27), **p=0.063**.

Честотата на НХЛ е 27.4% (17/62) от болните оценени по този показател, еквивалентна е за лекуваните с MWA и тези с eRFA (25.6% или 7/39 срещу 30.4% или 7/23, p=0.683).

С оглед на това, че появата НХЛ е изява на de novo карциногенеза, както и липсата на асоциация (вкл. в хода на анализа при това проучване) между появата на ЛТП и НХЛ, се прие за уместно при болните с НСС с “време до прогресия” да се означаи средната преживяемост на болните до първата поява на ЛТП.

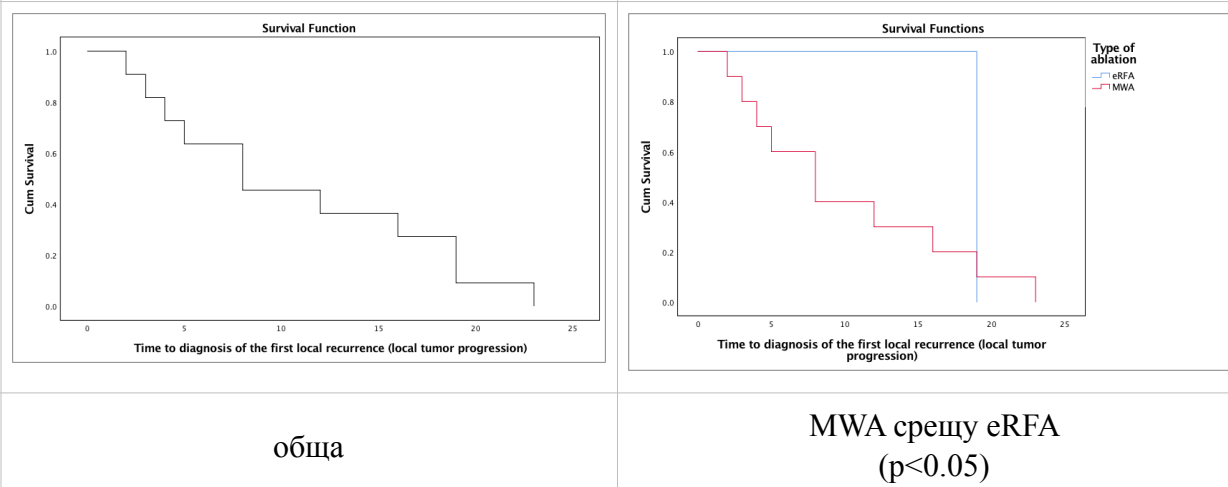
Минималната регистрирана преживяемост без прогресия е 2 месеца, максималната е 41 месеца. В **табл. 37** е отразено ВП на отделните групи болни.

Табл. 37 ВП при болните с НСС лекувани с MWA/eRFA, при болните с НСС и метастази

Период (години)	Преживяемост без прогресия (%)				
	НСС болни лекувани с eRFA	НСС болни лекувани с MWA	p	болни с първични тумори	болни с метастази
1	93,5	64,0	n.s.	80,7	54,7
2	73,2	39,0	n.s.	55,1	36,5
3	73,2	39,0	n.s.	55,1	36,5
4	73,2	19,5	n.s.	55,1	0,0
5	73,2	0,0	n.s.	55,1	0,0

На **фиг. 15-1** е показана кривата на преживяемост до прогресия. С вертикални отсечки са отбелязани така наречените прекъснати случаи, включващи пациенти които са отпаднали по различни причини – изгубени от наблюдение или останали без локален рецидив в края на периода на проследяване. От фигурата се вижда, че най-стръмния участък на графиката е в първите 5 месеца от проследяването. След това

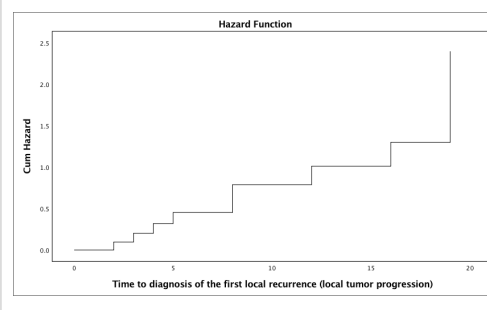
**Фиг. 15-1** Време до прогресия: за болните с НСС и за болните с НСС лекувани с MWA и с eRFA



кривата на ВП спада относително равномерно до 25-ти месец. Освен това, не се открива сигнификантна разлика в продължителността на ВП при болните с НСС лекувани с MWA (10.0 мес.) и тези лекувани с eRFA (19.0 мес.),  $p=0.440$ . (фиг. 15-1)

На **фиг. 15-2** е показана кривата на кумулативния риск от прогресия. Вижда се, че тя върви относително равномерно и остава непроменена след 20-ти месец.

**Фиг. 15-2** Функция на риска от възникване на ЛТП



Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху изследвания вид преживяемост. За целта отново бе приложен метода на Каплан-Майер, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. Бяха тествани показателите: пол, придружаващи заболявания, вирусологичен контрол, стадий на цирозата по Child-Pugh, стадий на цирозата по ALBI, тежест на промените в горен ГИТ свързани с порталната хипертония, размер на тумора, брой туморни лезии, стадий на тумора по BCLC, локализация на тумора (рискова или не), хирургично лечение (чернодробна резекция в миналото, като първо лечение по повод неоплазмата). Анализът показва следните резултати:

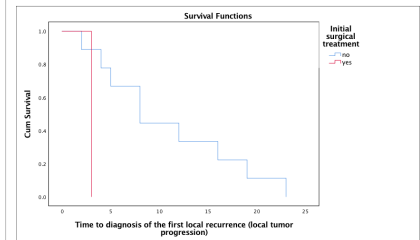
- Чернодробна резекция: Продължителността на ВП е с 8 месеца по-кратка при пациентите лекувани хирургично по повод първичната неоплазма (3.0 мес. срещу 11.6 мес., Log Rank  $p=0.052$ ; Breslow  $p=0.066$ ; Tarone-Ware  $p=0.059$ ). Това вероятно е валидно и за подгрупата лекувани с MWA (3.0 мес. срещу 10.7 мес.,  $p=0.069$ ), а липсата на достатъчен брой събития при лекуваните с eRFA не дава възможност за пълноценен резултат от теста. (фиг. 15-3)

- Останалите променливи не оказват влияние върху продължителността на ВП при болните с НСС лекувани с изследваните термоаблативни техники.

- Не се откри сигнификантна разлика в продължителността на ВП при болните с метастази, лекувани с MWA и с eRFA (9.0 мес. срещу 13.5 мес., Log Rank  $p=0.277$ ).

- При изследване факторите: пол, възраст, размер на метастазата (под и над 5 cm.), TE, рискова локализация, наличие на ЗД, не се установи значението на нито един от тях за продължителността на ВП при болните с метастази лекувани с изследваните термоаблативни техники.

**Фиг. 15-3** ВП според фактора ЧР като първи метод на лечение на НСС



### **3. Време до възникване на НХЛ при изследваните термоаблативни**

#### **техники:**

НХЛ се откриха при 27.4% (17/62) от оценените по този показател болни с НСС, 25.6% (10/39) от болните лекувани с MWA и 30.4% (7/23) от тези лекувани с eRFA. Разликата между двете термоаблативни техники по честота на поява на НХЛ е несигнификантна ( $p=0.683$ ). При 10.4% (9/86) е регистрирана ЛТП и нови хетеротопни лезии (3/9 болни лекувани с eRFA и 6/9 с MWA).

НХЛ се установиха при 32.3% (11/34) от всички болни с метастази или при 57.9% (11/19) от оценените по този показател болни, 53.8% от тези лекувани с MWA и 66.7% от лекуваните с eRFA,  $p=0.599$ .

Най-голям интензитет на появата на НХЛ се наблюдава между 6-ти и 12-ти месец на проследяването, когато са установени 6/17 от НХЛ (35.3%). В рамките на първите 12 месеца са установени 10/17 от НХЛ (58.8%); до 18-ти месец на проследяването за установени 75.0% от всички ЛТП. След 24-ти месец са установени едва 12.5% от всички ЛТП. Минималната регистрирана преживяемост без НХЛ е 2 месеца, максималната е 41 месеца.

#### **3.1. Фактори свързани с времето до възникване на НХЛ при**

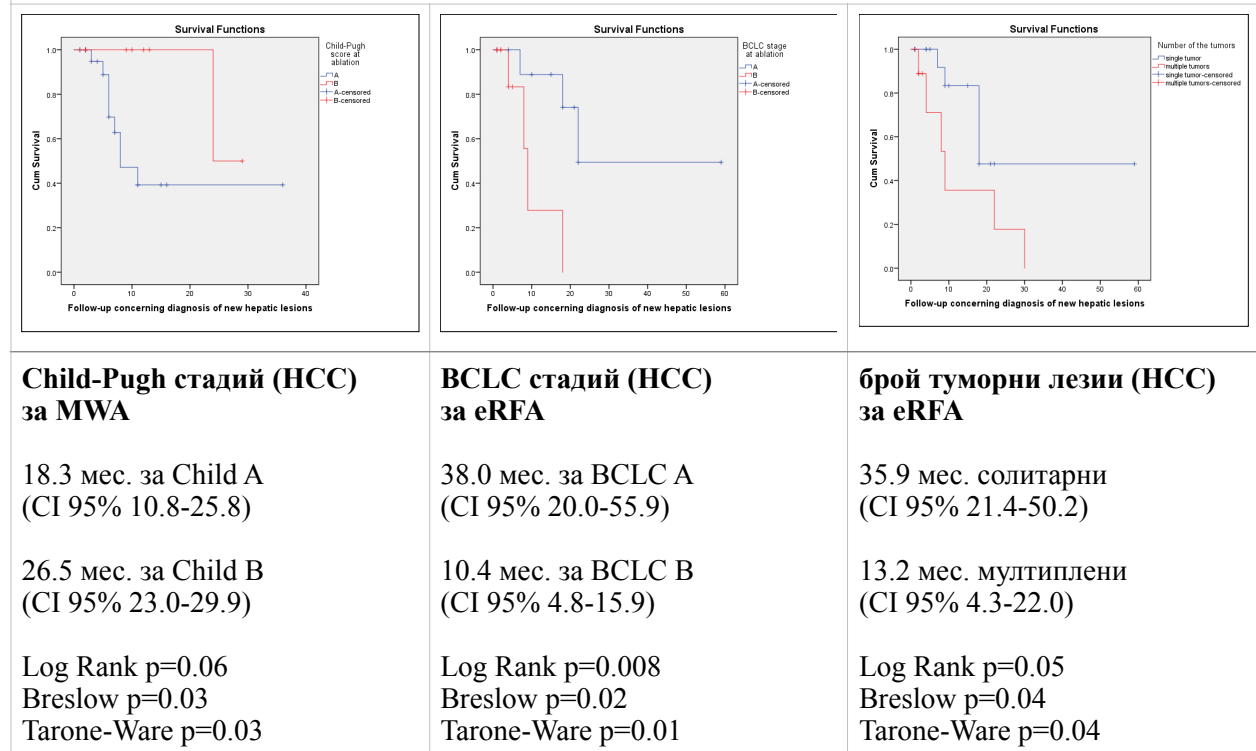
##### **изследваните термоаблативни техники:**

Извърши се и анализ на вероятните фактори, оказващи влияние върху средното време до възникване на НХЛ. За целта отново бе приложен метода на Kaplan-Meier, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. Бяха тествани показателите: пол, придружаващи заболявания, вирусологичен статус при вирусните етиологии, стадий на цирозата по Child-Pugh, стадий на цирозата по ALBI, тежест на промените в горен ГИТ свързани с порталната хипертония, тип на тумора, размер на тумора, брой туморни лезии, стадий на първичния тумор по BCLC, локализация на тумора (рискова или не), аблативен обем (тотална/субтотална деструкция), поява на нови хетеротопни лезии, хирургично лечение (чернодробна резекция в миналото, като първо лечение по повод неоплазмата).

Допълнително се изследваха 5 числени показатели: възраст на пациента, размер на тумора, MELD-score и изходните стойности на AFP. Тъй като нито един от тях не се оказа с нормално разпределение, се наложи да приложим метода ROC curve за евентуално установяване на прагови стойности. Резултатите от този анализ показаха отсъствие на прагова стойност и за четирите показателя.

Сред изброените вероятни фактори оказващи влияние върху времето до възникване на НХЛ проведенят анализ установи статистически значимост при следните показатели: Child-Pugh стадий и тип на тумора за общата извадка от болни лекувани с изследваните термоаблативни методи, както и да подгрупата лекувани с MWA. Сигнификантни, но единствено за подгрупата лекувани с eRFA се оказаха следните фактори: стадий на първичните тумори по BCLC и броят третирани лезии. (фиг. 16-1)

**Фиг. 16-1** Фактори свързани с времето до възникване на НХЛ



### 3.2. Количествена оценка на факторите свързани с времето до възникване на НХЛ при изследваните термоаблативни техники:

Като следваща стъпка, се изработи регресионен анализ, в който участваха фактори идентифицирани като сигнификантни при болните с НСС сигнификантни фактори асоциирани с възникването на НХЛ. Резултатът от еднофакторната регресия показва следното: с промяна в стадия на цироза по Child-Pugh се променя и риска за възникване на НХЛ 10-кратно. (табл. 38)

Табл. 38 Количествена оценка на факторите свързани с времето до поява на НХЛ

Фактор	B	SE	Wald	df	p	OR	95.0% CI for OR	
стадий по Child-Pugh	2,380	1,078	4,872	1	0,027	10,800	1,305	89,346
Constant	-0,973	0,285	11,692	1	0,001	0,378		

## V. Безопасност на MWA и eRFA:

Усложнения (AE) се регистрираха при 20.8% (24/115) от болните оценени по този показател, като 28.1% в групата лекувани с MWA (16/57) и 10.3% (6/58) от лекуваните с eRFA. Разликата между двете аблативни процедури по честота на странични събития след аблацията е сигнификантна. (табл. 40) Сериозни усложнения (SAE) се регистрираха при 1.7% (2/115) от пациентите, 0.8% exitus letalis (1/115); Честотата на SAE за болните лекувани с MWA е 3.5% (2/57) срещу 0.0% (0/58) за лекуваните с eRFA, разликата е несигнификантна. Двата метода са еквивалентни и по честота на леталитет (респ. 1.7% срещу 0.0%,  $p=0.308$ ). (табл. 40)

Липсва асоциация между честотата на поява на AE/SAE и пол, възраст, наличие/брой на придружаващите заболявания, стадий на цирозата по Child-Pugh, средна стойност на MELD score, тип на тумора, стадий на тумора по BCLC.

Анализът показва, че появата на постаблативни усложнения се свързана единствено със средния размер на тумора ( $6.8\pm 3.6$  cm. за пациентите с компликации срещу  $4.9\pm 2.5$  cm. за тези без,  $p=0.021$ ) и с типа термоаблативна техника (32.7% при MWA срещу 13.6% при eRFA,  $p=0.028$ ).

Табл. 40 Усложнения след MWA и eRFA

параметър	MWA	eRFA	p
странични събития (AE)	28.1% (16/57)	10.3% (6/58)	<b>0.028</b>
сериозни странични събития (SAE)	3.5% (2/57)	0.0% (0/58)	0.119
болка	8.7% (5/57)	0.0% (0/58)	0.428
леталитет	1.7% (1/57)	0.0% (0/58)	0.308

### Леталитет:

- Единственият случай на exitus letalis бе регистриран при пациент от мъжки пол, на 66 г.в., с хепатит В вирусна цироза, Child-Pugh A, MELD score 7, нискостепенни езофагеални варици и полиморбиден терен: дългогодишна АХ, исхемична болест на сърцето (стабилна стенокардия), аритмия (пристъпно предсърдно мъждене) на антирецидивна профилактика с бета-блокери, сърдечна недостатъчност II степен по NYHA. При него неоплазмата е първична (НСС), с размер 16 cm. и е лекувана в субтотален обем с MWA, без изява на усложнения в постаблативния период. В първите 48 часа пациентът е наблюдаван в Централна реанимация, след което е захранен, раздвижен и преведен в Клиника по Гастроентерология. Липсват оплаквания, както и клинични, лабораторни и ехографски данни за компликации свързани с инвазивната процедура. Непосредствено след превеждането в Клиника по Гастроентерология настъпва внезапна сърдечна смърт, чиято етиология е отдадена на ритъмно нарушение и/или пулмонарен (тромбо)емболизъм.

### Сериозни усложнения:

- При един от болните с първичен тумор се регистрира класическа подагрозна криза в постаблативния период. Пациентът е от мъжки пол, на 68 г.в. с хепатит В вирусна цироза Child-Pugh A и НСС (солитарна 4 cm. лезия), лекуван е с перкутанна MWA. Теренът е полиморбиден: метаболитен синдром с АХ, обезитас, захарен диабет тип 2, сърдечно-съдова патология (остър миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност III клас по NYHA, мозъчно-съдова болест). На фона на НСПВС (Декскетопрофен) и Колхицин р.о.подагрозната криза се купира. При същия пациент се регистрира и пристъпно предсърдно мъждене в деня след аблацията, което наложи медикация с Пропафенон и Магнезий р.о., както и показание за профилактика с LMWH и диагностично прецизиране с Холтер-ЕКГ и доведе до удължаване на хоспитализацията.
- Плеврален излив изискващ дренажна процедура се регистрира при 1 пациент от мъжки пол, на 63 г.в., със солитарен НСС (рецидивна нова лезия след проведено хирургично лечение - ЧР) с размер 3 cm., на фона на HCV цироза, Child-Pugh A, MELD

10. Пациентът е третиран с MWA. Постаблативно акумулиране на плеврална течност в умерено количество наложи извършването на дренажна манипулация (плеврална пункция) с последващо хематологично, биохимиячно и микробиологично изследване. На фона на диуретично лечение се постигна пълна реституция.

Леки усложнения:

- Хипертонична криза бе регистрирана при един от пациентите с метакронна метастатична чернодробна болест при карцином на колона. Пациентът е от женски пол, на 67 г.в. с полиморбидна анамнеза: АХ, захарен диабет и аорто-коронарен by-pass. При извеждане от анестезия е регистрирана хипертонична криза със състолна стойност на АН до 250 mmHg, което наложи парентерално приложение на глицерил тринитрат на перфузор за 18 часа до установяване на трайна артериална нормотония. Това усложнение не доведе до удължаване на болничния престой (4 дни).

Странични ефекти:

- Постаблативна болка изискваща обезболяване с неопиоидни и опиоидни аналгетици се регистрира при 8.9% (5/56) от болните лекувани с MWA и при нито един от пациентите лекувани с eRFA (0/39), липсва сигнификантна разлика между изследваните термоаблативни техники по честота на поява на болката. Обикновено болката отзвучава в рамките на 3-5 дни (по-често в рамките на болничния престой) и успешно се овладява на фона на медикация. Липсва сингнификантна разлика в продължителността на болничния престой при пациентите с постаблативна болка ( $12.2 \pm 4.7$  дни) и тези без ( $12.8 \pm 4.6$  дни).

- Постаблативен синдром се наблюдава при 10.0% (10/100) от болните, при 10.7% от лекуваните с MWA (6/56) и 9.1% (4/44) от лекуваните с eRFA,  $p > 0.05$ . Изявата му, предимно с миалгии, астения, адинамия, субфебрилитет, е мотивирала симптоматична терапия с неопиоидни аналгетици, инфузии, диагностични мероприятия за изключване на инфекция, но не е била причина за удължаване на болничния престой. Появата на постаблативен синдром не е наложила специален режим на амбулаторно проследяване

при болните. Открива се сингификантна разлика и в средния размер на тумора при пациентите с изява на постаблативен синдром и тези без ( $7.8 \pm 3.5$  cm. срещу  $4.9 \pm 2.7$  cm.,  $p=0.004$ ).

- Оскъдна и безсимптомна перихепатална течност се регистрира при 3 пациенти след края на аблативната процедура. Тя претърпя обратно развитие (пълна резорбция) в рамките на 24 часа от процедурата на фона на консервативни мероприятия (Етамсилат и Фитоменадион i.v).

- Плеврална реакция: безсимптомно оскъдно количество течност в плевралната кухина се регистрира при един пациент, като на фона на диуретично лечение в ниска доза изливън инволюира напълно.

Фактори свързани с безопасността на MWA и eRFA:

Използва се бинарна многофакторна логистична регресия. В модела се включиха всички променливи, при които се установи връзка със зависимата: размер на тумора и тип на използваната термоаблативна техника. Освен това в модела са включени възраст и пол (за да се елиминира тяхното влияние). След проведена стъпкова логистична регресия резултатите показаха, че с увеличение на туморния размер с 1 cm., рискът за постаблативни компликации нараства 1.3 пъти. (табл. 41)

Табл. 41

Фактори	B	SE	Wald	df	p	OR	95,0% CI for OR	
размер на тумора	0,269	0,107	6,323	1	0,012	1,309	1,061	1,615
Constant	-3,924	1,198	10,725	1	0,001	0,020		

## Обсъждане

Представената в дисертационния труд кохорта от болни е първа в страната, при която се анализира ефективността и безопасността на лечението с перкутанна MWA при пациенти с първични и метастатични чернодробни тумори. Освен това, за първи път в България се извършва сравнителен анализ на метода с вече утвърден практиката друг високоефективен метод - eRFA. Основни предимства на проучването са: проспективен маниер на събиране на данните, съпоставимост на изходните клинични характеристики на подгрупите (лекувани с MWA и с eRFA), изследване на актуални въпроси в лечението на малигнени тумори с локална аблация - третирането на лезии с рискови локализации.

### Техническа ефективност:

Общата ТЕ на изследваните термоаблативни методи е еквивалентна (77.2% за MWA срещу 64.8% за eRFA,  $p=0.150$ ). Описаните резултати са получени при пациенти със значителен размер на тумора, в разрез със селектираните в повечето съобщавани серии, което показва ефективността на локалната аблация и при такива размери.

При болните с НСС, размерът на тумора е сигнификантен фактор за постигането на пълна туморна деструкция: ТЕ 89.1% за болните с малки тумори (с размер до 5 cm.) и 40.0% при тези с размер на лезията над 5 cm.,  $p<0.001$ . Още повече, открива се значимо по-често пълна деструкция при малките (92.9%) и интермедиерни (88.6%) НСС в сравнение с големите (41.7%),  $p<0.001$  за двете сравнения. При болните в стадий BCLC A значимо по-често е постигната тотална аблация ( $p<0.001$ ), което потвърждава мястото на метода сред радикалните подходи в лечението на ранните и много ранни хепатоцелуларни карциноми. Липсата на значима разлика в ТЕ при пациентите в различни стадии на цирозата осигурява възможност за радикално повлияване на тумор в стадий BCLC A при болен в стадий Child B, и не лишава от палиативна опция болните с трайно компрометирана чернодробна функция независимо от стадия на тумора.

Не се открива разлика в ТЕ между MWA и eRFA при болните с НСС, независимо от размера на тумора и броя туморни лезии. Тези резултати следва да се

интерпретират в контекста на значимо по-висока честота на лезиите в рискови зони лекувани с MWA, обстоятелство създава условия за субоптимално лечение. Още повече, открива се сигнификантно предимство на MWA в осигуряването на тотална деструкция при лезиите с рискова локализация (76.9% срещу 40.0%,  $p=0.035$ ), при еквивалентен среден размер и брой на туморите, лекувани с eRFA. Необходимо е да се допълни, че липсва разлика в ТЕ на MWA в лечението на НСС локализирани в и извън рискова зона. Тотална аблация с eRFA е постигната при по-малък дял от лезиите с рискова локализация, като разликата има гранична значимост ( $p=0.07$ ).

MWA показва тренд за предимство спрямо eRFA в постигането на тотална деструкция при подгрупите болни в стадий BCLC A ( $p=0.07$ ), както и при болните с цироза в Child B ( $p=0.09$ ).

От друга страна, сравнително високата преживяемост след лечението на болни в стадий BCLC B с термична аблация, показва ползата от палиативно повлияване на тези болни.

В лечението на малките метастази двата метода отново показаха еквивалентна ТЕ (90.0% за MWA срещу 91.7% за eRFA,  $p=0.892$ ). Наблюднието на центровете върху ТЕ на MWA и eRFA в лечението на малките метастази има сходни резултати. При пациентите с големи метастази статистическият метод не позволи анализ поради неголям брой болни оценени по този показател.

Основен фактор свързан с постигането на пълна туморна деструкция при болните с НСС е размерът на тумора, а рискът от субоптимален аблативен ефект нараства 4.705 пъти при размер на лезията надхвърлящ 5 cm.

При болните с метастази единствено туморният размер показва сигнификантно влияние с честотата на пълна деструкция (90.0% при малките метастази срещу 50.0% при големите метастази,  $p=0.013$ ). Изследваните термоаблативни методи показаха еквивалентна ТЕ в лечението на пациенти с метастази.

Локална туморна прогресия след аблация:

Честотата на ЛТП при първичните неоплазми лекувани с MWA е по-висока (18.9% срещу 3.7%), въпреки това разликата не достига сигнификантност ( $p=0.063$ ). Този резултат следва да се тълкува в контекста на по-честа рискова локализация на туморите лекувани с MWA. Освен това, ЛТП per se бива потенциален обект на перкутанно аблативно лечение. От друга страна, липсва значима разлика в преживяемостта между НСС болните с ЛТП и тези без, факт който допълнително negliжира разликата между изследваните термоаблативни методи по честота на ЛТП.

Не се откри асоциация между честотата на поява на ЛТП и размер, стадий по BCLC, стадий по Child-Pugh при болните с първична неоплазма. Туморният размер се идентифицира като единствен фактор свързан с ЛТП в лечението на метастатичните лезии.

Сравнителният анализ на лечението с MWA и това с eRFA показва липса на значима разлика, независимо от размера на тумора, и локализацията на лезиите (рискова или не), при сигнификантно по-висока честота на рисковите тумори сред рецидивиралите след лечение с eRFA.

С оглед на изложената до момента фактология, бихме могли да направим извода, че изследваните в дисертационния труд термоаблативни методи имат статистически еквивалентна локална ефективност предвид еквивалентните ТЕ и честота на ЛТП в лечението на болни с метастази и болни с първични тумори извън рискова локализация. При туморни лезии в рискови локализации лечението с MWA показва по-висока локална ефективност.

Нови хетеротопни лезии след аблация:

НХЛ се откриват при 27.4% от болните с НСС и 32.3% от тези с метастази. Анализът показва, че липсва значима разлика по този показател при болните лекувани с MWA и тези третирани с eRFA ( $p=0.683$ ).

При пациентите с първични тумори, появата на НХЛ се свързва сигнификантно със стадия по Child - по-често за болните в Child A, по-дългата преживяемост на които осигурява време за развитие на de novo неоплазма.

Не се идентифицираха значими фактори свързани с появата на НХЛ при болните с метастази.

Лечението с MWA и eRFA при болните с малигнени тумори в черния дроб е еквивалентно по честота на НХЛ.

Обща преживяемост след аблация:

Преживяемостта на болните с първични тумори е 38.25 мес., еквивалентна за лекуване с MWA (37.7 мес.) и тези с eRFA (35.5 мес.),  $p > 0.05$ . Едногодишната, 3- и 5-годишна преживяемост на пациентите с първични тумори е 81.2%, 57.3% и 43.0%, като за лекуваните с MWA е 71.8%, 47.0% и 31.3%, статистически еквивалентна с лекуваните с eRFA - 87.1%, 59.1%, 39.4%.

Липсва разлика в преживяемостта между изследваните термоаблативни методи при лекуваните болни с метастази. Едно-, 3-, 4-годишната преживяемост при тях е 81.4%, 37.0%, 18.5%.

Сигнификантна разлика в общата преживяемост имат болните с НСС в различни стадии на цирозата по Child-Pugh (40.6 мес. за Child A срещу 25.2 мес. за Child B,  $p < 0.001$ ). Липсва разлика в преживяемостта между MWA и eRFA в подгрупите по Child-Pugh стадий на цирозата. Рисковото въздействие за летален изход на променливата стадий на цирозата по Child-Pugh е 12.6 пъти между стадиите А и В. Фактор свързан с общата преживяемост е и стадия на първичната неоплазма по BCLC (45.1 мес. BCLC А срещу 20.7 мес. за BCLC В,  $p = 0.04$ ). Останалите променливи имащи отношение към стратификацията на болните с цироза (ALBI score, MELD score, наличие и тежест на проявите на порталната хипертония в горен ГИТ) не показаха своето място като сигнификанти фактори асоциирани с общата преживяемост.

Размерът на тумора при болните с НСС показва, че е значим предиктор за преживяемостта след аблация (55.2 мес. vs. 34.1 мес. vs. 19.1 мес. за малките, средни и големи тумори). Сигнификантна разлика се открива между големите неоплазми и останалите две групи, но не и между пациентите с малки и среден размер неоплазми.

Липсва значима разлика в преживяемостта на болните със солитарен тумор и тези с 2 и повече лезии.

Преживяемостта на болните в стадий BCLC B е с 20 месеца по-кратка ( $p < 0.05$ ), като групите лекувани с MWA и eRFA са статистически еквивалентни по преживяемост за отделните BCLC стадии.

Установи се, че продължителността на времето до прогресия е по-кратка с 8 месеца при болните след чернодробна резекция. Потенциално обяснение е, че след ЧР се засилва процесът на регенерация в черния дроб, поради което съществуват данни за засилване карцинонегенезата във връзка с повишение на серумния VEGF.

TE е също значим фактор свързан с преживяемостта на болните с НСС след аблация, като неговото значение се открива единствено при пациентите лекувани с eRFA. Липсва сигнификантна разлика между пациентите с НСС с тотална аблация и тези без.

При болните с метастази не се идентифицираха значими фактори свързани с преживяемостта.

#### Безопасност:

Регистрира се леталитет при 0.8% от всички лекувани с изследваните термоаблативни методи и 1.7% от болните лекувани с MWA (срещу 0.0% за тези лекувани с eRFA,  $p = 0.308$ ). Сериозните усложнения след аблация също са с еднаква честота при лекуваните с MWA и eRFA. Установи се сигнификантно по-висока честота на леките странични събития за лекуваните с MWA: 28.1% срещу 10.3%,  $p = 0.028$ . Необходимо е да се поясни, че честотата на кожни изгаряния е по-висока при лекуваните с MWA, което би могло да се свърже с липсата на охлаждаща система на антените за микровълнова аблация (и ретроградно загряване по дългата ос на апликатора), за разлика от апликаторите за eRFA (които са перфузирани).

Установи се асоциация между честотата на поява на странични събития след аблация и размера на тумора ( $6.8 \pm 3.6$  cm. за пациентите с компликации срещу  $4.9 \pm 2.5$  cm. за тези без,  $p = 0.021$ ).

## Изводи

1. Лечението чрез перкутанната MWA е ефективен метод при пациенти с малигнени тумори (НСС и метастази) в черния дроб.
2. При пациенти с хепатоцелуларни карциноми лечението чрез MWA и лечението чрез eRFA са с еквивалентна ТЕ, при сигнификантно по-висока честота на туморни лезии в рисковите зони, третирани чрез MWA. При еквивалентен среден размер на тумори в рисковите зони, третирани с MWA и с eRFA, ТЕ е по-висока след третиране с MWA.
3. ТЕ на лечението чрез MWA и чрез eRFA зависи от стадия на туморното заболяване по BCLC и е по-висока при стадий А. Лечението чрез MWA е с по-висока ТЕ от лечението с eRFA при стадий А. Вероятността за постигане на пълна неопластична деструкция зависи от размера на тумора и е по-висока при размер до 5 cm.
4. Кумулативната 1-, 2-, 3-, 4-, 5-годишна преживяемост при пациентите с НСС, лекувани чрез MWA и чрез eRFA, е сходна, при по-голям брой болни с тумори в рисковите локализации, лекувани чрез MWA.
5. Преживяемостта на пациентите с НСС след лечение с MWA и eRFA зависи от размера на тумора, стадия на цирозата по Child-Pugh, стадия на туморното заболяване по BCLC и ТЕ.
6. В лечението на малки и средно големи метастази ТЕ на MWA и eRFA е еквивалентна, както и честотата на ЛТП, при по-голям дял лезии с рискова локализация, лекувани с MWA.
7. Лечението чрез MWA е свързано с ниска честота на странични събития, еквивалентна на честотата на странични събития след eRFA и е свързана с размера на третирания тумор.

## Приноси

1. За първи път в България е оценена ефективността на лечението с перкутанна MWA при пациенти с първични и метастатични чернодробни тумори.
2. За първи път в страната е оценена безопасността на лечението с перкутанна MWA при пациенти с първични и метастатични чернодробни тумори.
3. За първи път в страната е направен сравнителен анализ между лечението с перкутанна MWA при пациенти с първични и метастатични чернодробни тумори с друг високоефективен термоаблативен метод (eRFA) и са посочени предимствата.
4. За първи път в страната е направена оценка на ефективността и безопасността на лечението с перкутанна MWA при болни с чернодробни неоплазми, локализиращи в рисковите зони.
5. Установени са факторите, влияещи значимо върху преживяемостта на пациентите с НСС, лекувани чрез перкутанна MWA и eRFA.
6. Оценена е безопасността на лечението чрез перкутанна MWA при пациенти с нарушена чернодробна функция (Child-Pugh B), както и възможността за предаблативно кондициониране на пациентите, позволяващо миграция в стадия на цирозата.
7. Дефинирани са възможностите за лечение чрез перкутанна MWA при пациентите с първичен тумор в интермедиерен стадий (BCLC стадий B).

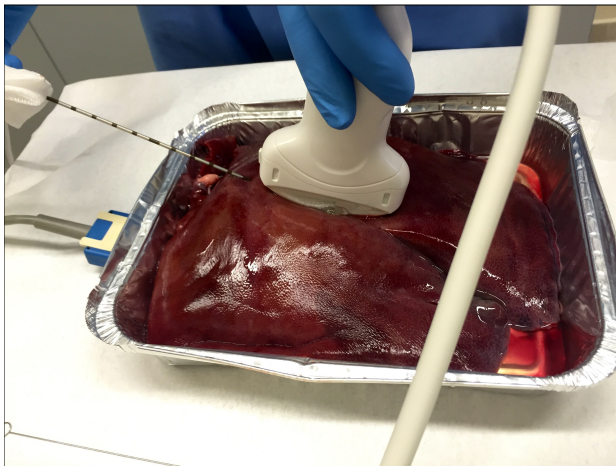
## Приложение



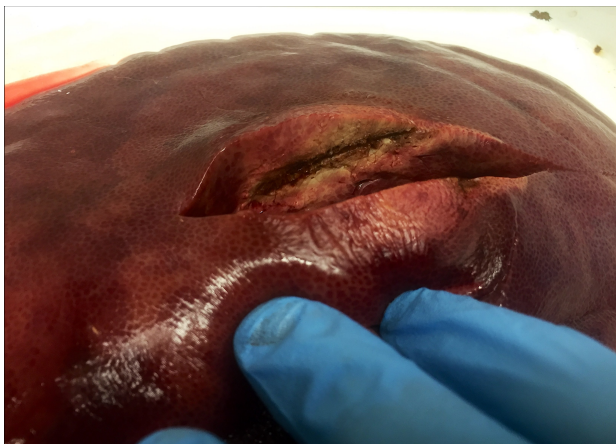
Генератор за MWA MedWaves<sup>®</sup> (AveCure) с мощност 902 MHz - 928 MHz.



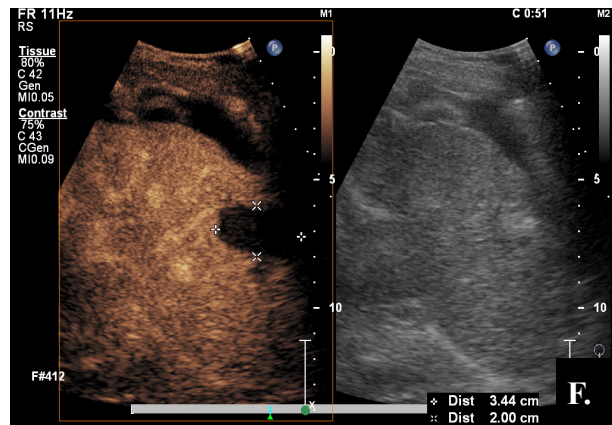
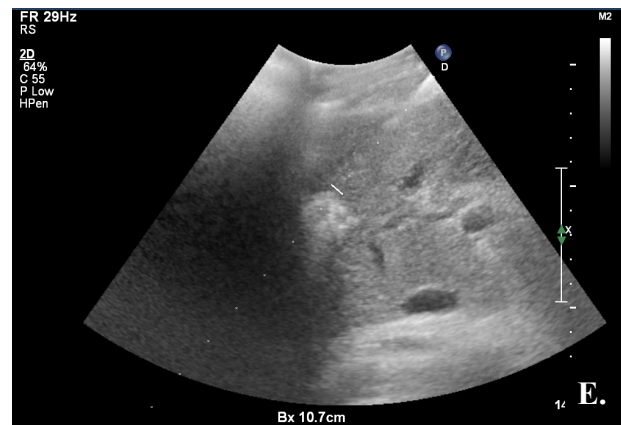
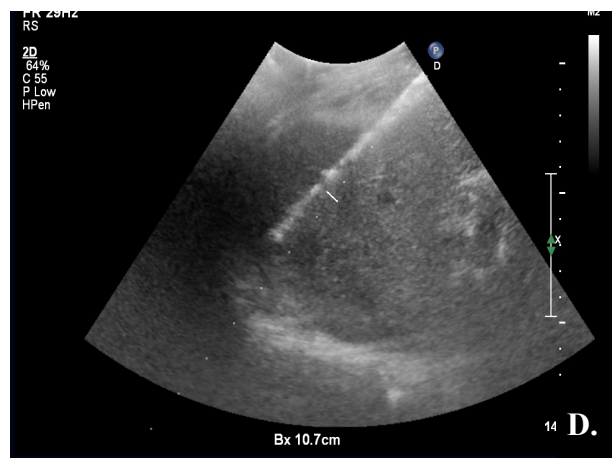
Антина за микровълнова аблация, S (small) размер, 14G, 15 cm.



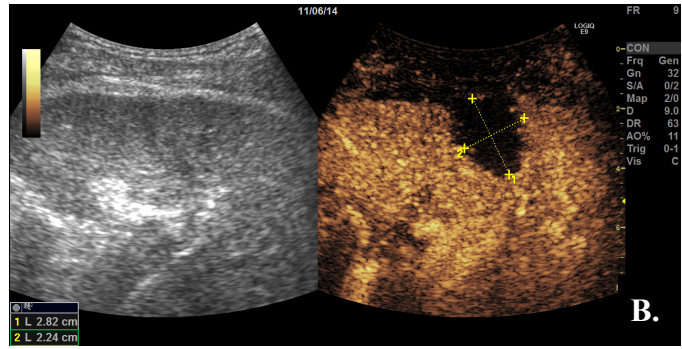
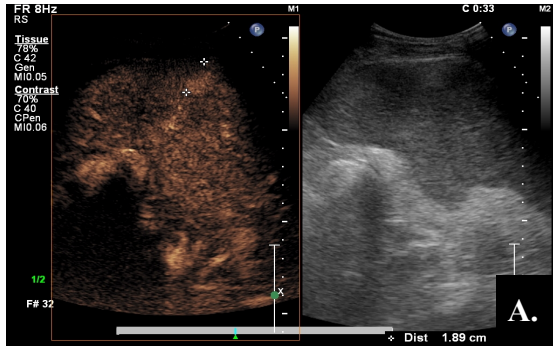
Ex vivo експериментален модел за прецизиране параметрите на системата за микровълнова аблация MedWaves<sup>®</sup> (AveCure) и антина за MWA, L размер, 14G, 25 cm.



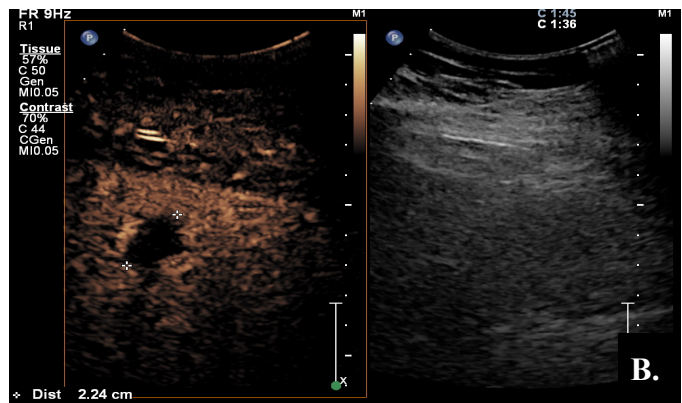
Ex vivo експериментален модел - абталивен обем. Некроза в зоната на аблация.



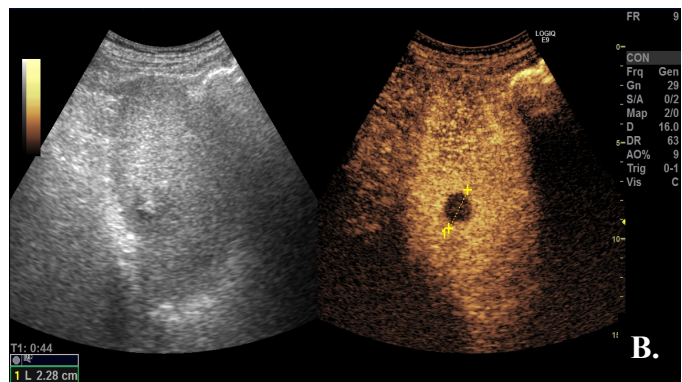
**A.** СЕ-СТ, артериална фаза, ранен НСС; **B.** Същата лезия, СЕ-СТ, трансверзален срез, артериална фаза. **C.** Планиране достъпа до тумор, US, В-mode; **D.** Въвеждане на антената за MWA под real-time US-контрол; **E.** Аблативен облак - индикатор за ефективност на термичната процедура; **F.** Оценка ефекта от аблацията 1 месец по-късно, тотална деструкция в зоната на аблация;



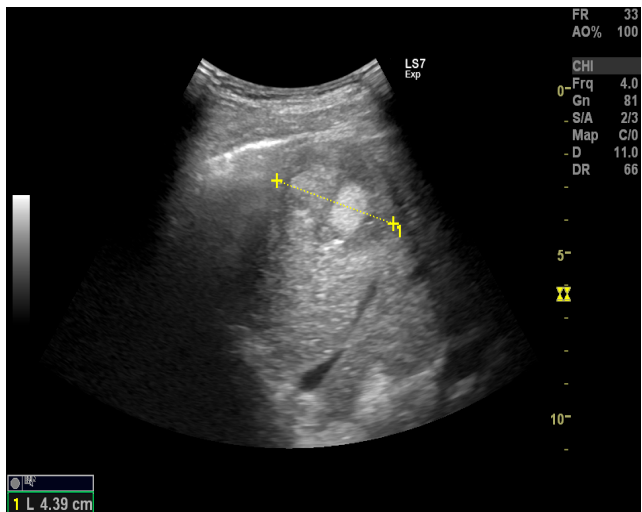
**A.** Малък НСС, CEUS, артериална фаза; **B.** Лезията след перкутанна eRFA - тотална деструкция;



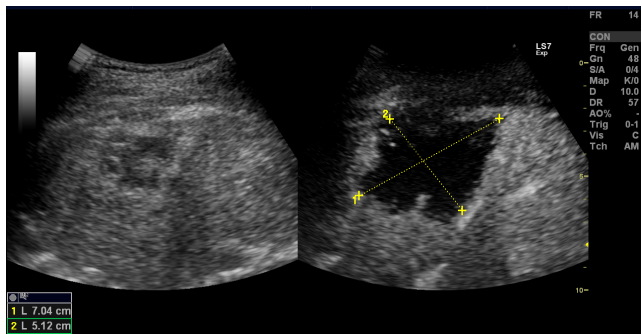
**A.** B-mode, HCV цирроза, ранен НСС лекуван с eRFA; **B.** Персистира тотална некроза 3 г. по-късно



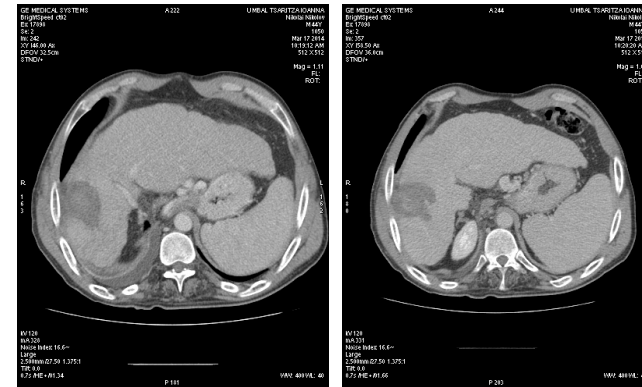
**A.** Ранен НСС на фона на цирроза; **B.** Тотална деструкция на тумора, CEUS, артериална фаза;



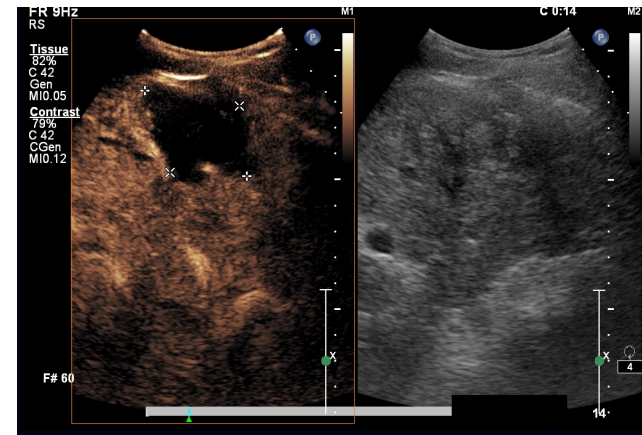
Мъж на 44 г. с декомпенсирана цирроза и гликогеноза, асцит, високостепенни гастроезофагеални варици;  
B-mode образ на HCC 4.4 cm. BCLC D



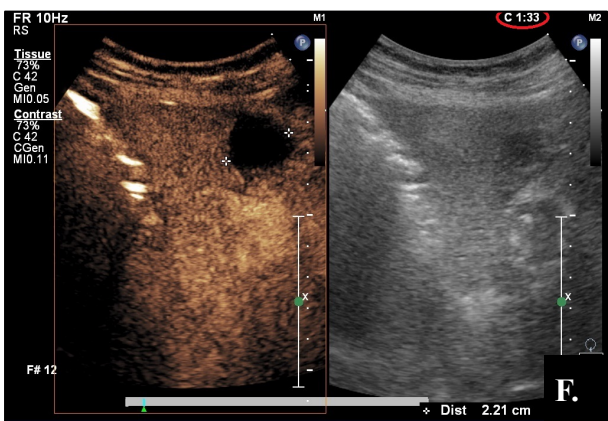
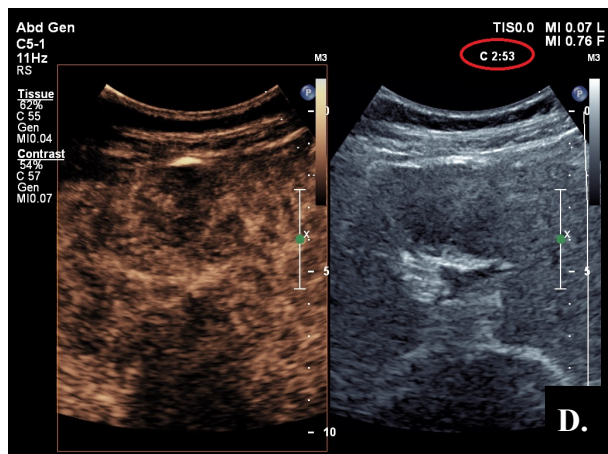
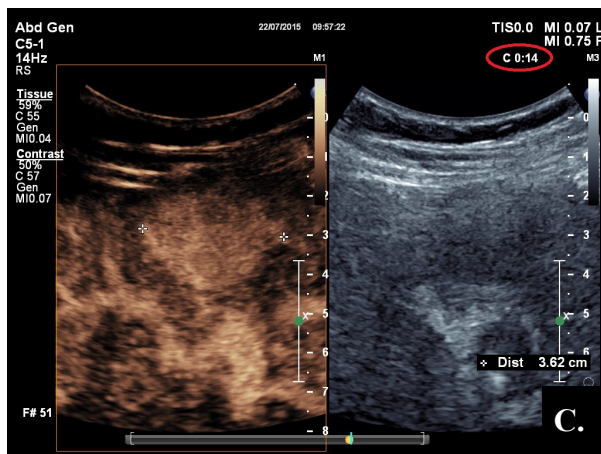
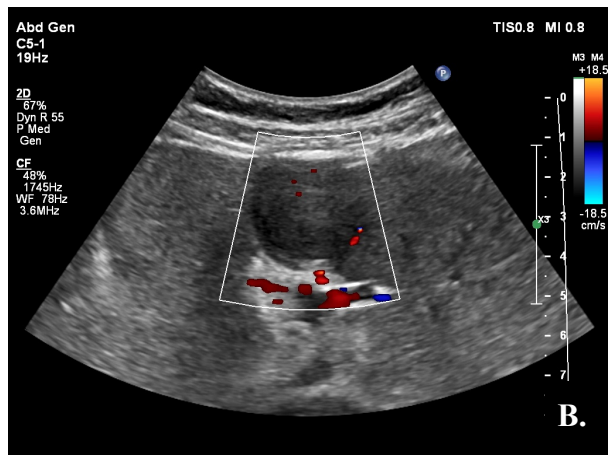
Компенсация, бета-блокада, MWA на HCC.  
CEUS, артериална фаза, тотална постаблативна некроза 1 мес. след аблацията.



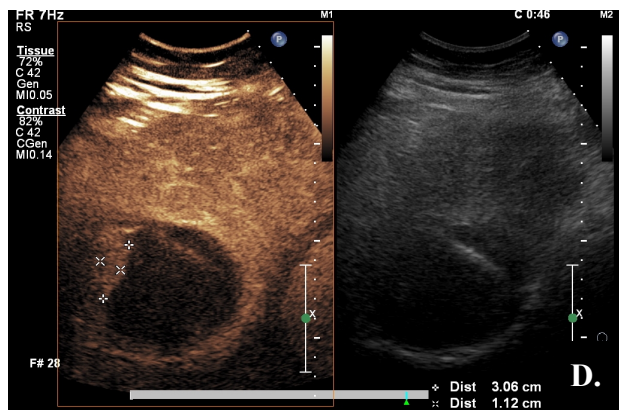
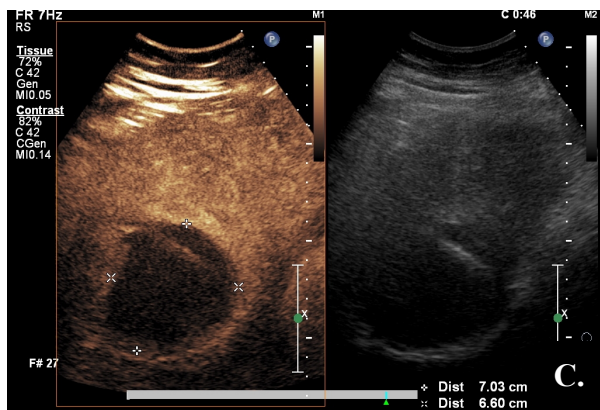
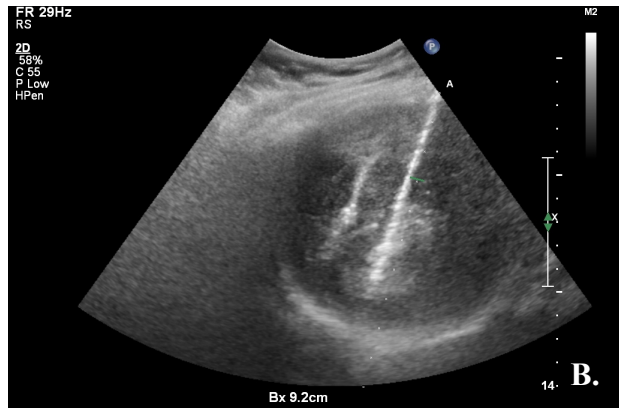
СЕ-СТ, тотална некроза на същата лезия 1 мес. след аблацията.



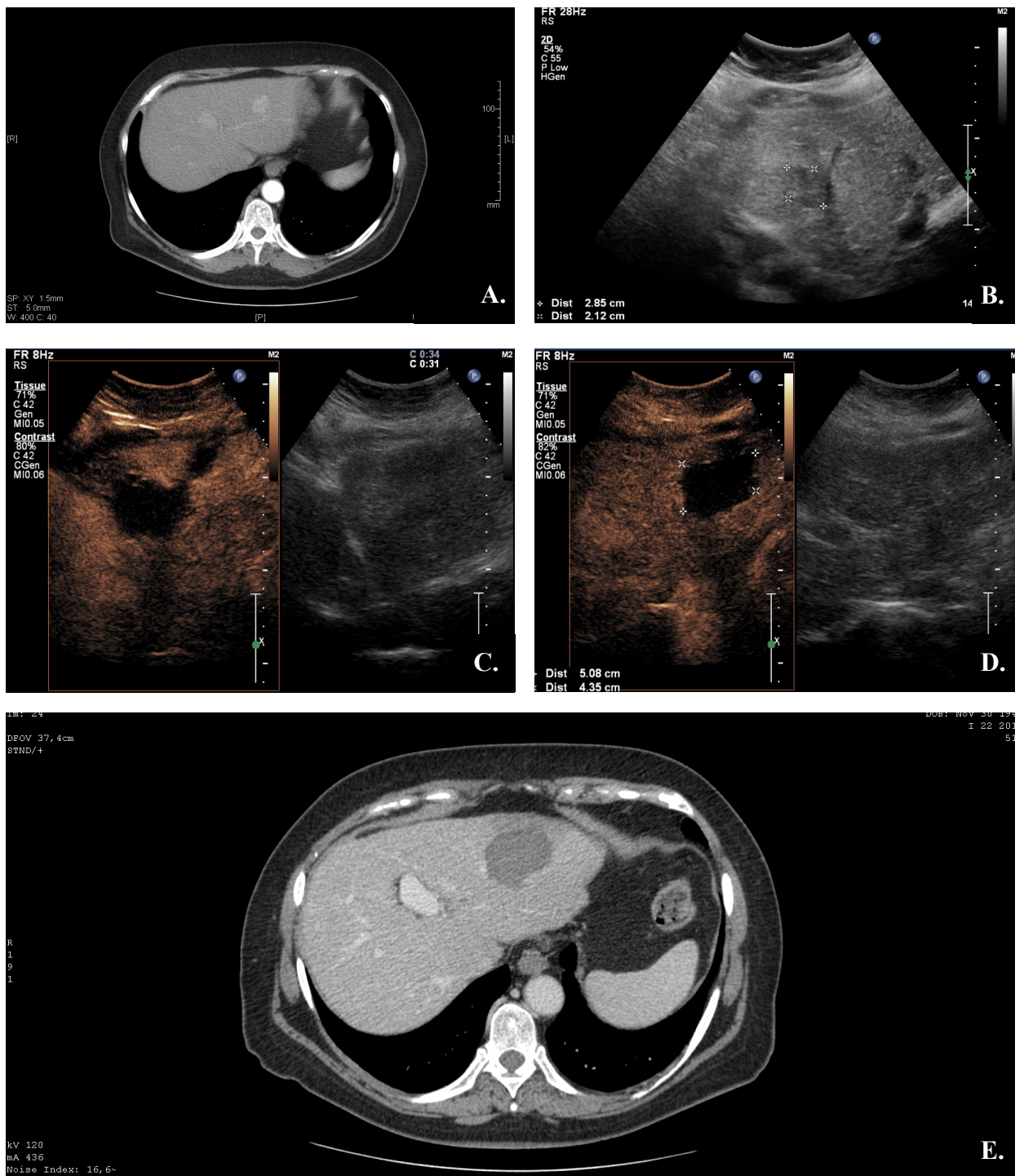
1 година след аблацията персистира тотална некроза в зоната на аблация.



**A.** HBV цирроза и HCC с рискова локализация (субкапсулно разположен); **B.** Демонстрация на кръвоснабдяването на тумора и близостта със съдове с портален клон; **C.** CEUS, артериална фаза на тумора и дифузен ранен wash-in; **D.** Wash-out във венозна фаза; **E.** Въвеждане на антената за MWA; **F.** 6 месеца след процедурата персистира тотална некроза в зоната на аблация;

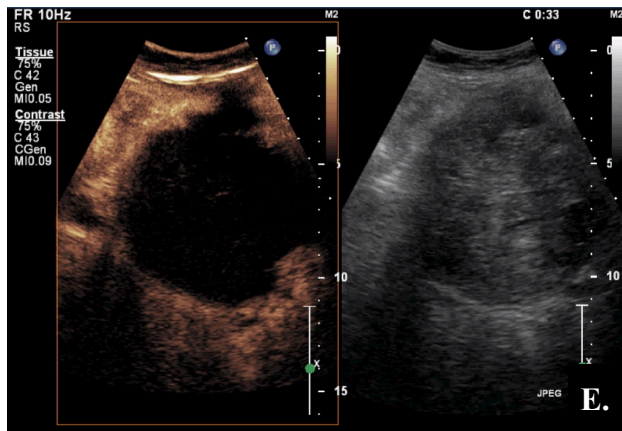
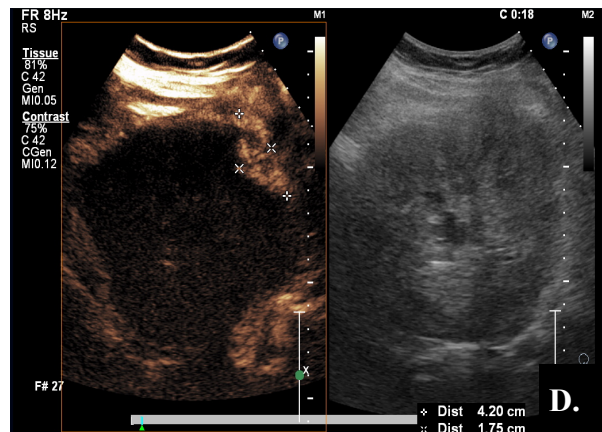
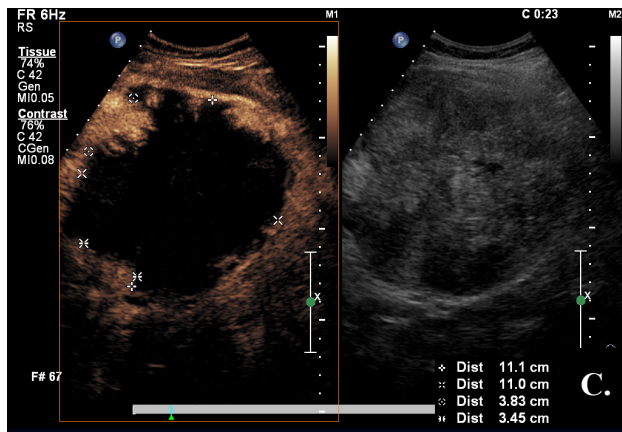
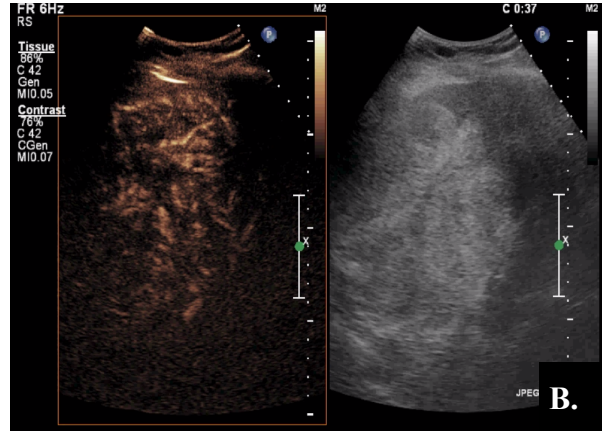
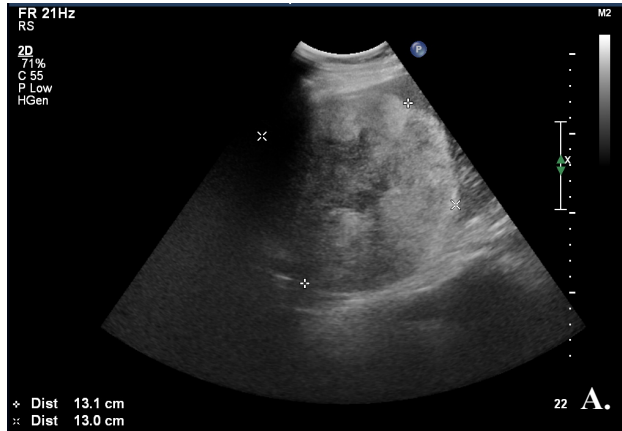


Мъж, 67 г., HBV цироза и HCC 6.5 cm.; **A.** и **B.** MWA на тумора на няколко нива, с няколко достъпа; **C.** и **D.** Проследяване 1 месец след аблацията - субтотална туморна деструкция 7 x 6.6 cm. и резидуална туморна тъкан 3 x 1 cm.

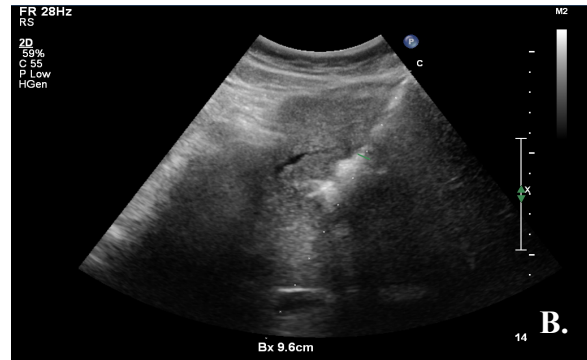
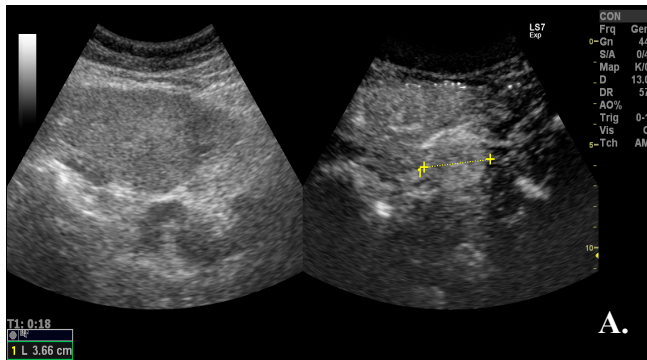


Жена на 68 г. с HCV цироза, лекувана неуспешно с IFN/RBV. С HCC от 2013 г., лекувана с TACE, с RFA. През 2014 г.:

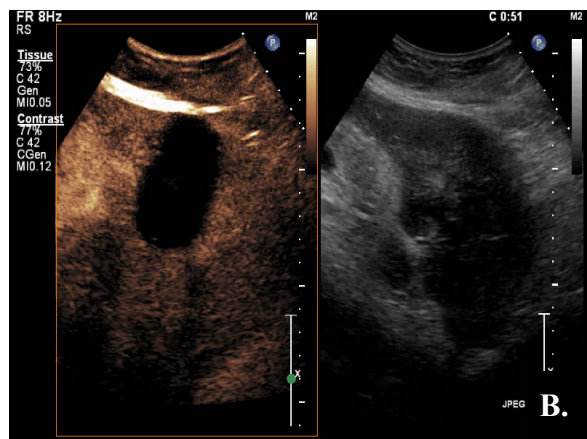
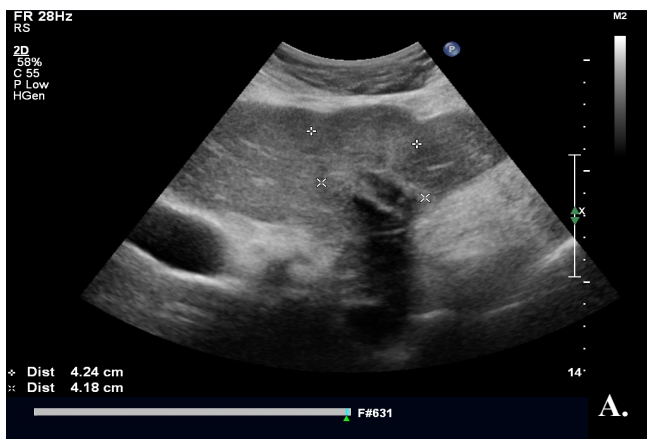
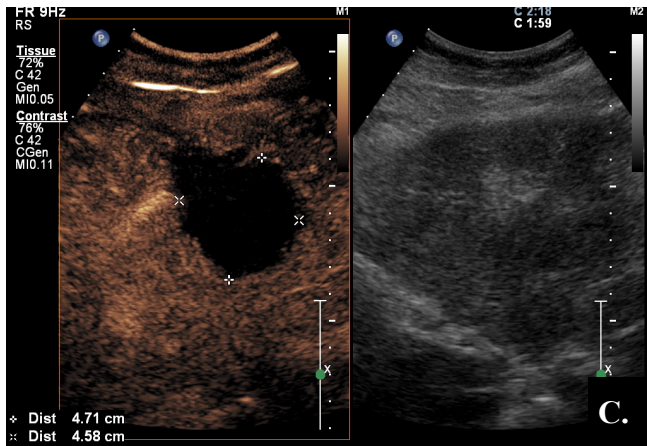
**A.** СЕСТ, артериална фаза, HCC с размер 2.7 cm. **B.** В-mode образ на същия тумор. **C.** и **D.** Тотална деструкция на тумора с eRFA, следа от track-аблация. Некротична зона с размер 5.08x4.35 cm.



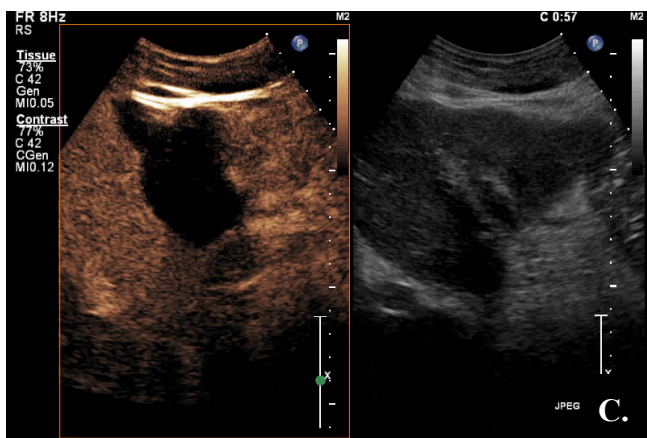
Мъж на 62 г. с HBV цирроза, захарен диабет и HCC 13 cm.  
**A.** B-mode аспект на тумора. **B.** Wash-in при CEUS. **C.** Постаблативен CEUS - обширна некротична зона в тумора с периферни витални зони, непълна деструкция. **D.** След 6 мес. лечение с ТКІ и-единствен резидуален пристенен нодул. **E.** Резидуалната туморна зона е третирана с shot-PEI.

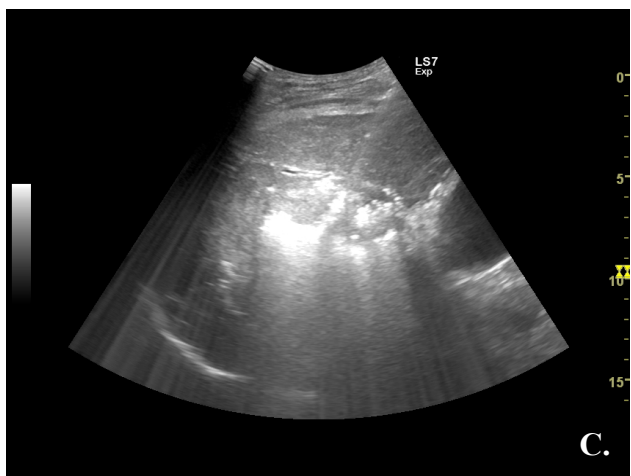
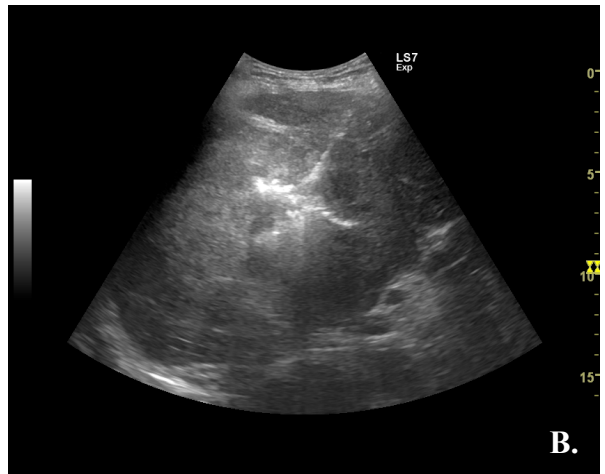
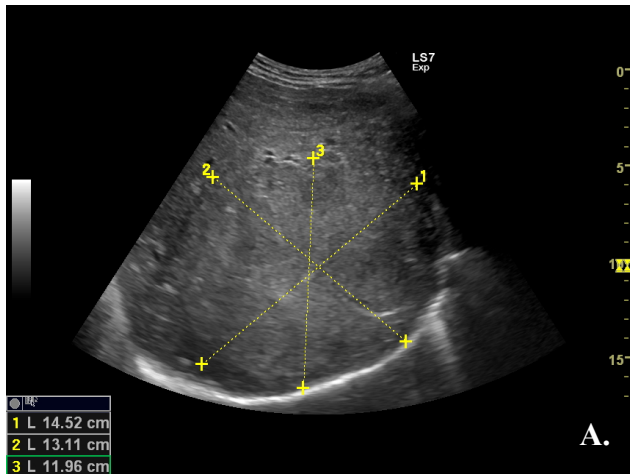


Мъж на 51 г. с високостепенни варици  
**А.** CEUS, артериална фаза, НСС 3.7 cm.  
**В.** МWA на лезията. **С.** Тотална постаблативна некроза.

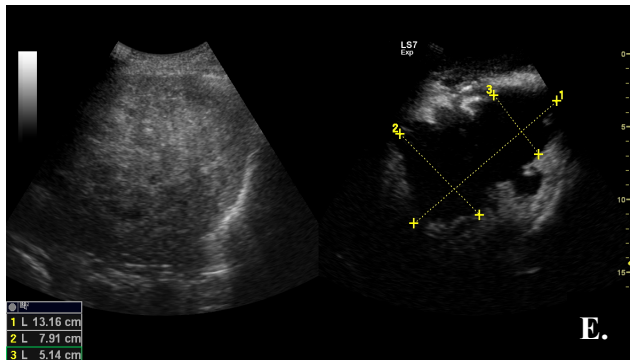
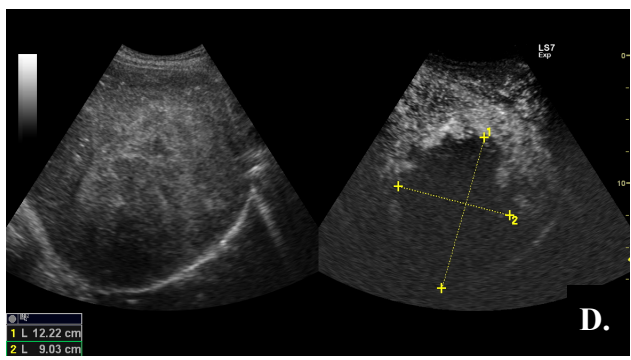


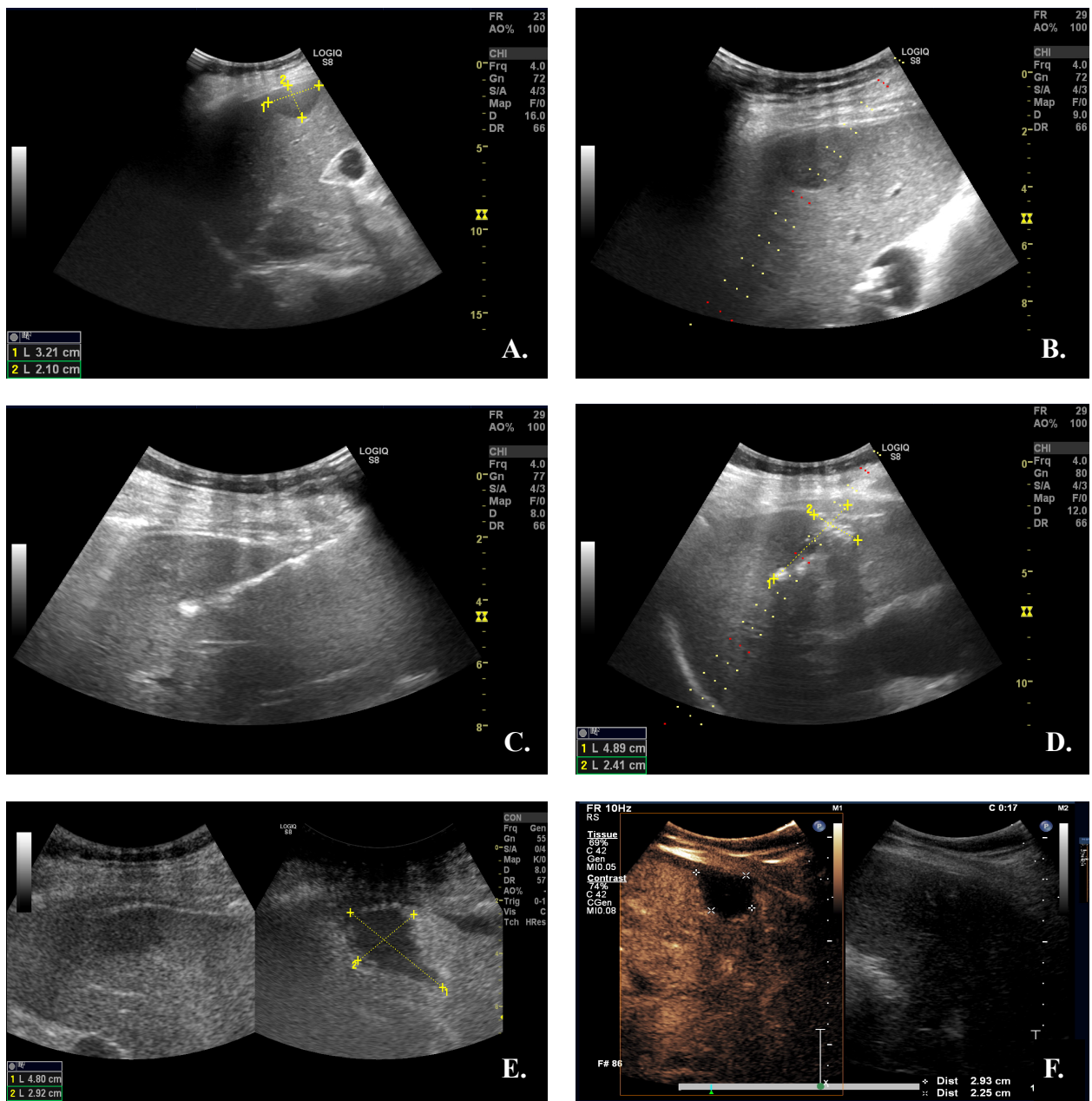
Мъж на 57 г. с Child B цироза и 2 нодула НСС.  
**А.** Повърхностно, рисково локализиран нодул с размер 4.24 cm. **В.** и **С.** Липсва усилване при CEUS в зоната на термична аблация - тотална деструкция.



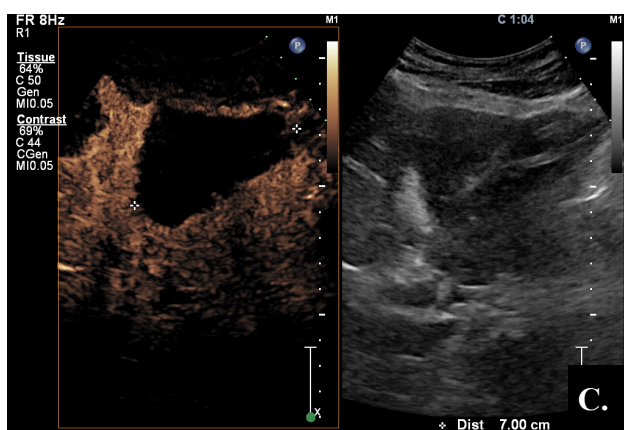
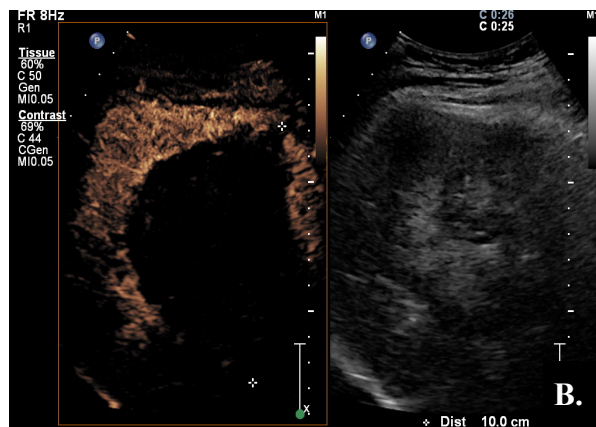
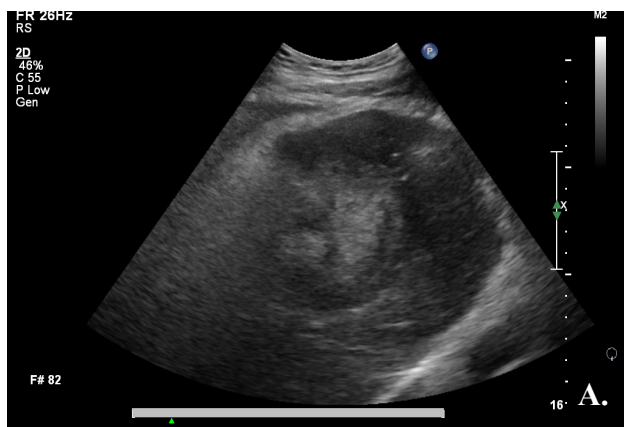


мъж на 68 г. с HBV цирроза и HCC  
**A.** B-mode с размер 14x13x12 cm.  
**B.** Перкутанна eRFA под ехографски контрол  
**C.** Туморът е покрит от аблативен облак в зоната на термално въздействие.  
**D. и E.** Непълна, обширна некроза в зоната на аблация

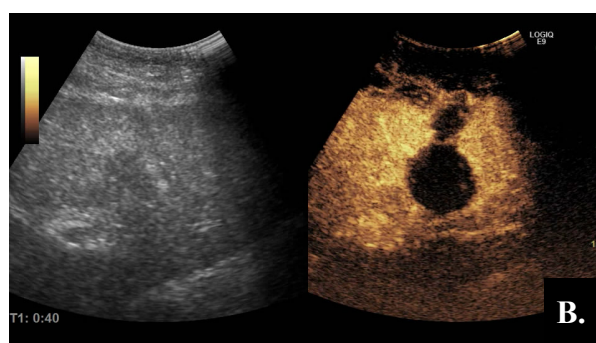
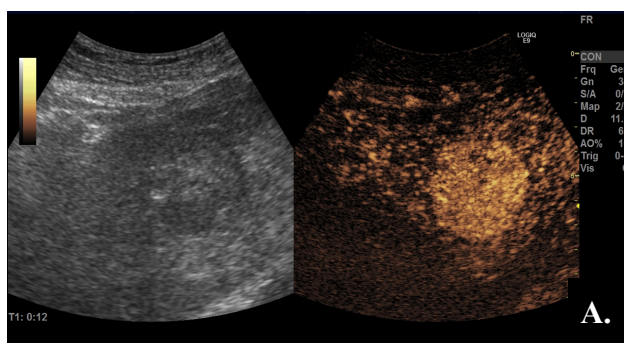




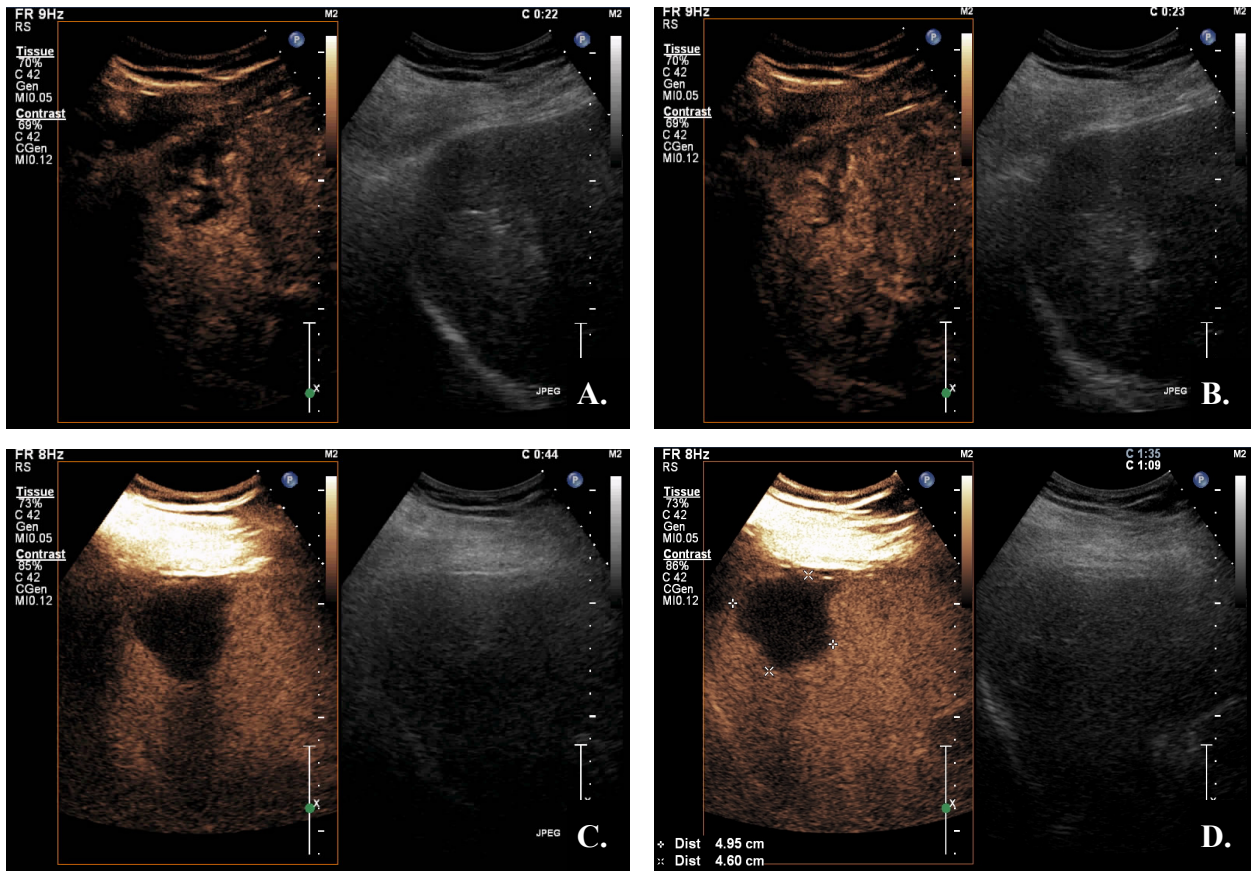
Мъж на 42 г. с HCV цирроза, солитарен тумор, 3.2 cm. HCC  
**A.** Лезията е със субкапсулна рискова локализация. **B., C.** и **D.** Планиране и провеждане на перкутанната MWA. **E.** и **F.** Тотална постаблативна деструкция, CEUS, артериална фаза.



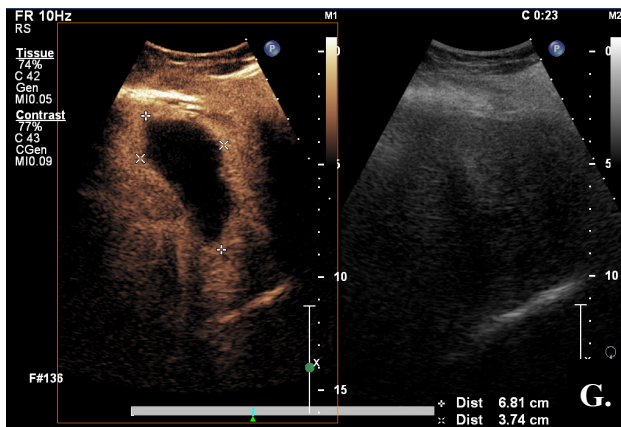
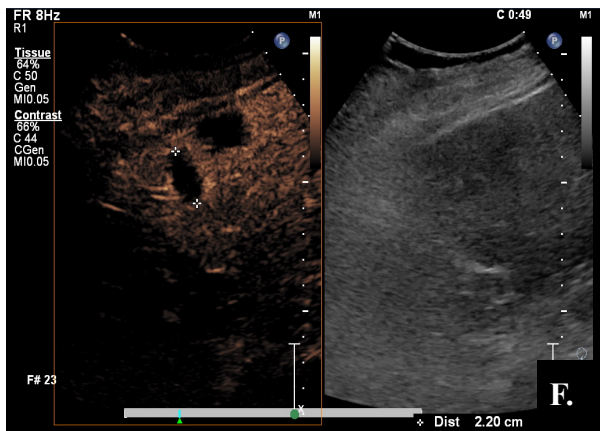
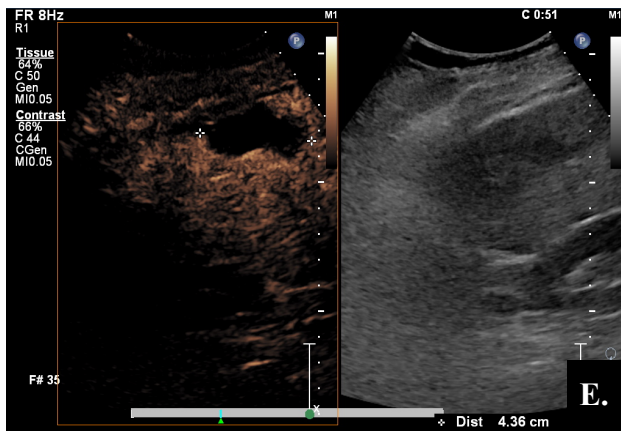
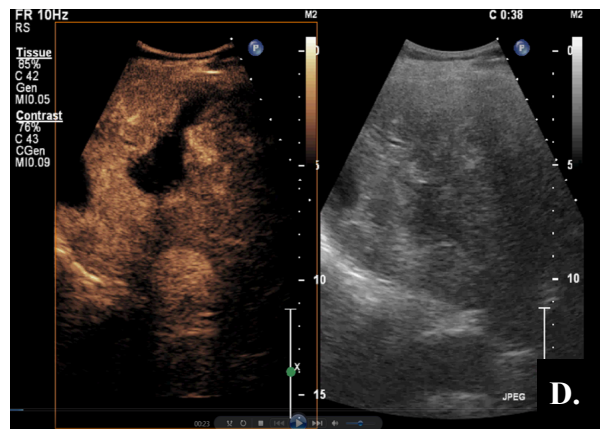
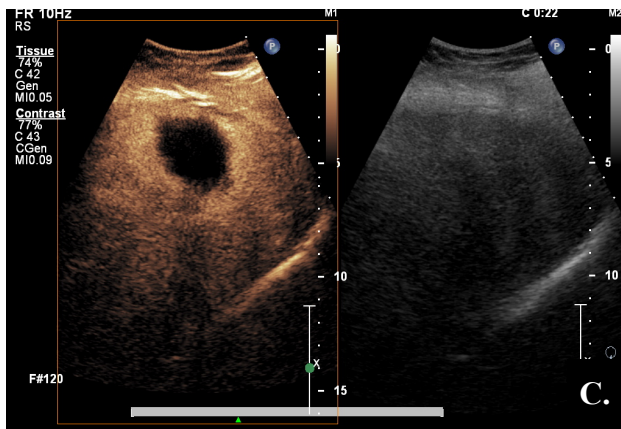
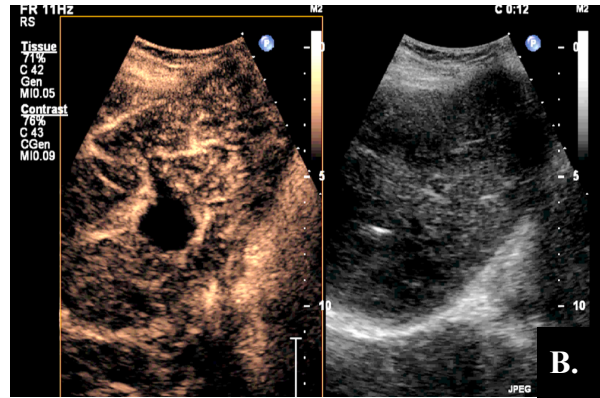
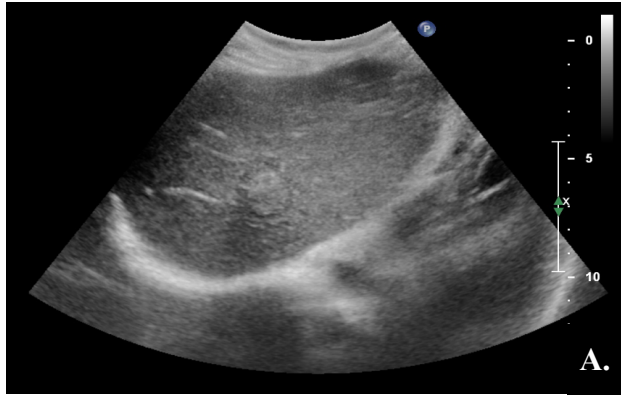
Мъж на 52 г. с цирроза и хистологично верифициран холангиокарцином.  
**А.** В-mode аспект на тумора. **В.** и **С.** CEUS 1 мес. след перкутанната eRFA - тотална деструкция.



Жена на 57 г. с HCV цирроза и HCC с размер 3.8 cm. **А.** wash-in pri CEUS. **В.** Тотална постаблативна некроза след MWA.



Мъж на 70 г. с HCV цирроза и периферен HCC. А. и В. Артериална фаза на тумора с wash-in. С. и D. Постаблативен CEUS образ с пълна постаблативна (MWA) туморна деструкция.



**A. и B.** Метастаза от НЕТ преди и след eRFA (пълна деструкция). **C., D., E., F. и G.** Метастази при пациенти с колоректален карцином, с малък и голям размер, третирани с MWA и eRFA - пълна деструкция.

## Публикации във връзка с дисертационния труд

1. **Pavlov K.**, Jordan Genov, R. Mitova, B. Vladimirov, D. Sotirov, G. Taneva, I. Boeva, R. Hristova, T. Komitova, K. Gerdzhikova, Pl. Getsov, I. Terziev, N. Grigorov. Microwave ablation: monocentric results in treatment of liver malignancy. Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences. (под печат)
2. Dimitrova M., **K. Pavlov**, K. Mitov, J. Genov, G. Petrova. Chronic Hepatiti C-Related Cirrhosis Hospitalization Cost Analysis in Bulgaria. *Frontiers in Medicine*, 2017; doi: 10.3389/fmed.2017.00125
3. Pencheva B., R. Mihajlov, A. Ruseva, R. Mitova, **K. Pavlov**, G. Taneva, J. Genov. Reference Values of Certain Serum Indicators of Liver Fibrosis. (*Clin. Lab.* 2017;63:1793-1800. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2017.170337)
4. **Павлов К.**, Д. Сотиров, Й. Генов, Р. Митова, Б. Владимиров, Н. Григоров. Мирковълновата енергия в противотуморния арсенал на хепатолозите. Микровълнова аблация при пациенти с НСС. *Диагностичен и терапевтичен ултразвук*, Vol.25, No. 2., 2017
5. **Павлов К.**, Д. Сотиров, Й. Генов, Р. Митова, Б. Владимиров, Г. Танева, И. Боева, Р. Христова, Пл. Гецов, И. Терзиев, Н. Григоров. Микровълнова аблация: моноцентричен опит в лечението на чернодобрни неоплазми. *Диагностичен и терапевтичен ултразвук*, Vol.25, No. 2., 2017
6. **Павлов К.**, Д. Сотиров, Й. Генов, Р. Митова, Б. Владимиров, И. Терзиев, Пл. Гецов, Н. Григоров. Смесен тип хепато-холангиокарцином, третиран с перкутанна радиофреквентна аблация. Микровълнова аблация: моноцентричен опит в лечението на чернодобрни неоплазми. *Диагностичен и терапевтичен ултразвук*, Vol.25, No. 2., 2017

## Научни съобщения във връзка с дисертационния труд

1. **Pavlov K.**, J. Genov, R. Mitova, N. Grigorov. Primary liver tumors and percutaneous ablative treatment: an 18-year Bulgarian experience. EUROSON 2016, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, Young Investigator session, Leipzig, Germany, 26 - 29 October 2016 (oral presentation)
2. **Pavlov K.**, J. Genov, R. Mitova, I. Terziev, B. Vladimirov, D. Dimitrov, M. Spasov, G. Taneva, E. Pophristova, N. Grigorov. Autoimmune Hepatitis/Primary Biliary Cirrhosis (AIH/PBC), Overlap Syndrome (OS) and Hepatic Carcinogenesis. Poster No. 56. Falk Symposium 197: Autoimmune Diseases of the Liver, May 8-9, 2015, Lisbon, Portugal
3. **Pavlov K.**, J. Genov, R. Mitova, D. Sotirov, I. Boeva, G. Taneva, R. Hristova, D. Dimitrov, M. Spasov, S. Stoychev, Pl. Getsov, I. Terziev, B. Vladimirov, N. Grigorov. Microwave and radiofrequency ablation: real-life results in treatment of liver malignancy. EUROSON 2017, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, Poster session, Ljubljana, Slovenia, 22 - 24 September 2017 (poster presentation)
4. Boeva I., J. Genov, R. Mitova, B. Vladimirov, **K. Pavlov**, G. Taneva, R. Hristova, K. Gerdzhikova, P. Getsov, D. Sotirov, I. Terziev, N. Grigorov. EUROSON 2017, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, Poster session, Ljubljana, Slovenia, 22 - 24 September 2017 (poster presentation)
5. **Павлов К.**, Й. Генов, Р. Митова, Г. Танева, Д. Димитров, М. Спасов, С. Стойчев, Н. Григоров, Д. Сотиров, И. Терзиев, Пл. Гецов. Първични чернодробни тумори и 18-годишен опит с перкутанните аблативни техники. XVIII Конгрес по ултразвук в медицината 1-4 октомври 2015, Сандански (устна презентация)
6. **Павлов К.**, Р. Митова, Й. Генов, Д. Сотиров, И. Терзиев, Б. Владимиров. BCLC - универсален сценарий или средство за вземане на индивидуални решения. Първи национален конгрес за млади гастроентеролози 27-28 март 2015, София (устна презентация)
7. **Павлов К.**, Р. Митова, Б. Владимиров, Г. Танева, Д. Димитров, М. Спасов, С. Стойчев, Й. Генов, Н. Григоров, Д. Сотиров, И. Терзиев, Пл. Гецов. Перкутанна аблация и НСС -

- нови предизвикателства. Клинични случаи. Втори национален конгрес за млади гастроентеролози 25-26 март 2016, София (устна презентация)
8. **Павлов К.**, Б. Владимиров, Й. Генов, Р. Митова, Г. Танева, И. Боева, Р. Христова, Д. Димитров, М. Спасов, Пл. Гецов, Д. Сотиров, И. Терзиев, Н. Григоров. Перкутанна микровълнова аблация при злокачествени чернодробни тумори. Трети национален конгрес за млади гастроентеролози 24-25 март 2017, София (устна презентация)
  9. **Павлов К.**, Р. Митова, Б. Владимиров, Г. Танева, Р. Христова, Пл. Гецов, И. Терзиев, Д. Сотиров, Й. Генов. Хепатоцелуларният аденом: многото лица на карциногенезата. XIX Конгрес по ултразвук в медицината 1-4 октомври 2015, Сандански
  10. **Павлов К.**, Й. Генов, Б. Владимиров, Р. Митова, Д. Сотиров, Г. Танева, И. Боева, Р. Христова, Т. Комитова, К. Герджикова, Пл. Гецов, И. Терзиев, Н. Григоров. Локална аблация на НСС. Четвърти национален конгрес за млади гастроентеролози 23-24 март 2018, София (устна презентация)
  11. Генов Й., Д. Сотиров, Д. Дамянов, Пл. Гецов, Р. Митова, К. Павлов. Локална аблация при панкреасен дуктален аденокарцином. XVII Конгрес по ултразвук в медицината 23-25 октомври 2014, Сандански
  12. Виткова М., Д. Сотиров, Р. Митова, Б. Владимиров, **К. Павлов**, И. Терзиев, Пл. Гецов, Й. Генов. RFA и чернодробна резекция при пациент с мултицентричен хепатоцелуларен карцином. Втори национален конгрес за млади гастроентеролози 25-26 март 2016, София (устна презентация)
  13. Боева И., **К. Павлов**, Р. Митова, Б. Владимиров, Пл. Гецов, И. Терзиев, Д. Сотиров, Й. Генов. Ефективно и безопасно повлияване на чернодробната дисеминация при КРК и други онкологични заболявания. Трети национален конгрес за млади гастроентеролози 24-25 март 2017, София (устна презентация)
  14. Комитова Т., Й. Генов, Р. Митова, Б. Владимиров, К. Павлов, К. Герджикова, Г. Танева, И. Терзиев. Оценка на чернодробната фиброза – TE vs. чернодробна биопсия? Четвърти национален конгрес за млади гастроентеролози 23-24 март 2018, София (устна презентация)

15. Герджикова К., Й. Генов, Р. Митова, Т. Комитова, К. Павлов, Б. Владимиров, П. Гецов, И. Терзиев, М. Колева, Д. Сотиров. Конкомитантна екстрахепатална неоплазия при пациенти с HCV-HBV-асоцииран хепатоцелуларен карцином. Четвърти национален конгрес за млади гастроентеролози 23-24 март 2018, София (устна презентация)

### **Научни проекти във връзка с дисертационния труд**

1. Научен проект от конкурс “Млад изследовател” по договор No. 21-Д/2015 г. за финансиране на научни изследвания към МУ-София, с вх. No. 351/15.01.2015: “Изработване на комплексни критерии за диференциална диагноза на макрорегенераторния нодул и ранния хепатоцелуларен карцином.”
2. Научен проект от конкурс “Стимулиране на научни изследвания в области с постигнати високи постижения - 2014” по договор No. 6-С/2014 г. за финансиране на научни изследвания към МУ-София, с вх. No. 5355/01.08.2014: “Изработване на комплексни критерии за диференциална диагноза на хепатоцелуларния и холангиоцелуларния карцином.”

## Библиография

- [I] Григоров Н., Й. Генов, Р. Митова, Бр. Големанов. Радиофреквентна термоаблация в лечението на чернодробните тумори. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 2001;9(1): 44-11.
- [II] Генов Й., Н. Григоров, Р. Митова, Б. Големанов, Л. Динков, М. Донов. Радиофреквентна аблация на чернодробни метастази - клинични резултати. Хирургия 2005;2:16-20.
- [III] Генов Й., Н. Григоров, Р. Митова, Б. Големанов, Л. Динков, М. Донов. Радиофреквентна аблация на хепатоцелуларни карциноми. Българска хепатогастроентерология. 2005;2:19-25.
- [IV] Генов Й., Н. Григоров, Р. Митова, Б. Големанов, Л. Динков, М. Донов. Перкутанно етанолово инжектиране при големи хепатоцелуларни карциноми и последващо локално лечение с Interferon-alfa. Диагностичен и терапевтичен ултразвук. 2004;12(1):3-9.
- [V] Генов Й., Н. Григоров, Р. Митова, Б. Големанов, Л. Динков. Радиофреквентна аблация при рецидив на интрахепатален холангиокарцином - съобщение на 1 случай. Хирургия 2005;LX(4-5):45-47.
- [VI] Генов Й., Н. Григоров. Усложнения, свързани с радиофреквентната аблация на чернодробни тумори. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 2008;1:7-14
- [1] Halsted W. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. Johns Hopkins Hosp Rep 1894-1895;4:297-350. [1]
- [2] Tabuse K., Katsumi M., Kobayashi Y. et al., Microwave surgery: hepatectomy using a microwave tissue coagulator. World J Surg. 1985 Feb;9(1):136-43.
- [3] Tabuse K., A new operative procedure of hepatic surgery using a microwave tissue coagulator. Nihon Geka Hokan. 1979 Mar 1;48(2):160-72.
- [4] Osaka A., Use of microwave radiation in surgery and cancer therapy. J Microw Power. 1978 Jun;13(2):155-61.

- [5] **Osaka A.**, The development of a new method of hepatectomy by radiation of microwaves. *Bull Soc Int Chir.* 1974 May-Jun;33(3):166-71.
- [6] **Li X, Liang P., Yu J. et al**, Role of contrast-enhanced ultrasound in evaluating the efficiency of ultrasound guided percutaneous microwave ablation in patients with renal cell carcinoma. *Radiol Oncol.* 2013 Oct 8;47(4):398-404.
- [7] **Dong X, Li X., Yu J., Yu MA et al.**, Complications of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of renal cell carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2016 Sep 26;9:5903-5909.
- [8] **Yu J., Liang P., Yu XL et al.**, US-guided percutaneous microwave ablation versus open radical nephrectomy for small renal cell carcinoma: intermediate-term results. *Radiology.* 2014 Mar;270(3):880-7. doi: 10.1148/radiol.13130275.
- [9] **Yu J., Liang P., Yu XL. et al.**, US-guided percutaneous microwave ablation of renal cell carcinoma: intermediate-term results. *Radiology.* 2012 Jun;263(3):900-8. doi: 10.1148/radiol.12111209.
- [10] **Gao Y., Liang P., Yu X. et al.**, Microwave treatment of renal cell carcinoma adjacent to renal sinus. *Eur J Radiol.* 2016 Nov;85(11):2083-2089. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.09.018.
- [11] **Popovic P., Lukic S, Mijailovic M, et al.**, Percutaneous radiofrequency ablation of small renal cell carcinoma: technique, complications, and outcomes. *J BUON.* 2012 Oct-Dec;17(4):621-6.
- [12] **Cornelis FH, Marcelin C., Bernhard JC et al.**, Microwave ablation of renal tumors: A narrative review of technical considerations and clinical results. *Diagn Interv Imaging.* 2016 Dec 20. pii: S2211-5684(16)30285-6. doi: 10.1016/j.diii.2016.12.002.
- [13] **Wang Y., Liang P., Yu X. et al.**, Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of adrenal metastasis: preliminary results. *Int J Hyperthermia.* 2009;25(6):455-61. doi: 10.1080/02656730903066608.
- [14] **Carrafiello G., Mangini M., Fontana F. et al.**, Radiofrequency ablation for single lung tumours not suitable for surgery: seven years' experience. *Radiol Med.* 2012 Dec;117(8):1320-32. doi: 10.1007/s11547-012-0849-z.

- [15] **Carrafiello G., Mangini M., Fontana F. et al.**, Complications of microwave and radiofrequency lung ablation: personal experience and review of the literature. *Radiol Med.* 2012 Mar;117(2):201-13. doi: 10.1007/s11547-011-0741-2.
- [16] **Carrafiello G., Mangini M., De Bernardi I. et al.**, Microwave ablation therapy for treating primary and secondary lung tumours: technical note. *Radiol Med.* 2010 Sep;115(6):962-74. doi: 10.1007/s11547-010-0547-7.
- [17] **Ko W., Lee YF, Chen YC et al.**, CT-guided percutaneous microwave ablation of pulmonary malignant tumors. *J Thorac Dis.* 2016 Oct;8(Suppl 9):S659-S665. doi: 10.21037/jtd.2016.09.44.
- [18] **Palussière J., Pellerin-Guignard A., Descat E. et al.**, Radiofrequency ablation of bone tumours. *Diagn Interv Imaging.* 2012 Sep;93(9):660-4. doi: 10.1016/j.diii.2012.06.008.
- [19] **Palussière J., Dixmierias F., Buy X. et al.**, Interventional radiology procedures in the treatment of bone metastasis. *Bull Cancer.* 2009 Nov;96(11):1117-26. doi: 10.1684/bdc.2009.0973.
- [20] **Callstrom MR, Dupuy DE, Solomon SB et al.**, Percutaneous image-guided cryoablation of painful metastases involving bone: multicenter trial. *Cancer.* 2013 Mar 1;119(5):1033-41. doi: 10.1002/cncr.27793.
- [21] **Morelli F., Sacrini A., Pompili G. et al.**, Microwave ablation for thyroid nodules: a new string to the bow for percutaneous treatments? *Gland Surg.* 2016 Dec;5(6):553-558. doi: 10.21037/gs.2016.12.07.
- [22] **Feng B., Liang P., Cheng Z. et al.**, Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of benign thyroid nodules: experimental and clinical studies. *Eur J Endocrinol.* 2012 Jun;166(6):1031-7. doi: 10.1530/EJE-11-0966.
- [23] **Liu Q., Song Y., Zhou N. et al.**, Radiofrequency ablation of splenic tumors: a case series. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013 Mar;22(1):105-8.
- [24] **Mu MJ, Yu J., Liang P. et al.**, Long-term effects of ultrasound-guided microwave ablation in the treatment of small renal cell carcinoma. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2016 May; 36(5):622-7.
- [25] **Mauri G., Sconfienza LM, Pescatori LC et al.**, Technical success, technique efficacy and complications of minimally-invasive imaging-guided percutaneous ablation procedures of breast

cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017 Jan 3. doi: 10.1007/s00330-016-4668-9.

[26] **Liu FY, Yu XL, Liang P. et al.**, Comparison of percutaneous 915 MHz microwave ablation and 2450 MHz microwave ablation in large hepatocellular carcinoma. *Int J Hyperthermia.* 2010;26(5):448-55. doi: 10.3109/02656731003717574.

[27] **Brace CL**, Microwave tissue ablation: biophysics, technology, and applications. *Crit Rev Biomed Eng.* 2010;38(1):65-78.

[28] **Ryan TP et Brace C.**, Interstitial microwave treatment for cancer: historical basis and current techniques in antenna design and performance. *Int J Hyperthermia.* 2017 Feb;33(1):3-14. doi: 10.1080/02656736.2016.1214884.

[29] **Chiang J., Wang P., Brace CL.**, Computational modelling of microwave tumour ablations. *Int J Hyperthermia.* 2013 Jun;29(4):308-17. doi: 10.3109/02656736.2013.799295.

[30] **Lubner MG, Brace CL, Hinshaw JL et al.**, Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices. *J Vasc Interv Radiol.* 2010 Aug;21(8 Suppl):S192-203. doi: 10.1016/j.jvir.2010.04.007.

[31] **Sun Y., Cheng Z., Dong L. et al.**, Comparison of temperature curve and ablation zone between 915- and 2450-MHz cooled-shaft microwave antenna: results in ex vivo porcine livers. *Eur J Radiol.* 2012 Mar;81(3):553-7. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.02.013.

[32] **Wright AS, Lee FT Jr., Mahvi DM**, Hepatic microwave ablation with multiple antennae results in synergistically larger zones of coagulation necrosis. *Ann Surg Oncol.* 2003 Apr;10(3):275-83.

[33] **Liang P., Yu J., Lu MD et al.**, Practice guidelines for ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for hepatic malignancy. *World J Gastroenterol.* 2013 Sep 7;19(33):5430-8. doi: 10.3748/wjg.v19.i33.5430.

[34] **Brace CL**, Microwave ablation technology: what every user should know. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2009 Mar-Apr;38(2):61-7. doi: 10.1067/j.cpradiol.2007.08.011.

[35] **Yu J., Liang P., Yu X. et al.**, A comparison of microwave ablation and bipolar radiofrequency ablation both with an internally cooled probe: results in ex vivo and in vivo porcine livers. *Eur J Radiol.* 2011 Jul;79(1):124-30. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.12.009.

- [36] **Yu NC, Raman SS, Kim YJ et al.**, Microwave liver ablation: influence of hepatic vein size on heat-sink effect in a porcine model. *J Vasc Interv Radiol.* 2008 Jul;19(7):1087-92. doi: 10.1016/j.jvir.2008.03.023.
- [37] **Awad M., Devgan L., Kamel IR et al.**, Microwave ablation in a hepatic porcine model: correlation of CT and histopathologic findings. *HPB (Oxford).* 2007;9(5):357-62. doi: 10.1080/13651820701646222.
- [38] **Brace CL et al.**, Microwave ablation with a single small-gauge triaxial antenna: in vivo porcine liver model. *Radiology.* 2007 Feb;242(2):435-40.
- [39] **Lu DS. et al.**, Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol.* 2003 Oct;14(10):1267-74.
- [40] **Simon CJ. et al.**, Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics.* 2005 Oct;25 Suppl 1:S69-83.
- [41] **Brace CL. et al.**, Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney and bone: What are the differences. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2009 May-Jun;38(3):135-43. doi: 10.1067/j.cpradiol.2007.10.001.
- [42] **Li X. et al.**, Comparison of microwave ablation and multipolar radiofrequency ablation, both using a pair of internally cooled interstitial applicators: results in ex vivo porcine livers. *Int J Hyperthermia.* 2011;27(3):240-8. doi: 10.3109/02656736.2010.536967.
- [43] **Fan W. et al.**, Comparison of microwave ablation and multipolar radiofrequency ablation in vivo using two internally cooled probes. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Jan;198(1):W46-50. doi: 10.2214/AJR.11.6707.
- [44] **Hinshaw JL. et al.**, Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation--what should you use and why? *Radiographics.* 2014 Sep-Oct;34(5):1344-62. doi: 10.1148/rg.345140054.
- [45] **Andreano A. et al.**, A comparison of direct heating during radiofrequency and microwave ablation in ex vivo liver. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013 Apr;36(2):505-11. doi: 10.1007/s00270-012-0405-1.

- [46] **Harari CM et al.**, Microwave Ablation: Comparison of Simultaneous and Sequential Activation of Multiple Antennas in Liver Model Systems. *Radiology*. 2016 Jan;278(1):95-103. doi: 10.1148/radiol.2015142151.
- [47] **Kuang M et al.**, Liver cancer: increased microwave delivery to ablation zone with cooled-shaft antenna--experimental and clinical studies. *Radiology* 2007;242:914–924.
- [48] **Brannan JD et al.**, Modeling bimodal vessel effects on radio and microwave frequency ablation zones. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009;2009:5989-92. doi: 10.1109/IEMBS.2009.5334699.
- [49] **Shock AS et al.**, Microwave ablation with loop antenna: in vivo porcine liver model. *Radiology*. 2004 Apr;231(1):143-9.
- [50] **Oshima F. et al.**, Simultaneous microwave ablation using multiple antennas in explanted bovine livers: relationship between ablative zone and antenna. *Radiat Med*. 2008 Aug;26(7):408-14. doi: 10.1007/s11604-008-0251-x.
- [51] **Boutros S. et al.**, Microwave coagulation therapy for hepatic tumors: review of the literature and critical analysis. *Surg Oncol*. 2010 Mar;19(1):e22-32. doi: 10.1016/j.suronc.2009.02.001.
- [52] **Wright AS et al.**, Radiofrequency versus microwave ablation in a hepatic porcine model. *Radiology*. 2005 Jul;236(1):132-9.
- [53] **Shi W. et al.**, Microwave ablation: results with double 915 MHz antennae in ex vivo bovine livers. *Eur J Radiol*. 2011 Aug;79(2):214-7. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.03.015.
- [54] **Liang P. et al.**, Malignant liver tumors: treatment with percutaneous microwave ablation--complications among cohort of 1136 patients. *Radiology*. 2009 Jun;251(3):933-40. doi: 10.1148/radiol.2513081740.
- [55] **Laeseke P. et al.**, Multiple-Antenna Microwave Ablation: Spatially Distributing Power Improves Thermal Profiles and Reduces Invasiveness. *J Interv Oncol*. 2009;2(2):65-72.
- [56] **Seki T. et al.**, Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1994 Aug 1;74(3):817-25.
- [57] **Eisele RM**, Advances in local ablation of malignant liver lesions. *World J Gastroenterol*. 2016 Apr 21;22(15):3885-91. doi: 10.3748/wjg.v22.i15.3885.

- [58] **Brace CL et al.**, Thermal Ablation for the Treatment of Abdominal Tumors. *J Vis Exp.* 2011; (49): 2596. Published online 2011 Mar 7. doi: 10.3791/2596.
- [59] **Dong B. et al.**, Percutaneous sonographically guided microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma: results in 234 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2003 Jun;180(6): 1547-55.
- [60] **Shibata T. et al.**, Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology.* 2002 May;223(2):331-7.
- [61] **Lubner M. et al.**, Microwave ablation of hepatic malignancy. *Semin Intervent Radiol.* 2013 Mar;30(1):56-66. doi: 10.1055/s-0033-1333654.
- [62] **Seki T. et al.**, Percutaneous microwave coagulation therapy for solitary metastatic liver tumors from colorectal cancer: a pilot clinical study. *Am J Gastroenterol.* 1999 Feb;94(2):322-7.
- [63] **Shibata T et al.**, Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer.* 2000 Jul 15;89(2):276-84.
- [64] **Huang S et al.**, Percutaneous microwave ablation for hepatocellular carcinoma adjacent to large vessels: a long-term follow-up. *Eur J Radiol.* 2014 Mar;83(3):552-8. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.12.015.
- [65] **Teratani T et al.**, Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology.* 2006 May;43(5):1101-8.
- [66] **Ren H. et al.**, Treatment of liver tumours adjacent to hepatic hilum with percutaneous microwave ablation combined with ethanol injection: a pilot study. *Int J Hyperthermia.* 2011;27(3):249-54. doi: 10.3109/02656736.2011.552086.
- [67] **Yu NC et al.**, Microwave liver ablation: influence of hepatic vein size on heat-sink effect in a porcine model. *J Vasc Interv Radiol.* 2008 Jul;19(7):1087-92. doi: 10.1016/j.jvir.2008.03.023.
- [68] **Livraghi T. et al.**, Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology.* 1999 Mar;210(3):655-61.
- [69] **Livraghi T.**, Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma. *Eur J Ultrasound.* 2001 Jun;13(2):159-66.
- [70] **Livraghi T. et al.**, Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology.* 2000 Mar;214(3):761-8.

- [71] **McGhana JP et al.**, Radiofrequency ablation of the liver: current status. *AJR Am J Roentgenol.* 2001 Jan;176(1):3-16.
- [72] **Lu DS et al.**, Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: assessment of the "heat sink" effect. *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Jan;178(1):47-51.
- [73] **Tang Z et al.**, Percutaneous radiofrequency ablation for liver tumors: Is it safer and more effective in low-risk areas than in high-risk areas? *Hepatol Res.* 2011 Jul;41(7):635-40. doi: 10.1111/j.1872-034X.2011.00817.x.
- [74] **Wong SN et al.**, Combined percutaneous radiofrequency ablation and ethanol injection for hepatocellular carcinoma in high-risk locations. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Mar; 190(3):W187-95. doi: 10.2214/AJR.07.2537.
- [75] **Akahane M. et al.**, Complications of percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: imaging spectrum and management. *Radiographics.* 2005 Oct;25 Suppl 1:S57-68.
- [76] **Huang H. et al.**, Safety assessment and therapeutic efficacy of percutaneous microwave ablation therapy combined with percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma adjacent to the gallbladder. *Int J Hyperthermia.* 2015 Feb;31(1):40-7. doi: 10.3109/02656736.2014.999017.
- [77] **Pan WD et al.**, Ultrasound-guided percutaneous microwave coagulation therapy with a "cooled-tip needle" for the treatment of hepatocellular carcinoma adjacent to the gallbladder. *Dig Dis Sci.* 2010 Sep;55(9):2664-9. doi: 10.1007/s10620-009-1053-4.
- [78] **Laurence JM et al.**, Laparoscopic or open cholecystectomy in cirrhosis: a systematic review of outcomes and meta-analysis of randomized trials. *HPB (Oxford).* 2012 Mar;14(3): 153-61. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00425.x.
- [79] **Kim SW et al.**, Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas adjacent to the gallbladder with internally cooled electrodes: assessment of safety and therapeutic efficacy. *Korean J Radiol.* 2009 Jul-Aug;10(4):366-76. doi: 10.3348/kjr.2009.10.4.366.
- [80] **Chen MH et al.**, Radiofrequency ablation of problematically located hepatocellular carcinoma: tailored approach. *Abdom Imaging.* 2008 Jul-Aug;33(4):428-36.

- [81] **Liang P. et al.**, Prognostic factors for survival in patients with hepatocellular carcinoma after percutaneous microwave ablation. *Radiology*. 2005 Apr;235(1):299-307.
- [82] **Livraghi T. et al.**, Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012 Aug;35(4):868-74. doi: 10.1007/s00270-011-0241-8. Epub 2011 Aug 11.
- [83] **Ding J. et al.**, Complications of thermal ablation of hepatic tumours: comparison of radiofrequency and microwave ablative techniques. *Clin Radiol*. 2013 Jun;68(6):608-15. doi: 10.1016/j.crad.2012.12.008.
- [84] **Wang XH et al.**, Percutaneous cooled-tip microwave ablation under ultrasound guidance for primary liver cancer: analysis of major complications in 693 patients. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2012 Dec;34(12):945-9. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2012.12.014.
- [85] **Lloyd DM et al.**, International multicentre prospective study on microwave ablation of liver tumours: preliminary results. *HPB (Oxford)*. 2011 Aug;13(8):579-85. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00338.x.
- [86] **Bertot LC et al.**, Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. *Eur Radiol*. 2011 Dec;21(12):2584-96. doi: 10.1007/s00330-011-2222-3.
- [87] **Shimada S. et al.**, Complications and management of microwave coagulation therapy for primary and metastatic liver tumors. *Surg Today*. 1998;28(11):1130-7.
- [88] **Shibata T. et al.**, Cholangitis and liver abscess after percutaneous ablation therapy for liver tumors: incidence and risk factors. *J Vasc Interv Radiol*. 2003 Dec;14(12):1535-42.
- [89] **Li M. et al.**, Percutaneous microwave ablation for liver cancer adjacent to the diaphragm. *Int J Hyperthermia*. 2012;28(3):218-26. doi: 10.3109/02656736.2012.665565.
- [90] **Zhang D. et al.**, The value of artificial pleural effusion for percutaneous microwave ablation of liver tumour in the hepatic dome: a retrospective case-control study. *Int J Hyperthermia*. 2013 Nov;29(7):663-70. doi: 10.3109/02656736.2013.833347.
- [91] **Jia YH et al.**, Right phrenic injury after radiofrequency catheter ablation of atrial tachycardia at crista terminalis. *Chin Med J (Engl)*. 2011 May;124(10):1588-9.

- [92] **Rhim H. et al.**, Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings. *Radiographics*. 2003 Jan-Feb;23(1):123-34; discussion 134-6.
- [93] **De Baère T. et al.**, Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Sep;181(3):695-700.
- [94] **Livraghi T et al.**, Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology*. 1995 Oct;197(1):101-8.
- [95] **Kang TW et al.**, Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma abutting the diaphragm: comparison of effects of thermal protection and therapeutic efficacy. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Apr;196(4):907-13. doi: 10.2214/AJR.10.4584.
- [96] **Zhou P. et al.**, Percutaneous microwave ablation of liver cancer adjacent to the gastrointestinal tract. *J Gastrointest Surg*. 2009 Feb;13(2):318-24. doi: 10.1007/s11605-008-0710-9.
- [97] **Cha DI et al.**, Therapeutic efficacy and safety of percutaneous ethanol injection with or without combined radiofrequency ablation for hepatocellular carcinomas in high risk locations. *Korean J Radiol*. 2013 Mar-Apr;14(2):240-7. doi: 10.3348/kjr.2013.14.2.240.
- [98] **Liang P. et al.**, Microwave ablation of hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2007;72 Suppl 1:124-31.
- [99] **Liang P. et al.**, Percutaneous cooled-tip microwave ablation under ultrasound guidance for primary liver cancer: a multicentre analysis of 1363 treatment-naïve lesions in 1007 patients in China. *Gut*. 2012 Jul;61(7):1100-1. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300975.
- [100] **Liang P. et al.**, Prognostic factors for percutaneous microwave coagulation therapy of hepatic metastases. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Nov;181(5):1319-25.
- [101] **Yu J. et al.**, Clinical evaluation of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of hepatocellular carcinoma adjacent to the gastrointestinal tract. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2011 Feb;19(2):106-9. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2011.02.008.
- [102] **Kelogrigoris M. et al.**, Percutaneous radiofrequency ablation for malignant liver tumours in challenging locations. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012 Feb;56(1):48-54. doi: 10.1111/j.1754-9485.2011.02328.x.

- [103] **Lui NL et al.**, Percutaneous ultrasound-guided thermal ablation for liver tumor with artificial pleural effusion or ascites. *Chin J Cancer*. 2010 Sep;29(9):830-5.
- [104] **Hirooka M et al.**, Efficacy of laparoscopic radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma compared to percutaneous radiofrequency ablation with artificial ascites. *Dig Endosc*. 2009 Apr;21(2):82-6. doi: 10.1111/j.1443-1661.2009.00836.x.
- [105] **Kondo Y. et al.**, Artificial ascites technique for percutaneous radiofrequency ablation of liver cancer adjacent to the gastrointestinal tract. *Br J Surg*. 2006 Oct;93(10):1277-82.
- [106] **Choi D. et al.**, Therapeutic efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma abutting the gastrointestinal tract. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Nov; 183(5):1417-24.
- [107] **Yamakado K. et al.**, Percutaneous radiofrequency ablation of liver neoplasms adjacent to the gastrointestinal tract after balloon catheter interposition. *J Vasc Interv Radiol*. 2003 Sep;14(9 Pt 1):1183-6.
- [108] **Nishimura M. et al.**, Safety and efficacy of radiofrequency ablation with artificial ascites for hepatocellular carcinoma. *Acta Med Okayama*. 2012;66(3):279-84.
- [109] **Huang J et al.**, A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg*. 2010 Dec;252(6):903-12. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181efc656.
- [110] **Feng K. et al.**, A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Oct;57(4):794-802. doi: 10.1016/j.jhep.2012.05.007.
- [111] **Qui X. et al.**, Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Gastroenterol*. 2014 May-Jun; 48(5):450-7. doi: 10.1097/MCG.0000000000000008.
- [112] **Wang ZL et al.**, Prognostic factors and recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatic resection or microwave ablation: a retrospective study. *J Gastrointest Surg*. 2008 Feb; 12(2):327-37.

- [113] **Dos Santos I. et al.**, Probabilistic finite element analysis of radiofrequency liver ablation using the unscented transform. *Phys Med Biol*. 2009 Feb 7;54(3):627-40. doi: 10.1088/0031-9155/54/3/010.
- [114] **Qian GJ et al.**, Efficacy of microwave versus radiofrequency ablation for treatment of small hepatocellular carcinoma: experimental and clinical studies. *Eur Radiol*. 2012 Sep;22(9):1983-90. doi: 10.1007/s00330-012-2442-1.
- [115] **Lu MD et al.**, Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative study. *J Gastroenterol*. 2005 Nov;40(11):1054-60.
- [116] **Simo KA et al.**, Laparoscopic-assisted microwave ablation for hepatocellular carcinoma: safety and efficacy in comparison with radiofrequency ablation. *J Surg Oncol*. 2011 Dec;104(7):822-9. doi: 10.1002/jso.21933.
- [117] **Iida H. et al.**, A comparative study of therapeutic effect between laparoscopic microwave coagulation and laparoscopic radiofrequency ablation. *Hepatogastroenterology*. 2013 Jun;60(124):662-5. doi: 10.5754/hge12801.
- [118] **Ohmoto K. et al.**, Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Feb;24(2):223-7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05596.x.
- [119] **Ohmoto K. et al.**, Thermal ablation therapy for hepatocellular carcinoma: comparison between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Hepatogastroenterology*. 2006 Sep-Oct;53(71):651-4.
- [120] **Groeschl RT et al.**, Microwave ablation for hepatic malignancies: a multiinstitutional analysis. *Ann Surg*. 2014 Jun;259(6):1195-200. doi: 10.1097/SLA.0000000000000234.
- [121] **Yu Z. et al.**, The efficacy and safety of percutaneous microwave coagulation by a new microwave delivery system in large hepatocellular carcinomas: four case studies. *Int J Hyperthermia*. 2009 Aug;25(5):392-8. doi: 10.1080/02656730902976815.
- [122] **Dou J-P. et al.**, Outcomes of microwave ablation for hepatocellular carcinoma adjacent to large vessels: a propensity score analysis. *Oncotarget*. 2017 Apr 25; 8(17): 28758–28768. doi: 10.18632/oncotarget.15672.

- [123] **Wong A. et al.**, American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 20;28(3):493-508. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4450. Epub 2009 Oct 19.
- [124] **Adam R. et al.**, Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg.* 2006 Dec;244(6):897-907; discussion 907-8.
- [125] **Vogl T. et al.**, Initial experience with repetitive transarterial chemoembolization (TACE) as a third line treatment of ovarian cancer metastasis to the liver: indications, outcomes and role in patient's management. *Gynecol Oncol.* 2012 Feb;124(2):225-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.11.001. Epub 2011 Nov 9.
- [126] **Jones C. et al.**, The role of microwave ablation in the management of hepatic colorectal metastases. *Surgeon.* 2011 Feb;9(1):33-7. doi: 10.1016/j.surge.2010.07.009. Epub 2010 Aug 21.
- [127] **Amano R. et al.**, Prognostic indicator for the resection of liver metastasis of colorectal cancer. *Surg Today.* 2014 Jul;44(7):1287-92. doi: 10.1007/s00595-013-0699-x. Epub 2013 Aug 27.
- [128] **Choti M. et al.**, Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 2002 Jun;235(6):759-66.
- [129] **Covey A. et al.**, Radiofrequency ablation as a treatment strategy for liver metastases from breast cancer. *Semin Intervent Radiol.* 2008 Dec;25(4):406-12. doi: 10.1055/s-0028-1102996.
- [130] **Kornprat P. et al.**, Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2007 Mar;14(3):1151-60. Epub 2006 Dec 31.
- [131] **Livraghi T. et al.**, Percutaneous radio-frequency ablation of liver metastases from breast cancer: initial experience in 24 patients. *Radiology.* 2001 Jul;220(1):145-9.
- [132] **Solbiati L. et al.**, Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology.* 2001 Oct;221(1):159-66.
- [133] **Gillams A.R. et al.**, Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiol.* 2009 May;19(5):1206-13. doi: 10.1007/s00330-008-1258-5. Epub 2009 Jan 10.

- [134] **Ianniti D.A. et al.**, Hepatic tumor ablation with clustered microwave antennae: the US Phase II trial. *HPB (Oxford)*. 2007;9(2):120-4. doi: 10.1080/13651820701222677.
- [135] **Abe H. et al.**, Open-configuration MR-guided microwave thermocoagulation therapy for metastatic liver tumors from breast cancer. *Breast Cancer*. 2005;12(1):26-31.
- [136] **Mulier S. et al.**, Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg*. 2002 Oct;89(10):1206-22.
- [137] **Liang P. et al.**, Prognostic factors for percutaneous microwave coagulation therapy of hepatic metastases. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Nov;181(5):1319-25.
- [138] **Liang P. et al.**, Ultrasound-guided percutaneous microwave coagulation therapy for hepatic metastases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2004 May;26(5):301-4. [138]
- [139] **Zhou F. et al.**, Microwave ablation is effective against liver metastases from gastric adenocarcinoma. *Int J Hyperthermia*. 2017 Mar 29:1-6. doi: 10.1080/02656736.2017.1306120.
- [140] **Xu HX et al.**, Prognostic factors for long-term outcome after percutaneous thermal ablation for hepatocellular carcinoma: a survival analysis of 137 consecutive patients. *Clin Radiol*. 2005 Sep;60(9):1018-25.
- [141] **Xu HU et al.**, Percutaneous ultrasound-guided thermal ablation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Radiol*. 2012 Aug;85(1016):1078-84. doi: 10.1259/bjr/24563774.
- [142] **Kim JH et al.**, Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Feb; 196(2):W205-9.
- [143] **Jan YY et al.**, Clinicopathological factors predicting long-term overall survival after hepatectomy for peripheral cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2005 Jul; 29(7):894-8.
- [144] **Inoue K. et al.**, Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment of mass-forming type cholangiocarcinoma. *Surgery*. 2000 May; 127(5):498-505.
- [145] **Rogers J.E. et al.**, Systemic therapy for unresectable, mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma: treatment of a rare malignancy *J Gastrointest Oncol*. 2017 Apr; 8(2): 347–351. doi: 10.21037/jgo.2017.03.03.

- [146] **Kim G.M. et al.**, A Case of Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma with Favorable Response to Systemic Chemotherapy. *Cancer Res Treat.* 2010 Dec; 42(4): 235–238. Published online 2010 Dec 31. doi: 10.4143/crt.2010.42.4.235.
- [147] **Geramizadeh B., Seirfar N.**, Diagnostic Value of Arginase-1 and Glypican-3 in Differential Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma, Cholangiocarcinoma and Metastatic Carcinoma of Liver. *Hepat Mon.* 2015 Jul 23;15(7):e30336. doi: 10.5812/hepatmon30336v2.
- [148] **Di Tommaso L., Roncalli M.**, Tissue Biomarkers in Hepatocellular Tumors: Which, When, and How. *Front Med (Lausanne).* 2017 Feb 23;4:10. doi: 10.3389/fmed.2017.00010.
- [149] **Lu XY, Xi T., Lau WY et al.**, Hepatocellular carcinoma expressing cholangiocyte phenotype is a novel subtype with highly aggressive behavior. *Ann Surg Oncol.* 2011 Aug;18(8): 2210-7. doi: 10.1245/s10434-011-1585-7.
- [150] **Masuzaki R., Shiina S., Tateishi R. et al.**, Utility of contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Apr;26(4):759-64. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06559.x.
- [151] **Miyamoto N., Hiramatsu K., Tsuchiya K. et al.**, Contrast-enhanced sonography-guided radiofrequency ablation for the local recurrence of previously treated hepatocellular carcinoma undetected by B-mode sonography. *J Clin Ultrasound.* 2010 Sep;38(7):339-45. doi: 10.1002/jcu.20720.
- [152] **Zhao-Ru D., Zou J., Sun D. et al.**, Preoperative Albumin-Bilirubin Score for Postoperative Solitary Hepatocellular Carcinoma within the Milan Criteria and Child-Pugh A Cirrhosis. *J Cancer.* 2017; 8(18): 3862–3867. Published online 2017 Oct 17. doi: 10.7150/jca.21313
- [153] **Toyoda H., Lai P., O’Beirne J. et al.**, Long-term impact of liver function on curative therapy for hepatocellular carcinoma: application of the ALBI grade. *Br J Cancer.* 2016 Mar 29; 114(7): 744–750. Published online 2016 Mar 29. doi: 10.1038/bjc.2016.33