

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ  
КЛИНИКА ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ,  
УМБАЛ „СВ. ИВАН РИЛСКИ”

**ПЪРВИЧЕН ЧЕРНОДРОБЕН РАК ПРИ ЧЕРНОДРОБНА ЦИРОЗА.  
ЛЕЧЕНИЕ С ТРАНСАРТЕРИАЛНА ХЕМОЕМОБОЛИЗАЦИЯ.**

Дисертационен труд  
за присъждане на образователна и научна степен  
„Доктор” на

Д-р Божидар Цветанов Томов

Научната специалност: Гастроентерология

Научен ръководител: Доц. д-р Деян Тонев Желев, дмн

Научен консултант: Проф. д-р Захарий Александров Кръстев, дмн

София, 2016г.

## СЪДЪРЖАНИЕ

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ .....	6
ВЪВЕДЕНИЕ .....	7
I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР .....	8
I. Чернодробна цироза и ПЧР.....	8
I. 2. Предсказване на риска от ПЧР.....	13
I. 3. Диагноза на ПЧР .....	20
I.4. Прогноза и поведение при пациенти с ПЧР.....	24
I.4.1 Много ранен стадий на ПЧР (BCLC стадий 0) .....	25
I.4.2 Ранен стадий на ПЧР (BCLC стадий A).....	25
I.4.3 Междинен стадий на ПЧР (BCLC стадий B).....	26
I.4.4 Напреднал стадии на ПЧР (BCLC стадий C).....	26
I.4.5 Краен стадий на ПЧР (BCLC стадий D).....	27
I.5. Лечение на пациенти с ПЧР.....	28
I.5.1. Чернодробна резекция при пациенти с ПЧР.....	28
I.5.2. Локални аблативни техники.....	30
I.5.2.1. Перкутанна етанолова апликация.....	30
I.5.2.2. Радиофреквентна аблация.....	30
I.5.3. Чернодробна трансплантация при пациенти с ПЧР.....	31
I.5.4. Трансартериална хемоемболизация.....	31

I.5.4.1. Трансартериална емболизация.....	34
I.5.4.2. Трансартериална хемоемболизация.....	37
I.5.4.3. DEB TACE.....	38
I.5.4.4. Клинични доказателства за TACE и DEB-TACE.....	40
I.5.4.5. Лечение с сорафениб.....	42
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ .....	43
III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ .....	44
III.1. Изследвани лица.....	44
III.1.1. Пациенти с чернодробна цироза.....	44
III.1.2. Пациенти с чернодробна цироза и първичен чернодробен рак.....	45
III.2. Използвани методи.....	46
III.2.1 Лабораторни показатели.....	47
III.2.2. Тежест на чернодробната цироза.....	48
III.2.3. ADDRESS-HCC модел за оценка на риска за развитие на ПЧР.....	49
III.2.4. Стадиране на пациентите с ПЧР по BCLC .....	51
III.2.5. Трансартериална емболизация, трансартериална хемоемболизация и DEB TACE.....	52
III.2.6. Оценка отговора от терапията чрез mRECIST критериите.....	54
III.2.7. Статистически методи.....	57
III.2.8. Информирано съгласие на пациента за	

приложение на TACE.....	58
IV. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ .....	60
IV.1. Характеристика на пациентите с чернодробна цироза.....	60
IV.1.1. Демографски показатели.....	60
IV.1.2. Етиология на чернодробната цироза.....	61
IV.1.3. Тежест на чернодробна цироза.....	67
IV.1.4. Чернодробни огнища и ПЧР.....	74
IV.1.5. Захарен диабет.....	76
IV.1.6. Оценка на риска за възникване на ПЧР посредством ADDRESS- HCC модел.....	78
IV.1.7. Изчисляване риска от развитие на ПЧР при двама пациенти с чернодробна цироза.....	83
IV.2. Пациенти с чернодробна цироза и ПЧР.....	84
IV.2.1. Демографски показатели.....	84
IV.2.2. Етиология на чернодробната цироза при пациентите с ПЧР.....	85
IV.2.3. Тежест на чернодробна цироза.....	88
IV.2.4. Захарен диабет.....	90
IV.2.5. Лабораторни показатели.....	90
IV.2.6. Стадиране на пациентите по BCLC.....	95
IV.2.7. Лечение на пациентите с ПЧР.....	96
IV.3. Група пациенти, при които е провеждана TACE.....	97
IV.3.1. Демографски показатели.....	97
IV.3.2. Етиология на чернодробната цироза при пациентите с ПЧР.....	97
IV.3.3. Диагноза .....	98

IV.3.4. Стадиране.....	99
IV.3.5. Захарен диабет.....	99
IV.3.6. Трансартериални хемоемболизации.....	100
IV.3.7. Отговор от терапията.....	100
IV.3.8. Преживяемост.....	101
IV.3.9. Лабораторни показатели.....	101
IV.3.10. Странични действия след ТАСЕ.....	105
IV.4. Клинични случаи.....	109
V. ОБСЪЖДАНЕ .....	120
VI. ОСНОВНИ ИЗВОДИ .....	134
VII. ПРИНОСИ.....	136
VIII. КНИГОПИС.....	137

## ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

На кирилица:

ЧЦ	Чернодробна цироза
ПЧР	Първичен чернодробен рак
АСАТ	Аспартат аминотрансфераза
АЛАТ	Аланин аминотрансфераза
ГГТ	Гамаглутамилтранспептидаза
АФ	Алкална фосфатаза
АФП	Алфа фетопротеин
ЧЦ	Чернодробна цироза
ПЧР	Първичен чернодробен рак
ЯМР	Ядрено магнитен резонанс
КТ	Компютърна томография

На латиница:

HBV	Хепатит В вирус
HCV	Хепатит С вирус
HDV	Хепатит Д вирус
INR	Международно нормализирано отношение
aPTT	Активираното парциално тромбoplastиново време
Child-Pugh	Чайлд-Пю скор
TACE	Transarterial chemoembolization
DEB TACE	Drug-Eluting Bead transarterial chemoembolisation
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
mRECIST	modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
ADRESS-HCC	Age, Diabetes, Race, Etiology of cirrhosis, Sex, Severity of liver disease - Модел за оценка риска от развитие на HCC
СТ	Компютърна томография

## ВЪВЕДЕНИЕ

Чернодробната цироза е краен стадий на хроничните чернодробни заболявания. Около 0,1% от Европейската популация е засегната от чернодробна цироза, което кореспондира с 14-26 нови случая на 100 000 души годишно или на 170 000 починали годишно. Злоупотребата с алкохол, вирусен хепатит В и С и метаболитният синдром, свързан с наднормено тегло и затлъстяване са най-честите причини за цироза и ПЧР в Европа. Основни отговорности на лекарите са да се справят с усложненията на болестта и скрининга за хепатоцелуларен карцином. Подобрата оценка на индивидуалния риск и фокусиране на вниманието върху най-рисковите пациенти може да подпомогне мотивацията на клиницистите за по-добро спазване на скрининговите програми.

При пациентите с ПЧР в ранните стадии е възможно напълно излекуване чрез оперативно лечение и локални аблативни техники. В междинния стадий на болестта трансартериалната хемоемболизация е метод на избор. Тя стандартен метод за лечение при пациенти с голям първичен чернодробен рак или мултинодуларен такъв при относително запазена чернодробна функция, както и при липса на съдова инвазия или екстрахепатално разпространение. Познаването на TACE, като метод за лечение на ПЧР, познаването на страничните ефекти от прилагането му ще доведе до по-честото прилагане при подходящи групи пациенти и удължанане живота на болните, както и подобряване качеството на живот.

## I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### II. 1. Чернодробна цироза и ПЧР

Значимостта на раковите заболявания продължава да нараства в световен мащаб. Ежегодно се регистрират 10,9 милиона нови случая на рак и 6,7 милиона умират от ракови заболявания. Най-често се срещат рак на белия дроб, на гърдата и коло-ректален, а водещи причини за смърт са ракът на белия дроб, на стомаха и на черния дроб [Parkin DM, 2005, IARC, 2011].

Ракът на черния дроб е шести по честота (749 000 нови случая годишно), трети по честота като причина за смърт от раково заболяване (692 000случая годишно) и отговаря за 7% от всички ракови заболявания [IARC, 2011], както и за 1% от общата смъртност. Хепатоцелуларният карцином представлява повече от 90% от първичните тумори на черния дроб и е важен световен здравен проблем.

Честотата на ПЧР в САЩ се повишава през последните две десетилетия [El-Serag HB, 1999, Altekruse SF, 2009], като от 2004 до 2008 година нараства с 3,6% годишно при мъжете и 3% годишно при жените [American Cancer Society, 2012]. Смъртността от ПЧР, е нарастнала през последното десетилетие, за разлика от повечето малигнени заболявания, при които се наблюдава намаляване на смъртността [Centers for Disease Control and Prevention, 2013].

За България новооткритите случаи са 540-580 годишно, а общият брой се движи между 1000-1200, като заболеваемостта се изчислява на 15-16/100 000. Средната преживяемост е различна и зависи от много фактори – своевременно доказване на болестта, провеждано лечение, хистологичен

вариант, диференцираност на туморните клетки, стадий на чернодробно увреждане и пр.[Григоров Н, 2013].

Честотата на ПЧР се повишава прогресивно с напредване на възрастта във всички популации, като достига пик на 70 години [El-Serag HB, 1999]. В китайската и тъмнокожата африканска популация средната възраст на пациентите с този тумор е значително по-ниска. Това е в остър контраст с Япония, където честотата на ПЧР е най-висока в кохорта мъже с възраст 70-79 години [Tanaka H, 2008]. ПЧР преобладава сред мъжкия пол, като съотношението мъже/жени достига до 2,4 [IARC, 2011].

Най-честите рискови фактори за развитие на ПЧР включват хроничен вирусен хепатит (тип В и тип С), прием на алкохол и излагане на афлатоксини. В Африка и Източна Азия най-голямата засегната фракция се дължи на хепатит В - 60%, докато в развитите западни страни само 20% от засегнатите са свързани с хепатит В, а хепатит С изглежда е главният рисков фактор [Parkin DM, 2005]. По света около 54% от случаите се дължат на хепатит В инфекция (засяга 40 милиона души по света), докато 31% могат да се дължат на HCV (засяга 170 милиона души) и остават около 15%, асоциирани с други причини.

Хроничната хепатит В вирусна инфекция е на първо място сред етиологичните причинители, като HBeAg серопозитивност, високата вирусемия и генотип С са независими рискови фактори. Окултната В инфекция (високо ниво на HBV DNA при отрицателен HBsAg, но положителни antiHBc total и/или antiHBsAg ) се счита за отключващ карциногенезата фактор. Връзката с хепатит С е доказана в много проучвания. Приема се, че рискът е свързан с настъпилите фиброзни промени и цирозирването. Раково израждане се наблюдава в 1-3% след 30 години от евентуалното заразяване. [Григоров Н, 2013]

Проучване на екип от ВМА – София установява, че наличието на позитивна чернодробна HBV DNA повишава риска за възникване на ПЧР от 1 на 2,99 пъти. Честотата на окултната HBV инфекция е най-висока при HCV-свързана чернодробна болест и ПЧР. Наличието на окултна HBV-инфекция създава предпоставки за развитието на ПЧР в по-ранна възраст и не зависи от наличието или липсата на подлежаща чернодробна цироза. Не се открива връзка между наличието на окултна HBV инфекция и хистологичния вид, както и броя на туморните лезии. [Симонова М, 2012]

Цирозата е важен рисков фактор за ПЧР и най-често се дължи на хроничен вирусен хепатит, алкохол, наследствени метаболитни заболявания като хемохроматоза или алфа1-антитрипсинов дефицит, или неалкохолен стеатохепатит. Всички етиологични форми на цироза могат да се усложнят с ПЧР, но рискът е най-висок при пациентите с хепатитна инфекция. Най-общо 1/3 от циротичните пациенти ще развият ПЧР по време на техния живот [Sangiovanni A, 2006]. Дълговременни проучвания показват, че около 1-8% годишно от пациентите с цироза развиват ПЧР (2% от HBV инфектираните пациенти с цироза и 3-8% от HCV инфектираните) [Ioannou G, 2007]. Белезите на тежест на чернодробното заболяване (нисък тромбоцитен брой под 100-103, наличие на езофагеални варици), в допълнение с по-голяма възраст и мъжки пол, корелират с развитието на ПЧР сред пациентите с цироза [Lok AS, 2009]. Последните проучвания показват, че появата на чернодробния рак се повишава паралелно със степента на порталната хипертония [Masuzaki R, 2009, Jung KS, 2011].

Проучвания намират връзка с генния полиморфизъм на епидермалния нарстващ фактор и SNPs в локуси на имунния отговор, което подсказва, че рискът зависи и от условия на средата, начина на живот и др. [Григоров, 2013].

Затлъстяване, диабет и наличната чернодробна стеатоза са рискови фактори за развитие на ПЧР [El-Serag HB, 2001, Marrero J, 2005], въпреки че механизмът, по който тези припокриващи се състояния допринасят за развитието на рак, остава неясен. Цироза, дължаща се на неалкохолен стеатохепатит, може да доведе до ПЧР, но изглежда че тези фактори също могат да се добавят към хроничен вирусен хепатит [Marrero J, 2005].

Епидемиологични доказателства за връзка между тютнопушене и поява на ПЧР са били традиционно противоречиви [El-Serag HB, 2001], но последни проучвания доказват, че пушенето е ясен ко-фактор [Trichopoulos D, 2011]. Тежките пушачи имат по-висок риск от непушачи.

В общата популация честотата на ПЧР е повишена сред пациенти с HIV, в сравнение с контроли, и HIV е допълнителен ко-фактор, увеличаващ риска от ПЧР при пациенти с хроничен вирусен хепатит [Marcellin P, 2008].

Първичната превенция на ПЧР може да се постигне чрез имунизация срещу HBV инфекция [Chang MH, 2009]. Ваксинацията срещу хепатит В се препоръчва на всички новородени и високо рискови групи според препоръките на СЗО [World Health Organization, 2009]. Тъй като перинаталната или ранната постанатална трансмисия е важна причина за развитието на хронична HBV инфекция по света, се препоръчва първата доза да се дава толкова скоро, колкото е възможно след раждането, дори в страни с ниска епидемиологична честота (под 2% носителство на HbsAg). Ваксината също се препоръчва за млади, подрастващи и хора в риск от фактори за придобиване на HBV инфекция (здравни работници, лица, пътуващи в области с висока епидемиологична честота на HBV, както и тези, които употребяват венозни медикаменти, и тези с множество сексуални партньори).

Антивирусното лечение за пациентите с хронична хепатит В и С инфекция трябва да следва съществуващите препоръки на EASL [EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection, 2012; EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, 2015].

Интерферон, ламивудин, адефовир, ентекавир, телбивудин и тенофовир са налични понастоящем за лечение на HBV, но данни за дългосрочно проследяване и оценка на техния ефект върху вторичната превенция са налични само за интерферон и ламивудин. Наблюдения, оценяващи ефекта от интерферон, показват потенциал за намаляване на честотата на ПЧР [Niederau C, 1996]. Също така, рандомизирани проучвания, изследващи ефекта от ламивудин, показват сигнификантно намаляване на честотата на ПЧР. Независимо от това има известни опасения относно резултатите от тези проучвания, тъй като превенцията на ПЧР не е тяхна първична цел и наблюдаваният ефект изчезва, когато се регулират ко-вариабилните [Liaw YF, 2004]. Като резултат може да се заключи, че скринингът за ПЧР трябва да продължава при тези пациенти.

При хепатит С вирусната инфекция резултатите от мета-анализ на ретроспективни проучвания предполагат, че рискът от ПЧР е намален при тези пациенти с HCV, които постигат траен вирусологичен отговор от антивирусна терапия с интерферон-рибавирин. Няма доказателства, че при налична цироза антивирусната терапия може да предотврати или забави появата на ПЧР [Nishiguchi S, 1995, Valla DC, 1999]. Поддържащата терапия с пегелиран интерферон при циротични пациенти не е намалила сигнификантно честотата на ПЧР [Lok AS, 2011, Di Bisceglie AM, 2011] според проучванията HALT-C и EPIC [Bruix J, 2011]. Необходими са допълнителни проучвания, за да се тества потенциалният превантивен ефект на комбинацията с нови протеазни инхибитори (bocoprevir, telaprevir) при циротични пациенти.

През последните години настъпи исторически поврат в лечението на хроничния хепатит С. Лечението с т.нар. директно действащи агенти (ДАА) осигурява излекуване на тези болни за 3-6 месеца без използване на интерферон. Необходими са наблюдения с години, за да се прецени дали намалява честотата на рака на черния дроб в тази кохорта, но този феномен трябва да се очаква. Открит е въпросът за лечението на вирусните инфекции при вече развит рак на черния дроб. Засега се препоръчва опитването на нуклеозидни аналози при хепатит В и няма наблюдения при ПЧР и хепатит С.

## **I. 2. Предсказване на риска от ПЧР**

Цирозата е добре известен рисков фактор за ПЧР, като над 90% от пациентите с ПЧР имат подлежаща цироза. Различните етиологични причинители на цироза обаче са асоциирани с различно докладван риск за ПЧР. Честотата на ПЧР е най-широко изследвана при пациенти с хепатит В и хепатит С вирус, като повечето автори установяват риск между 3 и 5% годишно[Fattovich G, 2004, El-Serag HB, 2012]. Установяването на риска за развитие на ПЧР при отделния би било удобно за клинициста при консултиране на пациентите по отношение както на прогнозата, така и на рисковите фактори, които биха могли да се изменят. Определянето на индивидуалния риск е важно не само за обучението и консултирането на самия пациент, но и за повишаване на осведомеността за рисковите групи за ПЧР и възможността за включване на пациентите с цироза в програми за скрининг.

ПЧР е подходящ за скрининг рак, който се наблюдава почти изключително при ясно определена популация (пациенти с чернодробна цироза), рано се забелязва посредством визуализиращите техники, и има

възможност за потенциално излекуване при пациенти в ранен стадий на болестта [Bruix J, 2011]. Скрининг на пациентите с чернодробна цироза се препоръчва от Американското [7], Европейското [EASLEORTC, 2012] и Азиатското [Omata M, 2010] дружество за чернодробни болести, Световната организация за Гастроентерология [World Gastroenterology Organisation, 2013].

В България също е приет консенсус за поведение при първичен чернодробен карцином, включващ скрининг за ПЧР:

При пациенти с много висок риск (вирусна чернодробна цироза и продължаваща активна алкохолна консумация) – абдоминална ехография и серумен алфа-фетопротеин през 3 месеца.

При пациенти с висок риск ( вирусна чернодробна цироза или хемокроматоза) – серумен алфа-фетопротеин през 3 месеца, абдоминална ехография през 3-6 месеца.

Пациенти с умерен риск (с алкохолна цироза или цироза при автоимунен хепатит) – абдоминална ехография през 6-12 месеца и серумен алфа-фетопротеин [Антонов К, 2002].

Предложен е и алгоритъм за скриниране от ОПЛ и алгоритъм за мултидисциплинарен подход при лечение на ПЧР от Ст. Ханджиев. Той включва идентифициране на рисковите пациенти от ОПЛ, насочване към гастроентеролог – хепатолог, провеждане на образно изследване и алфа-фетопротеин. При данни за ПЧР според стадия се предприема оперативно, локално аблативно или консервативно(палиативно) лечение [Ханджиев Ст, 2013г].

Независимо от това, в медицинските среди скринингът за ПЧР е слаб. Едно потенциално обяснение на този факт е липсата на конкретен индикатор за клинициста да окачестви риска от ПЧР. По-добрата оценка на индивидуалния риск за развитие на ПЧР може да подпомогне

мотивацията на клиницистите за по-добро спазване на скрининговите програми.

Разработени са няколко модела за предсказване на риска от ПЧР при пациенти с хронични чернодробни заболявания.

Последният публикуван модел – ADDRESS HCC Risk Model е разработен на базата на кохортно проучване сред пациенти с чернодробна цироза, включени в листата на чакащите чернодробна трансплантация в 127 трансплантационни центъра в САЩ. Проучването е проспективно и обхваща период от 1.3.2002 до 1.12.2011. Включени са всички пациенти над 18 години с диагноза чернодробна цироза. За първична причина за цироза е приетата диагнозата, с която пациентите са включени в листата на чакащите. При наличие на HCV и друга диагноза, пациентите са включени в група HCV. Изключени са пациенти, които нямат точна диагноза, които са били трансплантирани, които нямат период на проследяване от 180 дни. Изключени са и всички пациенти с диагноза ПЧР като основна или втора диагноза. Периодът за оценка за риска започва 180 дни от включването в листата и приключва при: 1. ПЧР; 2. Трансплантация; 3. Отказ, смърт; 4. Приключване на проучването на 1.12.2011. Демографските и клинични данни са събрани от информацията при включване на пациентите в листата на чакащите. Всеки пациент е класифициран по СТР(Child-Turcotte-Pugh).

5162 пациенти са изключени от изследването поради наличен ПЧР. В тази група са установени по-висока средна възраст на пациентите, по-често са мъже, по-често не са от бялата раса и СТР клас А болест в сравнение с тези от крайната кохорта.

Селектирани са 34932 пациента с цироза с риск за развитие на ПЧР, от които 17124 са в групата за изследване и 17808 група за валидация. Впоследствие моделът е валидиран и върху HALT-C кохорта.

Средният период на проследяване е 1,26 години за всички участници. Установени са 1960 нововъзникнали случая на ПЧР след средна продължителност на проследяване 1,71 години, което дава честота на ПЧР от 2,9 на 100 души годишно. Въпреки, че периодът на проследяване в изследваната кохорта е малко по-дълъг от валидиращата, честотата на ПЧР е сходна: 2,9 на 100 души годишно за изследваната и 2,7 на 100 души годишно за валидиращата кохорта.

Унивариантен анализ на изследваната кохорта установява, че статистически значима зависимост с риск за развитие на ПЧР имат: възраст, пол, раса, BMI, диабет, етиология на цирозата, CPT оценка и MELD оценка и нейните компоненти – билирубин, INR, креатинин. При последващия мултивариантен анализ сигнификантни от изброените са се оказали: възраст, диабет, раса (не-испански бели срещу останалите), етиология на цирозата (вирусна срещу метаболитна/алкохолна срещу автоимунна), пол и CPT скор 5-15. Базирано на крайния модел, който е наречен ADDRESS-HCC (на базата на основните предиктори - age, diabetes, race, etiology of cirrhosis, sex, severity of liver disease) е разработен риск-скор за изчисляване на едногодишния риск от възникване на ПЧР. ADDRESS-HCC скор  $\geq 4.67$  идентифицира тези пациенти, чийто риск от HCC е  $\geq 1.5\%$  годишно. Този рисков праг изглежда е материално изгоден за скрининг и 71% от пациентите в кохортата имат ADDRESS-HCC скор над този праг. Нито един от пациентите с ADDRESS-HCC скор  $\leq 2,15$  (80 пациента) не е развил ПЧР през проследявания период.

Във валидационната кохорта пациентите са разделени на пет групи според ADDRESS-HCC скор. С нарастване на скората нараства процентът на ПЧР годишно. По важно е, че наблюдаваната честота на ПЧР в групата е много близка до предвидената на базата на рисковия модел. Проведена е и

калибрация на модела за период до 8 години и предвидените и наблюдавани честоти запазват близка тенденция.

За пациентите в групите с наличен ПЧР, нововъзникнал ПЧР и без ПЧР е установен годишен риск от 1,6%, 1,5 % и 1,3% респективно.

Тъй като пациентите, използвани за изработване и валидиране на описания модел имат декомпенсирана чернодробна функция, ADDRESS-HCC е валидиран върху кохорта от пациенти с цироза в HALT-C кохорта (пациенти със запазена чернодробна функция). Включени са пациентите с СТР клас А и среден СТР 5,3. Средният ADDRESS-HCC скор е бил 4,96, което отговаря на едногодишен среден риск от 2%. Пациентите са разделени на три групи на базата на изчисления ADDRESS-HCC скор – нисък, среден и висок. Пациентите със среден и висок скор имат по-висок риск за развитие на ПЧР в сравнение с групата с нисък скор. При това сравнение са установени сензитивност от 93,1% и специфичност от 26,2% на ADDRESS-HCC скор.

ADDRESS-HCC модел на риска представлява индивидуален подход за обсъждане на риска от ПЧР на базата на индивидуални характеристики на пациента. Той потвърждава, че риска от ПЧР е повишен при пациенти с цироза от различни по произход, не само вирусни, хронични чернодробни заболявания и подкрепя включването на такива пациенти в програми за скрининг за ПЧР.

Разработени са и други модели за оценка на риска от ПЧР, но те са ограничени от умерения брой на включените пациенти, липсата на строго валидиране и включването главно на пациенти с вирусна етиология.

Изследователите в проучването HALT-C разработват скор за изчисляване риска от ПЧР при пациенти с напреднала фиброза, но с компенсирана болест (среден СТР скор 5), дължаща се на HCV. Включени са 1005 пациенти. Установени са сходни предиктори – по-голяма възраст,

небяла(черна) раса, портална хипертония, изследвана като наличие на езофагеални варици и ниски тромбоцити. Те намират и асоциация с повишена алкална фосфатаза и тютюнопушене, които данни не са налични в регистъра за чернодробна трансплантация и затова не са включени в изработването на ADDRESS-HCC. Моделът HALT-C при HCV не е валидиран и затова не са проведени калибриране и дискриминация, а приложението към общата популация е ограничено от изследването само на пациенти с добре компенсирана цироза на базата на HCV.

Японски изследователи са използвали данни от Японския център за обществено здраве и националния регистър на раковите заболявания в проспективно проучване, за да разработят модел на риска при ПЧР. Те установяват, че серопозитивност за HBV и HCV е силен предиктор за развитието на ПЧР, но не е уточнено наличието на цироза и моделът не се валидира.

REVEAL-HBV е проучване, проведено сред азиатски пациенти с HBV, които нямат цироза и е валидирано сред болнични пациенти. Моделът демонстрира добра дискриминация и калибрация, но е ограничен отново поради неясното приложение при пациенти с етиология на цироза, различна от HBV.

Накрая, GAG-HCC (Guide with Age, Gender, HBV DNA, Core promoter mutations and Cirrhosis) е едноцентрово проспективно проучване върху кохорта от пациенти с HBV в Китай, при които мъжкият пол, възрастта, нивото на HBV- ДНК, кор промоторна мутация и наличието на цироза са независимо асоциирани с ПЧР. Въпреки че е определена сензитивност от 88% и специфичност от 79%, няма външна валидация и кохортата се състои само от пациенти с чернодробна болест с етиология HBV.

Следователно ADDRESS-HCC скор предлага значителни предимства над тези предходни модели, включително приложимост за пациенти с цироза от различни етиологични агенти и различна тежест на чернодробната дисфункция, възможност да се изчисли годишната честота на ПЧР, голяма група изследвани пациенти и статистическа стойност, ясна характеристика във вътрешна и външна валидационна база данни.

Външното валидиране на ADDRESS-HCC, проведено върху данните от HALT-C, показва, че той е сензитивен при предсказване на риска от ПЧР при пациенти с добре компенсирана цироза, които обикновено са главната група пациенти, подлежащи на скрининг за ПЧР. Тъй като пациентите в HALT-C са с доказана HCV инфекция, е необходимо да се проследи поведението на модела при пациенти с различна етиология на чернодробната цироза. Това не е проведено от авторите на модела поради липса на подходяща кохорта за изследване към настоящия момент.

Въпреки че голяма част от проучените пациенти очакват чернодробна трансплантация и са субгрупа от пациенти с краен стадий чернодробна болест, около 4500 пациенти имат СТР 5 или 6, а и HALT-C кохортата се състои от пациенти с компенсирана болест. Това предполага, че ADDRESS-HCC е подходящ за приложение при всички пациенти с чернодробна цироза, които са потенциално приемливи за трансплантация, както и при пациенти от други популации със сходна на описаната етиология на чернодробната болест (напр. висока честота на вирусна, алкохолна и при NASH цироза).

Моделът предлага умерена способност за разделяне на пациентите, които ще развият цироза от тези, които няма да развият (C-indices in derivation and validation cohorts of approximately 0.7). Въпреки това той може да се използва при консултиране на пациентите с цироза относно годишния им риск за развитие на ПЧР[Flemming JA, 2014]. Добавянето на

биомаркери за ПЧР (напр. ALP-L3) би могло да повиши възможностите на модела.

### **I.3. Диагноза на ПЧР**

Понастоящем ранната диагноза на ПЧР е възможна в 30-60% от случаите в развитите страни и това позволява приложение на терапия, водеща до излекуване на пациентите. На практика, докато туморите, по-малки от 2см в диаметър, представляват <5% от случаите в ранните 90 години в Европа, понастоящем те са до 30% от случаите в Япония. Очаква се тази тенденция да продължи паралелно с приложението на политики за скрининг на ПЧР в развитите страни [Llovet JM, 2008].

Диагностицирането на тези съвсем малки нодули под 2см представлява предизвикателство, тъй като те са трудни за характеристика с радиологично и хистологично изследване. Правилната диагноза на нодулите като пре-неопластичен или ранен ПЧР има критично значение. Диспластичните лезии изискват проследяване чрез серийни образни изследвания, тъй като поне 1/3 от тях прерастват в ПЧР [Terasaki S, 1998, Borzio M, 2003]. От друга страна ранните тумори могат да се лекуват с потенциално лечебни, макар и скъпи, процедури като резекция, трансплантация и перкутанна аблация. Затова е необходимо по-добро средство за характеристика на тези лезии. В обратен случай материалната ефективност на програмите за скрининг ще бъде значително неопределима.

Точната диагноза на малките чернодробни лезии е от първостепенно значение. До 2000-та година диагнозата се базираше на биопсия. Този подход има някои ограничения, свързани с изпълнението, дължащи се на локализацията и риска от усложнения, като кървене и метастазиране [Stigliano R, 2007]. В допълнение, достигането на точност при

диференциране на високо степенни диспластични нодули и ранен ПЧР е сложно, тъй като стромалната инвазия, която е най-достоверният критерий, е трудно доказуема дори от опитен патолог [Roskams T, 2010].

През 2001 година група от експерти по ПЧР, свикана в Барселона от EASL, показва за пръв път неинвазивни критерии за диагноза на ПЧР, базирани на комбинация от образни и лабораторни находки [Bruix J, 2001]. По принцип, уникалното динамично радиологично поведение (поемане на контраста в артериалната фаза на КТ, МРТ, ангиография или ултразвук) представлява основата на радиологичната диагноза на ранния ПЧР. При пациенти с цироза с нодули над 2см за диагностична се счита съвпадащата находка на две образни изследвания или една образна техника заедно с повишени нива на АФП на 400 ng/ml. При всички други случаи е задължително провеждането на биопсия.

През 2005 година групата експерти на EASL и Американската асоциация за изследване на черния дроб приемат нов ПЧР радиологичен критерий – поемане на контраста в артериалната фаза и отмиване във венозната/късна фаза [Bruix J, 2005]. Неинвазивната диагноза се поставя с една образна техника при нодули над 2см, показващи радиологичния критерий, и две съвпадащи находки при различни техники за нодули от 1-2см в диаметър (КТ, МРТ, УЗ-контраст). Нивата на АФП отпадат от диагностичната схема.

Последните актуализации на AASLD предлагат използването на една образна техника (КТ или МРТ), показваща характерния за ПЧР радиологичен критерий, като достатъчна за диагноза на тумори от 1-2см в диаметър [Bruix J, 2005].

В съобщение на Клиниката по гастроентерология – ИСУЛ за период от 9 години няма наблюдавана нито една туморна дисеминация след извършена перкутанна чернодробна биопсия. Обаче, в 93,8% от

пациентите с ПЧР, лекувани с перкутанна туморна аблация, е установена хронична HBV или HCV вирусна инфекция. При всички пациенти с доказана вирусна инфекция биопсичното изследване преди лечение доказва хепатоцелуларен карцином. Това потвърждава становището, че при наличие на хронична вирусна инфекция и характерна за ПЧР находка от образните изследвания, може да се избегне едно инвазивно изследване. Авторите заключват, че е уместно изработването на протокол от всеки център и екип, съчетаващ образни изследвания и биопсия.[Генов Й, 2008г]

Опитът за осъвременяване на препоръките за неинвазивна диагноза на ПЧР поставя два въпроса. Първо – какви данни осигуряват достоверна неинвазивна диагностична точност за нодули от 1-2см в диаметър, като се вземе предвид, че препоръките се прилагат от широк кръг експерти - терапевти и радиолози. Второ - какви образни техники могат да бъдат използвани.

Относно първия въпрос, две проспективни проучвания са показали, че използването на две образни техники е подход с висока положителна прогностична стойност и специфичност[Fornet A, 2008, Bruix J, 2005]. Едно проучване, включващо 89 последователни случая на нодули с размер между 0,5 и 2см, забелязани в програма за надзор при циротични пациенти, показва, че неинвазивните критерии са достоверни за диагнозата ПЧР със специфичност 100% [ Fornet A, 2008]. За съжаление, такава висока специфичност има ниска чувствителност от 30%, което означава, че 2/3 от нодулите изискват патологично потвърждение. Друго изследване предполага, че използването на последователен алгоритъм ще запази абсолютната специфичност, но ще повиши сензитивността и ще осигури сигнификантни спестявания по отношение на процедурите за чернодробна биопсия при нодули от 1-2см [Sangiovanni A, 2010]. Ретроспективно проучване показва диагностичната точност на МРТ при голяма серия от

трансплантирани пациенти, като честотата на фалшиво положителните резултати надвишава 10%, когато се използва една образна техника[Yu NC, 2011]. Скорошно проспективно проучване, изследващо точността на образните техники при нодули между 1 и 2 см, забелязани с ултразвук, показва фалшиво позитивна диагноза – главно дължаща се на висока степен диспластични нодули – над 10% с 1 или 2 образни техники, със специфичност 81 и 85% респективно[Serstij T, 2011]. Следователно, неинвазивната диагноза на 1-2см лезии остава предизвикателство без недвусмислени доказателства в проспективни валидационни проучвания. Докато експертната група преценява включването на правилото за 1 техника като средство за единен подход в областта, при субоптимални условия, където технологията на разположение или локалните умения не са на най-високо ниво, е уместно по-внимателно приложение на това правило. При тези условия се препоръчва използването на две съответстващи техники, тъй като негативните последствия от фалшиво положителна диагноза изместват ползите. Необходими са допълнителни проспективни проучвания, които да потвърдят точността на този подход.

Относно това кои образни техники трябва да бъдат използвани, е необходимо да се отбележи фактът, че при ПЧР радиологичният критерий се базира на проявата на туморната съдова динамика. Стандартните контрастни агенти – напр. йодният контраст, използван при КТ, или на базираният на гадолиний контраст за МРТ, се изчистват бързо от кръвния басейн в екстрацелуларното пространство. Проучвания показват, че лезии, различни от ПЧР, напр. холангиокарцином, демонстрират хомогенно поемане на контраста при УЗ-с контраст, последвано от отмиване, т.е. наблюдава се съдовият признак, който е критерий за ПЧР[Rimola J, 2009]. Следователно за неинвазивна диагноза на ПЧР се препоръчва използването на последна генерация КТ и/или МРТ и приложение на докладваните

протоколи [Lencioni R, 2005]. От друга страна, напредъкът в използването на перфузионен КТ или МРТ с чернодробно специфични контрастни агенти далеч не показва солидни данни в подкрепа на тяхното използване като заместителен критерий. Важно е да се отбележи, че при ПЧР радиологичният критерий се появява само в малка част от пациентите с малки тумори [Bolondi L, 2005], и затова биопсията или тъканните биомаркери ще са необходими в повечето случаи. Забавянето на диагнозата над 2см води до влошаване резултатите от лечението или рецидив на болестта, тъй като е известно, че развитието на сателити и микроскопичната съдова инвазия се повишават експоненциално след тази гранична големина[Roskams T, 2011]. Затова е критично да се осигури достоверно средство за крайна диагноза преди достигане на размер от 2см.

#### **I.4. Прогноза и поведение при пациенти с ПЧР**

За прогнозиране на изхода и преценка на лечението се използва BCLC класификация. Тази класификация разделя пациентите на 5 стадия (0, A, B, C и D) според предварително определени прогностични показатели и определя терапията според състоянието, свързано с лечението. Така тя осигурява информация както за прогнозата, така и за преценка на вида на лечението. Прогнозата се определя от различни показатели, свързани с туморния статус (големина, брой, съдова инвазия, N1, M1), чернодробна функция(според Child–Pugh’s) и здравен статус на пациентът. Преценката на вида на лечение включва показатели, които зависят от него, и които са показали, че променят терапевтичния изход, като билирубин, портална хипертония или наличие на симптоми свързани с рака.

Класификацията стадира пациентите в една от четрите стадия на болестта:

#### **I.4.1 Много ранен стадий на ПЧР (BCLC стадий 0)**

Дефинира се като наличие на единичен тумор <2 в диаметър, без съдова инвазия при пациент в добър здравен статус и запазена чернодробна функция (Child–Pugh А клас). Понастоящем 5-10% от пациентите се диагностицират в този стадий, докато в Япония те са почти 30%, дължащо се на широкото използване на скринингови програми [Kudo M, 2007]. При патологично изследване се дефинират два субкласа тумори: неясен нодуларен тип – големина около 12мм, без локална инвазивност и ясен нодуларен тип – средна големина 16мм, който може да показва локална инвазивност. [Roskams T, 2011, Roskams T, 2010]. Затова някои тумори, по-малки от 2см, са склонни да се дисеминират локално, докато други се държат като карцинома ин ситу и се дефинират като Стадий 0. Последни данни сочат 5-годишна преживяемост в 80-90% от случаите при пациенти с резекция и чернодробна трансплантация и 70% при локална аблация [Roayaie S, 2009, Roayaie S, 2005, Livraghi T, 2008].

#### **I.4.2 Ранен стадий на ПЧР (BCLC стадий А)**

Това са пациенти с единичен тумор над 3см или 3 нодула, по-малки от 3см в диаметър, липса на симптоми свързани с рака и Child–Pugh клас А или В. Средната преживяемост на пациенти с ранен ПЧР достига 50-70% на 5-тата година след резекция, чернодробна трансплантация или локална аблация [Llovet JM, 2008]. Естественият изход в тези случаи е лошо дефиниран, но е установена средна преживяемост от около 36 месеца. Туморният статус се дефинира според големината на главния нодул и мултицентричността, като всяка от тези категории показва различен изход. Показателите за чернодробната функция са приложими при кандидатите за резекция. Липсата на достоверна портална хипертония и нормален билирубин са ключови предиктори за преживяемостта при пациенти с единичен тумор, лекувани с резекция [Llovet JM, 1999]. Също така, Child–

Rugh клас А е най-добрият прогностичен критерий при пациенти, лекувани с локална аблация, заедно с туморната големина и отговора на лечение[Sala M, 2004]. Понеже чернодробната трансплантация може потенциално да излекува и тумора, и подлежащата чернодробна болест, показателите, свързани главно с ПЧР, са определящите прогностични фактори (единичен тумор  $\leq 5$ см или 3 нодула  $\leq 3$ см), дефиниращи т.н. Милански критерии.

#### **I.4.3 Междинен стадий на ПЧР (BCLC стадий В)**

Дефинира се като мултинодуларни асимптоматични тумори без инвазивни белези. При нелекувани пациенти в междинен стадий се наблюдава средна преживяемост от 16 месеца [Llovet JM, 2003, Llovet JM, 2008] или 49% на 2-та година [Cabibbo G, 2010]. Хемоемболизацията разширява преживяемостта на тези пациенти средно до 19-20месеца според мета анализ на събраните данни от рандомизирани контролирани проучвания [Llovet JM, 2003]. Независимо от това, прогнозата на изхода е различна за пациентите със субклас В и варира според докладите от около 36-45 месеца за най-добре отговорилите на хемоемболизация пациенти и до 11 месеца при нелекувани пациенти (плацебо рамото в проучването SHARP [Llovet JM, 2008]. Мета-анализ на рандомизирани контролирани проучвания, изследващ изхода при пациенти в контролното рамо предполага, че асцитът – който е контраиндикация за TACE – е най-лошият прогностичен критерий за този субклас[Cabibbo G, 2010].

#### **I.4.4 Напреднал стадии на ПЧР (BCLC стадий С)**

Пациентите с рак-зависими симптоми, макроваскуларна инвазия (сегментна или портална ивназия) или екстрахепатално разпространение (засягане на лимфни възли или метастази) имат лоша прогноза с очаквана средна преживяемост от 6 месеца[Llovet JM, 1999, Llovet JM, 2008] или 25% на 1 година[Cabibbo G, 2010]. Независимо от това е ясно, че този

изход варира според чернодробния функционален статус и други показатели. Например пациенти със запазена чернодробна функция (Child–Pugh’s A class) имат средна преживяемост от 7 месеца [Llovet JM, 2008], докато при тези с тежко чернодробно увреждане (Child–Pugh’s B class) се наблюдава средна продължителност от 5 месеца. През 2006 нямаше одобрено от FDA лечение от първа линия за пациенти с напреднал ПЧР. В резултат на съобщени данни, показващи подобрене при пациенти, получаващи сорафениб – мултитирозинкиназен инхибитор при напредналите случаи, това бе променено [Llovet JM, 2008]. Резултатите от това рандомизирано клинично проучване представляват пробив в лечението на ПЧР. Средната продължителност на живота на пациентите в рамките, лекувани със сорафениб, е 10,7 месеца, варираща между 14,7 при BCLC B до 9,5 месеца при BCLC C.

#### **I.4.5 Краен стадий на ПЧР (BCLC стадий D)**

Пациентите с краен стадий на болестта се характеризират с тумор, водеща до много лошо общо състояние, което отразява тежката тумор-зависима инвалидност. Тяхната средна продължителност на живот е 3-4 месеца [Llovet JM, 1999] или 11% 1 година [Cabibbo G, 2010]. Също така, пациентите с Child–Pugh C и голям тумор над 5 см имат много лоша прогноза.

Проучване на Клиника по гастроентерология – ИСУЛ прави балова оценка на прогнозата на ПЧР при цироза, съпоставена с класификацията по Child-Pugh съобразно критериите, препоръчани и използвани от S. Chevret и сътрудници за прогноза на ПЧР в Западна Европа. Установява се, че при съчетание на ПЧР с цироза прогнозата зависи не толкова от етиологията, колкото от характеристиката на самия тумор и стадия на цирозата. Използването на класификации, които не отразяват както чернодробната функция, така и цялостната характеристика на тумора, са непълноценни.

При съчетание на ПЧР с цирроза удачни са класификациите на K. Okuda, S. Chevret, както и BCLC класификацията, но при наличие на ПЧР без цирроза по-добра е BCLC класификацията. Абсолютизирането на стадия като метод за избор на лечение не е достатъчно аргументирано, тъй като всички използвани класификации определят стадия като по-ранен от действителния [Кръстев Н. 2002].

## **I.5. Лечение на пациенти с ПЧР**

### **I.5.1. Чернодробна резекция при пациенти с ПЧР**

Чернодробната резекция е първи метод на избор при пациенти със солитарни тумори при липса на чернодробна цирроза и съхранена чернодробна функция при наличие на такава. Най-добрите резултати се постигат при пациенти с нормален серумен билирубин, липса на портална хипертония и тромбоцитен брой над  $100\,000 \times 10^9/L$  [EASL EORTC clinical practice guidelines, 2012].

Успешна куративна техника с под 5% смъртност, а в някои серии – 0% при пациенти без налична чернодробна цирроза. Усложнения след резекция достигат 15-30%.

Проф. Гайдарски и Франгов съобщават резултати от лечението на ПЧР за 10-годишен период. Резекцията при пациенти без цирроза е с леталитет 8%. При пациенти с чернодробна цирроза обаче резекцията е свързана с леталитет 25%, като при Child-Pugh клас B 60%, а при Child-Pugh клас A – 9%. 97% от пациентите са в стадий III и IV, в 64% от случаите размерите на туморите са между 10 и 30см. Съобщава се за резектабилност от 72%, като преобладават големите резекции, които са свързани с по-висок леталитет. Ранни рецидиви се наблюдават при пациентите в IV стадий. Големината на тумора не влияе на

следоперативните усложнения. Сигнификантно свързани със следоперативни усложнения и смъртност са: наличието на цироза Chilg-Pugh клас В и общ билирубин над 20мкмол/л [Гайдарски, 2002]

В друго съобщение Франгов и др. заключават, че селекцията на болните според Chilg-Pugh е определяща по отношение на следоперативната прогноза, като болните с ХЦК и цироза Chilg-Pugh клас А понасят добре чернодробната резекция, а тези с ХЦК и цироза в клас В показват високи честота на следоперативни усложнения и смъртност( 45,45% и 9,09% за болните с Chilg-Pugh клас А и 100% и 60% респективно за болните с Chilg-Pugh клас В). Големината на резекцията е основен прогностичен белег – големите резекции дават 42,86% смъртност, а малките 11,11% [Франгов, 2002]

Същият екип съобщава и резултати при оперативно лечение на мултиплен ХЦК, като тук се включват както болни с уницентрична генеза и метастази, така и болни с мултицентричен произход. Установява се, чрезектабилността при пациентите с мултицентричен произходна ХЦК е значително по-ниска от тази при ХЦК с интрахепатални метастази(25% и 48%респективно). Честотата на чернодробна цироза в двете групи е сходна и наличието на цироза се явява контраиндикация за провеждане на оперативно лечение. Билобарното разпространение на тумора ограничава възможностите за резекция и е свързано с ранни постоперативни усложнения. Големите чернодробни резекции( включващи повече от три сегмента) преобладават при тези болни и увеличават честотата на следоперативните усложнения, а смъртността е свързана основно с развитието на чернодробна недостатъчност. Наблюдаваните смъртност и следоперативни усложнения не показват по-висока честота от тази при оперативно лечение на първичен чернодробен рак. В заключение авторите посочват, че резекцията е възможен метод на лечение при селектирани

пациенти смултиплен хепатоцелуларен карцином и добра чернодробна функция [Франгов, 2002].

### **I.5.2. Локални аблативни техники**

Локалната аблация на ПЧР с етанолова апликация и радиофреквентна аблация се считат за стандартна терапия при пациенти в ранните стадии на болестта (BCLC 0-A), когато тези пациенти не са показани за резекция[EASL EORTC clinical practice guidelines, 2012]

#### **I.5.2.1. Перкутанна етанолова апликация**

Перкутанната етанолова апликация е метод за лечение на пациенти с ПЧР е с над 20 годишна история. Поради ниската му цена и добрата ефективност при единични тумори с размер под 3 см методът все още се използва и днес. Има много проучвания сравняващи ефекта на ПЕА с резекция, с радиофреквентна аблация, както и комбинацията от тези методи за лечение и комбинация с TACE. Апликацията на етанол се извършва под ехографски контрол, като дозата на му се определя по формула. Цялото количество алкохол може да бъде аплицирано в няколко последователни сеанса или в една апликация[Genov I, 2005].

#### **I.5.2.2. Радиофреквентна аблация**

Радиофреквентна аблация е метод на първи избор според публикуван мета-анализ от Salhab M, при пациенти с единични ПЧР с размер на тумора  $\leq 3$  cm [Salhab M, 2011].

Приложението на РФА нараства при нерезектабилни случаи поради натрупване на данни за ефективността ѝ. Като всеки интервенционален метод има усложнения, които трябва да се имат предвид при подбора на пациентите. Сериозни усложнения се наблюдават при 0-9,6% от лекуваните с РФА. Усложненията се определят като свързани с термичното увреждане, механични, септични и далечни. Някои от тях биха

могли да бъдат профилаксирани чрез създаване на изкуствен асцит с 5% глюкоза или 0,9% Na хлорид. Профилактичното приложение на антибиотик се използва за предотвратяване на септичните усложнения. Хеморагичните усложнения зависят от опита на екипа и точното позициониране на електродите и налагат заместително лечение. Наблюдаваната лека дилатация на жлъчните пътища периферно от зоната на аблацията при някои пациенти. Не се потвърждава считаният за висок риск от дисеминация след РФА. Наблюдаваният леталитет е 0-1,4(2%). В Клиниката по гастроентерология на ИСУЛ честота на усложненията при монополярна РФА 7,1%, а при мултиполарна и РФА с разгъващи се електроди – 4,5%. [Генов Й, 2008]

### **I.5.3. Чернодробна трансплантация при пациенти с ПЧР**

Чернодробната трансплантация е метод на първи избор при пациенти с единичен тумор под 5 см или три тумора с размер под 3 см и декомпенсирана чернодробна цироза [EASL EORTC clinical practice guidelines, 2012]. Подборът на подходящите за чернодробна трансплантация пациенти се извършва според т.нар. Милански критерии [Mazzaferro V, 1996].

### **I.5.4. Трансартериална хемоемболизация**

Трансартериалната хемоемболизация е палиативен метод за лечение на ПЧР в междинния стадий на болестта. Тя се извършва след катетеризиране на артериалните съдове, хранещи тумора. Терминът "транскартетърна" означава, че манипулацията се извършва през лумена на катетър, който обикновено се използва в интервенционалната радиология след катетеризация по метода на Селдингер [Seldinger S, 1953]. Това е метод за получаване на безопасен достъп до кухи органи, особено

кръвоносни съдове. Тя е разработена от шведския рентгенолог д-р Селдингер през 1953 г.

През 1930 г Brooks докладва емболизация на каротидно-кавернозна фистула, която може да се приеме като най-ранната идея за терапевтична емболизация [Brooks B, 1930]. След като Seldinger описва своята техника през 1953 г, са описани голям брой интраваскуларни процедури. До началото на 70-те години много перспективни идеи, разработени върху техниката на Seldinger, са използвани в опит да се контролира гастроинтестинално кървене, като перкутанна селективна ангиография и артериална инфузия на вазопресин чрез катетеризация [Nusbaum M, 1965, Nusbaum M, 1969, Baum S, 1971]. По това време терапевтичната емболизация е използвана перкутанно за лечение на артериовенозни малформации.

През 1972 Rösch прилага селективна артериална емболизация на гастроинтестиналния тракт като интервенция за остро кървене [Dorpmann J, 1971, Rösch J, 1972]. През същата година е докладвано и лигирането на хепаталната артерия като лечение на вторични чернодробни тумори, последвано от инфузия в порталната вена на 5-флуороурацил [Murray-Lyon I, 1972]. Целта е да се прекъсне кръвотока към черния дроб. Това е доказано безопасен метод, тъй като чернодробната функция е била доста нарушена при всички пациенти, но никой не е имал чернодробна недостатъчност. Ефектът също е обнадеждаващ: добро повлияване на коремната болка, намаляване на тегло, намаляване на туморната големина и некроза на тумора, обективизирана с чернодробна биопсия.

По рано, в публикувано проучване през 1971 са преценени последиците от запушване на чернодробната артерия след чернодробна артериална катетеризация при 119 успешни катетеризации, проведени в периода от януари 1963 до февруари 1969, при които пациентите с

първични или вторични чернодробни тумори са лекувани с инфузионна химиотерапия [Lucas R, 1971]. Катетърът е оставал на място за седмици, дори повече от 10 месеца, което е довело до пълна или частична блокада на хепаталната артерия при 18 пациенти. Независимо от това, оклузията на чернодробната артерия е добре толерирана, което поставило под съмнение установеното през 1933 година и често цитирано мнение, че прекъсването на чернодробната артерия е летално и трябва да се избягва [Cleveland J, 1966]. Лекарите осъзнават, че черният дроб има толкова обилно кръвоснабдяване, което идва от чернодробната артерия, вена порте и съседните колатерали, че възникването на чернодробни инфаркти е много рядко [Carroll R, 1976].

Туморната емболизация, една от процедурите на терапевтична емболизация, се дефинира като блокада на съдовото кръвоснабдяване на тумора. Обикновено блокадата се осъществява през ендоваскуларен достъп, но може да се осъществи и чрез директна перкутанна инжекция на емболизиращият агент в тумора. За преоперативно изследване на пациента, ангиографията остава най-точният метод за диагноза на чернодробни тумори. В ранните 70 години на миналия век, ангиографистите се насочват все повече терапевтично и започват да използват емболизиращи агенти при някои ангиографски процедури, за да лекуват чернодробни тумори с палиативен ефект [Reuter S, 1976]. През 1974 година Doyon et al съобщават на френски за емболизация на чернодробната артерия като метод за лечение на малигнени чернодробни тумори [Doyon D, 1974]. След това, някои автори съобщават на японски трансхепатална катетеризация и последваща емболизация или чернодробна артериална емболизация за лечение на нерезектабилни ПЧР [Yamada R, 1980].

В късните 70 години на миналия век интрахепаталната артериална инжекция на адриамицин, 5-флуороурацил, митомицин-С поотделно или в

комбинация между тях, се използва за лечение на ПЧР [Friedman M, 1979, Misra N, 1977]. Изглежда, че дори една апликация на някои от тези медикаменти чрез интраартериална инфузия е с по-голям ефект от повторни високодозови системни апликации [Hirose H, 1982]. Скоро те са приложени при щадяща емболизация на чернодробната артерия за лечение на ПЧР [Wheeler P, 1979]. През ранните 80 години на миналия век това лечение придобива името транскатетърна артериална хемоемболизация (ТАСЕ) и е приложена клинично при различни стадии на ПЧР [Roche A, 1979].

Емболизацията е минимално инвазивна нехирургична процедура, посредством която се предизвиква атифициална емболия на кръвоносните съдове хранещи туморите с цел намаляване на храненето им и на размера им. [Kato T, 1981, Chuang V, 1981]. Транскатетърната артериална хемоемболизация (ТАСЕ) в частност се използва за лечение на хепатоцелуларен карцином (ПЧР), най-честия злокачествен тумор на черния дроб [Kudo M, 2010]. ТАСЕ също има роля в забавяне прогресията на ПЧР до изчакване на подходящ донор за провеждане на трансплантация [Eguchi S, 2009]. До днес ТАСЕ има история от над 30 години и през последната декада се отбелязва значителен прогрес. От началото на новия век, ТАСЕ се използва широко като палиативно лечение на нерезектабилен ПЧР. В последните години е индицирана и при избрани пациенти с ранен стадий на ПЧР.

#### **I.5.4.1. Трансартериална емболизация**

Трансартериална емболизация, известна още като обикновена емболизация, представлява метод за лечение на ПЧР чрез емболизация на чернодробната артерия без използване на химиотерапевтични агенти [Ando K, 1984]. Когато ТАЕ се комбинира с инжекция на химиотерапевтичен медикамент в чернодробната артерия, а именно предишната артериална

химиотерапия се интегрира в ТАЕ, процедурата е известна като ТАСЕ [Tam K, 2011, Liari E, 2010]. Емболизацията като терапевтична процедура изисква точно поставяне на изкуствени емболи и първо е използвана за лечение на големи церебрални ангиоматозни малформации, при които нито лигиране на големите съдове на шията, нито радиотерапия са помогнали [Brooks B, 1930]. Интраартериална апликация на емболизиращ агент е задължителна и при ТАЕ, и при ТАСЕ, за да блокира хранещите съдове на тумора и да лиши от нутриенти и кислород туморните клетки. Емболизацията предизвиква също смърт на туморните клетки и подтиска туморния растеж [Gadaleta C, 2010].

Разликата между ТАЕ и ТАСЕ е в прилагането или неприлагането на регионална инжекция на химиотерапевтични лекарства в кръвоносните съдове, които доставят нутриенти на тумора [Marelli L, 2007, Pleguezuelo M, 2008, Miraglia R, 2007]. Повече от десетилетие аргументите, обосноваващи ползата от химиотерапевтичните лекарства нарастват. Тези, които подкрепят ТАСЕ се умножават и ТАСЕ изглежда превъзхожда ТАЕ [Artinyan A, 2008]. От друга страна голям брой изследователи предполагат, че само емболизацията дава същата преживяемост и ТАСЕ може да не е по-добра от ТАЕ [Marelli L, 2007, Pleguezuelo M, 2008, Miraglia R, 2007, Bruix J, 1998]. Факт е, че и ТАЕ, и ТАСЕ създават значим обективен отговор на лечението оценен според Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (RESIST критерии). Още през 1998 рандомизирано, контролирано проучване заключава, че ТАЕ има значителен антитуморен ефект, асоциран с по-бавен растеж на тумора, но не подобрява преживяемостта при пациенти с нерезектабилен ПЧР [Bruix J, 1998]. Артериалният кръвоток в чернодробния тумор е силно свързан с обективния отговор на лечението [Kim J, 2010]. Голям брой проучвания показват, че ТАСЕ е добър избор за лечение на ранен, междинен и

напреднал стадий на ПЧР с добър чернодробен резерв за резултат от удължена преживяемост [Kang K, 2002, Huang Y, 1999, Eltawil K, 2012, Hsu K, 2011].

Поддръжниците на ТАСЕ твърдят, че емболотерапията и регионалната химиотерапия са синергични, тъй като туморната исхемия причинена от емболизацията повишава лекарствената концентрация, в сравнение с единична инфузия, и удължава времето на задържане на химиотерапевтичните медикаменти. Повторни ТАСЕ могат да удължат продължителността на живота на пациенти с нерезектабилен ПЧР с 1-2 години и дори повече, въпреки че точните ползи зависят в най-голяма степен от заболяването на пациента [Biolato M, 2010]. В проучвания на ТАСЕ за лечение на спонтанно руптурирал ПЧР се съобщава, че тя повишава 30-дневната преживяемост при пациенти с руптурирал ПЧР [Kim J, 2012]. Обаче, това не е контролирано проучване и теоретично ТАЕ трябва да има същата предимства по отношение на преживяемостта спрямо ефекта върху хемостазата. От друга страна тези, които приемат че използването на химиотерапевтици е ненужно, приемат че ТАЕ може да е еднакво ефективна като ТАСЕ за лечение на ПЧР. Повечето от тях са базирани на доказателства. Те считат, че няма клинични доказателства до днес, които да демонстрират, че ТАЕ е по-малко ефективна от ТАСЕ, въпреки че има тенденция за повишаване на преживяемостта след ТАСЕ[31]. Системен обзор с мета-анализ на ТАСЕ срещу само ТАЕ ( три проучвания, n=412) демонстрира липса на разлика в преживяемостта (P=0,052) между двете техники. Авторите също сравняват няколко анти туморни лекарства, често използвани при ТАСЕ и заключват, че няма химиотерапевтичен агент с предимства пред останалите [Marelli L, 2007]. Независимо от това, през последните години ТАСЕ замества ТАЕ като най-широко използваната и проучвана палиативна възможност за лечение

на нерезектабилен ПЧР[Lau W, 2008]. Голяма част от изследователите считат, че ТАСЕ превъзхожда ТАЕ. Още повече, невроендокринните тумори и карциноидите в частност имат значимо по-висока честота на отговор на ТАСЕ, въпреки че ПЧР е много химиорезистентен и емболизацията е по-важна от химиотерапията[Artinyan A, 2008].

#### **I.5.4.2. Трансартериална хемоемболизация**

Благоприятният ефект на ТАСЕ се постига чрез два метода. Тъй като повечето тумори се хранят от чернодробната артерия, артериалната емболизация прекъсва техният кръвоток и забавя растежа, докато не настъпи неоваскуларизация. Вторично, фокусираното приложение на химиотерапия позволява по-висока доза в тъканите, докато едновременно намалява системната експозиция, която обикновено е дозо-лимитиращият фактор. При висока концентрация на лекарството в туморната област, цитотоксичният ефект върху туморните клетки се повишава и страничните ефекти на химиотерапевтичните лекарства се намалява. Този ефект се потенцира от факта, че химиотерапевтичните лекарства не се измиват от туморното русло след емболизацията[Miraglia R, 2007].

До сега ТАСЕ се използва като главен метод за лечение на чернодробни тумори и се обсъжда като златен стандарт за лечение на междинен стадий на ПЧР [Raoul J, 2011]. Понастоящем, само приложението на ТАСЕ като локорегионална терапия постига пълен локален туморен контрол в 25-35% и позволява повишаване на преживяемостта при пациенти с междинен ПЧР според BCLR класификацията [Biolato M, 2010]. ТАСЕ е най-често предприеманото регионално лечение при неоперабилен ПЧР, но все повече проучвания заключват, че това е алтернатива за лечение на резектабилен ПЧР в ранен стадий [Huang Y, 1999, Eltawil K, 2012, Hsu K, 2011]. Тя е индицирана още

при пациенти с регионален рецидив в черния дроб след предишна резекция на ПЧР [Salhab M, 2011]. Друга важно приложение на TACE е за намаляване стадия на ПЧР при пациенти, които надвишават Миланските критерии за чернодробна трансплантация. TACE осигурява достатъчно свиване на тумора, за да намали стадия на рака. Подбрани пациенти със стадий III/IV ПЧР могат да намалят стадия по Миланските критерии с приложение на TACE. При пациенти с пълен отговор на TACE се очаква отличен посттрансплантационен отговор с отлична преживяемост. Още през 2002 година две големи, независимо проведени, рандомизирани и контролирани проучвания демонстрират статистически значима подобрена преживяемост при конвенционална липиодол- базирана TACE срещу най-добрите палиативни грижи [Paul S, 2011, Nakamada K, 2008]. Днес TACE спада в категорията минимално инвазивна терапия, провеждани под образен контрол, за лечение на ПЧР [Goldberg S, 2002].

#### **I.5.4.3. DEB TACE**

Независимо от широкото използване на TACE, остава значителна вариабилност в избора на материали и техниките на процедурата, като липсва ясен консенсус или стандартизация [Brown DB, 2009, Liapi E, 2011, . Maluccio MA, 2008, Nakamura H, 1989, Sasaki Y, 1987]. Например има вариабилност в: 1) вида и големината на емболизиращия агент, 2) вида и количеството на химиотерапевтичния медикамент(и), 3) степента на катетърна селективност (например измерване колко дистално се поставя катетърният връх в артериалната мрежа) и 4) оптималният краен момент за емболизация (напр. редуцията на антеградния кръвоток, когато процедурата приключи) [Brown DB, 2006, Geschwind JFH, 2003, Brown DB, 2005, Lewandowski RJ, 2007]. Напоследък в клиниката се използват все по-често лекарство-освобождаващи перли (drug-eluting beads или DEBs), при които един и същ емболизиращ материал се натоварва с лекарство.

Този метод се различава от „конвенционалната“ липиодол-базирана TACE, където химиотерапевтичният и емболизиращият агент се освобождават последователно. DEBs имат потенциал да опростят и стандартизират процедурата TACE първо чрез предварително натоварване на емболите с лекарство, последвано от контролирано отделяне на лекарството след локализиране в таргетните тъкани [Biondi M, 2011, Gonzalez MV, 2007, Lewis AL, 2009, Lewis AL, 2007, Lewis AL, 2006, Taylor RR, 2007]. По този начин методът DEB-TACE осигурява едновременно освобождаване на ембола и лекарството в таргетните тъкани.

DEB не е нова концепция. Още през 1983 година в преглед, публикуван от Tomlinson, се очертават някои важни съображения за доставянето на медикаменти с микросфери, включително натоварване, отделяне, физико-химични свойства и доставяне [Tomlinson E, 1983]. По нататък това е допълнено с преглед от Kerr през 1987 върху емболизация чрез системи с микрочастици, доставящи лекарството [Kerr DJ, 1987]. За почти 20 години след публикуването на тези прегледи, в литературата са налични голям брой съобщения, предлагащи ин витро, преклинични и дори клинични проучвания с използване на натоварени с лекарство микросфери за хемоемболизация, някои от които са описани в отделна глава от книгата на Lewis [Lewis, 2010]. Тези проучвания използват микросфери, съставени или от неразградими или от разградими системи, базирани на синтетични полимери като поли(млечна/гликолова киселина), поли(хидроксибутират), етилен винил ацетат или естествени материали като албумин, желатин, хитозан или алгинат. Големината на микросферите варира грубо от 15-60  $\mu\text{m}$  и 100-250  $\mu\text{m}$  до 300-500  $\mu\text{m}$ , 500-700  $\mu\text{m}$ . Лекарствата на избор включват доксорубицин, митомицин С, цисплатина, метотрексат и паклитаксел, както и много други [Lewis, 2010].

Налични са малко доказателства, които да показват по-добра ефикасност на една система над друга, поради приложението в отделните проучванията на различни емболизационни техники, материал на микросферите и лекарства. Напоследък някои автори съобщават средна преживяемост от повече от 4 години след DEB-TACE при добре подбрани групи пациенти.

Използването на DEB при TACE е възобновено през 2007 година след два клинични доклада, показващи безопасност и ефективност [Poop RTP, 2007, Varela M, 2007 ]. Едни от най-често използваните в клиничната практика DEB понастоящем са DC Bead® (DC Bead, Biocompatibles UK Ltd, познат като LC Bead® в USA) [Lewis, 2006, Lewis AL, 2011]

От 2005 година са проведени над 70 000 лечения по света с DC Bead. DEB-TACE, използваща DC Bead, най-често се провежда с доскорубицин (DEBDOX™) или иринотекан(DEBIRI™). HepaSphere® (Merit Medical, познати като QuadraSphere® в USA) са друг вид DEB, налични в клиничната практика [Jordan O, 2010, Gupta S, 2011, van Malenstein H, 2011, Grosso M, 2008, Seki A, 2011]. Необходими са допълнителни проучвания, за да се изследва разликата между тези две технологии.

#### **1.5.4.4. Клинични доказателства за TACE и DEB-TACE**

TACE се прилага от много години по света, главно водена от опита на всеки лекар, с използване на техники, които варират значително между отделните болници. По-късно, с въвеждането на DEB в практиката, са проведени две проучвания фази I/II за определяне на безопасността и фармакокинетичния профил на DEB-TACE [Varela M, 2007, Lewis AL, 2011]. Важно е, че DEB-TACE сигнификантно намалява върховата плазмена концентрация на лекарството и областта под кривата спрямо конвенционалната липиодол базирана TACE или инфузията в

чернодробната артерия, което е доказано в предклинични и клинични изпитвания при хора [Varela M, 2007, Lewis AL, 2011]. Тези данни предполагат, че намалената системна токсичност, наблюдавана при DEB-TACE, може да се дължи на ограниченото системно излагане на тази локорегионална терапия.

Рандомизирано клинично проучване при 212 пациенти с ПЧР демонстрира, че DEB-TACE се толерира по-добре от конвенционалната липиодол-базирана TACE. DEB-TACE е била по-ефективна при пациенти с по-напреднала болест (Child-Pugh B, билобарна болест и рецидив) [Lammer J, 2010]. След приложение на DEB-TACE при пациентите се наблюдава по-добър пълен отговор и контрол на болестта в сравнение с конвенционалната TACE [Lammer J, 2010]. Друго ретроспективно проучване демонстрира, че DEB-TACE осигурява по-добра преживяемост спрямо лечението с конвенционална TACE при пациенти с нерезектабилен ПЧР [Dhanasekaran R, 2013]. Едно проспективно рандомизирано контролирано проучване също показва, че DEB-TACE осигурява по-добър локален отговор, по-малко рецидиви, и по-дълго време до прогресия, когато се сравни с обикновени перли със същата големина, въпреки че не е наблюдавана статистически значима разлика в общата преживяемост [Malagari K, 2010]. По принцип и обикновената емболизация, и DEB-TACE са ефективни, поради индуцирането на исхемия, резултираща в начален отговор, но е възможно лекарството да осигури допълнително подобрене, изразяващо се в ограничен рецидив или време до прогресията [Andrew L, 2012].

Досега са публикувани два метаанализа за сравняване резултатите след TACE и DEB-TACE. Въпреки че са базирани на едни и същи проучвания, техните резултати са различни. Първият е публикуван през 2013 година и не намира разлика в туморния отговор между

конвенционална TACE и DEB-TACE[Gao S, 2013]. Вторият е публикуван през 2014 година и намира, че DEB-TACE осигурява по-добър туморен отговор и по-добра обща преживяемост на 1 и 2 години; обаче общата преживяемост не се различава при двата метода на 6 месеца и три години [Huang K, 2014].

#### **I.5.4.5. Лечение с сорафениб**

При лечение на пациенти с напреднал ПЧР(BCLC C) и все още съхранена чернодробна функция, Сорафениб е стандартна терапия. Метод на избор е и праценти който болестта прогресира след приложение на локорегионалните аблативни техники за НСС. То е показан за пациенти с добре запазена функция на черния дроб (Child-Pugh клас A) и с напреднали тумори или тези тумори напредват при локорегионален терапии[EASL EORTC clinical practice guidelines, 2012].

## **II. ЦЕЛ**

- Да се определи риска за развитие на ПЧР на отделните пациенти с чернодробна цироза.
- Да се оцени безопасността и ефективността на трансартериалната хемоемболизация като метод за лечение на ПЧР.

### **II.1. ЗАДАЧИ**

За да постигнем целта, си поставихме следните задачи:

1. Характеристика на пациентите с чернодробна цироза.
2. Установяване на риска за развитие на ПЧР.
3. Анализирание на групата с ПЧР.
4. Проследяване на лабораторните показатели и страничните ефекти след провеждането на ТАСЕ.
5. Установяване на отговора от терапията и приживяемостта на пациентите, лекувани с ТАСЕ.

## **III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

### **III.1. ИЗСЛЕДВАНИ ЛИЦА**

В това проспективно проучване са включени общо 287 последователни пациента с чернодробна цироза с или без първичен чернодробен рак. Болните бяха изследвани, лекувани и проследявани в Клиниката по гастроентерология към УМБАЛ „Св. Иван Рилски“. Те са разпределени в следните групи:

1. Пациенти с ЧЦ – 222 поредни лица за периода 01.2012-05.2012 г;
2. Пациенти с ЧЦ и ПЧР – 65 поредни пациента за периода 06.2011 - 11.2014. От тях 22 болни бяха потенциални кандидати за лечение с TACE:
  - при 16 от обсъжданите 22 пациента с ПЧР бе проведен TACE.
  - в 6 от случаите манипулацията не бе извършена поради липса на подходящ хранещ съд или отказ от страна на пациента

#### **III.1.1. Пациенти с чернодробна цироза**

В проучването включихме общо 222 лица с чернодробна цироза. Пациентите бяха на средна възраст  $53,34 \pm 12,75$  години (21-81), от които 124 мъже (55,9%) и 98 жени (44,1%).

Разпределението по етиология на чернодробната цироза беше както следва: на базата хронична HBV инфекция 62 пациента, HCV инфекция 53 пациента, коинфекция HBV+HCV 5, HBV+HDV 8 пациента, етилична генеза 51 пациента, автоимунна етиология 16 пациента, болест на Уилсон 24 пациента и с друга етиология 3 пациента.

Разпределението на пациентите според тежестта на чернодробната цироза, стадирано по Child-Pugh скор, беше както следва: Child-Pugh А клас 154 пациента (69,4%), Child-Pugh клас В 49 (22,1 %) болни, Child-Pugh клас С 19 (8,6%) болни.

### **III.1.2. Пациенти с чернодробна цироза и първичен чернодробен рак**

В проучването включихме общо 65 лица с чернодробна цироза и първичен чернодробен рак. Пациентите бяха на средна възраст  $62,45 \pm 9,96$  години (28-80). От тях 42 мъже (64,6%) и 23 жени (35,4%).

Разпределението в зависимост етиология на чернодробната цироза беше както следва: с HBV инфекция 21 пациента, HCV инфекция 19 пациента, коинфекция HBV+HCV 3 пациента, HBV+HDV 6 пациента, етилична генеза 14 пациента, автоимунна етиология 1 пациент и с друга етиология 3 болни.

Разпределението на пациентите според тежестта на чернодробната цироза, стадирано по Child-Pugh скор, беше както следва: Child-Pugh клас А клас 37 пациента (56,9%), Child-Pugh клас В установихме при 15 (23,1 %) болни, Child-Pugh клас С установихме при 13 (20,0 %) болни.

Разпределението на пациентите, стадирано по BCLC, бе както следва: 1 болен в стадий 0 (1,5%), в стадий А - 11 пациента (16,9%), в стадий В - 20 пациента (38,8%), в стадий С - 19 (29,5%) и в стадий D - 14(21,5%).

От цитираните пациенти с първичен чернодробен рак, при 16 лица бе проведен TACE. Пациентите бяха на средна възраст  $63,50 \pm 14,13$  години (23-77), от които 11 мъже (68,8% ) и 5 жени (31,2%).

Разпределението по етиология на чернодробната цироза беше както следва: HBV инфекция 9 пациента, HCV инфекция 4 пациента, HBV+HCV 1 пациент, HBV+HDV 1 пациент и друга етиология 1 пациентка.

Всички пациенти бяха в Child-Pugh клас А на чернодробната цироза.

Стадирани по BCLC, 14 (87,5%) пациента бяха в стадий В и двама (13,5%) от болните бяха в стадий А.

Преди провеждане на TACE всички наши пациенти бяха представени и обсъдени от местния онкологичен комитет към УМБАЛ, „Св. Иван Рилски” и имаха положително решение на същия за провеждане на манипулацията.

Болните бяха информирани за естеството на манипулацията, потенциалните ползи и възможни рискове и усложнения от тази инвазивна интервенция. Всички пациенти дадоха писменото си информирано съгласие за провеждане на TACE преди манипулацията.

При 6 болни с ПЧР в стадии BCLC В не проведохме TACE, въпреки че според съвременните препоръки на EASL в този стадий на болестта TACE е терапия на първи избор. Манипулацията не бе извършена поради липсата на техническа възможност за нейното провеждане и/или отказ на пациента. В нелекуваната с TACE група попаднаха 4 мъже и 2 жени. Те бяха на средна възраст 66 г.  $\pm$  7,4 (58-78) . При всички тях етиологията на чернодробна цироза бе вирусна: HBV инфекция при 4 пациента и HCV при двама.

### **III.2. Използвани методи**

На всеки пациент бе:

- снета анамнеза и физикален статус;
- проведени бяха лабораторни изследвания на общ билирубин, АСАТ, АЛАТ, ГГТ, АФ, албумин, INR, алфа-фетопротеин;
- Серологични изследвания за HBsAg и anti HCV;
- Пациентите с положителен HBsAg бяха изследвани допълнително за HBeAg, anti-HBe и anti-HDV;

- При 47 от 147 болни, негативни за HBsAg (-) бе изследван и anti-HBc total като маркер за минала HBV инфекция;
- При 110 от 163 болни с хронична HBV и HCV инфекции бе определена вирусемията, чрез изследване съответно на серумна HBV DNA и HCV RNA. Изследванията са проведени при първото представяне на пациентите в Клиниката по гастроентерология, преди започване на специфично антивирусно лечение;
- Ехография на коремни органи и Доплер ехография на абдоминалните кръвоносни съдове бе извършена в Клиника по гастроентерология към УМБАЛ „Св. Иван Рилски“;
- КТ и/или ЯМР изследване на корем с интравенозен контраст е проведено при всички пациенти с ПЧР в Отделение по образна диагностика към УМБАЛ ”Св. Иван Рилски”;
- За оценка тежестта на чернодробната цироза бе използван Child-Pugh скор[Child CG, 1964, Jump up Pugh RN, 1973];
- Оценка на едногодишният риск от развитие на ПЧР при пациенти с налична чернодробна цироза посредством ADDRESS-HCC модела [Flemming JA, 2014];
- Пациентите с първичен чернодробен рак бяха стадирани по BCLC скор[Llovet JM, 1999];
- За оценка отговора от терапията при пациентите, на които е провеждана TACE, са използвани модифицираните RECIST критерии[Bogaerts J, 2009].

### **III.2.1 Лабораторни показатели**

Лабораторните изследвания бяха извършени в клиничната лаборатория към УМБАЛ „Св. Иван Рилски”. За целта са приложени

стандартни лабораторни методи. Референтните граници за използваните в изследването лабораторни показатели бяха:

1. Общ билирубин - 3.4-21.0  $\mu\text{mol/l}$ ;
2. АСАТ - < 35 U/l;
3. АЛАТ - < 40 U/l;
4. ГГТ - м. < 55 U/l, ж. <38 U/l;
5. АФ - възрастни до 280 U/l;
6. Албумин - 35-55 g/l;
7. INR - 0.9-1.2;
8. Алфа фетопротеин - до 5.5 IU/ml.

Серологичните изследвания за HBsAg, anti-HCV, HBeAg, anti-HBe, anti-HDV и anti-HBc total бяха извършени по ELISA метод, чрез използване на стандартни търговски диагностични китове.

Серумните концентрации на HBV DNA, HCV RNA и HDV RNA бяха измерени посредством real-time PCR (LightCycler, Roche Diagnostics) в лабораторията по молекулярна диагностика към УМБАЛ „Св. Иван Рилски”

Диагнозите ЧЦ и ПЧР бяха поставени въз основа на стандартни критерии, изградени на базата на резултатите от физикалния преглед и лабораторни, инструментални, патоморфологични и образни изследвания изследвания.

Неинвазивните критерии за поставяне на диагнозата ПЧР се базират на образ от 4-фазов мултидетекторен КТ или контрастен ЯМР. На диагнозата ПЧР отговаря лезия, която е хиперденсна в артериалната фаза на образното изследване и в която се наблюдава отмиване на контраста в порталната или късните фази при възли с размер над 1 см.

### **III.2.2. Тежест на чернодробната цироза**

Тежестта на чернодробната цироза при нашите болни е изчислена по Child-Pugh скор и е разделена според броя на точките на три класа А, В или С - Табл 1.

Табл 1. Оценка на тежестта на чернодробната цироза съгласно Child-Pugh класификацията

Фактор	1 точка	2 точки	3 точки
Общ билирубин ( $\mu\text{mol/L}$ )	<34	34-50	>50
Серумен албумин (g/L)	>35	28-35	<28
INR	<1.7	1.71-2.30	>2.30
Асцит	Липсва	Умерен	Изразен
Портална енцефалопатия	Липсва	Степен I-II (или изчезнала след лечение)	Степен III-IV(или рефрактерна)

	Клас А	Клас В	Клас С
Общо точки	5-6	7-9	10-15

### III.2.3. ADDRESS-HCC модел за оценка на риска за развитие на ПЧР

ADDRESS-HCC представлява математически модел за оценка на риска от развитие на ПЧР при пациенти с налична чернодробна цироза. Скорът е изработен и валидиран от Флеминг и съавтори на базата на 34 931 пациента с чернодробна цироза за периода от 03.2002-12.2011 г. в Съединените Американски Щати[Flemming JA, 2014]. Той включва следните показатели: възраст(A), захарен диабет(D), раса (R), етиология на чернодробна цироза (E), пол (S), тежест на чернодробната цироза(S). Тежестта на чернодробната цироза е оценявана по Child-Pugh скор.

Изчисляване на едногодишния риск посредством ADDRESS-HCC скор:

Стъпка 1: Изчисляване на ADDRESS-HCC скор:

[Възраст]+[Диабет]+[Раса]+[Етиология]+[Пол]+[Тежест], като:

Възраст = възрастта в години x 0,0532;

Диабет = 0,2135, ако има; = 0, ако липсва;

Раса = 0,2058 за не-кавказка или испанска; = 0 за кавказка, не-испанска;

Етиология = 0 за автоимунна; = 0,3509 за алкохолна/метаболитна; = 1,21 за вирусна;

Пол = 0,5114 за мъже; = 0 за жени;

Тежест = [СТР скор(5-15)x0,1170].

Стъпка 2: Изходно ниво на риск за една година:  $S_0(t) = 0.9998$

Стъпка 3:  $[ 100 * (1 - S_0(t)) * \exp^{ADDRESS-HCC_{\text{скор}}} ]$

Изчисляването на резултатите е осъществено посредством Microsoft Office Excel 2007.

Рискът за развитие на HCC е изчислен за всички пациенти с чернодробна цироза въз основа на ADDRESS-HCC и пациентите са разделени на пет групи:

- Пациенти с едногодишен риск от развитие на ПЧР < 1,5%;
- Пациенти с едногодишен риск от развитие на ПЧР 1,5% - 3,0%;
- Пациенти с едногодишен риск от развитие на ПЧР 3,0% - 4,5%;
- Пациенти с едногодишен риск от развитие на ПЧР 4,5% - 6,0%;
- Пациенти с едногодишен риск от развитие на ПЧР > 6,0%.

За висок риск от развитие на ПЧР се приема риск от над 1,5% на година. Тези пациенти са обект на по-строго проследяване чрез абдоминална ехография на всеки 6 месеца.

### III.2.4. Стадиране на пациентите с ПЧР по BCLC

Терапевтичното поведение при пациентите с ПЧР бе съобразено с BCLC класификацията. Тя включва следните показатели:

- Общо състояние на пациента;
- Child-Pugh клас;
- Размер на тумора;
- Брой тумори;
- Съдова инвазия;
- Разпространение на тумора и екстрахепатални метастази;

Класификацията стадира пациентите в една от четрите стадия на болестта – Табл.2.

Таблица 2. BCLC класификация за стадиране и поведение при пациенти с ПЧР.

Стадии на болестта по BCLC	Критерии	Поведение
BCLC стадий 0	единичен тумор <2см в диаметър, без съдова инвазия, при пациент в добър здравен статус и запазена чернодробна функция (Child–Pugh A	Резекция Локални аблативни техники

	клас).	
BCLC стадий А	единичен тумор до 5см или до 3 нодула, помалки от 3см в диаметър, липса на симптоми свързани с рака и Child–Pugh клас А или В	Локални аблативни техники Резекция Трансплантация
BCLC стадий В	мултинодуларни или единични големи асимптоматични тумори без съдова инвазия	TACE
BCLC стадий С	Пациентите с рак-зависими симптоми, макроваскуларна инвазия (сегментна или портална ивназия) или екстрахепатално разпространение	Сорафениб
BCLC стадий Д	Тумор, водещ до много лошо общо състояние, което отразява тежката тумор-зависима инвалидност	Сиптоматична терапия и палиативни грижи

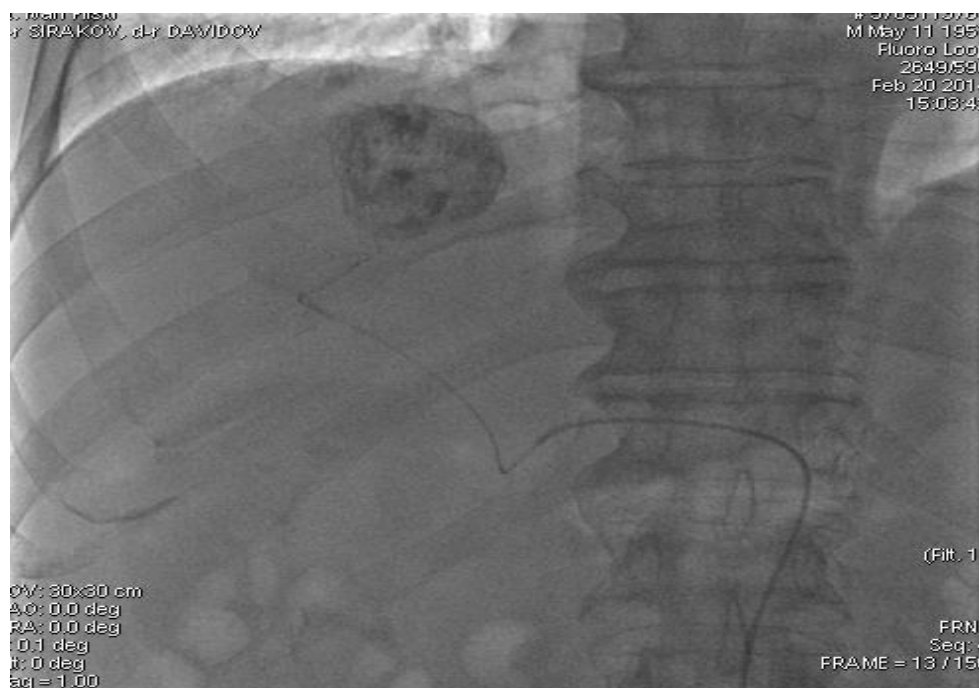
### **III.2.5. Трансартериална емболизация, трансартериална хемоемболизация и DEB TACE.**

Транскатетърна артериална емболизация и хемоемболизация са стандартни методи за лечение при пациенти с голям ПЧР или мултинодуларни НСС, при относително запазена чернодробна функция, както и липса на съдова инвазия или екстрахепатално разпространение [Llovet JM, 1999, Forner A, 2010]. Провежда се чрез перкутанен трансартериален достъп в ангиографско отделение от интервенционален радиолог и гастроентеролог. Лабораторни изследвания се провеждат преди процедурата - ПКК, изследвания за оценка на чернодробната и бъбречната функция. Пациентът не приема храна четири часа. При всички пациенти преди манипулацията е започната и.в. терапия с III-генерация цефалоспорин или ципрофлоксацин. Попълва се информирано съгласие относно природата и предназначението на ТАСЕ. След щателно почистване на пункционното място, под локална анестезия се катетаризира дясната феморална артерия или дясната радиална артерия. Чрез техниката на Селдингер лекарят поставя артериален водач, през който се въвежда катетърът. След това катетърът се придвижва, понякога с използване на бримка, през абдоминалната аорта до трункус целиакус под образен контрол. По време на процедурата обичайно се впръсква контрастна материя, за да се установи мястото на катетъра и анатомичният вариант на съдовете. Селективна ангиография на трункус целиакус (в определени случаи на горната мезентериална артерия) се правят рутинно. След това катетърът се въвежда в общата чернодробна артерия, в избраната чернодробна артерия, за да достигне таргетните клонове, които кръвоснабдяват тумора.

След като се открие хранещият клон, се впръскват LIPIODOL ULTRA FLUID (5-20 мл), смесен с или без химиотерапевтичен агент, и след това емболизиращите частици - неизлъчващи перли и/или Геласпанд. Дозата на Доскорубицин бе стандартна 50мг.

При малка част от болните проведехме DEB TACE, като натоварената доза Доксорубин на перлите бе също 50 mg. Отново се провежда диагностично връскване на контраст за оценка на извършената емболизация. След процедурата лекарят изважда катетъра и водача и прилага натиск на входното място за 5-20 минути, за да предотврати кървене. Пациентът остава на легло през цялата нощ. Обикновено хоспитализацията на пациента продължава от 3-7 (10) дни, докато отшумят симптомите на постемболизационния синдром или се овладее декомпенсацията на чернодробната цирроза.

Фигура 1. TACE при пациент с единично огнище в десния чернодробен дял.



### III.2.6. Оценка отговора от терапията чрез mRECIST критериите

Общата преживяемост е крайната цел за преценка на ефекта от терапията на раковите заболявания. Туморният отговор и времето до

прогресия се използват като допълнителни критерии за оценка на терапевтичния ефект.

В настоящото проучване след всеки TACE провеждахме контролно контрастно-усилено изследване – КТ/ЯМР. Оценката на туморния отговор се извършваше посредством модифицираните RECIST критерии – Табл. 3. Същите бяха използвани и при проследяването на групата от пациенти в междинен стадий на болестта без TACE.

Болните с постигнат пълен отговор след TACE се проследяваха на 3-6 месечен интервал посредством клиничен преглед, лабораторни изследвания, включително АФП, абдоминална ехография и задължително провеждане на контролно контрастно усилено образно изследване.

При постигнат частичен отговор с редукция на туморната маса, но наличие на витална тъкан в огнището с ПЧР, се извършваше ре-стадиране на пациента и в новата конкретна клинична ситуация се обсъждаха индикациите и възможностите за прилагане на алтернативно радикално лечение – RFA, чернодробна резекция или трансплантация.

При липса на възможност за радикално лечение и при наличие на витална туморна тъкан и/или ново огнище на ПЧР се извършваше оценка на тежестта на подлежащата чернодробна болест, общото състояние на пациента, поносимостта на предходния TACE и новите анатомични реалности свързани с размера и разположението на туморните резии и отношението им спрямо хранещите съдове. При пациентите със съхранен чернодробен резерв, добра поносимост на предходната манипулация и удобен за интервенция хранещ съд се провеждаше нова поредна TACE сесия.

Средната преживяемост на пациентите бе оценена сред болните в стадий В по BCLC, третирани с TACE, както и сред пациентите в същия стадий на болестта, при които не бе извършен TACE.

Таблица 3. Модифицирани RECIST критерии за оценка на туморния отговор.

Категория отговор	mRECIST
Пълен отговор	Липса на всякакво вътретуморно усилване в артериалната фаза при КТ изследване във всички туморни лезии.
Частичен отговор	Поне 30% намаляване на сумата от диаметрите на видимите(с усилване в артериалната фаза при КТ изследване) таргетни лезии, спрямо сумата от диаметрите на таргетните лезии преди лечението.
Стабилна болест	Всички случаи, които не се класифицират като частичен отговор или прогресираща болест
Прогресираща болест	Поне 20% повишаване на сумата от диаметрите на видимите (с усилване в артериалната фаза при КТ изследване) таргетни лезии, спрямо най-малката сума от диаметрите на видимите (с усилване в артериалната фаза при КТ изследване) таргетните лезии, документиращи преди започване на

	лечението.
--	------------

### **III.2.7. Статистически методи**

1. Дескриптивна статистика - средна аритметична, медиана, стандартно отклонение, минимална и максимална стойности;
2. Тест на Kormogolov-Smirnov за оценка на вида разпределение на данните – Гаусово или не-Гаусово;
3. Чифтен и нечифтен анализ на Student (t-статистика) – при Гаусово разпределение на данните – за оценка на промени в динамика и за сравняване на две независими групи данни;
4. Непараметричен статистически тест на Wilcoxon за оценка на промени в динамика;
5. Непараметричен статистически тест на Mann-Whitney U за сравняване на две независими групи от данни.

### **III.2.8. Информирано съгласие на пациента за приложение на TACE**

**(Трансартериална хемоемболизация)**

#### **Какво представлява TACE**

TACE е палиативен метод за лечение на туморни образувания в черния дроб. Чрез пунктиране на артерия и поставяне на катетър в нея по хода на съдовите разклонения под рентгенов контрол се достига до кръвоносния съд, кръвоснабдяващ черния дроб (чернодробната артерия), а оттам при възможност и избирателно до разклоненията, кръвоснабдяващи съответната туморна зона. Местоположението на катетъра се следи под рентгенов контрол с периодично впръскване на контрастно вещество. След

достигане на съответния съд, кръвоснабдяващ тумора, през катетъра се вкарва съответното лекарствено вещество: химиотерапевтик (цисплатина, доксорубицин, епирубицин или митомицин- използвани самостоятелно или в комбинация), последвани от въвеждане на емболизиращи субстанции (геласпон). Емболизиращите субстанции са вещества, които блокират притока на кръв през съответния съд, като по този начин прекъсват храненето на тумора и задържат въведените лекарствени субстанции локално в туморната формация. По този начин въведените антитуморни медикаменти действат предимно локално в самия тумор, като същевременно се предотвратява възникването на странични реакции, свързани с въздействието на тези медикаменти върху целия организъм, наблюдавани например при тяхното венозно приложение.

### **Противопоказания за TACE**

Този метод е противопоказан при пациенти със значимо влошена чернодробна функция, при затруднен портален кръвоток /налична тромбоза на в. порте/ или наличие на центрифугален (ретрограден) кръвоток, при бъбречна недостатъчност, при други значими съпътстващи заболявания, при бременност или други общи противопоказания за ангиография. Наличието на непълна или пълна тромбоза на порталната вена не са абсолютно противопоказание за този метод, но изискват внимателна преценка за извършване на манипулацията и съответно намаляване на дозата на използваните медикаменти.

### **Усложнения и странични ефекти на TACE**

Могат да се наблюдават усложнения, свързани със самия ангиографски метод - образуване на тромбоза или хематом в мястото на убождане на бедрената артерия, разкъсване на чернодробната артерия.

Могат да се наблюдават странични реакции, свързани с въвеждането на емболизиращите субстанции и антитуморни медикаменти:

- т.нар. постемболизационен синдром - коремна болка, повръщане и температура (свързани с некрозата в тумора). Тези оплаквания са бързопреходни и обикновено преминават до няколко дни след манипулацията;
- при пациентите с чернодробна цироза може да се наблюдава влошаване на чернодробната функция - с поява на асцит, жълтеница, енцефалопатия, а в много редки случаи и смърт;
- други възможни усложнения са артериална или портална тромбоза, исхемичен холецистит, кървене от гастроинтестиналния тракт;

### **Интервал на приложение на TACE**

Обикновено TACE се прилага през интервал от 1,5-3 месеца.

### **Ползи от TACE**

Този метод на лечение е алтернатива за лечение при пациентите, които са противопоказани за локална терапия - индуциране на локална некроза в тумора чрез аплициране на етанол или високочестотна термоаблация в чернодробните тумори под ехографски контрол, или за системна химиотерапия. Установено е, че този метод забавя туморния растеж и може да подобри преживяемостта на пациентите с нерезектабилен чернодробен рак.

**Дата:**

**Име:**

**Подпис на пациента:**

## IV. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

### IV.1. Характеристика на пациентите с чернодробна цироза.

#### IV.1.1. Демографски показатели

##### IV.1.1.1. Пол

Обект на настоящото проучване са 222 лица с чернодробна цироза без наличие на ПЧР. О тях 124 бяха мъже и 98 жени. Честотата сред двата пола бе сходна: 55,9% -са мъже и 44,1% жени.

##### IV.1.1.2. Възраст

Средната възраст на пациентите с чернодробна цироза беше  $53,34 \pm 12,750$  години, като варираше от 21 до 81 години – Табл.4.

Таблица 4. Разпределение на пациентите с чернодробна цироза по възраст.

	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
Пациенти	53,34	55,00	55	18	81	12,750

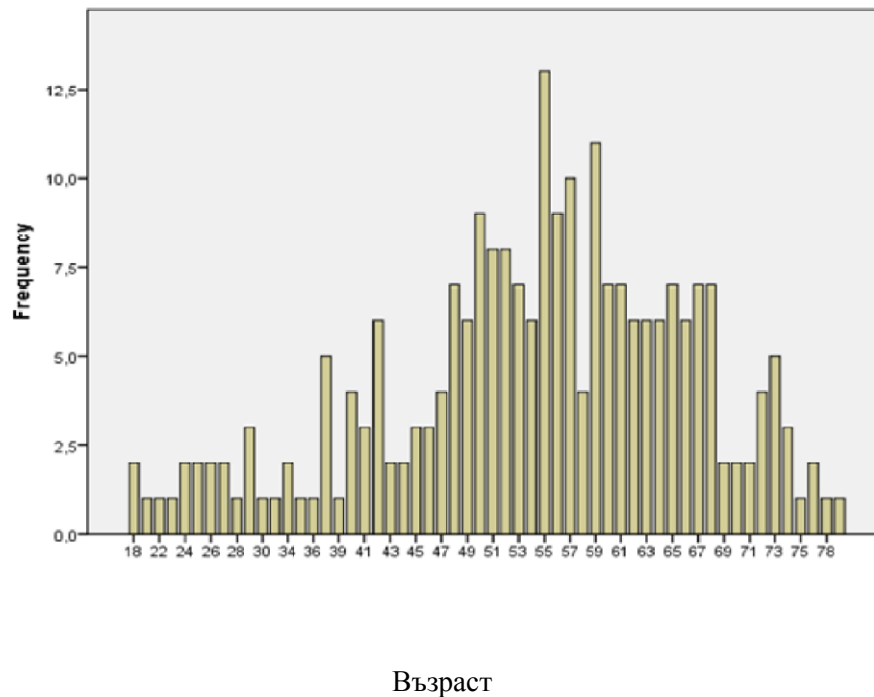
Разпределението на болните по пол и възраст е представено на таблица 5 и фигура 2.

Таблица 5. Разпределение по възраст и пол на пациентите с чернодробна цироза.

	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
Мъже	51,88	53,00	55	18	81	11,571
Жени	55,18	56,50	56	18	78	13,933

Сред проучените пациенти жените са незначително по-възрастни от мъжете.

Фигура 2. Разпределение по възраст на пациентите с чернодробна цирроза



От фигура 2 е видно, че основната част от болните (65,3%) е на възраст между 50 и 70 години.

#### IV.1.2. Етиология на чернодробната цирроза

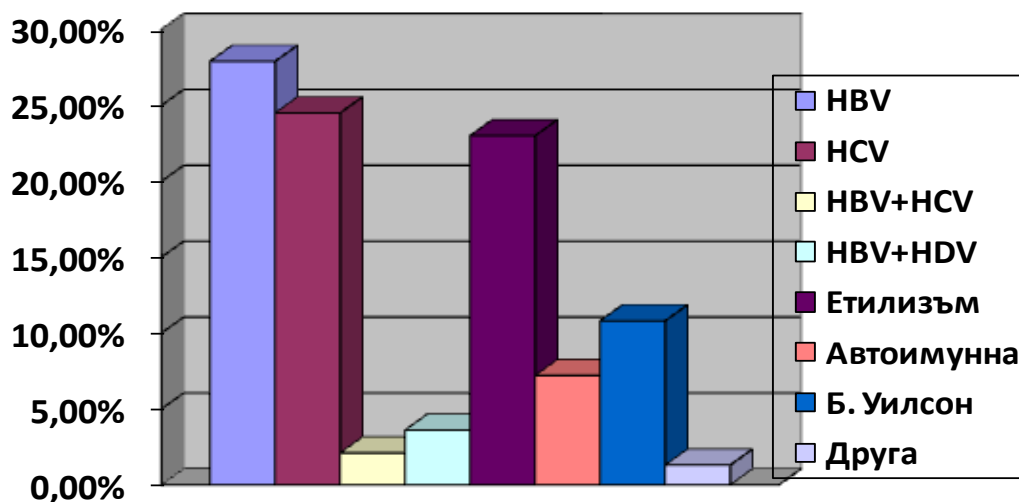
В зависимост от етиологията, пациентите бяха разпределени съгласно таблица 6 и фигура 4:

Таблица 6. Разпределение на пациентите в зависимост от етиология на чернодробната цирроза.

	Брой пациенти
HBV	62
HCV	53

HBV+HCV	5
HBV+HDV	8
Етилизъм	51
Автоимунна	16
Б. Уилсон	24
Друга	3

Фигура 4. Процентно разпределение на пациентите с чернодробната цирроза в зависимост от етиологията.



**IV.1.2.1. Чернодробна цирроза дължаща се на хроничен хепатит В** бе установена при 62(27,9%) пациента. От тях 43(69,4%) бяха мъже и 19 (30,6%) - жени. Честотата на мъжете в проучената група бе значитимо по-висока от тази на жените ( $p=0,000$ ).

Таблица 7. Средна възраст на пациентите с чернодробна цироза на базата на хепатит В.

	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
пациенти	54,66	55,00	55	25	73	9,974

Таблица 8. Разпределение по възраст и пол на пациентите с чернодробна цироза на базата на хепатит В.

Пол	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Макс.	Ст. отклонение
Мъже	53,74	54,00	55	25	71	9,723
Жени	56,74	57,00	54	29	73	10,487

Не се установи значима разлика в средната възраст на мъже и жени с чернодробна цироза причинена от хроничен хепатит В.

**IV.1.2.2. Чернодробна цироза дължаща се на хронична HCV инфекция** бе установена при 53(24,5%) пациента. От тях 23 мъже(43,4 %) и 30 жени (56,6%). Не се установи статистически значима разлика в честотата на HCV инфекцията сред мъжете и жените с чернодробна цироза.

Таблица 9 и 10. Възрастово разпределение и разпределение по пол и възраст на пациентите с чернодробна цироза причинена от HCV инфекция.

	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Макс.	Ст. отклонение
пациенти	59,38	59,50	52,00	27	81	11,298

Пол	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Макс.	Ст. отклонение
-----	-------------	---------	------	------	-------	----------------

Мъже	52,77	52,50	42	27	81	11,828
Жени	64,23	65,50	67	49	77	8,106

Пациентките с чернодробна цироза на базата на хроничен хепатит С са значимо по-възрастни от мъжете с чернодробна цироза със същата етиология ( $p=0,000$ ).

При 12 (23%) от пациентите с хепатит С е изследван anti-HBc total. От тях с положителен резултат бяха 5 болни - (41,6%), а 7 бяха негативни - (58,4%). При останалите 41 (77%) пациента не е проведено такова изследване.

**IV.1.2.3. Чернодробна цироза при пациенти с хепатит В и С.** Коинфекция с HBV и HCV установихме при - 5 болни - (2,1%). Това бяха трима мъже и 2 жени.

**IV.1.2.4. Чернодробна цироза при пациенти с хепатит В и Д** – Коинфектирани с HBV и HDV бяха 8 болни (3,6%): 5 мъже и 3 жени, на средна възраст  $53,6 \pm 8,6$  години. Възрастовият интервал при тях бе между 34 и 62 години.

**IV.1.2.5. Етилична генеза на чернодробна цироза** установихме при 51(23,0%) пациента, от които 37 бяха мъже (72,5%) и 14 жени -(27,5%).

Етиличната генеза на чернодробната цироза бе значимо по-честа при мъжете спрямо жените ( $p=0,001$ ).

Възrastовата характеристика на болните с алкохолна цироза и разпределението им по възраст и пол е представено на Табл 11 и 12.

Таблица 11. Възраст на пациентите с чернодробна цироза на базата етилична злоупотреба.

	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Макс.	Ст. отклонение
пациенти	54,84	55,00	59	32	78	9,519

Таблица 12. Разпределение по възраст и пол на пациентите с чернодробна цироза на базата алкохолна консумация.

Пол	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Макс.	Ст. отклонение
Мъже	55,11	56,00	50	40	72	8,333
Жени	54,14	54,50	53	32	78	12,471

Не се установи разлика в средната възраст при мъже и жени с етилична чернодробна цироза.

От изследвани 22 пациенти с етилична генеза на чернодробна цироза за anti-HVc total, положителен резултат се установява при 7 пациента (32%), а негативен - при 15 (78%). При 29 болни не е провеждано такова изследване.

**IV.1.2.6. Чернодробна цироза на базата на автоимунна чернодробна болест** бе установена при 16 болни (7,2%), всички проучени пациенти бяха жени на средна възраст  $52,3 \pm 14,6$  години, варираща от 24 до 72 години.

Шест от болните бяха изследвани за anti-HBc total. От тях положителен резултат се установява при 5 болни, а негативен - 1 пациентка. При 9 болни не е провеждано такова изследване.

**IV.1.2.7. Чернодробна цироза на базата на болест на Уилсон** – установихме при 24 (10,8%) пациента–12 мъже и 12 жени. Възрастовата им характеристика е представена на табл. 13.

Таблица 13. Възраст на пациентите с чернодробна цироза на базата болест на Уилсон.

	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
пациенти	33,38	29,50	18	18	50	10,906

От изследвани 5 пациенти с чернодробна цироза причинена от болест на Уилсон за anti-HBc total, положителен резултат се установява при 3 болни , а 2 бяха негативни. При 19 болни не е провеждано такова изследване.

**IV.1.2.7. Чернодробна цироза на базата на други етиологии,** невключени по-горе – бе установена при 3 пациента (1,3%) - 1 мъжи 2 жени.

От общо 147 пациента които не са носители на HBsAg, за anti-HBc total са изследвани при 47 болни (32%) пациента, като от тях 21 (44,7%) са положителни 26 (55,3%) са негативни. При 100 (68%) пациенти не е проведено изследване за anti-HBc total.

Таблица 14. Възрастово разпределение на пациентите с чернодробна цироза и anti-HBc total.

Пол	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Макс.	Ст. отклонение
Мъже	53,78	55,00	55	25	74	10,097
Жени	55,80	55,50	53	24	73	9,629

Не установихме разлика в средната възраст на мъжете и жените положителни за anti-HBc total.

Честотата на anti-HBc total е значително по-висока при мъжете с чернодробна цироза, в сравнение с жените съответно: 30/47 (64%) срещу 17/47 (36%);  $p=0,000$ .

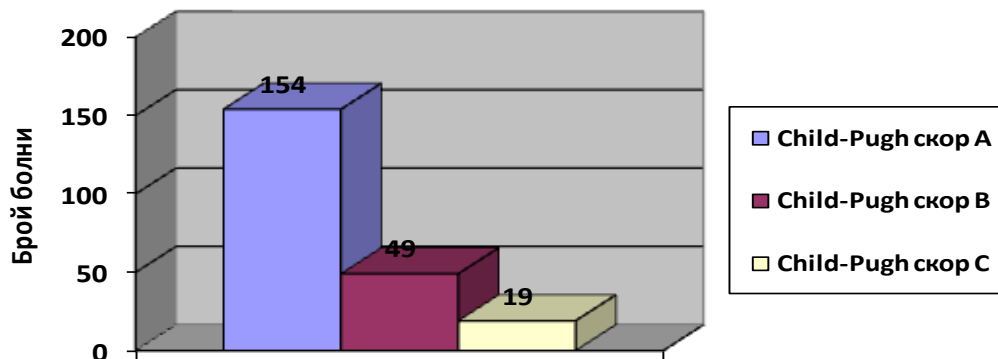
#### **IV.1.3.Тежест на чернодробна цироза**

При всички пациенти с чернодробна цироза бе осъществено стадиране по Child-Pugh скор. Разпределението на болните е представено на Табл. 15 и фигура 5.

Таблица 15. Разпределение на пациентите в зависимост от тежестта на болестта,стадирана по Child-Pugh скор.

	Процентно съотношение
Child-Pugh скор А	69,4%
Child-Pugh скорВ	22,0%
Child-Pugh скорС	8,6%

Фигура 5. Разпределение на пациентите с чернодробна цироза по Child-Pugh скор представено в абсолютен брой.



**IV.1.3.1. Чернодробна цироза Child-Pugh клас А** установихме при 154 болни (69,4%) - мъже 88(57,1%) и жени 66(42,9%).

Възрастовата характеристика на тези пациенти и разпределението им по пол и възраст е представено на Табл.16 и Табл.17.

Таблица 16. Възрастово разпределение на пациентите с чернодробна цироза Child-Pugh клас А.

	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Макс.	Ст. отклонение
Пациенти	51,65	54,00	55	18	81	12,298

Таблица 17. Разпределение по възраст и пол на пациентите с чернодробна цироза Child-Pugh клас А.

Пол	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Макс.	Ст. отклонение
Мъже	50,32	51,00	50	18	81	11,301
Жени	53,39	56,00	56	18	75	13,388

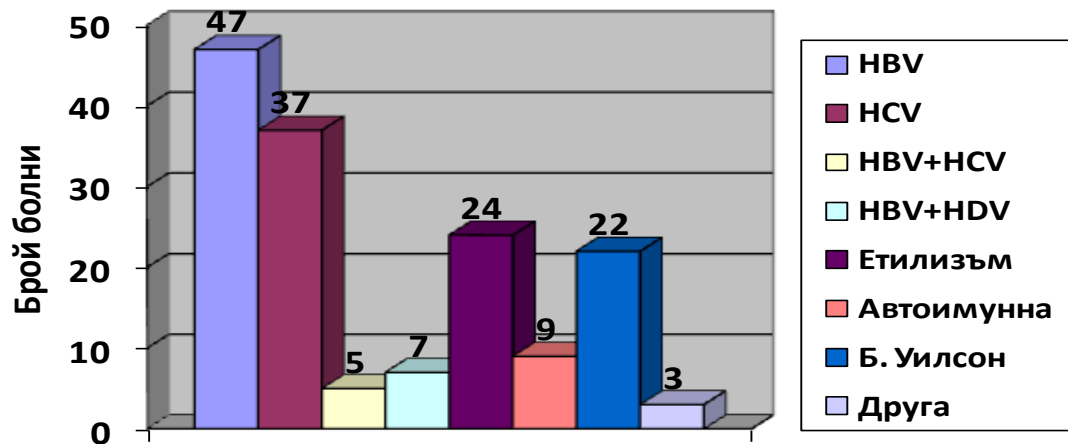
Не се установи статистически значима разлика в средната възраст при мъже и жени с чернодробна цироза в Child-Pugh клас А.

Разпределението в зависимост от етиологията на чернодробната болест е представено на Табл. 18 и фигура 6.

Таблица 18. Разпределение по етиология на пациентите с чернодробна цироза и Child-Pugh клас А.

Етиология	Процентно представяне
HBV	30,5%
HCV	24,0%
HBV+HCV	3,2%
HBV+HDV	4,5%
Етил	15,6%
Аутоимунна	5,8%
Б. Уилсон	14,3%
Друга	1,9%

Фигура 6. Разпределение на пациентите по етиология на чернодробната цироза в Child-Pugh клас А представено в абсолютен брой.



**IV.1.3.2. Чернодробна цироза Child-Pugh клас B** установихме при 49 (22,1%) пациента - мъже 25(51%) жени 24(49%).

На таблици 19 и 20 са представени съответно възрастовата им характеристика и разпределението по пол и възраст.

Таблица 19. Възрастово разпределение на пациентите с чернодробна цироза и Child-Pugh клас B.

	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
Пациенти	58,24	61	67	20	78	13,338

Таблица 20. Разпределение по възраст и пол на пациентите с чернодробна цироза Child-Pugh клас B.

Пол	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Макс.	Ст. отклонение

Мъже	56,16	59,00	55	20	73	11,190
Жени	60,42	66,00	67	24	78	15,197

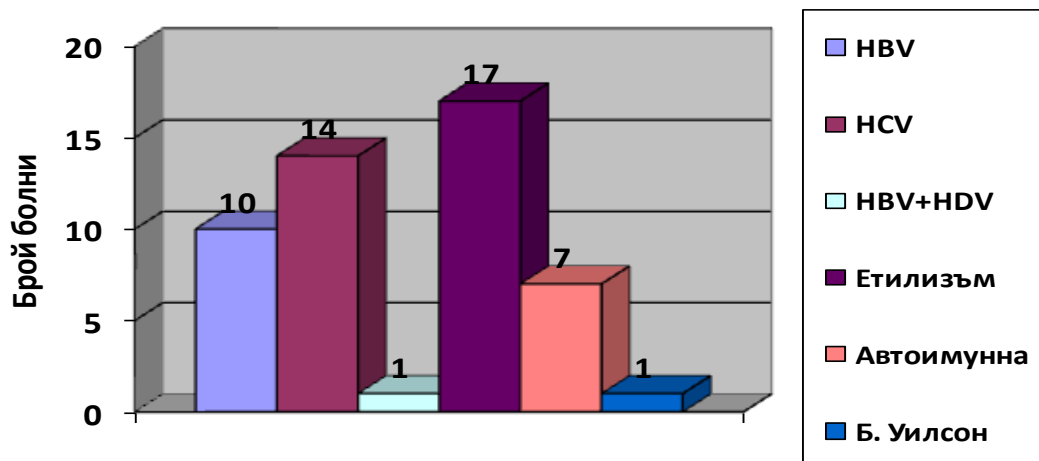
Не установихме значима разлика в средната възраст на мъжете и жените с чернодробна цироза в Child-Pugh клас В.

Разпределението на пациентите по отношение на етиологията на подлежащата чернодробна болест е представено на табл 21 и фиг. 7.

Таблица 21. Разпределение по етиология на пациентите с чернодробна цироза и Child-Pugh клас В.

Етиология	Процентно представяне
HBV	20,4%
HCV	28,6%
HBV+HDV	2,0%
Етил	32,7%
Автоимунна	14,3%
Б. Уилсон	2,0%

Фигура 7. Разпределение на пациентите по етиология на чернодробната цироза в Child-Pugh клас В представено в абсолютен брой.



**IV.1.3.3. Чернодробна цироза Child-Pugh клас C** установихме при 19(8,6%) болни - мъже 11(57,9%) и жени 8(42,1%).

Възрастовата характеристика на пациентите от тази група е представена на табл. 21 , а разпределението им по пом и възраст на табл. 22 .

Таблица 21. Възрастово разпределение на пациентите с чернодробна цироза и Child-Pugh клас C.

	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
Пациенти	54,00	56,00	56	28	71	12,015

Таблица 22. Разпределение по възраст и пол на пациентите с чернодробна цироза Child-Pugh клас С.

Пол	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Макс.	Ст. отклонение
Мъже	55,45	56,00	64	28	71	12,668
Жени	54,25	55,50	29	29	67	11,913

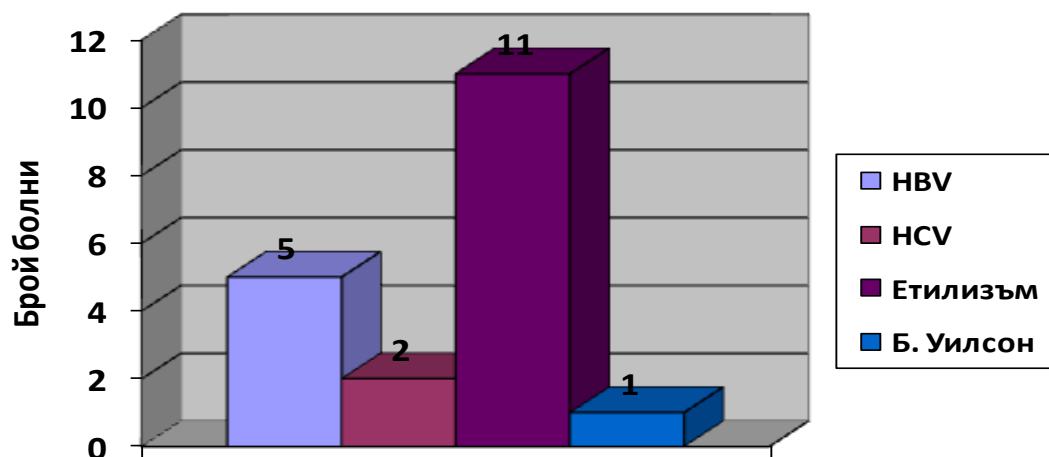
Липсваше статистически значима разлика в между средната възраст на мъжете и жените с чернодробна цироза Child-Pugh клас С.

На табл. 23 и фиг. 8 е представено разпределението им в зависимост от етиологията на чернодробната болест.

Таблица 23. Разпределение по етиология на пациентите с чернодробна цироза и Child-Pugh клас С.

Етиология	Процентно представяне
HBV	26,3%
HCV	10,5%
Етил	57,9%
Б. Уилсон	5,3%

Фигура 8. Разпределение на пациентите по етиология на чернодробната цироза в Child-Pugh клас С представено в абсолютен брой.



#### IV.1.4. Чернодробни огнища и ПЧР

При проучените пациенти с чернодробна цироза огнищни лезии в черния дроб установихме при 59 (26,6%) пациента от които мъжете бяха 31 (52,5%) и жените 28 (47,5%). При 15 от тези пациенти установихме първичен чернодробен рак.

Таблица 24. Възрастово разпределение на цялата група с чернодробни огнища.

	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
Пациенти с огнища в ч. дроб	57,19	61	64	18	78	14,342
Пациенти без огнища в ч.	52.97	54	55	22	81	12.028

дроб						
------	--	--	--	--	--	--

Пациентите с налична чернодробна цироза и оформени огнища в черен дроб са значимо по-възрастни от пациентите с чернодробна цироза без огнища в черния дроб ( $p=0,003$ ).

Таблица 25. Разпределение по възраст и пол на пациентите с чернодробни огнища.

Пол	Брой	Ср. възраст	Медиана	Ст. отклонение
Мъже	31	56,00	60,00	14,081
Жени	28	58,50	62,50	14,771

Не се установи значима разлика във възрастта на мъжете и жените с чернодробна цироза и налични огнищни лезии в черния дроб.

Нямаше и значима разлика в разпределението им по пол.

От изследвани 34 пациенти с чернодробни огнища, позитивни за anti-HBc total или за HBsAg бяха 28 (82%), а негативни са 6 (18%). Останалите 25 от пациентите бяха HBsAg негативни, но при тях не бе изследван anti-HBc total.

На табл. 26 е представена възрастовата характеристика на пациентите с положителна серология за настояща или минала HBV инфекция.

Таблица 26. Възрастово разпределение на пациентите, позитивни за HBsAg или anti-HBc total.

	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
Пациенти	59,00	60,50	64	41	74	7,954

Не се установи значима разлика във възрастта между мъжете и жените с налична чернодробна цироза, оформени огнища и позитивни HBsAg или anti-HBc total.

Първичен чернодробен рак установихме при 15 (6,3%) пациента от изследваната група - мъже 11 (73,3%) и жени 4 (26,7%).

При 17 (28,8%) от пациентите с оформени чернодробни огнища имаше нарушения в гликемичният контрол. На таблица 27 е представено разпределението на тези пациентите в зависимост от наличието на ЗД или нарушен въглехидратен толеранс.

Таблица 27. Пациенти с оформени чернодробни огнища, наличен ЗД и нарушен глюкозен толеранс.

Пациенти брой	ЗД	Нарушен глюкозен толеранс	Без нарушение в гликемичния контрол
59	15	2	42

#### IV.1.5. Захарен диабет

Захарен диабет установихме при 66 (27,8%) пациента, мъже 35 (53,0%) и жени 25 (37,0%), нарушен глюкозен толеранс установихме при 11(5,0%) пациента, мъже 5 и жени 6.

Таблица 28. Възрастово разпределение на пациентите със и без захарен диабет и нарушен глюкозен толеранс.

	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
Пациенти със ЗД	60,13	60,00	61	38	78	8,892
Пациенти без ЗД	51,19	53,00	55	18	81	13,226
Пациенти с нарушен глюкозен толеранс	54	55,00	54	30	68	10,517

Пациентите с чернодробна цироза и захарен диабет бяха значимо по-възрастни от тези с цироза без захарен диабет ( $p=0,000$ ).

Не се установи разлика във възрастта между болните с нарушен глюкозен толеранс и пациентите със захарен диабет ( $p=0,062$ ), както и между възрастта на пациентите с нарушен въглехидратен толеранс и тези без отклонения в глюкозния толеранс.

Таблица 29. Разпределение по възраст и пол на групата със захарен диабет.

Пол	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Макс.	Ст. отклонение
Мъже	57,41	59,00	61	38	73	8,644
Жени	63,96	64,00	59	51	78	7,898

Не се установи разлика в честотата на захарния диабет между мъже и жени с налична чернодробна цироза.

Възрастта на жените с наличен захарен диабет и оформена чернодробна цирроза бе значимо по-висока от тази на мъжете диабетични с чернодробна цирроза ( $p=0,01$ ).

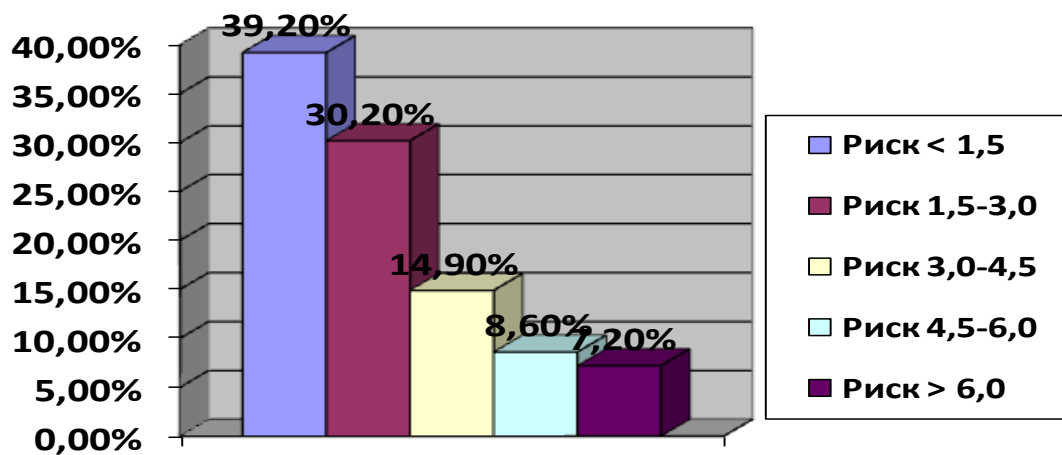
Няма разлика в честотата на захарния диабет при пациентите с чернодробна цирроза без огнищни лезии в черен дроб и пациентите с чернодробна цирроза и огнищни лезии.

#### **IV.1.6. Оценка на риска за възникване на ПЧР посредством ADDRESS- HCC модел.**

Проучени бяха всички 222 пациента и бяха разделени на четири групи в зависимост от риска за развитие на ПЧР.

1. Първа група - с риск под 1,5% на година – 87 пациента.
2. Втора група – с риск за развитие на ПЧР между 1,5 и 3,0% на година – 67 пациента.
3. Трета група - с риск за развитие на ПЧР между 3,0 и 4,5% на година – 33 пациента.
4. Четвърта група – с риск между 4,5 и 6 % на година – 19 пациента.
5. Пета група – с риск за развитие на ПЧР над 6% на година - 16 пациента.

Фигура 8. Процентно представяне на групите пациенти в зависимост от риска за развитие на ПЧР.



#### IV.1.6.1. Пациенти с риск за развитие на ПЧР под 1,5% на година.

В тази група влизат 87 болни, мъже 43 и жени 44. Средната възраст на пациентите е 44 години.

Таблица 30. Разпределението на пациентите в зависимост от етиологията.

Етиология	Алкохол	На базата на вирусен хепатит	Автоимунна
Брой болни	57	15	15

Захарен диабет установихме при 11 пациента - 12,6%.

**IV.1.6.2. Пациенти с риск от развитие на ПЧР между 1,5% и 3,0% на година.**

В тази група влизат 67 болни, мъже 38 и жени 29. Средната възраст на пациентите е 55 години.

Таблица 31. Разпределението на пациентите в зависимост от етиологията.

Етиология	Алкохол	На базата на вирусен хепатит	Автоимунна
Брой болни	15	51	1

Захарен диабет установихме при 20 пациента - 29,9%.

**IV.1.6.3. Пациенти с риск от развитие на ПЧР между 3,0% и 4,5% на година.**

В тази група влизат 33 болни, мъже 23 и жени 10. Средната възраст на пациентите е 60 години.

Таблица 32. Разпределението на пациентите в зависимост от етиологията.

Етиология	Алкохол	На базата на вирусен хепатит
Брой болни	3	30

Захарен диабет установихме при 20 пациента - 60%.

**IV.1.6.4. Пациенти с риск от развитие на ПЧР между 4,5% и 6,0% на година.**

В тази група влизат 19 болни, мъже 10 и жени 9. Средната възраст на пациентите е 66 години.

Таблица 33. Разпределението на пациентите в зависимост от етиологията.

Етиология	Алкохол	На базата на вирусен хепатит
Брой болни	2	17

Захарен диабет установихме при 9 пациента - 47,3%.

**IV.1.6.5. Пациенти с риск от развитие на ПЧР над 6,0% на година.**

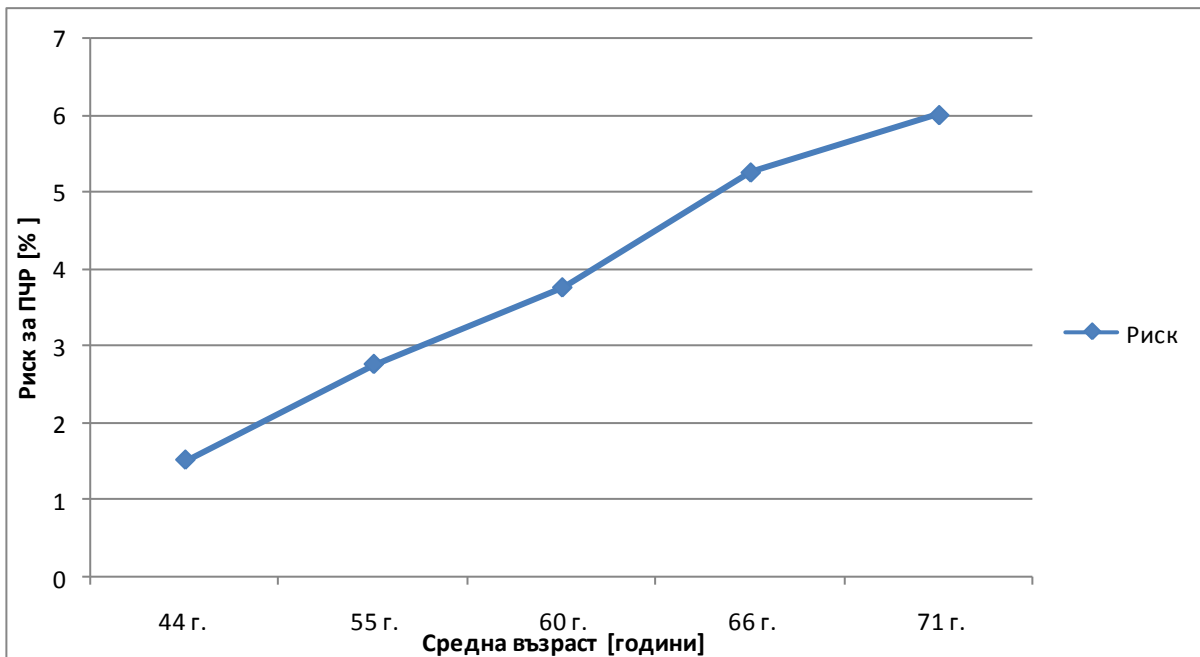
В тази група влизат 16 болни, мъже 10 и жени 6. Средната възраст на пациентите е 71 години.

Таблица 34. Разпределението на пациентите в зависимост от етиологията.

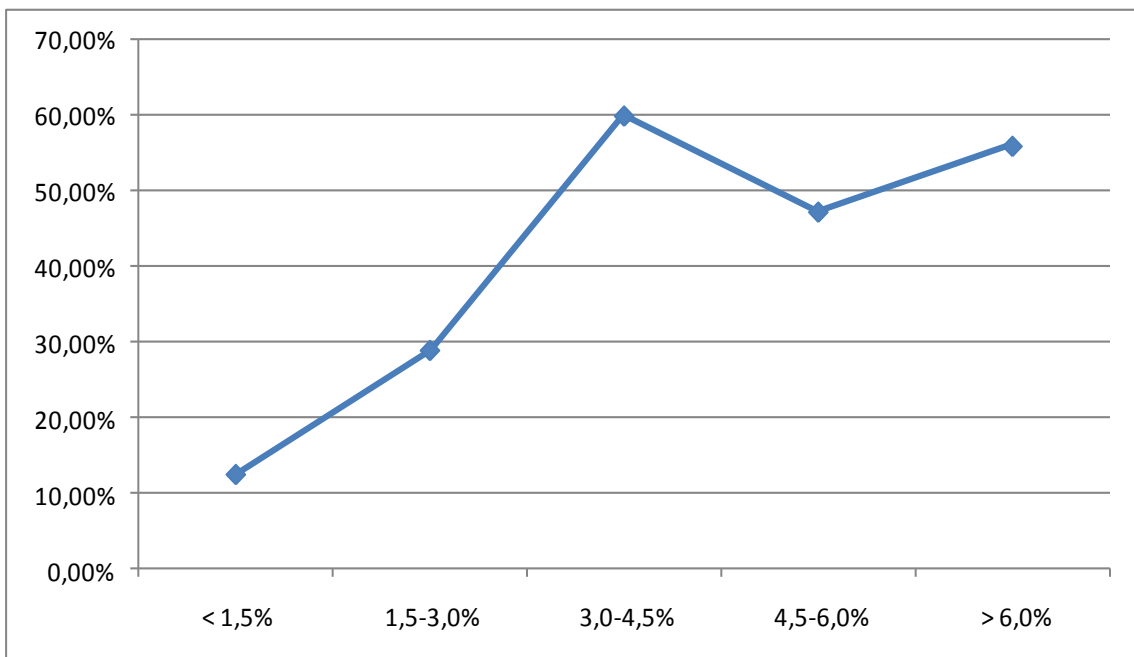
Етиология	Алкохол	На базата на вирусен хепатит
Брой болни	1	15

Захарен диабет е наличен при 9 болни (56%).

Фигура 9. Представяне на риска от развитие на ПЧР и средната възраст на пациентите в отделните групи.



Фигура 10. Процентно представяне на пациентите с наличие на захарен диабет в отделните рискови групи.



#### **IV.1.7. Изчисляване риска от развитие на ПЧР при двама пациенти с чернодробна цироза.**

За да демонстрираме значението от определяне на риска по ADDRESS HCC представяме данните от изчисления риск за първичен чернодробен рак при двама пациенти с компенсирана чернодробна цироза. ADDRESS HCC

Представяме мъж на 59 г. с оформена чернодробна цироза в Child-Pugh клас А. Чернодробната цироза е на базата на етилизъм. При пациентът не е наличен захарен диабет. Едногодишният риск за развитие на ПЧР в този конкретен случай е <1,5% на година, т.е. болният попада в подгрупата пациенти с нисък риск от развитие на рак.

Вторият случай е мъж на 60 г. с оформена чернодробна цироза в Child-Pugh клас А. Чернодробната цироза е на базата на хроничен хепатит С и при болният е диагностициран захарен диабет. Едногодишният риск за развитие на ПЧР е между 4,5-6,0 % на година, т.е. установява се висок риск от развитие на рак.

От представените случаи ясно личи, че при сходна възраст на болните (~60 години) и еднаква тежест на чернодробната цироза (Child-Pugh А) е налице съвсем различен риск за развитие на ПЧР. Високият риск при вторият болен се дължи на наличие на хронична HCV инфекция и захарен диабет. Без съмнение поради значително по-високия риск за ПЧР във втория обсъждан случай се налага по-строго проследяване с цел ранно откриване на рака, което ще осигури шанс за своевременно лечение и възможност за постигане на пълен отговор.

## IV.2. Пациенти с чернодробна цироза и ПЧР

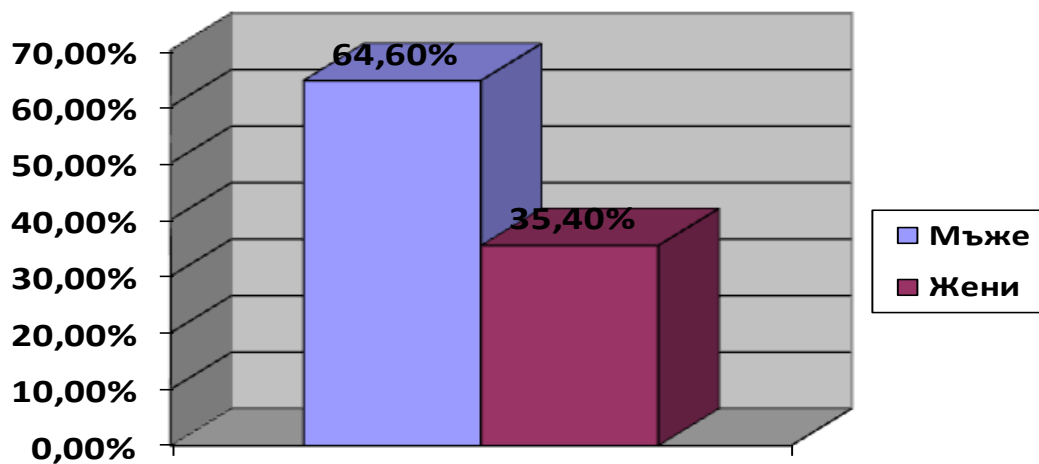
### IV.2.1. Демографски показатели

#### IV.2.1.1. Пол

Анализирахме 65 поредни болни с доказан първичен чернодробен рак. Пациентите бяха разпределени като следва: 42 мъже (64,6%) и 23 жени (35,4%).

Първичният рак на черния дроб в проучената група бе значително по-чест при мъжете в сравнение с жените ( $p=0,018$ ) – Фиг. 11.

Фигура 11. Процентно разпределение по пол на пациентите с ПЧР.



#### IV.2.1.2. Възраст

Средната възраст на пациентите бе  $62,45 \pm 9,96$  години, като варираше от 28 до 80-годишна възраст – табл 35.

Разпределението на пациентите по пол и възраст е представено на табл. 36.

Таблица 35. Възрастово разпределение на пациентите с ПЧР.

	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
пациенти	62,45	64	64	28	80	9,961

Таблица 36. Разпределение по възраст и пол на пациентите с ПЧР.

	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
Мъже	61,69	63,00	48	28	80	10,969
Жени	63,83	65,00	73	49	75	7,831

Средната възраст на пациентите в групата с ПЧР и чернодробна цироза бе значимо по-висока от тази в групата болни , които бяха само с чернодробна цироза:  $62,45 \pm 9,96$  ( $p=0,000$ ).

#### **IV.2.2. Етиология на чернодробната цироза при пациентите с ПЧР**

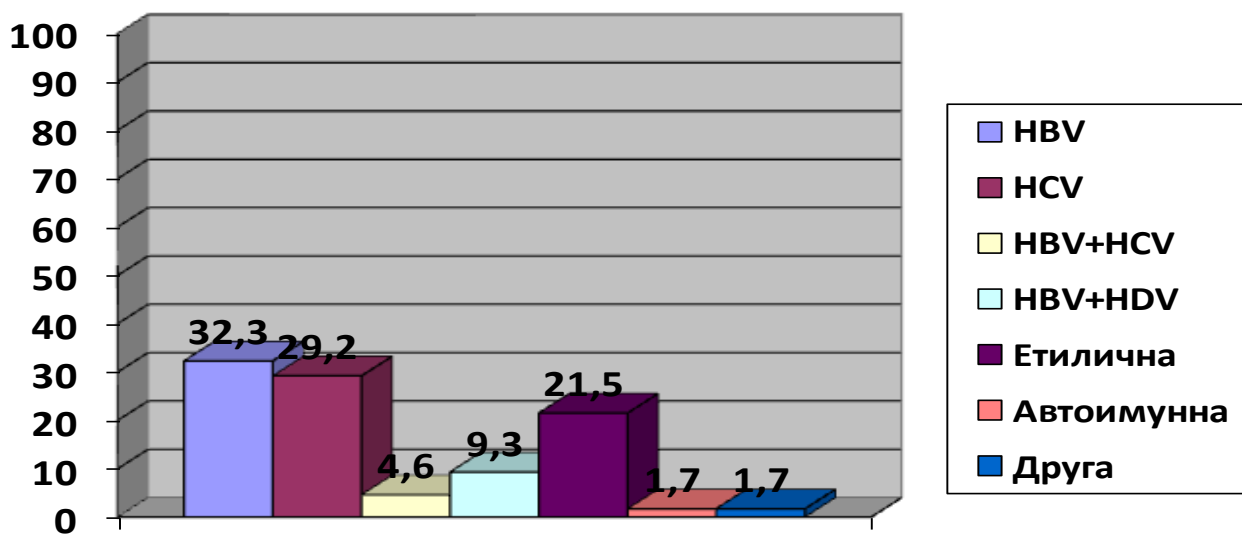
При 49 (75,4%) от пациентите с първичен чернодробен рак установихме вирусна етиология на чернодробната цироза. При останалите 16 (24,6%) болни етиологията беше различна.

Разпределението на пациентите в зависимост от етиологията е представено на табл. 37 и фиг. 12 .

Таблица 37. Разпределение на пациентите в зависимост от етиологията на чернодробната цирроза.

	Брой пациенти
HBV	21
HCV	19
HBV+HCV	3
HBV+HDV	6
Етил	14
Автоимунна	1
Друга	1

Фигура 12. Процентно разпределение на пациентите с ПЧР и етиологията на чернодробната цирроза.



При 30 (46,2%) от пациентите има наличен хепатит В самостоятелно или в комбинация с друг хепатит.

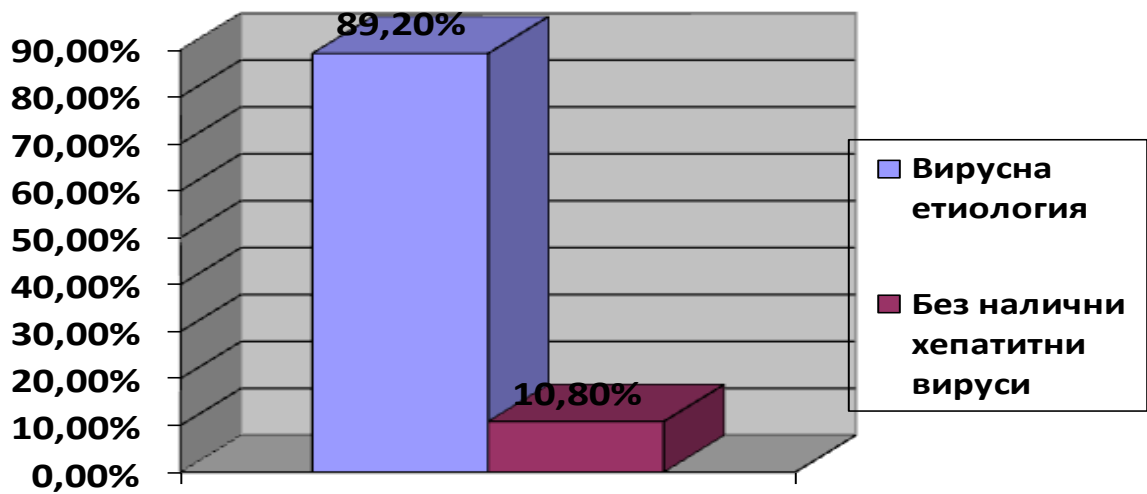
Етилична генеза на болестта установихме при 14 (21,5%) пациента, мъже 11 (79%) и жени 3 (21%), но при 11 от тези болни бе изследван и anti-HBc total. От тях 5 (45,4%) бяха положителни, а 6 – отрицателни за anti-HBc total. При 3 от пациентите с алкохолна цироза не бе проведено изследване за anti-HBc total.

От общо 48 изследвани пациенти за HBsAg и anti-HBc total 30 (63%) от болните бяха преболели от хепатит В или бяха болни от него, а 18 (37%) не се бяха срещали с HBV. От положителните за anti-HBc total 22 (73,0%) бяха мъже и 8 (27,0%) - жени.

При 18 (27 %) пациента не е проведено изследване за anti-HBc total и те са негативни за HBsAg.

При 7 пациента (10,8%) имаше налична чернодробна цироза и първичен чернодробен рак и липсваха серумни маркери на вирусен хепатит В и С, включително за anti-HBc total.

Фигура 13. Разпределението на пациентите с ПЧР и наличен вирусен хепатит.



#### IV.2.3. Тежест на чернодробна цирроза

Разпределение на пациентите с налична чернодробна цирроза и ПЧР в зависимост от тежестта на болестта, стадирана по Child-Pugh скор:

**IV.2.3.1. Child-Pugh клас А:** 37 (56,9%) пациента, мъже 26 (70,0%) и жени 11 (30,0%).

Таблица 38. Възрастово разпределение на пациентите с чернодробна цирроза Child-Pugh клас А.

	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
пациенти	62,19	63,00	73	28	77	10,749

Таблица 39. Разпределение по възраст и пол на пациентите с чернодробна цирроза Child-Pugh клас А.

	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
Мъже	60,65	62,50	64	28	80	11,416
Жени	65,82	67,00	73	52	75	8,340

**IV.2.3.2. Child-Pugh клас В** установихме при 15 (23,1 %) пациента - мъже 9 (60 %) и жени 6 (40%).

Таблица 40. Възрастово разпределение на пациентите с чернодробна цирроза Child-Pugh клас В.

	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
пациенти	66,07	66,00	68	46	80	9,647

Таблица 41. Разпределение по възраст и пол на пациентите с чернодробна цирроза Child-Pugh клас В.

	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
Мъже	64,00	62,00	46	46	80	12,520
Жени	66,67	66,50	64	64	70	2,160

**IV.2.3.3. Child-Pugh клас С** установихме при 13 (20,0 %) пациента - мъже 7 (53,8%) и жени 6 (46,2%).

Таблица 42. Възрастово разпределение на пациентите с чернодробна цироза Child-Pugh клас С.

	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
пациенти	60,15	65,00	66	48	70	7,712

Таблица 43. Разпределение по възраст и пол на пациентите с чернодробна цироза Child-Pugh клас С.

	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Макс.	Ст. отклонение
Мъже	62,57	66,00	66	48	70	7,525
Жени	57,33	56,50	49	49	75	7,831

#### **IV.2.4. Захарен диабет**

Захарен диабет установихме при 24 (37%) от пациентите - мъже 14 (58,3%) и жени 10 (41,7%), а нарушен глюкозен толеранс при 1 пациент (2%).

При 40 (61%) пациента нямаше диагностициран захарен диабет, мъже 27 (67,5%) и жени 13 (32,5%). Честотата на захарният диабет е незначително по-висока ли е при пациентите с ПЧР в сравнение с тези които са само с цироза.

#### **IV.2.5. Лабораторни показатели**

##### **IV.2.5.1. Общ билирубин**

При пациентите с налична чернодробна цироза и ПЧР средната стойност на общия билирубин е 45,18 мкмол/л.

Таблица 44. Стойности на общия билирубин при пациентите с ПЧР.

	Ср. стойност	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
Общ билирубин	45,18	24,00	11	4	379	63,056

Ср. стойност на общия билирубин при пациентите с ПЧР бе значимо по-висока от тази у болните с без ПЧР:  $45,2 \pm 63,1$  срещу  $31,1 \pm 45$  mmol/l ( $p = 0,045$ ).

#### IV.2.5.2. АСАТ

Стойностите на АСАТ у болните с с чернодробна цироза и ПЧР са представени на табл. 45.

Таблица 45. Стойности на АСАТ при пациентите с ПЧР.

	Ср. стойност	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
АСАТ	98,23	73,00	25	13	519	91,564

АСАТ бе значимо по-висока у пациентите с ПЧР в сравнение с болните без ПЧР:  $98,2 \pm 91,6$  срещу  $62,36 \pm 65,96$  IU/l ( $p=0,001$ ).

#### IV.2.5.3. ГГТ

При пациентите с чернодробна цироза и ПЧР средната стойност на ГГТ е 211,92 IU/l.

Таблица 46. Стойности на ГГТ при пациентите с ПЧР.

	Ср. стойност	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
ГГТ	211,481	137,00	40	25	932	211,483

Установихме е значимо по-висока ГГТ при болните с ПЧР в сравнение с пациентите с цироза без ПЧР, съответно  $211,5 \pm 211$  срещу  $134,8 \pm 226,1$  IU/l ( $p=0,015$ ).

#### IV.2.5.4. Албумин

При пациентите с чернодробна цироза и ПЧР средната стойност на серумния албумин бе  $36,42$  g/l – табл. 47.

Таблица 47. Стойности на серумния албумин при пациентите с ПЧР.

	Ср. стойност	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
Албумин	36,42	36,00	31	23	47	6,870

Серумния албумин при пациентите с ПЧР бе значимо по-нисък в сравнение с този при болните само с чернодробна цироза, без ПЧР:  $36,4 \pm 6,9$  срещу  $40,5 \pm 7,7$  g/L ( $p=0,000$ ).

#### IV.2.5.5. INR

При пациентите с чернодробна цироза и ПЧР средната стойност на INR е  $1,259$  –табл. 48.

Таблица 48. Стойности на INR при пациентите с ПЧР.

	Ср. стойност	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
INR	1,259	1,190	1,1	1,0	1,9	02351

Не се установи достоверна разлика в средната стойност на INR при болните с ПЧР в сравнение с пациентите с чернодробна цироза, без ПЧР.

#### **IV.2.5.6. Алфа-фетопротейн**

При пациентите с налична чернодробна цироза и ПЧР средната стойност на серумния алфа-фетопротейн е  $586,03 \pm 3570,712$  ng/mL с медиана 25,2 ng/mL. Алфа-фетопротейна бе повишена при 47 (72,3%) пациента с доказан ПЧР. Максималната измерена стойност в нашата серия бе 28 583 ng/mL.

#### **IV.2.5.7. HBeAg/anti-HBe**

При 65 пациента с налична HBV инфекция бяха изследвани за HBeAg/anti-HBe, като 51 от пациентите бяха с чернодробна цироза, а 14 от болните бяха с чернодробна цироза и ПЧР. В групата с чернодробна цироза HBeAg позитивни бяха 7 (13,7%), а негативни бяха 44 (86,3%). Всичките 14 пациента с ПЧР (100%) бяха HBeAg негативни и съответно anti-HBe позитивни. Няма значима разлика в носителството на HBeAg при пациенти с чернодробна цироза в сравнение с такива и наличие на ПЧР.

#### **IV.2.5.8. HBV DNA**

При 64 пациента с налична HBV инфекция изследвахме серумното ниво на HBV DNA, 50 от пациентите бяха с чернодробна цироза, а 14 от болните бяха с чернодробна цироза и ПЧР. На таблица 49 са отразени стойностите на HBV DNA.

Таблица 49. Стойностите на HBV DNA при болни с HBV инфекция.

Пациенти	HBV DNA (с/ml) Медиана	Мин. (с/ml)	Макс. (с/ml)
ЧЦ	14 000 000	0	2 300 000 000
ЧЦ и ПЧР	137 901	0	170 000 000

Стойности на HBV DNA на пациентите с чернодробна цироза са значимо по-високи от стойностите на пациентите с ЧЦ и ПЧР ( $p=0,018$ ).

Проучихме серумното ниво на HBV DNA само при пациенти, които са HBeAg (-), от които 44 пациента с чернодробна цироза и 14 с чернодробна цироза и ПЧР. На таблица 50 са отразени стойностите на HBV DNA само на HBeAg (-) пациенти.

Таблица 50. Стойностите на HBV DNA при болни с HBV инфекция и негативни за HBeAg.

Пациенти	HBV DNA (с/ml) Медиана	Мин. (с/ml)	Макс. (с/ml)
ЧЦ	14 000 000	0	2 300 000 000
ЧЦ и ПЧР	137 901	0	170 000 000

При пациенти които са HBeAg (-) стойности на HBV DNA при болните с чернодробна цироза са също значимо по-високи от стойностите на пациентите с ЧЦ и ПЧР ( $p=0,038$ ).

#### IV.2.5.9. HCV RNA

При 46 пациента с налична HCV инфекция изследвахме серумното ниво на HCV RNA, 37 от пациентите бяха с чернодробна цироза, а 9 от болните бяха с чернодробна цироза и ПЧР. На таблица 51 са отразени

стойностите на HCV RNA на пациентите с чернодробна цироза и пациентите с чернодробна цироза и ПЧР.

Таблица 51. Стойностите на HCV RNA при болни с HCV инфекция.

Пациенти	HCV RNA (UI/ml) Медиана	Мин. (UI/ml)	Макс. (UI/ml)
ЧЦ	376 000	23 000	67 700 000
ЧЦ и ПЧР	518 000	123 000	1 086 000

Няма статистически значима разлика в серумните стойности на HCV RNA на пациентите с чернодробна цироза и пациентите с ЧЦ и ПЧР.

#### **IV.2.6. Стадиране на пациентите по BCLC**

В проучената група установихме следното разпределение на болните според стадирането по BCLC:

7.1 Много ранен стадий - 1 пациент.

7.2 Ранен стадий - 11 пациента.

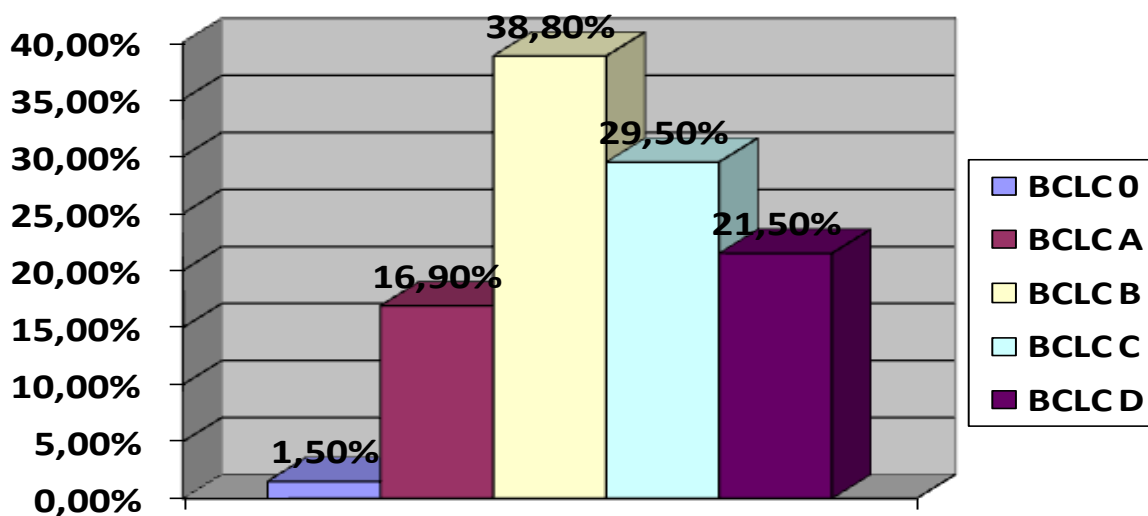
7.3 Междинен стадий на болестта - 20 пациента.

7.4 Напреднал стадий на болестта - 19 пациента.

7.5 Терминален стадий на болестта - 14 пациента.

Процентното разпределение на пациентите според BCLC е представено на фиг. 14.

Фигура 14. Процентно разпределение на пациентите с ПЧР, стадирани по BCLC.



#### IV.2.7. Лечение на пациентите с ПЧР

Изборът на терапия бе извършен съобразно стадият на болестта. Пациентите в ранните стадии на болестта бяха насочени за провеждане на резекция или локални аблативни техники. При част от пациентите в междинният стадий на болестта проведохме TACE. Болните с напреднал ПЧР бяха насочени за преценка и лечение с Сорафениб.

### **V.3. Група пациенти, при които е провеждана TACE**

#### **IV.3.1. Демографски показатели**

За периода 06.2011-10.2014г. проведохме 41 TACE на 16 пациента с ПЧР. При една пациентка лечението с TACE е започнало през 09.2009 г.

##### **IV.3.1.1. Пол**

Разпределението по пол при лекуваните пациенти с първичен чернодробен рак е: 11 мъже (68,8% ) и 5 жени (31,2%).

##### **IV.3.1.2. Възраст**

Таблица 52. Възраст на пациентите с ПЧР и лекувани с TACE.

	Брой	Ср. възраст	Мин.	Мак.	Ст. отклонение
Пациенти	16	60,44	23	77	14,137

#### **IV.3.2. Етиология на чернодробната цироза при пациентите с ПЧР**

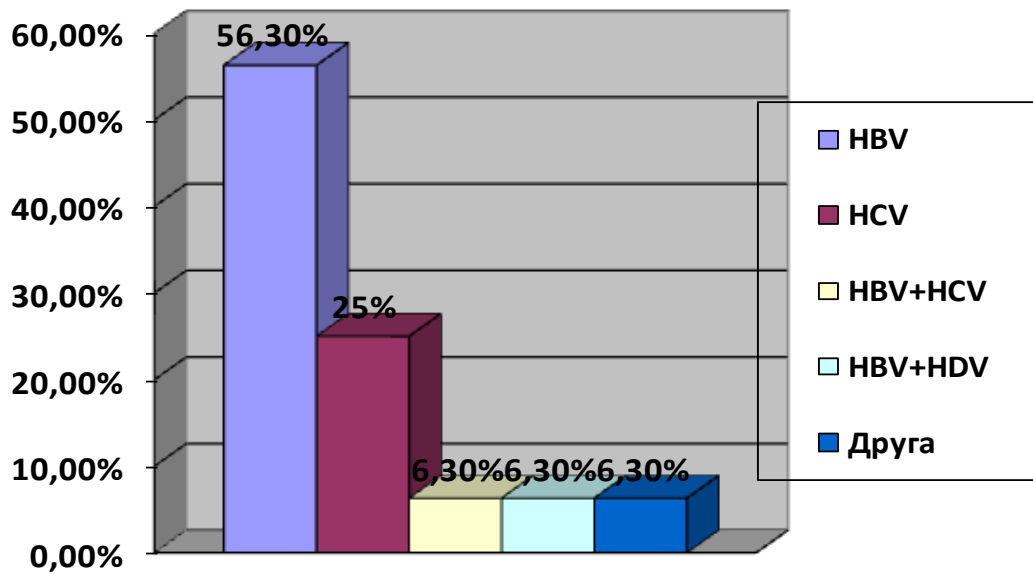
При 15 (94%) от пациентите има налична чернодробна цироза и при една болна нямаше такава.

Според етиологията на чернодробната цироза пациентите са разделени както следва:

- 9 пациента с HBV инфекция
- 4 пациента с HCV инфекция
- един с наличие на HBV и HCV инфекция
- един болен с наличие на HBV и HDV хепатит

- една жена без серумни данни наличен хепатитен вирус В и С (включително и anti-HBc total - негативна)

Фигура 15. Процентно представяне на пациентите, лекувани с ТАСЕ, в зависимост от етиологията.



12 (75%) от пациентите са се срещали с хепатити В или са болни от него. При 4 (25%) от пациентите не е изследван anti-HBc total.

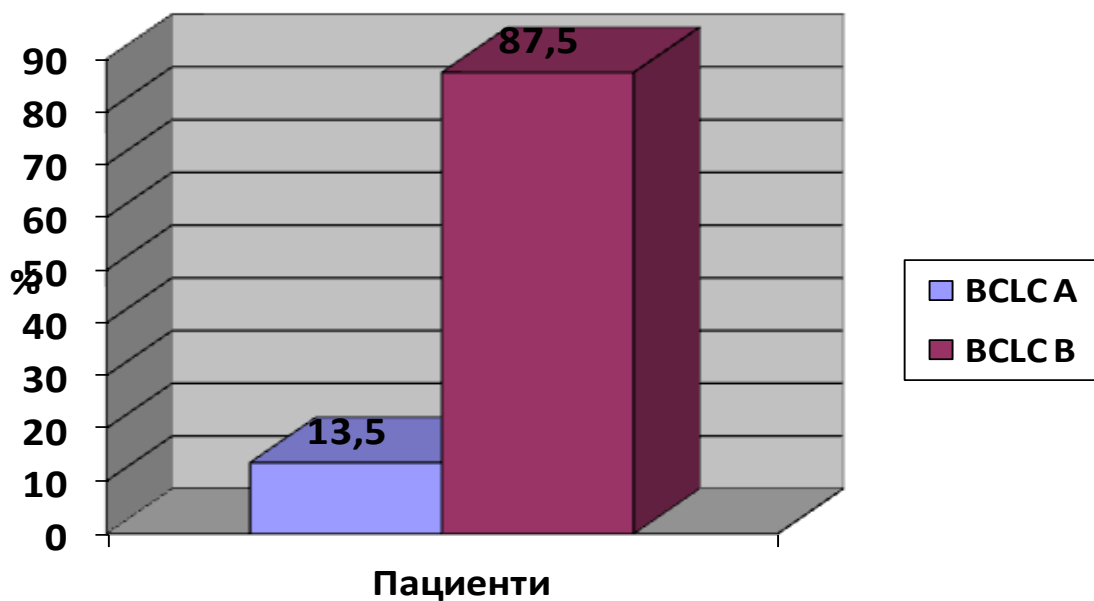
### IV.3.3. Диагноза

Диагнозата първичен чернодробен рак е поставена при 15 (94%) от пациентите посредством образни изследвания (абдоминална ехография и КТ с и.в. контраст) и чернодробна биопсия, а при един пациент - само на базата на образните изследвания.

#### IV.3.4. Стадиране

Всички лекувани пациенти бяха стадираны по Child-Pugh клас А на чернодробната цирроза.

По BCLC - 14 (87,5%) пациента бяха в стадий В и двама (13,5%) от пациентите бяха във стадий А.



Фигура 16. Процентно разпределение на пациентите по BCLC.

#### IV.3.5. Захарен диабет

При 9 (65,3%) от пациентите се установи захарен диабет тип II, а 7 (43,8%) бяха без диабет.

#### **IV.3.6. Трансартериални хемоемболизации**

При 16 пациента бяха проведени общо 41 трансартериални емболизации, между 1 и 7 (2,6 средно) манипулации на пациент. При двама от болните беше извършена само по една TACE. Лечението след това продължи с радиофреквентни аблации.

#### **IV.3.7. Отговор от терапията**

Таблица 53. Отговор от терапията представен според mRECIST критериите.

Отговор от терапията	Брой пациенти
Пълен отговор	2 (12,5%)
Стабилна болест	7 (44%)
Частичен отговор	2 (12,5%)
Прогресия на болестта	5 (31%)

При един болен с голям чернодробен тумор, след проведените 4 TACE сесии, бе постигната значителна редукция на тумурната маса като размерът на лезията бе редуциран от 15 на под 10 см. Това позволи да се проведе чернодробна резекция.

При друга пациентка редукцията на туморната маса с TACE позволи извършване на чернодробна трансплантация.

При двама от пациентите след проведен ТАСЕ се проведеха радиофреквентни аблации. В единият от тези случаи след аблацията бе постигнат пълен отговор. Тази пациентка получи последваща безинтерференова терапия за лечение на налична HCV инфекция. Постигнат бе траен вирусологичен отговор и в периода на последващо наблюдение пациентката остана авиремична и без нови лезии в черния дроб. Случаят е представен подробно с следващия раздел на насоящата дисертация.

#### **IV.3.8. Преживяемост**

Едногодишна преживяемост наблюдавахме при 14 от пациентите (87,5%), а преживяемост над 16 месеца – при 9 (56%) от болните. Двугодишна преживяемост наблюдавахме при поне 4 от болните (25%).

Средната преживяемост на пациентите, при които е провеждана ТАСЕ, е 20,4 месеца. Петима от пациентите са все още живи и при тях продължава лечението с ТАСЕ и/или наблюдение, т.е. с удължаване на периода на проследяване средната преживяемост на болните третирани с ТАСЕ ще се увеличава над отчетените към настоящия момент 20,4 месеца. – табл. 54.

Таблица 54. Преживяемост на лекуваните пациенти с ТАСЕ.

Брой пациенти	Ср. преживяемост	Медиана	Ст. отклонение	Мин.	Макс.
16	20,4	17	13,465	7	60

#### **IV.3.9. Лабораторни показатели**

#### **IV.3.9.1. АСАТ**

При проследяване на стойностите на АСАТ преди и след провеждането на първата ТАСЕ установихме значимо нарастване ( $p = 0,004$ ) на АСАТ на първия ден след провеждането на ТАСЕ. На 2-я ден стойностите спадат значимо ( $p = 0,011$ ), като на 7-я ден няма разлика в стойностите на АСАТ спрямо изходните ( $p = 0,28$ ).

При проследяване стойностите на АСАТ преди и след провеждане на втората ТАСЕ се установяват подобни резултати, както при първата ТАСЕ. Значимо нараства АСАТ на първия ден след провеждането на ТАСЕ спрямо изходните стойности ( $p = 0,013$ ). На втория ден стойностите на АСАТ значимо спадат и няма разлика в сравнение със стойностите ѝ преди манипулацията ( $p = 0,155$ ), както и в стойностите на АСАТ на 7-я ден спрямо изходните ( $p = 0,33$ ).

При проследяване стойностите на АСАТ преди и след провеждане на третата ТАСЕ се установяват подобни резултати, както при първата и втората ТАСЕ. Значимо нараства АСАТ на първия ден след провеждането на ТАСЕ ( $p = 0,012$ ). На седмия ден стойностите на АСАТ значимо спадат и няма разлика между тях и изходните стойности ( $p = 0,888$ ).

Ако се проследят стойностите на АСАТ преди всяка манипулация се установява:

1. Няма разлика в стойностите на АСАТ преди първата манипулация в сравнение с АСАТ преди втората манипулация ( $p=0,533$ ).
2. Няма разлика в стойностите на АСАТ преди първата манипулация в сравнение с АСАТ преди третата манипулация ( $p =0,263$ ).

#### **IV.3.9.2. INR**

При проследяване на стойностите на INR преди и след провеждането на първата TACE установихме значимо нарастване на INR на първия ден след провеждането на TACE ( $p = 0,001$ ). На втория ден стойностите са значимо по-високи ( $p = 0,024$ ) от изходните и се запазват такива и на седмия ден след провеждането на TACE ( $p = 0,003$ ).

При проследяване стойностите на INR преди и след провеждане на втората TACE се установява значимо повишаване на стойността само на втория ден ( $p = 0,041$ ), която впоследствие спада и на седмия ден няма разлика от изходната стойност ( $p=0,109$ ).

При проследяване на стойностите на INR преди и след провеждането на третата TACE установихме значимо нарастване на INR на първия ден след провеждането на TACE( $p = 0,012$ ). На втория ден стойностите са значимо по-високи от изходните ( $p = 0,028$ ) и се запазват такива и на седмия ден след провеждането на TACE ( $p = 0,012$ ).

Ако се проследят стойностите на INR преди всяка манипулация се установява:

1. Няма разлика в стойностите на INR преди първата манипулация в сравнение с INR преди втората манипулация ( $p = 0,475$ )
2. Няма разлика в стойностите на INR преди първата манипулация в сравнение с INR преди третата манипулация ( $p = 0,671$ )

#### **IV.3.9.3. Общ билирубин**

При проследяване на стойностите на общият билирубин (ОБ) преди и след провеждането на първата TACE установихме значимо нарастване на ОБ на първия ден след провеждането на TACE ( $p = 0,024$ ). На 2-я ден стойностите спадат значимо и няма разлика с изходните ( $p = 0,127$ ).

Разлика в стойностите на ОБ спрямо изходните не се установява и на 7-я ден ( $p = 0,451$ ).

При проследяване стойностите на ОБ преди и след провеждане на втората ТАСЕ се установяват подобни резултати, както при първата ТАСЕ. Значимо нараства ОБ на първия ден след провеждането на ТАСЕ ( $p = 0,035$ ). На втория ден стойностите на ОБ значимо спадат и няма разлика в сравнение със стойностите преди манипулацията ( $p = 0,592$ ). Стойностите на ОБ на 7-я ден са същите като изходните стойности ( $p = 0,228$ ).

При проследяване стойностите на ОБ преди и след провеждане на третата ТАСЕ не се установи значимо нарастване на първия ден, в сравнение с изходната стойност. Нивото се запазва без промяна на втория ден, като и на 7-я ден след провеждането на ТАСЕ.

Ако се проследят стойностите на ОБ преди всяка манипулация се установява:

1. Няма разлика в стойностите на ОБ преди първата манипулация в сравнение с ОБ преди втората манипулация ( $p = 0,210$ ).
2. Няма разлика в стойностите на ОБ преди първата манипулация в сравнение с ОБ преди третата манипулация ( $p = 0,779$ ).

#### **IV.3.9.4. Алфа-фетопротеин**

Изходното ниво на алфа-фетопротеин ( $\alpha$ -FP) бе завишено при 14 (88%) от пациентите. Нормални стойности установихме при двама от пациентите (12%). При проследяване стойностите на  $\alpha$ -FP на цялата група не установихме значим спад между изходната стойност и стойността му преди втората манипулация ( $p = 0,657$ ). Няма разлика и между стойността на изходния  $\alpha$ -FP, сравнен със стойността му преди третата манипулация ( $p = 0,575$ ).

### **IV.3.10. Странични действия след ТАСЕ**

#### **IV.3.10.1. Постемболизационен синдром**

Постемболизационен синдром след първата ТАСЕ наблюдавахме при 14 (88%) от пациентите, като само при двама (12%) не наблюдавахме такъв. Средната му продължителност е 4,4 дни (0-12 дни).

Постемболизационен синдром след втората ТАСЕ наблюдавахме при всичките 11 (100%) пациента. Средната продължителност бе 3,7 дни (1-5 дни).

Постемболизационен синдром след третата ТАСЕ наблюдавахме при всички 8 (100%) пациента. Средната продължителност бе 5,1 дни (3-8 дни).

Няма разлика в продължителността на постемболизационния синдром след първата и втората манипулация ( $p = 0,259$ ), както няма разлика в продължителността на постемболизационния синдром след първата ТАСЕ и след третата ТАСЕ ( $p = 0,072$ ).

##### **IV.3.10.1.1. Повишаване на температурата**

Повишаване на температурата след първата ТАСЕ наблюдавахме при 13 (81%) от пациентите, като само при трима (19%) температурата остана в нормални граници. Средната продължителност на субфебрилното или фебрилно състояние бе 4,4 дни (0-12 дни).

Повишаване на температурата след втората ТАСЕ наблюдавахме при 10 (91%) от пациентите, като само при един (9%) не наблюдавахме повишаване. Средната продължителност на субфебрилното или фебрилно състояние бе 3,5 дни (0-5 дни).

Повишаване на температурата след третата ТАСЕ наблюдавахме при всичките 8 (100%) пациента. Средната продължителност на субфебрилното или фебрилно състояние бе 4 дни (2-7 дни).

Няма разлика в продължителността на субфебрилното или фебрилно състояние след първата и втората манипулация ( $p = 0,326$ ). Фебрилитетът след първата ТАСЕ е значимо по-продължителен в сравнение с фебрилитета след третата ТАСЕ ( $p = 0,041$ ).

#### **IV.3.10.1.2. Болки в дясно подребрие и корема**

Поява на болка в корема и дясно подребрие след първата ТАСЕ наблюдавахме при 12 (75%) от пациентите, като при 4 (25%) не наблюдавахме такава. Средната продължителност на болковите оплаквания бе 4,1 дни (0-14 дни).

Поява на болка в корема и дясно подребрие след втората ТАСЕ наблюдавахме при 9 (82%) от пациентите, като при 2 (18%) не наблюдавахме такава. Средната продължителност на болковите оплаквания бе 2,3 дни (0-5 дни).

Поява на болка в корема и дясно подребрие след третата ТАСЕ наблюдавахме при 8 (100%) от пациентите. Средната продължителност на болковите оплаквания бе 4,4 дни (1-9 дни).

При пациентите болката след първата манипулация е значително по продължителна от болката след втората ТАСЕ (0,028), и няма разлика в продължителността на болката след първата и след третата манипулация ( $p=0,180$ ).

#### **IV.3.10.1.3. Гадене и повръщане**

Оплаквания от гадене и повръщане след първата ТАСЕ наблюдавахме при 12 (75%) от пациентите, като 4 (25%) нямаха такива оплаквания. Средната продължителност на оплакванията бе 1,3 дни (0-5 дни).

Оплаквания от гадене и повръщане след втората ТАСЕ наблюдавахме при 8 (73%) от пациентите, като 3 (27%) нямаха такива оплаквания. Средната продължителност на оплакванията бе 0,73 дни (0-1 дни).

Оплаквания от гадене и повръщане след третата ТАСЕ наблюдавахме при всичките 8 (100%) пациенти. Средната продължителност на оплакванията бе 1 ден.

Няма разлика в продължителността на гаденето и повръщането след първата и втората манипулация ( $p=0,058$ ), както и няма разлика в продължителността на тези симптоми след първата и третата ТАСЕ ( $p=0,059$ ).

#### **IV.3.10.2. Декомпенсация на чернодробната болест**

След 8 манипулации (20%) наблюдавахме декомпенсиране на чернодробната болест с преминаването в Child-Pugh скор В. Декомпенсирането на чернодробната болест се дължеше главно на появата на асцит (6 пациента), спад на албумина (3 пациента) и увеличаване на билирубина (2 пациента).

#### **IV.3.10.3. Други усложнения след провеждането на ТАСЕ**

Алопеция наблюдавахме при един пациент след конвенционален ТАСЕ с 50 мг Доксарубицин.

Остър исхемичен холецистит наблюдавахме при един пациент. Състоянието се овладя консервативно за 14 дни.

Масивна портална тромбоза наблюдавахме при един пациент. Усложнението се дължеше на отваряне на артерио-портална анастомоза в тумора по време на манипулацията.

При един болен наблюдавахме бъбречна колика с десностранна хидронефроза четири дена след манипулацията. Състоянието се преодоля консервативно в рамките на 5 дни.

При една пациентка наблюдавахме хематом на пункционното място на артерия феморалис след проведен ТАСЕ. Хемоглобинът на пациентката спадна с 33 g/l и достигна до 90 g/l. За около 30 дни хематомът се резорбира.

При 6 от пациентите в междинен стадии на болестта по BCLC не проведохме ТАСЕ, поради липсата на техническа възможност за извършване на манипулацията и/или отказ на пациентите. В нелекуваната с ТАСЕ група болни влизаха 4 мъже и 2 жени. Те бяха на средна възраст 66 г.  $\pm$  7,4 (58-78) . При всички тях етиологията на чернодробна цироза бе вирусна: HBV инфекция при 4 пациента и HCV при двама. Всички пациенти са получавали симптоматична терапия и лечение на чернодробната цироза. Болните с HBV инфекция провеждаха активно противовирусно лечение с нуклеозиден аналог.

При 5 от пациентите не бе възможно лечение със Сорафениб, поради изразената тромбоцитопения. Тази терапия бе започната при 1болен, но бе преустановена поради изразени странични реакции.

При всичките 6 пациента нелекувани с ТАСЕ наблюдавахме бърза прогресия на болестта. Средната преживяемост при тези болни бе 15,5 месеца – Табл. 55.

Таблица 55. Преживяемост на нелекуваните с ТАСЕ пациенти.

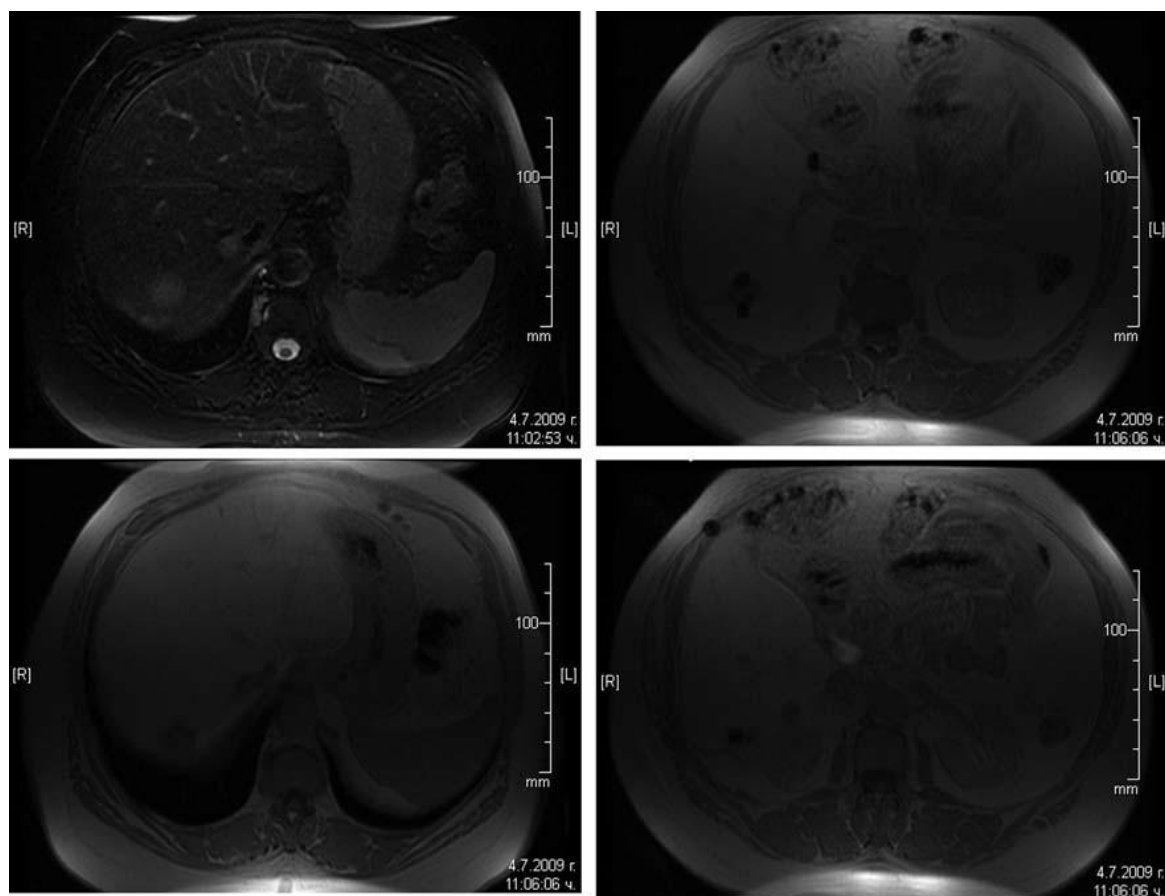
Брой пациенти	Ср. преживяемост	Медиана	Ст. отклонение	Мин.	Макс.
6	15,5	13,5	7,56	7	25

#### **IV.4. Клинични случаи**

##### **IV.4.1. Терапевтичен отговор при пациентка с хепатоцелуларен карцином след прилагане на имуномодулатори IL-2, BCG и мелатонин.**

Представяме 67-годишна жена, която постъпва за пръв път в Клиниката с единичен чернодробен тумор с размер 60 мм през 2007 година. Когато хепатоцелуларни аденоми достигнат размер от 6-8см, те се обсъждат като ракови и стават риск за хепатоцелуларен карцином. Пациентката има нормален АФП (нормално ниво <5.5 IU/ml). Серологични тестове показват, че пациентката е HCVнегативна, (HBsAg) негативна, anti-HBcore total позитивна, HBV-DNA не е открита, anti-HBsAg са над 1000 U/l. През 2008 туморният маркер АФП започва да нараства; няма промяна в размера на тумора. През ноември 2008, когато нивото на АФП достига 200 IU/ml, е проведена чернодробна резекция. Хистологичният резултат показва чернодробен аденом и хроничен хепатит. Следоперативно проследяването продължава и ултразвуковото изследване не показва наличие на тумор. През месеците март и април 2009 година са

установени високи нива на АФП ( 913 и 1000 IU/ml респективно), но КТ и УЗ изследвания не установяват наличие на чернодробен тумор. През юни 2009 е установено рязко покачване във стойностите на АФП до 5000 IU/ml и проведеният през юли 2009 година ЯМР показва 7 нови лезии (фиг. 17).

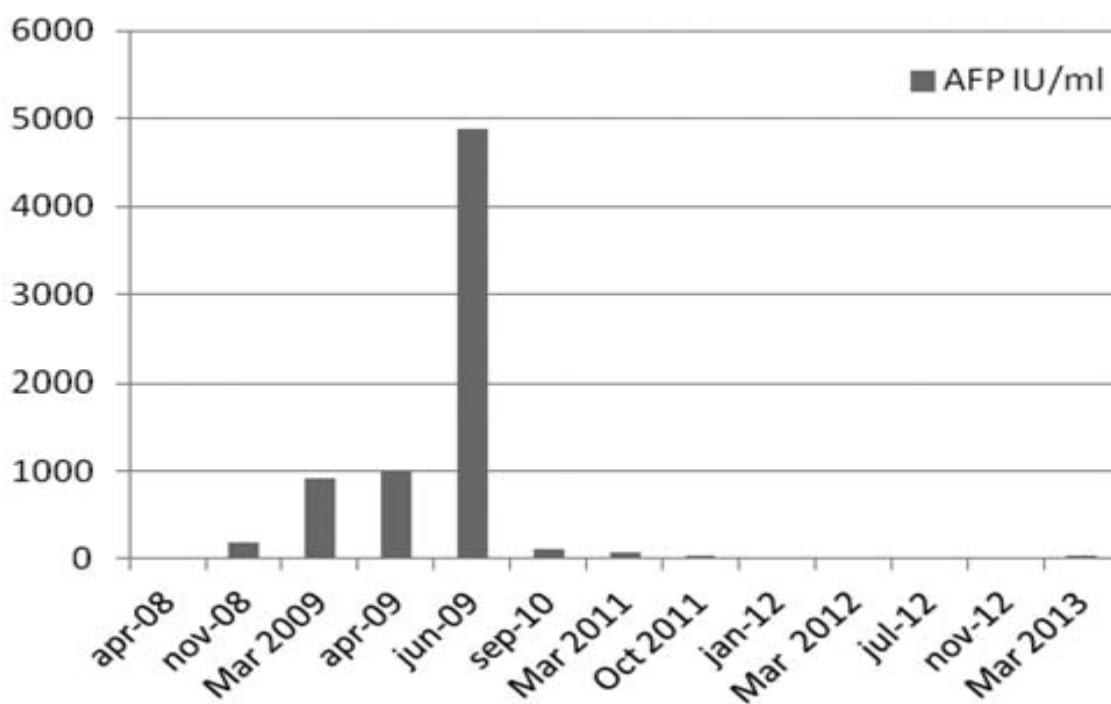


Фигура 17. ЯМР на пациентката от юли 2009г.

Пациентката е обсъдена като иноперабилна и стандартните методи за лечение са неприложими в нейния случай. По това време в България не се прилагат рутинно трансартериална хемоемболизация и лечение със сорафениб. Пациентката приема започване на имунотерапия с интермитентно подкожно приложение на ниски дози IL-2, BCG и мелатонин. Прилагана е следната терапевтична схема: IL-2 (Proleukin) – 1,5MU s.c. пет последователни дни в месеца; BCG(Calgevax)11,25мг/0,5мл,

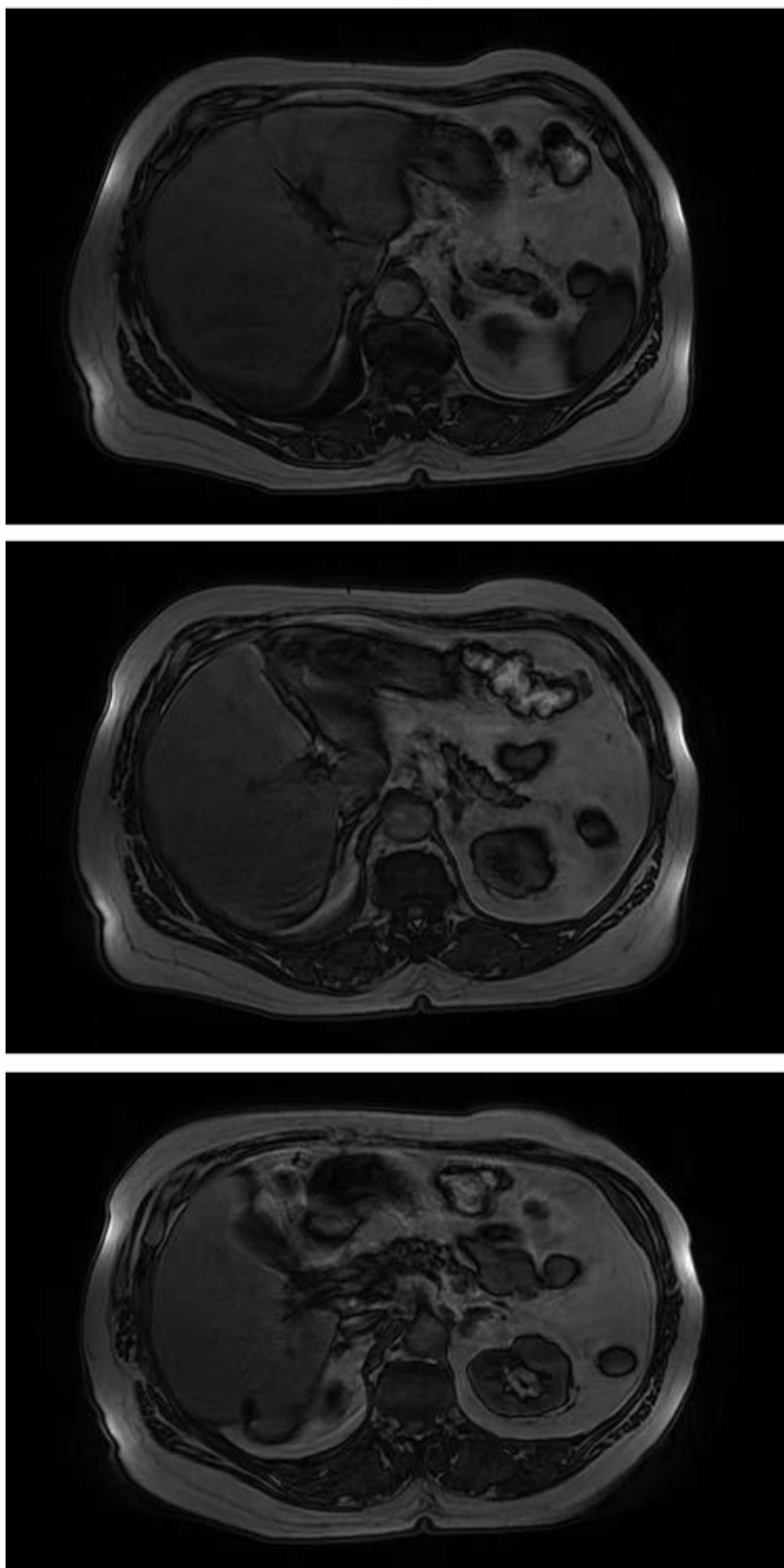
прилагана веднъж месечно чрез кожна скарификация две седмици след приложението на IL-2; таблетки мелатонин, 20mg дневно за периода на лечение. Пациентката толерира имунотерапията много добре и е в отлично клинично състояние, без белези на ПЧР или странични ефекти от приложението на имуномодулаторите. Повреме на проследяването нивата на АФП спадат до незабележими. Динамика на серумните нива на АФП е показана на фигура 18.

Фигура 18. Динамика на серумните нива на АФП.



През октомври 2011 е проведено КТ изследване, което показва наличието на само една чернодробна лезия (15mm) в VII-ми чернодробен сегмент с намален размер, в сравнение с този през юли 2009г (26mm). През март и ноември 2012, ЯМР (фигура 19) и КТ изследване не показват наличие на чернодробни лезии или увеличени лимфни възли, но ултразвуковото изследване установява две хипоехогенни зони с размер 24 и 34mm в IV-ти и VII-ми чернодробни сегменти.

Фигура 19. ЯМР на пациентката от Март 2012 г.



Контрастното УЗ изследване, проведено през Март 2013, показва, че тези лезии са с леко повишен интензитет по време на артериалната фаза и хиподенсни в късната фаза. Визуализира се и допълнителна зона от 25 мм, не-добре дефинирана, перихилерно.

При тази пациентка комбинираната имунотерапия за ПЧР беше успешна. При пациенти с латентни туморни клетки, които не са премахнати по време на хирургична интервенция, имуномодулацията може да достигне латентните клетки, да забави туморната прогресия, да индуцира туморна регресия и дори да доведе до пълно излекуване при някои пациенти. Комбинираната имунотерапия, заедно с други конвенционални методи за лечение на ПЧР, може да подобри лечението му.

#### **IV.4.2. Ombitasvir, paritaprevir/ritonavir, dasabuvir и ribavirin при пациенти с чернодробна цироза HCV и първичен чернодробен рак лекуван с TACE.**

**IV.4.2.1.** 68-годишна жена с HCV-свързана цироза (геотип 1в), умерена артериална хипертония и втори тип захарен диабет. Пациентката е anti-HBc total (+) пол, негативна за HBsAg и anti-HIV ½, отрича употреба на алкохол и злоупотреба с медикаменти. Чернодробната цироза е доказана морфологично през 2001 година при провеждане на холецистектомия. Към момента на диагнозата няма езофагеални варици. През 2002 година е започната терапия с IFN/RBV, но е прекратена поради липса на отговор от нея. По време на последващите 13 години тя получава хепатопротективна терапия. През това време е проследявана редовно и остава в добро клинично състояние с нисък вирусен товар (HCV RNA < 800000 IU/ml), нормална или леко повишена АЛАТ (< 2x ULN) и с компенсирани

чернодробна болест (без данни за асцит, жълтеница, енцефалопатия или кървене от варици на хранопровода).

През септември 2013 година при ултразвуково и контрастно усилено КТ изследване е установено чернодробно огнище в трети чернодробен сегмент с размери 14/8мм и типични белези за ПЧР (повишаване на плътността в артериалната фаза и измиване във венозната). Проведената биопсия под УЗ контрол потвърждава ПЧР. Пациентката е в стадий А съгласно BCLC класификацията. По това време пациентката е със значителна портална хипертония (II-ра степен варици на хранопровода и тромбоцити под 100 G/L) и не е подходяща за оперативно лечение, но има ясни индикации за локална ПЧР терапия. Ангиографията показва добре видим клон на чернодробната артерия, осигуряващ кръвоснабдяване на единичния ПЧР. Хранищият артериален съд е подходящ за емболизация, така че е проведена TACE. Контролното КТ изследване през март 2014 показва остатъчен витален ПЧР в трети чернодробен сегмент. Проведени са три последователни сесии радиофреквентна аблация през март, октомври 2014 и в началото на януари 2015. След поледната сесия, лезията е напълно разрушена и контролната КТ не показва данни за витална тъкан в разрешуния малигнен възел, както и в туморните ръбове. Обсъжданото КТ изследване визуализира само индуцирана от аблацията некроза с размер 36/47мм.

В края на януари 2015 пациентката започва да приема антивирусна терапия в комбинация от ombitasvir, paritaprevir/ritonavir, dasabuvir и ribavirin 800 мг за 12 седмици. Серумните нива на HCV RNA спадат до незабележими на втората седмица от лечението и те остават такива през целия период на лечението и 12 седмици след това. Това е съпроводено с напълно нормализиране на аминотрансферазите и намаляване на тежестта

на чернодробната болест от A2 до A0 (FibroMax™). Най-значимите странични ефекти са анемия, транзиторна директна хипербилирубинемия с жълтеница и значителна слабост.

Анемията е рибавирин-зависима и е лекувана успешно чрез модификация на дозата на рибавирин. В началото той е прилаган в ниска начална дневна доза (800 мг вместо 1000 мг) поради първа степен анемия в началото на лечението, но независимо от това анемията прогресира до степен 2, поради което дозата на рибавирин е намалена до 400 мг дневно на 4-тата седмица. В резултат се наблюдава начално стабилизиране на нивото на хемоглобина, но на 8-мата седмица от лечението анемията става тежка – степен 3 (Hb под 80 g/l) и дозата на рибавирин е намалена отново до 200 мг/дневно и остава такава до 12-та седмица. В края на лечението анемията е оценена като степен 2 и по време на периода на проследяване хемоглобиновото ниво постепенно се възстановява до началното при започване на лечението.

Бързо повишаване на общия билирубин, включително директен билирубин, се наблюдава през първата седмица от лечението, причиняващо умерена жълтеница. Директният билирубин е преобладаващата фракция от общия билирубин в началото. Тази тенденция се запазва до 4-тата седмица от лечението и се нормализира с продължаващата DAA терапия. Хипербилирубинемията не е съпроводена с повишени стойности на аминотрансферазната активност и не е асоциирана с намалени нива на албумина или удължено протромбиново време. Серумните жлъчни киселини са леко повишени в началото на лечението, наблюдава се повишение по време на лечението от 27 до 39 мкмол/л и намаляват след преустановяване на лечението – таблица 1. Няма лични белези за чернодробна декомпенсация (асцит, кървене или енцефалопатия).

Пациентката бе предимно с директна хипербилирубинемия и по време на пиковото ниво на билирубина през 1-вата седмица е без значими промени в нивото на хемоглобина, така че началното бързо повишение на билирубина не може да се обясни с рибавирин-индуцирана хемолиза . Ефектът на paritaprevir върху билирубиновите транспортери (OATP1B1 и 1B3) може да доведе до повишение на индиректния билирубин, което е типичен белег, независим от RBV-свързания ефект върху хемолизата.

При пациентката се наблюдава значителна слабост, която се появява през първата седмица от лечението и прогресивно се увеличава до 4-тата седмица от лечението. Слабостта персистира относително непроменена по време на целия курс на лечение и бързо изчезва в първите седмици на периода на проследяване след лечението. По време на лечението и в периода на проследяване след това пациентката е внимателно изследвана по отношение на диагностицирания преди това ПЧР. АФП спада от 77 ng/mL (нормално ниво под 5,5 ng/mL) до нормално серумно ниво от 4 ng/mL на 12-та седмица (април 2015) и остава нормално 12 седмици по-късно (юни 2015) – таблица 2. Контролното контрастно УЗ изследване през юни 2015 показва добре отграничена зона на предишната аблация с размери 4/3см. Няма белези за рецидив на ПЧР или нововъзникнали чернодробни възли.

**IV.4.2.2.** 76-годишен мъж е диагностициран с хепатит С (генотип 1в) през 2001 година. Той има анамнеза за артериална хипертония и захарен диабет II тип от 2002 година. През 2008 година започва лечение с инсулин. През 2011 година е започнато лечение с tamsulosin в доза 0,4мг/дневно за лечение на доброкачествена простатна хиперплазия. Пациентът не

съобщава за употреба на алкохол и злоупотреба на медикаменти. Той е положителен за anti-HBc total, но негативен за HBsAg или anti-HIV 1/2.

През 2002 година е проведена чернодробна биопсия и са установени данни за хроничен хепатит с фиброза степен 2. През 2002/2003 пациентът е лекуван с IFN/RBV за период от 48 седмици. Като инфекцията релапсира след края на двойната терапия. По време на последващото поддържащо лечение пациентът остава с персистиращи повишени нива на аминотрансферазитне над 3x ДГН.

През 2009 година е диагностицирана чернодробна цироза (Child-Pugh A) на базата на абдоминално УЗ изследване и ендоскопски данни за портална хипертония I-II степен варици на хранопровода. През април 2012 са установени повишени нива на АФП от 86 ng/mL (долна граница на нормата < 5.5 ng/mL). Не са установени клинични или УЗ данни за чернодробна декомпенсация (асцит, кървене, енцефалопатия или кървене от варици на хранопровода), както и няма данни за тромбоза на порталната вена. Последващите контрастни УЗ и КТ изследвания обаче визуализират два възела в VI-ти чернодробен сегмент. И двата са с размер под 3см в диаметър и с типичните за ПЧР белези. На базата на изброените по-горе находки пациентът е диагностициран като ранен ПЧР – стадий А според BCLC класификацията. Той не е подходящ за оперативно лечение поради наличието на значителна портална хипертония, напредналата възраст и съпътстващите заболявания, главно диабетът. Той е показан за локална терапия на ПЧР и две последователни TACE сесии са проведени през септември 2012 и декември 2012. Постигната е пълна деструкция на ПЧР, документирана при редовно контролно УЗ и КТ изследване, провеждани на три-месечни интервали от юни 2013 до август 2014. Няма данни за витална тъкан в разрушените лезии, включително и в техните граници.

Последвалите УЗ контролни изследвания на три-месечен интервал(последно през юни 2015) не показват наличие на нови чернодробни възли.

След последната TACE сесия пациентът остава в добро клинично състояние и с компенсирана чернодробна болест без клинични или УЗ данни за асцит, жълтеница, енцефалопатия и ГИ кървене.

През януари 2015 е започната антивирусна терапия за 12 седмици с ombitasvir, paritaprevir стимулиран от ritonavir, dasabuvir и ribavirin 1000 мг/дневно (според телесното тегло). HCV RNA е неоткриваема на втората седмица от лечението и остава такава по време на последващата терапия и последващия 12-седмичен период на проследяване.

Най-значимите странични ефекти, появили се по време на лечението, са значително повишение на аминотрансферазите, което се появява по време на лечението на 4-тата седмица, зостига максимално ниво на 6-тата седмица (АЛАТ токсичност степен 4), последвано от прогресивно спадане до базалното ниво на 12-та седмица.

Наблюдавана е също и лека степен директен тип хипербилирубинемия. Тя се появява през първата седмица от лечението и достига максимални нива на 12-седмица от лечението. Хипербилирубинемията е съпроводена от леко удължаване на протромбиновото време на 6-та седмица, но няма паралелно спадане на албуминовото ниво. Нивата на серумните общи жлъчни киселини са нормални в началото, повишават се около 4 пъти от 4,5 до 19мкмол/л в края на лечението и се връщат до началните нива по време на периода на проследяване след лечението.

И в двата случая пациентите са в ремия по отношение наличиет първичен чернодробен рак и е ерадикирана успешно HCV инфекцията.

## V. ОБСЪЖДАНЕ

Чернодробната цироза представлява хронично прогресиращо заболяване на черния дроб. В нашето проучване водеща причина за цирозата бе инфекция с вирус В, следвана от хронична HCV инфекция и етилизъм. При сравняване на тези резултати с данни от предходни проучвания в България, проведени преди повече от 15 години се наблюдава отчетливо намаление на дела на алкохолната цироза от близо 60% на 23%. [Кръстев З, 1988; Теохаров П, 2000]. За сметка на това в нашата серия установихме по-висок дял на вирусните цирози - 58% срещу съобщаваните преди 15 години близо 40% [Теохаров П, 2000]. Заслужава да се отбележи, че въпреки въведената ваксинация срещу HBV през 1992г., понастоящем хроничната HBV инфекция е водеща етиологична причина за цироза. В нашето проучване установихме дори по-висока честота на болните с положителен HBsAg, съответно 34% срещу съобщените едва 20% през 2000г. [Теохаров П, 2000]. Освен това ние установихме с близо 15% по-висока честота на anti-HBc total. Добре известно е, че наличието на HBV инфекцията е свързано с 300 пъти по-висок риск за ПЧР. Разгледани заедно всички тези факти обясняват отчетената в последните години тенденция за нарастване на честотата на ПЧР [Драганов П, 1997].

Подобно на други студии, основната част от нашите пациенти с чернодробна цироза бяха на възраст между 50 и 70 години. Не намерихме значима разлика между броя на мъжете и жените, макар че резултатите ни показват тенденция за по-голям дял на мъжете спрямо този на жените, съответно 56% срещу 44%. Повечето проучвания сочат, че чернодробната цироза е по-честа сред мъжкия пол като съотношението мъже : жени е 3,6:1 [Stroffolini T, 2015].

Във всички проучвания, разглеждащи разпределението по пол при болни с хронична HBV инфекция, честота е в полза на мъжете, а съотношението мъже : жени варира от 2,0 до 7,1:1 в различните възрастови подгрупи [Baig S,2009]. В нашата серия от болни с чернодробна цироза на базата на хроничен хепатит В установихме също значимо по-висок дял на мъжете като съотношението мъже/жени бе 2,3:1.

Подобна разлика в разпределението по пол не бе намерена сред болните с цироза, причинена от хронична HCV инфекция. Жените в тази подгрупа обаче бяха значимо по-възрастни от мъжете, като установената разлика в средната възраст между двата пола бе близо 8 години. Възможно е възрастовото различие да е свързано с по-честа консумация на алкохол от мъжете, което да резултира в по-ранно развитие на цироза. Освен това периодичната загубата на желязо с менструалното кървене при жените вероятно е свързано с по-слабо желязно претоварване. Наличието на претоварване с желязо е добре известен феномен при хроничната HCV инфекция, за който е потвърдено, че е предопределящ фактор за по-висока хистологична активност и по-бърза прогресия на чернодробната фиброза [Souza R, 2009; Smith BC, 1998]. Мъжете по-често злоупотребяват с алкохол и по тази причина установихме значимо по-висок дял на мъжете с етилична генеза на чернодробната цироза.

Заслужава да се отбележи, че подобно на хроничната HBV инфекция, честотата на anti-HBc total също бе значимо по-висока при мъжете с чернодробна цироза, в сравнение с жените ( $p=0,000$ ). Предшествващи проучвания у нас сред здрави доброволци и кръводарители в София също установяват по-висока честотата на anti-HBc total сред мъжете [Желев Д, 2010; Желев Д, 2009].

Ние не намерихме статистически значима разлика във възрастта между мъже и жени с чернодробна цироза в Child-Pugh клас А, така и в клас В и С.

Възрастта, мъжкият пол и HBV инфекцията са известни рискови фактори за възникване на ПЧР [Flemming JA, 2014]. Нашите пациенти с цироза и оформени огнища в черен дроб са значимо по-възрастни от тези с цироза и без огнищни чернодробни лезии ( $p=0,003$ ), освен това от изследваните болни с чернодробни огнища, позитивни за anti-HBc total или за HBsAg бяха 82%.

Първичен чернодробен рак установихме при 15 (6,3%) пациента от изследваната група - мъже 11 (73,3%) и жени 4 (26,7%). Тази честота е сходна от съобщаваната в други проучвания с български пациенти и е сходна с данни от съседните ни държави на Балканския полуостров, където честотата на ПЧР е между 5 и 6% при мъжете [EASL CPG, 2012;

GLOBOCAN, 2008; Feriay J, 2010]. От съседните страни, честотата на ПЧР е по-висока в Румъния, вероятно във връзка с по-високата честота на вирусни хепатити, особено на HCV [EASL CPG, 2012; GLOBOCAN, 2008; Feriay J, 2010].

При 17 (28,8%) от пациентите с оформени чернодробни огнища установихме нарушения в гликемичният контрол. Болните с чернодробна цироза и захарен диабет са значимо по-възрастни от пациентите с чернодробна цироза без наличен захарен диабет ( $p=0,000$ ). Възрастта на жените със захарен диабет и оформена чернодробна цироза бе значимо по-висока от тази на мъжете диабетици с чернодробна цироза ( $p=0,01$ ).

Всички пациенти с чернодробна цироза са рискови за възникване на ПЧР, но от съществено клинично значение е да се отдиференцират високорисковите пациенти, при които е необходимо по-строго проследяване и контрол за ПЧР. В тази насока изчисляването на риска за

развитието на рака при болните с цироза е с важно практическо значение. В настоящото проучване за първи път бе оценен рискът за ПЧР на български пациенти с чернодробна цироза. За тази цел използвахме ADDRESS-HCC скората [Flemming JA, 2014]. Установихме, че 39% от нашите болни са ниско рискови, като едногодишният риск за ПЧР при тях е под 1,5% на година. Пациентите с риск от развитие на ПЧР над 1,5% трябва да бъдат скринирани два пъти годишно с абдоминална ехография за диагностициране на ПЧР. Заслужава внимание фактът, че 61% от нашите болни влизат в тази група. При 15% от пациентите установяваме дори риск от развитие на рак над 4,5% на година. Тези високорискови пациенти може би трябва да бъдат обект на по-строго проследяване, напр. през 3-4 месеца, с което ще бъде възможно да се диагностицира ПЧР в по-ранен стадий.

В нашата серия от 65 пациента с ПЧР установихме, че карциномът е значително по-чест при мъжете в сравнение с жените ( $p=0,018$ ). Това съобщават и много други автори, проучващи честотата му [Buch Sh, 2008; Lee SM, 1999]. Средната възраст на пациентите ни с ПЧР и чернодробна цироза бе значимо по-висока ( $p=0,000$ ) от тази на групата само с чернодробна цироза. Според Н. Такака и съавт. най-застрашени са мъжете с вирусна етиология на чернодробната цироза между 70-79 годишна възраст [Tanaka H, 2008].

До 100% от пациентите с ПЧР имат вирусна етиология на чернодробната цироза [Chiesa R, 2000; Yuen M, 2009]. Ние установихме такава при 49 (75,4%) от болните. При останалите 16 (24,6%) пациента етиологията беше различна. Трябва да се има предвид обаче, че вирусната етиология е диагностицирана само на базата на серумни маркери за наличие на хепатит В и С. От общо 48 изследвани пациенти за HBsAg и анти-HBc total 30 (63%) са се срещали с хепатит В или са болни от него, а

18 (37%) са негативни. Както и при пациентите с чернодробна цироза, мъжете са почти три пъти повече от жените, съответно 73,0% срещу 27,0%.

При 65 пациента с налична HBV инфекция бяха изследвани HBeAg/anti-HBe. От изследваните 51 бяха с чернодробна цироза, а 14 от болните бяха с чернодробна цироза и ПЧР. В групата с чернодробна цироза HBeAg позитивни бяха 13,7%, а негативни бяха 86,3%. Всичките 14 пациента с ПЧР (100%) бяха HBeAg негативни и съответно anti-HBe позитивни. Няма значима разлика в носителството на HBeAg при пациенти с чернодробна цироза в сравнение с такива с наличие на ПЧР. Това е естественият ход на болестта и отдавна е известно, че с напредване на чернодробната болест настъпва сероконверсия. Според някои автори тежестта на чернодробната цироза и загубата на HBeAg са два независими рискови фактори за развитие на ПЧР при наличие на HBV – свързана цироза[Ху J, 2009].

При 64 пациента с налична HBV инфекция изследвахме серумното ниво на HBV DNA, 50 от пациентите бяха с чернодробна цироза, а 14 от болните бяха с чернодробна цироза и ПЧР. Стойности на HBV DNA на пациентите с чернодробна цироза са значимо по-високи от стойностите на пациентите с ЧЦ и ПЧР ( $p=0,018$ ). Проучихме също и серумното ниво на HBV DNA само при пациенти, които са HBeAg (-), от които 44 пациента с чернодробна цироза и 14 с чернодробна цироза и ПЧР. При пациенти които са HBeAg (-), стойности на HBV DNA при болните с чернодробна цироза са също значимо по-високи от стойностите на пациентите с ЧЦ и ПЧР ( $p=0,038$ ). Подобни резултати се съобщават и от Mendy, който заключава, че нивата на HBV-DNA са силно асоциирани със сериозните последици на HBV инфекцията, независимо от HBe статуса. Докато риска за развитие на цироза и на НСС се увеличава с повишаване нивата на HBV-

DNA, нискостепенната вирусемия е също значим фактор за развитие на НСС [Mendy M, 2010].

При 46 пациента с налична HCV инфекция изследвахме серумното ниво на HCV RNA, 37 от пациентите бяха с чернодробна цироза, а 9 от болните бяха с чернодробна цироза и ПЧР. Няма статистически значима разлика в серумните стойности на HCV RNA на пациентите с чернодробна цироза и пациентите с ЧЦ и ПЧР. Малко са проучванията, които търсят връзката между серумната HCV RNA при пациенти с чернодробна цироза и ПЧР. Най-често се установява липса на зависимост между серумните нива на HCV RNA и степента на чернодробна некроинфламаторна активност и стадия на чернодробна фиброза [Liu P, 2009].

Наличието на ПЧР рязко влошава наличната чернодробна цироза и по тази причина стойността на общия билирубин в нашата група пациенти бе значимо по-висока ( $p=0,045$ ) от тази при пациентите с цироза, без ПЧР. Същото установихме и по отношение на средните нива на АСАТ ( $p=0,001$ ) и ГГТП ( $p=0,015$ ).

При наличие на ПЧР често рязко се влошава и синтетичната функция на черния дроб. В нашата серия средната стойност на серумния албумин при болните с ПЧР бе значимо по-ниска ( $p=0,000$ ) от тази при пациентите с цироза, без ПЧР.

По литературни данни серумният алфа-фетопропротеин е увеличен в до 60-80% от случаите с ПЧР [Zhao Y, 2013]. Въпреки че според последните препоръки на EASL–EORTC 2012 алфа-фетопропротеинът отпада като критерий за диагнозата на ПЧР, в настоящото проучване анализирахме този показател сред болните с ПЧР. Средното ниво на серумния алфа-фетопропротеин при тях бе  $586,03 \pm 3570,712 \text{ IU/ml}$  с медиана 25,2. Наднормено ниво установихме в почти 3/4 от тези пациенти ЧР.

Лечението на пациентите с ПЧР бе съобразено със стадия на болестта съгласно препоръките на BCLC [EASLEORTC clinical practice guidelines, 2012].

Най-общо пациентите в много ранен и ранен стадий бяха насочени за хирургично лечение или аблация. Решението се основаваше на общото състояние на пациента, ко-морбидитет, нива на билирубин и наличие на порталната хипертония. Случаите с иктер, портална хипертония и значима съпътстваща патология са насочени за локална аблация. Добре проведено проучване показва, че петгодишната преживяемост след хирургично лечение на ранен ПЧР е значимо по-ниска при пациенти с хипербилирубинемия и/или портална хипертония [Liovel JM, 1999].

Пациентите в напреднал и терминален стадий на болестта бяха насочени съответно за терапия със сорафениб и за палиативно лечение.

Голяма част от болните в междинен стадий на болестта бяха третирани с TACE. Резултатът от лечението на тези пациенти е обект и съществена част на настоящия дисертационен труд. Тези данни са от особен интерес, тъй като до момента нашето проучване се явява най-голямото в страната, в което се представят и анализират резултати от TACE при български пациенти с ПЧР.

Разпределението по пол на лекуваните с TACE пациенти показва, че и тук преобладават мъжете, като дяловете на мъже и жени бяха съответно 69% и 31%. Средната възраст на пациентите, третирани с TACE, бе съвсем сходна с тази на болните с ПЧР, на които не бе приложена TACE. Петнадесет от 16-те болни, лекувани с TACE, бяха с чернодробна цироза (94%). Вирусна етиология бе установена също при 15 от случаите (94%). При 9 от 16 пациента 65,3% имаше наличен захарен диабет.

След като приложихме общо 41 сеанса TACE при 16 пациента, отчетохме едногодишна преживяемост при 87,5% от случаите, а

преживяемост над 16 месеца – при 56%. Средната преживяемост на пациентите, при които проведохме TACE, е поне 20,4 месеца. Заслужава да се отбележи, че близо 1/3 от тези болни са все още живи и при тях продължава лечението с TACE и/или наблюдение, т.е. с удължаване на периода на проследяване средната преживяемост на третираните с TACE пациенти ще се увеличава над отчетените към настоящия момент 20,4 месеца.

При малка група от болни в междинен стадий на болестта не приложихме TACE поради липса на технически възможности за манипулацията (липса на подходящ за катеризация хранещ съд) и/или отказ от страна на пациента. Въпреки много малката бройка болни, отчетената средна преживяемост сред тях бе близо 16 месеца.

Нашите резултати са в съзвучие с данните от голям метаанализ, обобщаващ резултатите от няколко рандомизирани и контролирани проучвания [Llovet JM, 2003]. Средната преживяемост сред пациентите в контролните групи без лечение с TACE се движи между 6 и 16 месеца. Ние също отчетохме съвсем сходна преживяемост на болните без TACE (15,5 месеца), макар, че бройката на тези пациенти в нашата серия бе изключително ниска. През 2002 година две големи, независимо проведени, рандомизирани и контролирани проучвания демонстрират статистически значима подобрена преживяемост при конвенционална липиодол-базирана TACE срещу най-добрите палиативни грижи [Paul S, 2011; Nakamada K, 2008]. Тези авторитетни проучвания показаха, че преживяемостта на болните в интермедиерен стадий на ПЧР се увеличава достоверно след лечение с TACE със средно 4 месеца. Средната преживяемост на болните в тези стадий отново е съвсем сходна с установената в нашата серия средна преживяемост от 20,4 месеца [Paul S, 2011, Nakamada K, 2008]. При скорошно проучване с DEB TACE пък

отчетената средна преживяемост е дори 48 месеца [Burrel M, 2012]. Разгледани заедно всички тези данни ясно показват, че прилагането на TACE и DEB TACE води до по-добра преживяемост на болните в междинен стадий на ПЧР в сравнение с палиативни грижи.

Съгласно съвремените препоръки за лечение на ПЧР, TACE е метод на избор при пациентите в стадий B по BCLC [EASLEORTC clinical practice guidelines, 2012]. Въпреки това в ежедневната клинична практика този метод е все по-често използван и при пациенти в ранен стадий, както и при подбрани болни с напреднал ПЧР [Farinati F, 2009; Llovet JM, 2003].

В този контекст заслужават внимание резултатите при двама от нашите пациенти с ранен ПЧР, на които бе приложен TACE. При единия от тях бе постигнат пълен отговор. При втория болен наблюдавахме бърза реканализация на хранещия съд и в резултат на това след TACE бе постигната само редукция на тумурния обем. Пациентът бе насочен за радиофреквантна аблация, която доведе до пълна деструкция на ПЧР. Подобен подход на успешно последователно лечение с TACE и с последваща аблация е съобщен и от други автори [Zhou M, 2010]. M Zhou и съав. показаха, че комбинирането на TACE и RFA при пациенти в междинен стадий на ПЧР води до значимо увеличаване на преживяемостта в сравнение с изолирано лечение само с TACE. И двата обсъждани по-горе случаи са представени отделно в настоящата дисертация, тъй като освен пълната деструкция на рака бе постигнат и траен вирусологичен отговор след лечение на наличната хронична HCV инфекция с директно действащи противовирусни средства. Всъщност това са едни от първите съобщения в медицинската литература за ефекта и поносимостта на тези медикаменти при пациенти с чернодробна цироза и напълно деструктиран ранен ПЧР.

Внимание заслужава и един от пациентите с голям тумор, при който след редукция на туморната маса посредством няколко TACE сесии, стана възможно извършване на чернодробна резекция. В друг случай след TACE бе извършена успешна чернодробна трансплантация. В този смисъл възможността за използването на TACE като своеобразен терапевтичен мост към хирургия и/или аблация е съвсем реална. Чрез подобен комбиниран подход TACE-RFA е постигната подобрена преживяемост дори и при подбрани пациенти с напреднал ПЧР [Zhou M, 2010].

Като отделен клиничен случай представяме и пациентка с мултифокален ПЧР, лекувана с Интерлевкин 2, БЦЖ и Мелатонин. При тази болна комбинираната имуномодулираща терапия беше успешна. Понастоящем само ограничен брой пациенти са били докладвани в имунотерапевтични клинични проучвания [Palmieri G, 2002; Aldeghi R 1994]. Макар и резултатите от тези проучвания да са неубедителни, очевидно е, че тази стратегия може да доведе до терапевтична полза при някои пациенти, особено когато липсва алтернативно лечение. Нашата пациентка е добър пример за това. Тя все още е жива и в добро общо състояние, седем години след диагностицирането на ПЧР.

Приложението на TACE при повечето пациенти води до чернодробна увреда, дължаща се на причинената исхемия от запушването на артериалните съдове и локалното прилагане на химиотерапевтик. При проследяване на стойностите на АСАТ преди и след провеждането на първата TACE при нашите болни, установихме значимо нарастване ( $p = 0,004$ ) на АСАТ на първия ден след провеждането на TACE. На 2-я ден стойностите спадат значимо ( $p = 0,011$ ), като на 7-я ден липсваше значима разлика в стойностите на АСАТ спрямо изходните ( $p = 0,28$ ). При проследяване на АСАТ преди и след провеждане на втората TACE се установяват подобни резултати, както при първата TACE. Значимо

нараства АСАТ на първия ден след провеждането на ТАСЕ спрямо изходните стойности ( $p = 0,013$ ). На втория ден стойностите на АСАТ значимо спадат и няма разлика в сравнение със стойностите ѝ преди манипулацията ( $p = 0,155$ ), както и в стойностите на АСАТ на 7-я ден спрямо изходните ( $p = 0,33$ ). Нещо повече проследяването на АСАТ преди всяка манипулация показва, че няма разлика в стойностите преди първата манипулация в сравнение с втората, респективно третата. Подобни са резултати бяха отчетени и при и и при проследяване на INR преди и след провеждането на всяка поредна ТАСЕ сесия.

Общият билирубин значимо нарастваше на първия ден след ТАСЕ, стойностите му спадаха на 2-рия ден и 7-мия ден бяха съвсем сходни с изходните. Промените на общия билирубин бяха аналогични след всяка поредна ТАСЕ сесия.

Тези данни ясно показват, че чернодробната увреда от ТАСЕ е временна и при повечето наши пациенти не оставя трайни последици върху черния дроб. Наскоро бе предложен т. нар. ART скор за оценка на ефекта от ТАСЕ [Seighart W, 2013]. Тази скорова система всъщност включва нарастване на Child-Pugh в съчетание с нарастване на АСАТ и оценка промяната в туморния размер на таргетната лезия. Нов ТАСЕ е безопасен само при липса на повишаване на АСАТ с  $> 25\%$  и липса на нарастване на Child-Pugh скор [Seighart W, 2013]. Всъщност нарастването на Child-Pugh скор при пациентите с ТАСЕ най-често се дължи на повишен билирубин и/или протромбиново време. В този смисъл установените от нас промени на билирубина, протромбиновото време и АСАТ са с важно клинично значение. Бързото им връщане до стойности, близки до изходните, ясно илюстрира прецизния подбор на болни в нашата серия. Това позволи безопасно извършване на няколко последователни ТАСЕ сесии, с което реално се постига удължаване на преживяемостта.

Този именно подход на преоценка на ефекта върху огнишната лезия и поносимостта на манипулацията е залегнал в наскоро валидирания алгоритъм за извършване на последващ TACE, основаващ се на ART скората [Hucke et al. 2014].

При проследяване стойностите на  $\alpha$ -FP на цялата група не се установява значим спад между изходната стойност и стойността му преди втората манипулация ( $p = 0,657$ ). Няма разлика и между стойността на изходния  $\alpha$ -FP, сравнен със стойността му преди третата манипулация ( $p = 0,575$ ).

Постемболизационният синдром се наблюдава при около 90% от пациентите след приложение на TACE [Timothy W, 2006]. Той се изразява в болка в горната дясна част на корема, повишаване на телесната температура, гадене и повръщане. При нашите пациенти постемболизационен синдром след първата TACE наблюдавахме при 14 (88%) от пациентите, като само при двама (12%) не наблюдавахме такъв. Средната му продължителност е 4,4 дни (0-12 дни). Няма разлика в продължителността на постемболизационния синдром след първата и втората манипулация, както няма разлика в продължителността на постемболизационния синдром след първата TAE и след третата TACE. Разглеждайки отделните симптоми на постемболизационния синдром при нашите пациенти, се вижда, че повишаване на температурата след първата TACE се наблюдава при 13 (81%) от пациентите, като само при трима (19%) температурата остава в нормални граници. Средната продължителност на субфебрилното или фебрилно състояние е 4,4 дни (0-12 дни). Няма разлика в продължителността на субфебрилното или фебрилно състояние след първата и втората манипулация ( $p = 0,326$ ), като фебрилитетът след първата TACE е значимо по-продължителен в сравнение с фебрилитета след третата TACE ( $p = 0,041$ ). Болката при

пациентите след първата манипулация е значително по продължителна от болката след втората TACE ( $p=0,028$ ), и няма разлика в продължителността на болката след първата и след третата манипулация. Оплаквания от гадене и повръщане след втората TACE се наблюдава при 8 (73%) от пациентите, като 3 (27%) нямат такива оплаквания. Средната продължителност на оплакванията е 0,73 дни (0-1 дни).

Различните автори съобщават за различен процент на декомпенсация на чернодробната болест след TACE, като процентът варира между 4 и 38% и зависи главно от изходното състояниена черният дроб [Timothy W, 2006]. Ние наблюдавахме бързопреходна декомпенсация на чернодробната болест след 8 манипулации (20%) с преминаването в Child-Pugh скор В на пациентите. Преходната декомпенсация на чернодробната болест се дължеше главно на появата на асцит (6 пациента), спад на албумина (3 пациента) и увеличаване на билирубина (2 пациента). При единични болни наблюдавахме следните усложнения: алоpecia при един пациент след конвенционален TACE с 50 мг Доксарубицин, остър исхемичен холецистит при един пациент, масивна портална тромбоза при един пациент. При един болен наблюдавахме бъбречна колика с десностранна хидронефроза четири дена след манипулацията. При една пациентка наблюдавахме съдово усложнение изразяващо се в хематом на пункционното място на артерия феморалис след проведен TACE и появата на анемия след процедурата. Хемоглобинът на пациентката спадна с 33 g/l и достигна до 90 g/l. За около 30 дни хематомът се резорбира. Не наблюдавахме нито едно от описаните тежки усложнения след TACE, като остра чернодробна недостатъчност, кървене от варици на хранопровода, остра бъбречна недостатъчност и смърт след проведената манипулация. Това най-вероятно се дължи на малкия брой проведени манипулации.

Средната преживяемост при нашите пациентите, при които е провеждана ТАСЕ, е 20,4 месеца. Петима от пациентите към момента на обработване на данните са живи и при тях продължава лечението с ТАСЕ и/или наблюдение. Очаквана преживяемост над 16 месеца е наблюдавана при 9 (56%) от пациентите. Ако разгледаме групата нелекувани пациенти ще установим, че те са на същата възраст, всички са с налична чернодробна цироза на базата на хроничен хепатит В и С. При един мъж и една жена имаше наличен захарен диабет и един пациент бе прекарал инфаркт на миокарда и бе с налична лека сърдечна недостатъчност. Причината за летален изход при 4 от тези пациенти бе тежка декомпенсация на чернодробната цироза, при двама пациенти вероятно се дължи на съдов инцидент. Средната продължителност на живота на тази група пациенти е 15,5 месеца, като те са лекувани със стардартната терапия при декомпенсация на чернодробната болест.

## VI. ОСНОВНИ ИЗВОДИ

Получените резултатите от проведените собствени проучвания ни позволяват да направим следните основни изводи:

1. В повече от половината случаи ЧЦ е свързана с хепатит В и С и най-често е компенсирана. Алкохолна етиология имат  $\frac{1}{4}$  от пациентите с ЧЦ, предимно мъже, като тя е декомпенсираната в  $\frac{1}{2}$  от случаите.
2. Хепатит В участва в развитието на чернодробна цироза в  $\frac{1}{2}$  от случаите без активна HBV инфекция. Пациентките с ЧЦ на базата на хроничен хепатит С са по-възрастни от мъжете с около 10 години. Захарен диабет имат  $\frac{1}{4}$  от болните с ЧЦ.
3. Над 60% от пациентите с чернодробна цироза са високо рискови за НСС и те трябва да бъдат следени по-често.
4. Огнищни лезии имат  $\frac{1}{4}$  от пациентите с ЧЦ, по-възрастните и срещналите хепатит В. Първичен чернодробен рак доказахме при  $\frac{1}{4}$  от тях.
5. В  $\frac{2}{3}$  пациентите с ПЧР етиологията е вирусна и само в 22% има алкохолна етиология, като  $\frac{1}{2}$  от тези пациенти са преболедували хепатит В.
6. Чернодробното увреждане е по-тежко при наличен ПЧР, отколкото само при ЧЦ, въпреки че повече от  $\frac{1}{2}$  от болните са в стадий Чайлд А.
7. Само  $\frac{1}{5}$  от НСС имат шанс за излекуване, като в 50% ракът е много напреднал. Алфа-фетопротеинът е повишен в 72%.
8. Виремията при болни с HCV чернодробна цироза и тази при ПЧР на базата на HCV е сходна. При хроничната HBV инфекция виремията при ПЧР е по-ниска отколкото при чернодробна цироза без малигнена дегенерация.

9. TACE е лесно поносима процедура при подходящи болни. Постемболизационен синдром се развива при почти всички болни, продължава около 5 дни и не е по-тежък след втората и третата манипулация. Временна декомпенсиране на чернодробната болест наблюдавахме в 1/5.
10. Лечението може да бъде ефективно, въпреки напредналата болест, като средната преживяемост се удължава до над 20 месеца.

## **VII. ПРИНОСИ**

1. Извършена е актуална оценка на пациентите с чернодробна цироза след 2010 г. по отношение на етиология, тежест, честота и характеристика на първичните огнищни чернодробни лезии.
2. Оценен е индивидуалният едногодишен риск за развитие на ПЧР на пациенти с чернодробна цироза и е селектирана група от високо рискови болни, при която е необходимо по-строго проследяване.
3. Лекувани са пациенти с ТАСЕ и ПЧР, проследени са и са проучени страничните ефекти на лечението и преживяемостта на тези болни.

## VII. КНИГОПИС

1. Антонов К, Желев Д, Берберова М, Донкова А, Петрова Д, Спасова З, Василев М, Генов Й, Чавушан А, Цонев Р, Матева Л, Аджаров Д, Григоров Н, Стойнов С, Кръстев З, Мендизова, Чернев К, Мечков Г. Първичен чернодробен карцином (усложнение на чернодробната цироза). Българска хепатогастроентерология 2002; 2; 118-120.
2. Гайдарски Р, Франгов Т. Резултати от хирургичното лечение на първичния рак на черния дроб. Коремна хирургия 2002, LVIII, 1,4-7.
3. Генов Й, Григоров Н, Л Динков, Донков М. За ролята на перкутанната биопсия. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 2008;1; 3-6.
4. Генов Й, Григоров Н, Митова Р, Големанов Б, Динков Л, Донков М. Тотална парацентеза в подготовката за локална аблация при пациенти с хепатоцелуларен карцином и асцит. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 2008;1; 74-79.
5. Григоров Н. Първичен чернодробен рак. Health.bg 2013; 2; 10-13.
6. Драганов П, Димова И, Димитрова Т, Гъбев Е, Теохаров П. Проучване върху епидемиологията и профилактиката на хепатит В и първичния карцином на черния дроб. Съвр. Мед. 1997, 1, 55-60.
7. Желев Д. Изследване на anti-HBc total r anti-HBs сред кръводарители в Хепатит В вирусна инфекция – характеристика, протичане и възможности за лечение. Дисертация за присъждане на научна степен дмн. 2010: 75-81.
8. Желев Д, Алексиев А, Димитрова В, Матева Л, С de Meу. Здрави ли са здравите доброволци ? Честота на серологичните маркери за HBV инфекция. Journal of clinical medicine 2009; 1: 15 – 18.

9. Кръстев, З. Чернодробно увреждане: Подходи за оценка. Дисертация. С., МА, 1988.
10. Симонова М, Павлова С, Хаджиолова Т, Наков Е, Николов И, Таков Д, Кацаров К. Влияние на окултната хепатит В вирусна инфекция за поява на хепатоцелуларен карцином при хепатит С вирус свързана чернодробна болест. Българска хепатогастроентерология 2012; 1; 59-66.
11. Теохаров П, Кожухарова М, Иванова Р. Маркери за хепатитни вируси при пациенти с цироза. Инфектология 2000.
12. Франгов Т, Тасев В, Гайдарски Р, Попов В, Буланов Д. Чернодробни резекции при мултиплен хепатоцелуларен карцином. Съвременна медицина 2002; 4; 3-6.
13. Ханджиев С. Първичен рак на черния дроб. Епидемиология. Рискови фактори. Мултидисциплинарен подход за диагноза и лечение. MEDINFO 2013;1; 31-32.
14. Aldeghi R, Lissoni P, Barni S, Ardizzoia A, Tancini G, Piperno A, Pozzi M, Ricci G, Conti A and Maestroni GJ. Low-dose interleukin-2 subcutaneous immunotherapy in association with the pineal hormone melatonin as a first-line therapy in locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 30A: 167-170, 1994.
15. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol.* 2009;27:1485-1491.
16. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2012.

17. Ando K, "Evaluation of conservative therapeutic modalities for hepatocellular carcinoma—analysis of 206 cases," *Gastroenterologia Japonica*, vol. 19, no. 5, pp. 436–446, 1984.
18. Andrew L, Lewis, Matthew R, Dreher, Locoregional Drug Delivery Using Image-guided Intra-arterial Drug Eluting Bead Therapy 2Published in final edited form as: *J Control Release*. 2012 July 20; 161(2): 338–350.
19. Artinyan A, R. Nelson, P. Soriano et al., "Treatment response to transcatheter arterial embolization and chemoembolization in primary and metastatic tumors of the liver," *The International Hepato Pancreato Biliary Association*, vol. 10, no. 6, pp. 396–404, 2008.
20. Baig S. Gender disparity in infections of Hepatitis B virus. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009 Sep;19(9):598-600.
21. Baum S, Nusbaum M, "The control of gastrointestinal hemorrhage by selective mesenteric arterial infusion of vasopressin," *Radiology*, vol. 98, no. 3, pp. 497–505, 1971.
22. Biolato M, Marone G, S. Racco et al., "Transarterial chemoembolization (TACE) for unresectable HCC: a new life begins?" *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, vol. 14, no. 4, pp. 356–362, 2010.
23. Biondi M, Fusco S, Lewis AL, Netti PA. New Insights into the Mechanisms of the Interactions Between Doxorubicin and the Ion-Exchange Hydrogel DC Bead for Use in Transarterial Chemoembolization (TACE). *J Biomater Sci Polym Ed*. 2011
24. Bogaerts J, Ford R, Sargent D, Schwartz LH, Rubinstein L, Lacombe D, et al. RECIST Working Party. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur J Cancer* 2009;45:248–260.
25. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity:

- the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:27–34.
26. Borzio M, Fargion S, Borzio F, Fracanzani AL, Croce AM, Stroffolini T, et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2003;39:208–214.
  27. Brooks B, “The treatment of traumatic arterio-venous fistula,” *Southern Medical Journal*, vol. 23, pp. 100–106, 1930.
  28. Brown DB, Geschwind JFH, Soulen MC, Millward SF, Sacks D. Society of Interventional Radiology position statement on chemoembolization of hepatic malignancies. *J Vasc Interv Radiol*. 2006; 17:217–223.
  29. Brown DB, Gould JE, Gervais DA, Goldberg SN, Murthy R, Millward SF, Rilling WS, Geschwind JF, Salem R, Vedantham S, Cardella JF, Soulen MCC. Society of Interventional Radiology Technology Assessment, A. the international Working Group on Image-Guided Tumor, Transcatheter therapy for hepatic malignancy: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol*. 2009; 20:S425–434.
  30. Brown DB, Pilgram TK, Darcy MD, Fundakowski CE, Lisker-Melman M, Chapman WC, Crippin JS. Hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of survival rates with different embolic agents. *J Vasc Interv Radiol*. 2005; 16:1661–1666.
  31. Bruix J, J. M. Llovet, A. Castells et al., “Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution,” *Hepatology*, vol. 27, no. 6, pp. 1578–1583, 1998.
  32. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421–430.

33. Bruix J, Poynard T, Colombo M, Schiff E, Burak K, Heathcote EJ, et al. EPIC3 Study Group. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1990–1999.
34. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–1236.
35. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53:1020-1022.
36. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, Ayuso C, Llovet JM, Real MI, Bruix J. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*. 2012 Jun;56(6):1330-5.
37. Buch Sh, Kondragunta V, Branch R, Brian I. Carr Gender-based outcomes differences in unresectable hepatocellular carcinoma *Hepatol Int*. 2008 Mar; 2(1): 95–101.
38. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxm A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274–1283.
39. Carroll R, “Infarction of the human liver,” *Journal of Clinical Pathology*, vol. 16, no. 2, pp. 133–136, 1963. [18] S. R. Reuter, “The current status of angiography in the evaluation of cancer patients,” *Cancer*, vol. 37, no. 1, pp. 532– 541, 1976.
40. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Mortality Files. [cdc.gov/Nchs/](http://cdc.gov/Nchs/). Accessed February 12, 2013.
41. Cleveland J, “Inadvertent interruption of hepatic arterial flow,” *The American Journal of Surgery*, vol. 111, no. 4, pp. 573– 574, 1966.

42. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, et al. Taiwan Hepatoma Study Group. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101: 1348–1355.
43. Chiesa R, Donato F, Tagger A, Favret M, Ribero ML, Nardi G, Gelatti U, Bucella E, Tomasi E, Portolani N, Bonetti M, Bettini L, Pelizzari G, Salmi A, Savio A, Garatti M, Callea F. Etiology of hepatocellular carcinoma in Italian patients with and without cirrhosis *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000 Feb;9(2):213-6.
44. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension In Child CG. The liver and portal hypertension. Philadelphia: Saunders, pp. 50–64, 1964.
45. Chuang V, Wallace S, “Chemoembolization: transcatheter management of neoplasms,” *Journal of the American Medical Association*, vol. 245, no. 11, pp. 1151–1152, 1981.
46. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Khanna V, Kim HS. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin Lewis and Dreher Page 15 *J Control Release*. Author manuscript; available in PMC 2013 July 20.
47. Di Bisceglie AM, Stoddard AM, Dienstag JL, Shiffman ML, Seeff LB, Bonkovsky HL, et al. HALT-C Trial Group. Excess mortality in patients with advanced chronic hepatitis C treated with long-term peginterferon. *Hepatology* 2011;53:1100–1108.
48. Doyon D, A. Mouzon, A. M. Jourde, C. Regensberg, and C. Frileux, “Hepatic, arterial embolization in patients with malignant liver tumours,” *Annales de Radiologie*, vol. 17, no. 6, pp. 593–603, 1974.
49. Doppman J, G. Di Chiro, and A. K. Ommaya, “Percutaneous embolization of spinal cord arteriovenous malformations,” *Journal of Neurosurgery*, vol. 34, no. 1, pp. 48–55, 1971.

50. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection, 2012.
51. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015.
52. Eguchi S, M. Hidaka, T. Tomonaga et al., “Actual therapeutic efficacy of pre-transplant treatment on hepatocellular carcinoma and its impact on survival after salvage living donor liver transplantation,” *Journal of Gastroenterology*, vol. 44, no. 6, pp. 624–629, 2009.
53. El-Serag HB, Richardson PA, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case–control study among United States Veterans. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2462–2467.
54. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745–750.
55. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999;340:745-750.
56. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142:1264-1273.e1.
57. Eltawil K, R. Berry, M. Abdolell, and M. Molinari, “Analysis of survival predictors in a prospective cohort of patients undergoing transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in a single Canadian centre,” *The International Hepato Pancreato Biliary Association*, vol. 14, no. 3, pp. 162–170, 2012.
58. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245–264.
59. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227–242.
60. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASLEORTC clinical practice

- guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56:908-943.
61. Farinati F, Sergio A, Baldan A, Giacomini A, Di Nolfo M, Poggio P, Benvegna L, Rapaccini G, Zoli M, Borzio F, Giannini E, Caturelli E, Trevisani F. Early and very early hepatocellular carcinoma: when and how much do staging and choice of treatment really matter? A multi-center study *BMC Cancer* 2009, 9:33.
62. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004;127(5 suppl 1):S35-S50.
63. Ferlay J, Parkin D M, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer.* 2010; 46:765–781.
64. Flemming JA, Yang JD, Vittinghoff E, Kim WR, Terrault NA. Risk prediction of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: the ADDRESS-HCC risk model. *Cancer.* 2014 Nov 15;120(22):3485-9.
65. Forner A, Reig ME, de Lope CR et-al. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin. Liver Dis.* 2010;30(01): 61-74.
66. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solà M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97–104.
67. Friedman M, P. A. Volberding, and M. J. Cassidy, “Therapy for hepatocellular cancer with intrahepatic arterial adriamycin and 5-fluorouracil combined with whole-liver irradiation: a Northern California Oncology Group study,” *Cancer Treatment Reports*, vol. 63, no. 11-12, pp. 1885–1888, 1979.

68. Gadaleta C, Ranieri G, “Trans-arterial chemoembolization as a therapy for liver tumours: new clinical developments and suggestions for combination with angiogenesis inhibitors,” *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 80, no. 1, pp. 40–53, 2010.
69. Gao S, Yang Z, Zheng Z, Yao J, Deng M, Xie H, Zheng S, Zhou L. Doxorubicin-eluting bead versus conventional TACE for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. 2013 Jun;60(124):813-20.
70. Genov I, Grigorov N, Mitova R, Golemanov B, Dinkov L, Donovan M. Bolus percutaneous ethanol injections in hepatocellular carcinoma--clinical results. *Khirurgiia (Sofia)*. 2005;(4-5):16-9.
71. Geschwind JFH, Ramsey DE, van der Wal BCH, Kobeiter H, Juluru K, Hartnell GG, Choti MA. Transcatheter arterial chemoembolization of liver tumors: effects of embolization protocol on injectable volume of chemotherapy and subsequent arterial patency. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2003; 26:111–117.
72. Gonzalez MV, Tang Y, Phillips GJ, Lloyd AW, Hall B, Stratford PW, Lewis AL. Doxorubicin eluting beads-2: methods for evaluating drug elution and in-vitro:in-vivo correlation. *J Mater Sci Mater Med*. 2007; 19:767–775.
73. Goldberg S, Ahmed M, “Minimally invasive imageguided therapies for hepatocellular carcinoma,” *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 355, no. 5, supplement 2, pp. S115–S129, 2002.
74. Grosso M, Vignali C, Quaretti P, Nicolini A, Melchiorre F, Gallarato G, Bargellini I, Petrucci P, Massa Saluzzo C, Crespi S, Sarti I. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with drug-eluting microspheres: preliminary results from an Italian multicentre study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008; 31:1141–1149.

75. Gupta S, Wright KC, Ensor J, Van Pelt CS, Dixon KA, Kundra V. Hepatic arterial embolization with Doxorubicin-loaded superabsorbent polymer microspheres in a rabbit liver tumor model. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2011; 34:1021–1030.
76. Hakamada K, Kimura N, Miura T et al., “Des-gammacarboxy prothrombin as an important prognostic indicator in patients with small hepatocellular carcinoma,” *World Journal of Gastroenterology*, vol. 14, no. 9, pp. 1370–1377, 2008.
77. Hirose H, M. Aoyama, K. Oshima et al., “Chemotherapy of hepatocellular carcinoma—with special reference to one-shot intra-arterial infusion of a high dose of adriamycin,” *Gan ToKagaku Ryoho*, vol. 9, no. 12, pp. 2216–2221, 1982.
78. Hsu K, C. H. Chu, D. C. Chan et al., “Superselective transarterial chemoembolization vs hepatic resection for resectable early-stage hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh class a liver function,” *European Journal of Radiology*, vol. 81, no. 3, pp. 466–471, 2011.
79. Huang Y, J. C. Wu, G. Y. Chau et al., “Supportive treatment, resection and transcatheter arterial chemoembolization in resectable hepatocellular carcinoma: an analysis of survival in 419 patients,” *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 11, no. 3, pp. 315–321, 1999.
80. Huang K, Zhou Q, Wang R, Cheng D, Ma Yi. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 920–925.
81. Ioannou G, Splan M, Weiss N, McDonald G, Beretta L, Lee S. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:938–945.

82. Jordan O, Denys A, De Baere T, Boulens N, Doelker E. Comparative study of chemoembolization loadable beads: in vitro drug release and physical properties of DC bead and hepasphere loaded with doxorubicin and irinotecan. *J Vasc Interv Radiol*. 2010; 21:1084–1090.
83. Jump up Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. "Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices". *The British journal of surgery* 1973, 60 (8): 646–9. doi:10.1002/bjs.1800600817
84. Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim do Y, Park JY, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011;53:885–894.
85. Kang K, S. W. Kim, S. H. Hahn, S. C. Cho, C. W. Gham, and D. H. Lee, "A comparison of patients with hepatocellular carcinoma between a short-term (less than 6 months) survival group and a long-term (over 24 months) survival group after treatment with transcatheter arterial chemoembolization," *Taehan Kan Hakhoe Chi*, vol. 8, no. 2, pp. 189–200, 2002.
86. Kato T, R. Nemoto, H. Mori, M. Takahashi, and Y. Tamakawa, "Transcatheter arterial chemoembolization of renal cell carcinoma with microencapsulated mitomycin C," *Journal of Urology*, vol. 125, no. 1, pp. 19–24, 1981.
87. Kerr DJ. Microparticulate drug delivery systems as an adjunct to cancer treatment. *Cancer Drug Deliv*. 1987; 4:55–61. [PubMed: 3300944]
88. Kim J, H. K. Yoon, G. Y. Ko et al., "Nonresectable combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: analysis of the response and prognostic factors after transcatheter arterial chemoembolization," *Radiology*, vol. 255, no. 1, pp. 270–277, 2010.
89. Kim J, J. S. Lee, D. H. Oh, Y. H. Yim, and H. K. Lee, "Transcatheter arterial chemoembolization confers survival benefit in patients with a spontaneously

- ruptured hepatocellular carcinoma,” *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, vol. 24, no. 6, pp. 640–645, 2012.
90. Kudo M, “The 2008 Okuda lecture: management of hepatocellular carcinoma: from surveillance to molecular targeted therapy,” *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 25, no. 3, pp. 439–452, 2010.
91. Kudo M. Review of 4th Single Topic Conference on HCC. Hepatocellular carcinoma: international consensus and controversies. *Hepatol Res* 2007;37:S83–S87.
92. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, Sergent G, Pfammatter T, Terraz S, Benhamou Y, Avajon Y, Gruenberger T, Pomoni M, Langenberger H, Schuchmann M, Dumortier J, Mueller C, Chevallier P, Lencioni R. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33:41–52.
93. Lau W, Lai E, “Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances,” *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*, vol. 7, no. 3, pp. 237–257, 2008.
94. Lee CM, Lu SN, Changchien CS, Yeh CT, Hsu TT, Tang JH, Wang JH, Lin DY, Chen CL, Chen WJ Age, gender, and local geographic variations of viral etiology of hepatocellular carcinoma in a hyperendemic area for hepatitis B virus infection *Cancer*. 1999 Oct 1;86(7):1143-50.
95. Lee KH, Liapi EA, Cornell C, Reb P, Buijs M, Vossen JA, Ventura VP, Geschwind JF. Doxorubicin-loaded QuadraSphere microspheres: plasma pharmacokinetics and intratumoral drug concentration in an animal model of liver cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33:576–582.
96. Lencioni R, Cioni D, Della Pina C, Crocetti L, Bartolozzi C. Imaging diagnosis. *Semin Liver Dis* 2005;25:162–170.

97. Lewandowski RJ, Wang D, Gehl J, Atassi B, Ryu RK, Sato K, Nemcek AA Jr, Miller FH, Mulcahy MF, Kulik L, Larson AC, Salem R, Omary RA. A comparison of chemoembolization endpoints using angiographic versus transcatheter intraarterial perfusion/MR imaging monitoring. *J Vasc Interv Radiol*. 2007; 18:1249–1257.
98. Lewis AL. DC Bead(TM): a major development in the toolbox for the interventional oncologist. *Expert Rev Med Devices*. 2009; 6:389–400.
99. Lewis, AL. Drug eluting beads in the treatment of liver cancer. In: Lewis, AL., editor. *Drug- Device Combination Products Delivery Technologies and Applications*. Woodhead publishing ltd; Cambridge: 2010. p. 154-189.
100. Lewis AL, Gonzalez MV, Leppard SW, Brown JE, Stratford PW, Phillips GJ, Lloyd AW. Doxorubicin eluting beads - 1: effects of drug loading on bead characteristics and drug distribution. *J Mater Sci Mater Med*. 2007; 18:1691–1699.
101. Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW, Hall B, Tang Y, Willis SL, Leppard SW, Wolfenden LC, Palmer RR, Stratford PW. DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2006; 17:335–342.
102. Lewis AL, Holden RR. DC Bead embolic drug-eluting bead: clinical application in the locoregional treatment of tumours. *Expert Opin Drug Deliv*. 2011; 8:153–169. [PubMed: 21222553]
103. Liapi E, Geschwind J, “Chemoembolization for primary and metastatic liver cancer,” *Cancer Journal*, vol. 16, no. 2, pp. 156–162, 2010.
104. Liapi E, Geschwind JF. Transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer: is it time to distinguish conventional from drug-eluting hemoembolization? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011; 34:37–49.
105. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with

- chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521–1531.
106. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82–89.
107. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48:S20–S37.
108. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434–1440.
109. Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;48:1312–1327.
110. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–390.
111. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62–67.
112. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329–338.
113. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429–442.
114. Llovet JM, Peca C, Shan M, Lathia C, Bruix J. Biomarkers predicting outcome of patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC)

- randomized in the phase III SHARP trial. Presidential plenary session, AASLD 59th annual meeting, San Francisco. *Hepatology* 2008;48:372A.
115. Lok AS, Everhart JE, Wright EC, Di Bisceglie AM, Kim HY, Sterling RK, et al. HALT-C Trial Group. Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:840–849.
116. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:138–148.
117. Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma – an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1535–1547.
118. Lucas R, O. Tumacder, and G. S. Wilson, “Hepatic artery occlusion following hepatic artery catheterization,” *Annals of Surgery*, vol. 173, no. 2, pp. 238–243, 1971.
119. Liu P, Li Y, Sun C. Correlations of Serum Hepatitis C Virus RNA and Alanine Transaminase With Liver Histopathological Changes in Patients With Chronic Hepatitis C. 2009; *LabMedicine*, 40, 167-169.
120. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, Moschouris H, Emmanouil E, Rizos S, Kelekis D. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33:541–551.
121. Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, Schubert J, Brody LA, Sofocleous CT, Getrajdman GI, Jarnagin W, Dematteo R, Blumgart LH, Fong Y, Brown KT. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment

- of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2008; 19:862–869.
122. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008;48:200–207.
123. Marelli L, R. Stigliano, C. Triantos et al., “Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies,” *CardioVascular and Interventional Radiology*, vol. 30, no. 1, pp. 6–25, 2007.
124. Marrero J, Fontana R, Fu S, Conjeevaram H, Su G, Lok A. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:218–224.
125. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009;49:1954–1961.
126. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–699.
127. Mendy M, Welzel T, Lesi O, Hainaut P, Hall A, Kuniholm M, McConkey S, Goedert J, Kaye S, Rowland-Jones S, Whittle H, Kirk D. Hepatitis B viral load and risk for liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in The Gambia, West Africa. *J Viral Hepat.* 2010 Feb; 17(2): 115–122.
128. Miraglia R, G. Pietrosi, L. Maruzzelli et al., “Efficacy of transcatheter embolization/chemoembolization (TAE/TACE) for the treatment of single

- hepatocellular carcinoma,” *World Journal of Gastroenterology*, vol. 13, no. 21, pp. 2952–2955, 2007.
129. Misra N, M. S. D. Jaiswal, R. V. Singh, and B. Das, “Intrahepatic arterial infusion of combination of mitomycin C and 5 fluorouracil in treatment of primary and metastatic liver carcinoma,” *Cancer*, vol. 39, no. 4, pp. 1425–1429, 1977.
130. Murray-Lyon I, “Treatment of hepatic tumours by ligation of the hepatic artery and infusion of cytotoxic drugs,” *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*, vol. 17, no. 3, pp. 156–161, 1972.
131. Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S. Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 1989; 170:783.
132. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422–1427.
133. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051–1055.
134. Nusbaum M, S. Baum, W. S. Blakemore, and A. K. Finkelstein, “Demonstration of intra-abdominal bleeding by selective arteriography. Visualization of celiac and superior mesenteric arteries,” *The journal of the American Medical Association*, vol. 191, pp. 389–390, 1965.
135. Nusbaum M, S. Baum, and W. S. Blakemore, “Clinical experience with the diagnosis and management of gastrointestinal hemorrhage by selective mesenteric catheterization,” *Annals of Surgery*, vol. 170, no. 3, pp. 506–514, 1969.

136. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*. 2010;4:439-474.
137. Palmieri G, Montella L, Milo M, Fiore R, Biondi E, Bianco AR, Martignetti A. Ultra-low-dose interleukin-2 in unresectable hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 25: 224-226, 2002.
138. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
139. Paul S, Gamanagatti S, V. Sreenivas et al., “Trans-arterial chemoembolization (TACE) in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: experience from a Tertiary Care Centre in India,” *Indian Journal of Radiology and Imaging*, vol. 21, no. 2, pp. 113–120, 2011.
140. Pleguezuelo M, L. Marelli, M. Misseri et al., “TACE versus TAE as therapy for hepatocellular carcinoma,” *Expert Review of Anticancer Therapy*, vol. 8, no. 10, pp. 1623–1641, 2008.
141. Poon RTP, Tso WK, Pang RWC, Ng KKC, Woo R, Tai KS, Fan ST. A Phase I/II Trial of Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma Using a Novel Intra-Arterial Drug-Eluting Bead. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 5:1100–1108.
142. Raoul J, B. Sangro, A. Forner et al., “Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization,” *Cancer Treatment Reviews*, vol. 37, no. 3, pp. 212–220, 2011.
143. Reuter S, “The current status of angiography in the evaluation of cancer patients,” *Cancer*, vol. 37, no. 1, pp. 532– 541, 1976.
144. Rimola J, Forner A, Reig M, Vilana R, de Lope CR, Ayuso C, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed

- phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009;50:791–798.
145. Roche A, D. Franco, and D. Dhumeaux, “Emergency hepatic arterial embolization for secondary hypercalcemia in hepatocellular carcinoma,” *Radiology*, vol. 133, no. 2, pp. 315–316, 1979.
146. Roesch J, C. T. Dotter, and M. J. Brown, “Selective arterial embolization. A new method for control of acute gastrointestinal bleeding,” *Radiology*, vol. 102, no. 2, pp. 303–306, 1972.
147. Roskams T. Anatomic pathology impact on prognosis and response to therapy. *Clin Liver Dis* 2011;15:245–259.
148. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:17–25.
149. Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:850–855.
150. Roayaie S, Llovet JM, Obeidat K, Labow D, Sposito C, Pellegrinelli A, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma <2 cm in diameter. *Hepatology*. 2005; 7(1): 42–49
151. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solà M, Ayuso C, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:1352–1360.
152. Salhab M, Canelo R, “An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis,” *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, vol. 7, no. 4, pp. 463–475, 2011.
153. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging

- techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59:638–644.
154. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303–1310.
155. Sasaki Y, Imaoka S, Kasugai H, Fujita M, Kawamoto S, Ishiguro S, Kojima J, Ishikawa O, Ohigashi H, Furukawa H. A new approach to chemoembolization therapy for hepatoma using ethiodized oil, cisplatin, and gelatin sponge. *Cancer*. 1987; 60
156. Seki A, Hori S, Kobayashi K, Narumiya S. Transcatheter arterial chemoembolization with epirubicin-loaded superabsorbent polymer microspheres for 135 hepatocellular carcinoma patients: single-center experience. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011; 34:557–565.
157. Seldinger S, “Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique,” *Acta Radiologica*, vol. 39, no. 5, pp. 368–376, 1953.
158. Sersté T, Barrau V, Ozenne V, Vullierme MP, Bedossa P, Farges O, et al. Accuracy and disagreement of CT and MRI for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: role of biopsy. *Hepatology* 2011.
159. Sieghart W, Huckle F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, Heinzl H, Trauner M, Peck-Radosavljevic M. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2013 Jun;57(6):2261-73.
160. Smith BC, Gorve J, Guzail MA, Day CP, Daly AK, Burt AD. Bassendine MF Heterozygosity for Hereditary Hemochromatosis Is Associated With More Fibrosis in Chronic Hepatitis C *Hepatology*. 1998 Jun;27(6):1695-9.

161. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev* 2007;33:437–447.
162. Souza R, Freitas L, Lyra A, Moraes C, Braga E. Lyra Effect of iron overload on the severity of liver histologic alterations and on the response to interferon and ribavirin therapy of patients with hepatitis C infection *Braz J Med Biol Res*, January 2006, Volume 39(1) 79-83
163. Stroffolini T, Esvan R, Biliotti E, Sagnelli E, Gaeta GB, Almasio PL Gender differences in chronic HBsAg carriers in Italy: Evidence for the independent role of male sex in severity of liver disease *J Med Virol*. 2015 Nov;87(11):1899-903.
164. Tam K, K. C. Leung, and Y. X.Wang, “Chemoembolization agents for cancer treatment,” *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 44, no. 1-2, pp. 1–10, 2011.
165. Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, Ito Y, Imanaka K, Oshita M, et al. Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan from 1990 to 2003. *Ann Intern Med* 2008;148:820–826.
166. Taylor RR, Tang Y, Gonzalez MV, Stratford PW, Lewis AL. Irinotecan drug eluting beads for use in chemoembolization: in vitro and in vivo evaluation of drug release properties. *Eur J Pharm Sci*. 2007; 30:7–14.
167. Terasaki S, Kaneko S, Kobayashi K, Nonomura A, Nakanuma Y. Histological features predicting malignant transformation of nonmalignant hepatocellular nodules: a prospective study. *Gastroenterology* 1998;115:1216–1222.
168. Tomlinson E. Microsphere delivery systems for drug targeting and controlled release. *Int J Pharm Tech Prod Mfr*. 1983; 4:49–57.

169. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case–control study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1686–1695.
170. Timothy W.I. Clark, M.D. Complications of Hepatic Chemoembolization *Semin Intervent Radiol*. 2006 Jun; 23(2): 119–125.
171. Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, Payen JL, Trepo C, Fonck M, et al. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* 1999;29:1870–1875.
172. van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V, Heye S, Laleman W, van Pelt J, Vaninbrouckx J, Nevens F, Verslype C. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Onkologie*. 2011; 34:368–376.
173. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, Ayuso C, Castells L, Montañˆ X, Llovet JM. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol*. 2007; 46:474–481.
174. Wheeler P, W. Melia, and P. Dubbins, “Non-operative arterial embolisation in primary liver tumors,” *British Medical Journal*, vol. 2, no. 6184, pp. 242–244, 1979.
175. World Gastroenterology Organisation. Global Guidelines, 2009. [worldgastroenterology.org/](http://worldgastroenterology.org/). Access on February 3, 2013.
176. World Health Organization. Hepatitis B vaccines. *Weekly epidemiological record of the World Health Organization* 2009;84;405–420.
177. Xu J, Shi J, Wang YP, Lin Y, Chen YX, Lu J, Zeng X, Xie WF. Milder liver cirrhosis and loss of serum HBeAg do not imply lower risk for hepatocellular carcinoma development in HBV-related cirrhosis. *Med Sci Monit*. 2009 Jun; 15 (6): CR274-9.

178. Yamada R, H. Nakatsuka, K. Nakamura et al., “Hepatic artery embolization in 32 patients with unresectable hepatoma,” *Osaka City Medical Journal*, vol. 26, no. 2, pp. 81–96, 1980.
179. Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Busuttil RW, et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:161–167.
180. Yuen M, Hou J, Chutaputti A. Hepatocellular carcinoma in the Asia pacific region *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 24 (2009) 346–353.
181. Zhao M, Wang JP, Wu PH, Zhang FJ, Huang ZL, Li W, Zhang L, Pan CC, Li. Comparative analysis of TACE alone or plus RFA in the treatment of 167 cases of intermediate and advanced staged primary hepatocellular carcinoma. *National Medical Journal of China*, 2010, vol 90, no. 41, pp. 2916-2921.
182. Zhao Y, Ju Q, Li G. Tumor markers for hepatocellular carcinoma (Review). *Molecular and Clinical Oncology* 1.4; 2013; 593-598.