

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ

КЛИНИКА ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ
УМБАЛ “ЦАРИЦА ЙОАННА-ИСУЛ” ЕАД

д-р Калоян Павлинов Павлов

Перкутанна микровълнова аблация
при пациенти с малигнени заболявания на черния дроб

Автореферат

към дисертационен труд

за присъждане на научно-образователна степен “Доктор”

Научна специалност: Гастроентерология

Научен ръководител

доц. д-р Йордан Георгиев Генов, д.м.

Официални рецензенти:

проф. Никола Георгиев Григоров, д.м.н.

проф. Асен Ненов Алексиев, д.м.н.

доц. Диана Иванова Николовска, д.м.н.

доц. Иванка Пенчева Маринова, д.м.н.

София
2018

Използвани съкращения

на кирилица

ГИТ: Гастроинтестинален тракт
ЛА: Локална аблация
ЛТП: Локална туморна прогресия
НХЛ: Нова хетеротопна лезия
ТЕ: Техническа ефективност
ЧМ: Чернодробни метастази
ЧР: Чернодробна резекция
ЧТ: Чернодробна трансплантация
ОП: обща преживяемост

на латиница

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer
CE-CT: Contrast enhanced computed tomography
CE-MRT: Contrast enhanced magnetic resonance tomography
CEUS: Contrast enhanced ultrasound
EA: Ethanol ablation
HCC: Hepatocellular carcinoma
iCC: Intrahepatic cholangiocarcinoma
LA: Local ablation
MWA: Microwave ablation
(e)RFA: Radiofrequency ablation (with expandable electrodes)
shot-PEI: Bolus percutaneous ethanol injection
TA(C)E: Transarterial (chemo)emolisation

Въведение

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

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

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

Цел

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

Задачи

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

Материал

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

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

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

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

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

Критерии за включване:

В проучването бяха включени:

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

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

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

Изборът на локална термоаблативна техника се базира предимно на туморната локализация. Туморите с (високо)рискова локализация, както и тези разположени така, че eRFA е технически неприложима поради особеностите на апликатора, бяха третираны с перкутанна MWA. Като (високо)рискова беше дефинирана локализацията на тумори на разстояние по-малко от 5 mm. от големи съдове (клоновете на порталната вена до второ разклонение от ствола ѝ, ствола на хепаталните вени, долна празна вена и всички съдове с диаметър над 3 mm.), тези на разстояние по-малко от 5 mm. от хилуса на черния дроб, лезиите локализираны на по-малко от 1 cm. от стената на жлъчния мехур, както и такива със субкапсулно или повърхностно разположение, които се намират на разстояние под 5 mm. от съседни органи/структури (диафрагма, сърце, органи на ГИТ).

Работата с перкутанна MWA в тези зони беше повод за повишено внимание, внимателна подготовка на процедурата, оптимално кондициониране на пациента, използване на прийоми осигуряващи висока ефективност при понижен риск от усложнения и засилено внимание от наблюдаващия екип в часовете след аблативната процедура.

Критерии за не-включване:

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

Методи

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

II. Методи, касаещи диагнозата на тумора:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

III. Методи, касаещи лечението на тумора:

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

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

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

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

IV. Методи, касаещи постаблативното наблюдение/проследяване:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

V. Методи, касаещи статистическата обработка/анализ:

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics v. 19.0 и v.23.0. със съдействието на проф. Г. Генчев, д.м.н и д-р Т. Кундурджиев. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$.

Бяха приложени следните методи:

1. *Дескриптивен анализ* – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
2. *Вариационен анализ* – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.
3. *Графичен анализ* – за визуализация на получените резултати.
4. *Алтернативен анализ* – за сравняване на относителни дялове.

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

Резултати

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

1. За периода октомври 2011 - юли 2017 г. в Клиниката по Гастроентерология на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”, гр. София с MWA са лекувани **57** пациенти със **101** първични и метастатични тумора. (таблица 2)

Табл. 2 Характеристика на болните с първичен тумор лекувани с MWA

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

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

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

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

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

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

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

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

2. За периода ноември 2008 г. - юли 2017 г. в Клиниката по Гастроентерология на УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”, гр. София с eRFA са лекувани **58 пациенти с 91 с първични и метастатични тумора**. С метода са лекувани 15.7% от болните с НСС преминали през центъра за този период. (таблица 3)

Табл. 3 Характеристика на болните с НСС лекувани с eRFA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Пол: Анализът показва, че липсва сигнификантна разлика по отношение разпределението по пол. В подгрупите с първични тумори се открива по-голяма честота на мъжкия пол при третираниите с eRFA спрямо тези лекувани с MWA, не се установи значимост на разликата. (табл. 4)

- Възраст (средна): липсва сигнификантна разлика в групите, както и в подгрупите пациенти с първични тумори и тези в метастатична болест. (табл. 4)

- Честота и брой на придружаващите заболявания: откриват се разлики в честотата на ко-морбидитета и при първичните, и при метастатичните тумори, но те нямат сигнификантен характер. Групите са статистически еквивалентни.
- Тип на вирусна инфекция (и липсата на такава): разпределението в групите статистически еквивалентно. Вирусната инфекция (HBV или HCV) е поставена под траен контрол (авиремия на фона на лечение и/или постигане на SVR) по-често в групата лекувани с MWA (61.0%, 25/41), отколкото при лекуваните с eRFA (39.0%, 16/41) като разликата има статистическа значимост.
- Стадият на чернодробната цироза по Child-Pugh представлява особен интерес предвид потенциалната му значимост като фактор оказващ влияние върху

Табл. 4 Сравнителен анализ характеристиките на болните с първичен тумор

параметър	стойност (брой/съотношение, дял)		p
	MWA	eRFA	
брой пациенти	57	58	
възраст	30 - 83 г. (65.5 ± 9.3)	28 - 84 г. (63.0 ± 10.8)	0.260
пол	мъже 66.7% (n=38) жени 33.3% (n=19)	мъже 72.4% (n=42) жени 27.6% (n=16)	0.191
тип на тумора	HCC: 69.0% (n=40) HCC-CC: 1.7% (n=1) метастази: 29.3% (n=16)	HCC: 68.4% (n=39) iCC: 3.5% (n=2) метастази: 28.1% (n=17)	0.604
брой лезии	1 лезия: 52.6% (n=30) 2 лезии: 24.6% (n=14) 3 лезии: 19.3% (n=11) 5 лезии: 3.5% (n=2)	1 лезия: 58.6% (n=34) 2 лезии: 17.2% (n=11) 3 лезии: 3.4% (n=10) 5 лезии: 1.7% (n=1)	0.518
среден брой/пациент	1.8 ± 1.0 (1 - 5)	1.7 ± 0.9 (1 - 5)	0.912
размер на тумора	5.03 ± 2.1 cm. (1.7 - 13.5 cm.)	5.6 ± 3.5 cm. (1.8 - 15.0 cm.)	0.970
размер на тумора (групи)	до 3 cm.: 12.3% (n=7) 3 - 5 cm.: 47.4% (n=27) над 5 cm.: 40.3% (n=23)	до 3 cm.: 31.0% (n=18) 3 - 5 cm.: 31.0% (n=18) над 5 cm.: 38.0% (n=22)	0.004
BCLC стадий	BCLC A: 42.5% (n=17) BCLC B: 57.5% (n=23)	BCLC A: 44.7% (n=17) BCLC B: 50.0% (n=19) BCLC C: 5.3% (n=2)	0.402
рискова локализация	45.6% (n=26)	27.6% (n=16)	0.009

преживяемостта. Изследваните групи са статистически еквивалентни по разпределение в групите по Child-Pugh.

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

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

- Размер на тумора: Сигнификантна разлика между изследваните видове аблация се установява в размера на основния тумор по съответните категории (малки, интермедиерни и големи тумори) единствено при първичните неоплазми. С eRFA са третирани повече малки тумори, относителния дял на интермедиерните неоплазми е по-висок в групата MWA, при големите тумори абсолютната стойност на тази разлика е дискретна. От друга страна двете групи са статистически еквивалентни по отношение средния размер на третираната неоплазма, независимо дали се касае за първичен тумор или за метастатичен. (табл. 4)

- Тип на тумора: разликите между изследваните типове аблация са статистически несъществени и по този показател. Необходимо е да се подчертае, че броят на не-хепатоцелуларните първични тумори е много малък. (табл. 4)

- Локализация на тумора: Показателят е свързан с локалната ефективност на ЛА и нейната безопасност. Рискава локализация на поне една от лезиите се открива при 45.6% (26/57) от болните третирани с MWA и при 27.6% (16/58) от тези лекувани с eRFA, $p=0.045$. В подгрупите по тип на тумора (първичен/метастатичен) липсва сингификантна разлика между относителния дял от болни с поне една лезия в рискова зона. От друга страна, анализът показва, че сигнификантно повече тумори с рискова локализация са третирани с MWA (48.8% или 41/84 лезии срещу 19.5% или 16/82 за

eRFA, $p=0.001$). Подобна зависимост се наблюдава при първичните лезии (47.3% или 26/55 срещу 22.2% или 10/45 за eRFA, $p=0.009$) и при метастатичните (51.7% или 15/29 срещу 16.2% или 6/37 за eRFA, $p=0.002$). (табл. 4)

- Стадий по BCLC: Стадият на първичната неоплазма е също сред цитираните фактори свързани с общата преживяемост при пациентите лекувани с локална аблация. В изследването бяха включени пациенти индицирани за ЛА с куративни интенции (стадий А: 41.5% или 34/82) и такива с палиативни предаблативни цели (стадий В: 51.2% или 42/82; стадий С: 2.4% или 2/82). В табл. 4 е отразена липсата на разлика със сигнификантен характер в разпределението по BCLC стадиращата система между групите eRFA и MWA.

- Брой лезии: липсва сигнификантна разлика между термоаблативните методи по брой третирани лезии: солитарен тумор (52.6% за MWA срещу 58.6% за eRFA, $p=0.518$). (табл. 4)

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

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

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

II. Локална ефективност на MWA и eRFA:

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

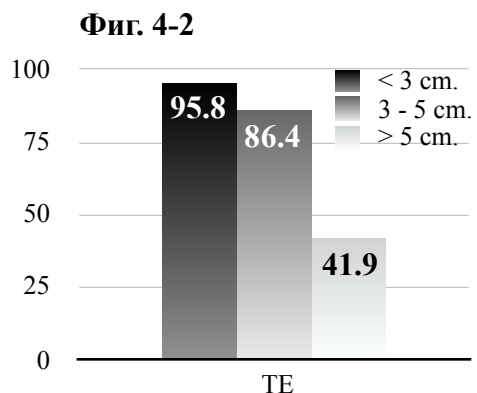
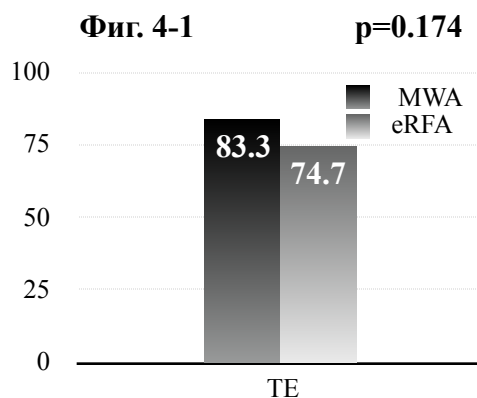
В изложението са коментирани резултати за ТЕ и ЛТП, както при болни с НСС, така и при пациентите с метастатична чернодробна болест.

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

1. ТЕ на лечението с изследваните термоаблативни методи:

Общата ТЕ на изследваните термоаблативни методи за цялата извадка от пациенти е 71.2% (79/111) от оценените по този показател. За лекуваните с MWA общата ТЕ е 77.2% (44/57), при лекуваните с eRFA тя е 64.8% (35/54), $p=0.150$. (табл. 5) При 83.3% (70/84) от третираните с MWA лезии е постигната тотална деструкция и при 74.7% (59/79) от тези третираните с eRFA, $p=0.174$. (фиг. 4-1)

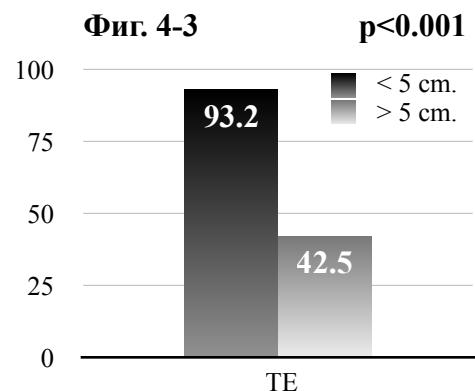
При пациентите с малки тумори (с размер под 3 cm.) е постигната ТЕ 95.8% (23/24). При болните с лезии с интермедиерен размер (3 - 5 cm.) ТЕ е 86.4% (38/44). Обобщена за болните с лезии до 5 cm. ТЕ остава висока - 89.7% (61/68). (фиг. 4-2) Още



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

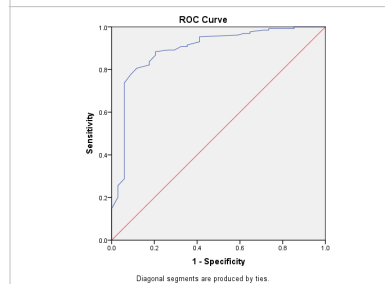
ТЕ на лечението на малките тумори е 96.3%, при средните е 90.6%, а при големите тумори ТЕ спада до 42.2%. Разликата между малки и среден размер тумори е несигнификантна ($p=0.222$) при значима разлика в средния размер между двете групи (респ. 2.5 ± 0.5 cm. срещу 4.0 ± 0.6 cm., $p<0.001$). Сигнификантна е разликата между малките и големи тумори ($p<0.001$) и между средните и големи тумори ($p<0.001$). Обобщено, за туморите под 5 cm. и тези над 5 cm. ТЕ е изложена на **фиг. 4-3**. На **фиг. 4-4** е показана ROC-крива на зависимостта между тотална туморна деструкция и средния размер на неоплазмите (AUROC 0.894, $p<0.001$).

При болните с първични тумори е постигната обща ТЕ 67.9% (55/81) срещу 80.0% ТЕ



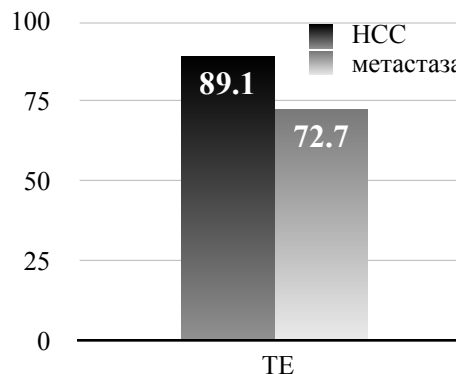
(24/30) за болните с метастази. Сравнителен анализ между двете групи не открива значима разлика ($p=0.211$). От друга страна, пълна деструкция е постигната при 89.1% (57/64 от метастазите) срещу 72.7% (72/99 от първичните тумори), $p=0.012$. (фиг. 4-5)

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



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

Фиг. 4-5 $p=0.012$



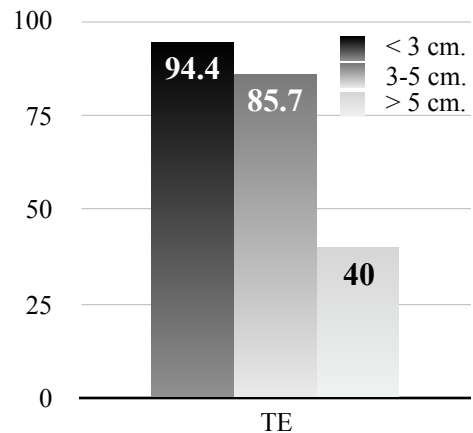
1.1. Влияние на променливите върху ТЕ при пациентите с НСС:

- Размер на тумора: При пациентите с малък размер на най-голямата лезия е постигната 94.4% ТЕ, еквивалентна на ТЕ постигната при болните със среден размер на най-голямата лезия ($p=0.353$) и сигнификантно по-висока от ТЕ постигната при болните с голям размер на основната лезия ($p=0.001$). Раликата в ТЕ между групата

пациенти със среден и голям размер на основния тумор е също сигнификантна: $p < 0.001$. (фиг. 5-1) Така, разликата в ТЕ между болните с НСС с размер до 5 cm. е 89.1% (41/46) срещу 40.0% (14/35) за пациентите с основна НСС лезия > 5 cm., $p < 0.001$.

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

Фиг. 5-1



- **Брой лезии:** Еквивалентна ТЕ е постигната при пациентите със солитарна лезия и при тези с третиранни два и повече тумора (74.0% срещу 58.1%, $p = 0.135$), **табл. 6.** ТЕ/пациент не намалява значимо с повишаване броя на третираните лезии: 74.0% (37/50) при солитарните тумори; 66.7% ТЕ (12/18) при третиране на 2 лезии; 41.7% ТЕ (5/12) при третиране на 3 лезии; и 100% (1/1) ТЕ при лечение на 4 лезии, като $p > 0.05$ за всяко от сравненията между групите.

Табл. 6 ТЕ при болните със солитарен и мултиплен НСС, лекувани с MWA/eRFA

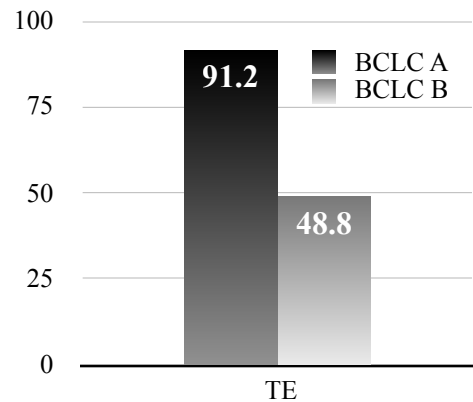
тотална аблация	брой туморни лезии				Общо		χ^2	df	p
	1 тумор		мултиплени тумори						
	N	%	N	%	N	%			
да	37	74.0	18	58.1	55	52.8	0.836	1	0.135
не	13	26.0	13	41.9	26	47.2			
Общо	50	100,0	31	100,0	81	100,0			

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

- Стадий на тумора по BCLC:

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

Фиг. 5-2 $p<0.001$



- Стадий на цирозата по Child-Pugh: ТЕ при стадиите по Child-Pugh е

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

- Стадий на цирозата по ALBI score: При пациентите в стадий ALBI 1 е

постигната в 78.3% ТЕ срещу 68.9% при тези в стадий ALBI 2 и 44.4% при пациентите ALBI 3 ($p>0.05$ за сравненията между всяка от подгрупите).

- Прояви на порталната хипертония в горен ГИТ: липсва сигнификантна

разлика в честотата на постигане на пълна туморна деструкция при пациентите с нискостепенни и високостепенни езофагеални варици (62.6% или 20/32 пациенти срещу 82.6% или 19/23, $p=0.105$), както и между пациентите без варици и с високостепенни варици (62.6% или 20/32 пациенти срещу 82.6% или 19/23, $p=0.112$). От друга страна, при пациентите лекувани ендоскопски (с ЕВЛ) по-често е постигната тотална аблация, сравнени с пациенти при, които не е проведено ендоскопско лечение (респ. ТЕ 100.0% или при 10/10 пациенти срещу 63.4% или при 45/71 пациенти, $p=0.02$), при липса на сигнификантна разлика в средната стойност на MELD score в двете групи (12.2 ± 2.3 за лекуваните с ЕВЛ срещу 11.1 ± 3.6 , $p=0.348$).

- С оглед установяване асоциация с ТЕ на лечението с MWA и eRFA

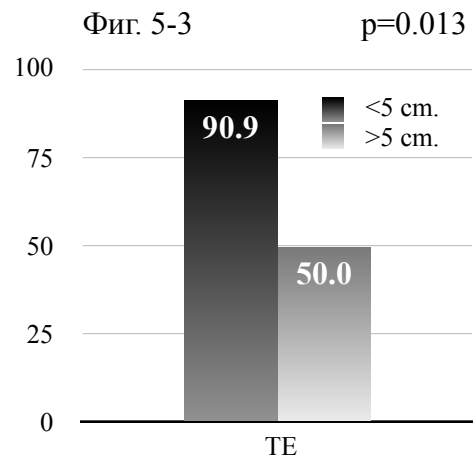
допълнително бяха анализирани следните показатели: пол, възраст, наличие/отсъствие

на придружаващи заболявания, средна стойност на MELD score, средна стойност на AFP. При всички тях липсва асоциация с ТЕ.

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

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

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



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

- Локализация на метастазата: Не се откри сигнификантна разлика в ТЕ между болните с метастази в рискови локализации и тези с метастази извън рискови зони: 85.7% срещу 75.0%, $p=0.464$. Анализът на лезиите също не показва разлика в ТЕ между тези разположени в рискови зони (90.5% или 19/21) и тези разположени извън рискови зони (88.4% или 38/43), $p=0.800$.

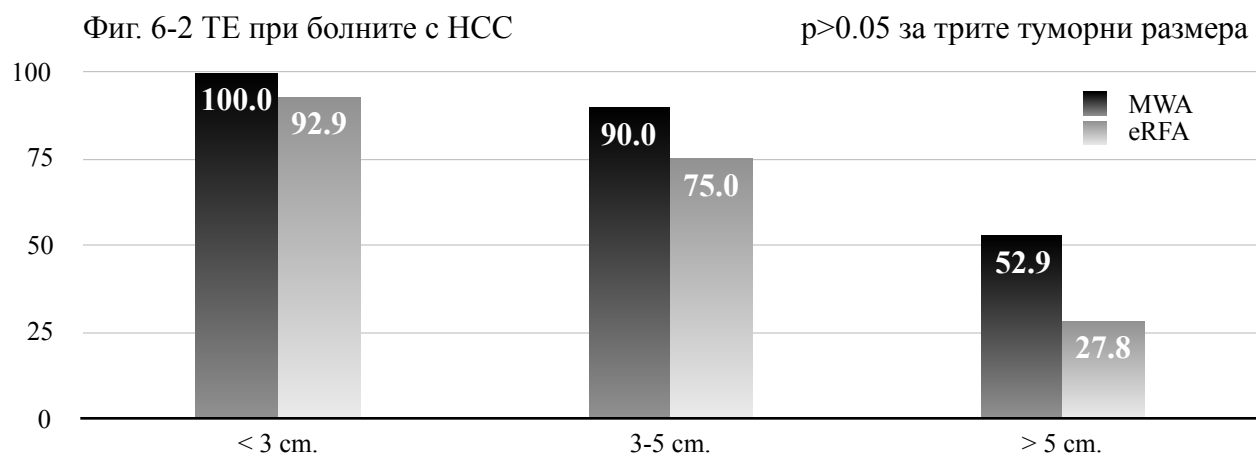
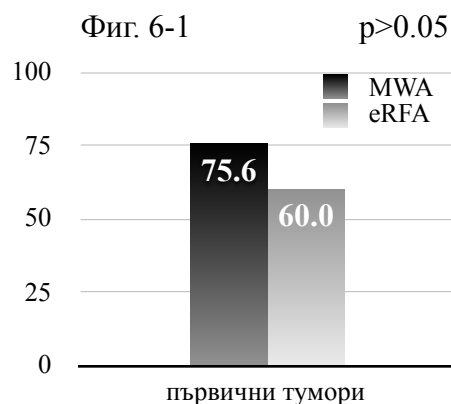
- С оглед установяване асоциация с ТЕ на лечението с MWA и eRFA допълнително бяха анализирани следните показатели: пол, възраст, наличие/отсъствие на придружаващи заболявания. При всички тях липсва асоциация с ТЕ.

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

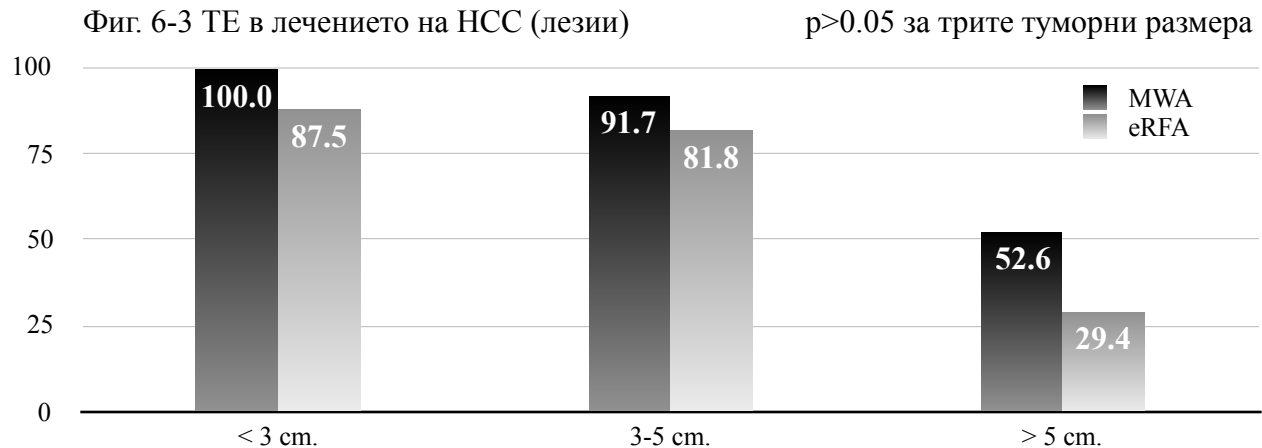
Липсва сигнификантна разлика в общата ТЕ на лечението с MWA и с eRFA при пациентите с НСС: респ. 75.6% (31/41 пациенти) срещу 60.0% (24/40 пациенти) за eRFA, разликата няма сигнификантен характер ($p=0.132$). (фиг. 6-1) От друга страна, малко по-висока обща ТЕ има перкутанната MWA в третирането на първичните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

- В зависимост от размера на тумора:

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



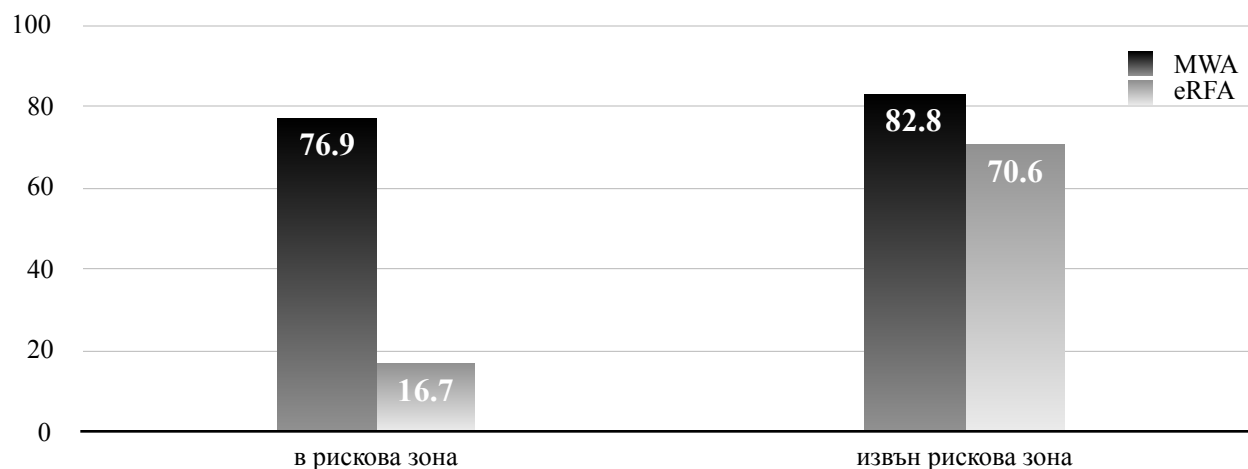
При анализа на отделните лезии резултатите са сходни: липса на статистическа значимост на разликата в ТЕ между лечението с MWA и eRFA при малките (100.0% или 12/12 срещу 87.5% или 14/16, $p=0.204$), средни (91.7% или 22/24 срещу 81.8% или 9/11, $p=0.395$) и големи (52.6% или 10/19 срещу 29.4% или 5/17,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



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

При анализ на отделните лезии, ТЕ на лечението с MWA се различава сигнификантно от тази на eRFA при третираните НСС с рисковата локализация (76.9% или 20/26 лезии срещу 40.0% или 4/10 лезии, $p=0.035$), при еквивалентен среден размер на лекуваните лезии (4.9 ± 2.6 cm. срещу 7.1 ± 4.5 cm., $p=0.177$). В лечението на НСС извън рисковата локализация ТЕ на MWA и eRFA е респ. 82.8% или 24/29 лезии срещу 70.6% или 24/34 лезии, при липса на статистическа значимост на разликата ($p=0.258$). (фиг. 6-4) Необходимо е да се добави, че липсва разлика в ТЕ на MWA в лечението на НСС с рисковата локализация и НСС извън рисковата зона (76.9% или 20/26 лезии срещу 82.8% или 24/29 лезии, $p=0.589$). От друга страна, анализът показва

Фиг. 6-4 ТЕ при лезиите с рискова (p=0.035) и извън (p=0.258) рискова локализация

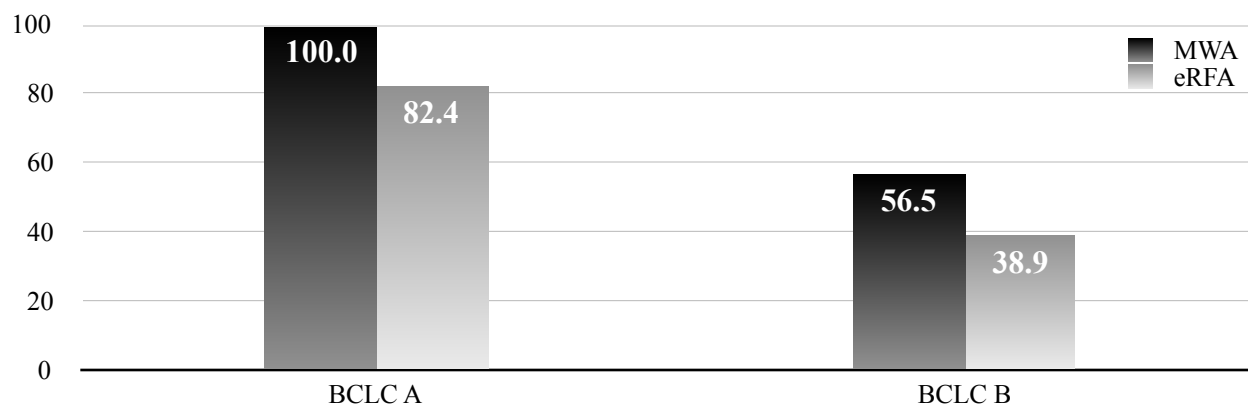


гранична сигнификантност в ТЕ на eRFA при лечението на HCC в рискова зона и извън рискова зона (40.0% или 4/10 тумора срещу 85.7% или 24/34 тумора, **p=0.07**).

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

- В зависимост от стадия на HCC по BCLC: При пациентите в стадий BCLC A, лечението с MWA има по-висока ТЕ в сравнение с пациентите лекувани с eRFA (100% или 17/17 болни срещу 82.4% или 14/17 болни). Разликата има гранична сигнификантност (**p=0.070**), като липсва значима разлика в средния размер (респ. 3.6±0.9 cm. срещу 3.2±0.9 cm., p=0.107) и брой (респ. 1.1±0.3 срещу 1.2±0.4, p=0.641) на неоплазмите. При болните в стадий BCLC B, липсва сингификантна разлика в ТЕ на двата термоаблативни метода (56.5% или 13/23 срещу 38.9% или 7/18, p=0.262) при статистически еквивалентен среден размер и брой на неоплазмите. Липсват случаи на лекувани с MWA в стадий BCLC C, а при двамата болни лекувани с eRFA в този стадий липсва тотална деструкция на лезиите. (**фиг. 6-5**)

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



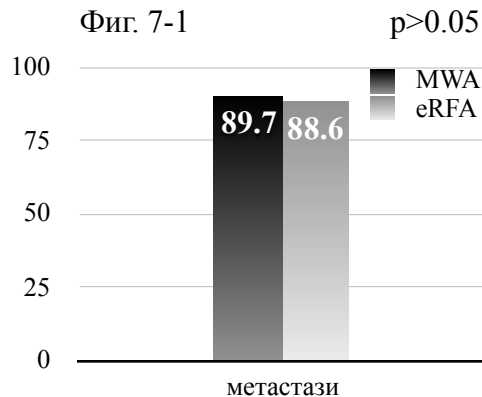
1.4. Сравнителен анализ между ТЕ на MWA и eRFA в лечението на пациенти с метастази:

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

- *В зависимост от размера на тумора:*

При разглеждане на 2 групи размери (тумори с размер < 5 cm. и > 5 cm.), анализът показва, че двата метода са еквивалентни в честотата на постигане на пълна туморна деструкция при малките метастази (ТЕ 95.7% или 22/23 за MWA срещу ТЕ 96.9% или 31/32 за eRFA, p=0.811), при

липса на статистическа разлика в средния размер (3.2±0.9 cm. срещу 3.2±0.9 cm., p=0.837). В групата на големите метастази при 66.7% (4/6) от лезиите лекувани с MWA е постигната пълна деструкция, докато при третираните с eRFA не е постигната при нито една (0/3) от третираните метастази. Разликата има гранична сигнификантност (p=0.058) при еквивалентен среден размер на лезиите в подгрупите (6.6±0.8 cm. срещу 7.1±2.1 cm., p=0.589). Малкият брой случаи не позволява изводи.



1.5. Анализ на сигнификантните фактори, влияещи върху ТЕ:

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

Извърши се бинарна многофакторна логистична регресия за количествена оценка влиянието на обсъдените сигнификантни фактори свързани с ТЕ в лечението на НСС при изследваните термоаблативни методи. Резултатите са изложени в **таблица 7**. Всяко нарастване на времето с една единица (1 cm.) води до намаляване на шанса с 4,3% за постигане на пълна деструкция (OR=0.957; 95%CI: 0.932-0.982; p=0.001). При размер на НСС под 5 cm., шанса за постигане на пълна деструкция нараства с 4,705 пъти (OR=4,705; 95%CI: 1,229-18,008; p=0.024).

Табл. 7 Количествена оценка значимостта на факторите свързани с ТЕ при болните с НСС

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

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

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

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

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

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

Честотата на ЛТП след термоаблативно лечение при пациентите с НСС е 13.8% (11/82) от всички болни или 17.7% (11/62) от оценените по този показател. ЛТП се открива при 11.0% (11/100) от всички третирани НСС и при 13.8% (11/80) от оценените по този показател. Пациентите с ЛТП, лекувани с MWA, са 25.6% (10/39) срещу 4.3% ЛТП при тези третирани с eRFA (1/23), **p=0.034**. (табл. 8) Открива се гранична сигнификантност и в честотата на рецидивите при лезиите третирани с MWA и тези третирани с eRFA: 18.9% (10/53) срещу 3.7% (1/27), **p=0.063**. Разликата се дължи на факта, че рисковите лезии per se са индикация за лечение с MWA (и от своя страна са рисков фактор на по-лоша локална ефективност). Малкият брой болни с ЛТП и рисковата локализация на лезиите при лекуваните с eRFA не позволява сравнителен анализ с тези лекувани с MWA.

Табл. 8 Сравнителен анализ между болните, лекувани с MWA и eRFA по ЛТП

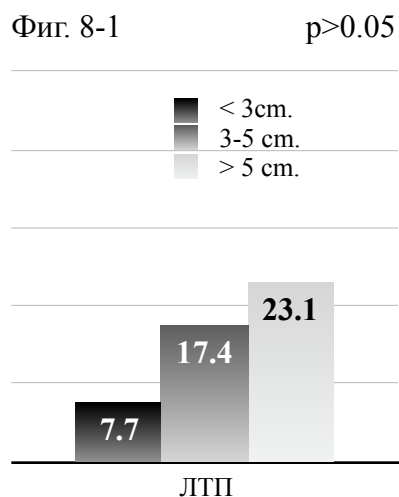
ЛТП	тип аблация				Общо		X ²	df	p
	eRFA		MWA						
	N	%	N	%	N	%			
да	1	4.3	10	25.5	11	17.7	2,271	1	0.034
не	22	88,2	29	75,0	51	82.3			
Общо	23	100,0	39	100,0	62	100,0			

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

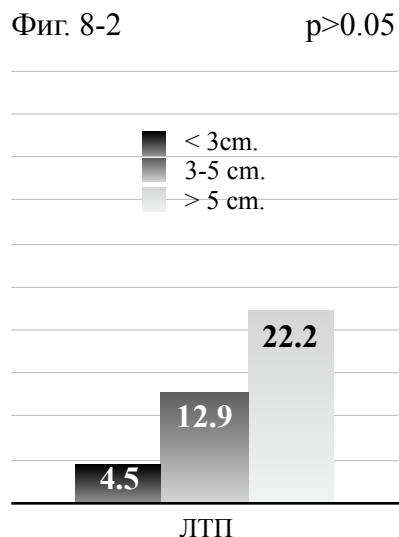
брой третиран лезии на пациент (респ. 2.4 ± 1.6 срещу 1.67 ± 0.78 , $p=0.049$). Сходен тренд се наблюдава и при анализ на лезиите (13.2% срещу 13.8% , $p=0.930$).

Изследвана беше асоциацията на ЛТП със следните променливи:

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



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



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

пациенти), $p=0.956$. Липсва сигнификантна разлика и в честотата на ЛТП между НСС лезиите с рискова локализация и тези извън (15.6% или 5/32 лезии срещу 12.5% или 6/48 лезии, $p=0.691$).

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

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

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

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

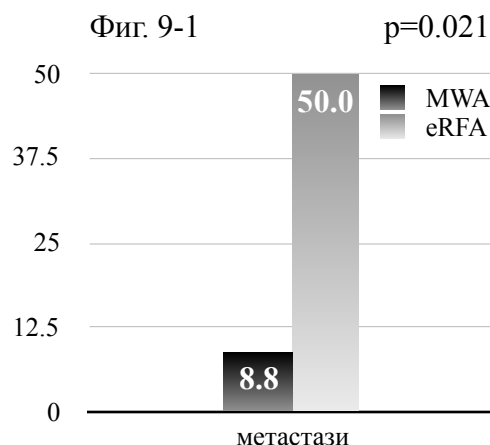
2.2. Влияние на променливите върху ЛТП при пациентите с метастази:

Честотата на ЛТП след термоаблативно лечение при пациентите с метастази е 15.2% (5/33) от всички болни и 26.3% (5/19) от болните оценени по този показател.

Липсва сигнификантна разлика в честотата на ЛТП при болните лекувани с MWA и с eRFA (23.1% или 3/13 срещу 33.3% или 2/6, $p=0.637$).

- Влияние на туморния размер:

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



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

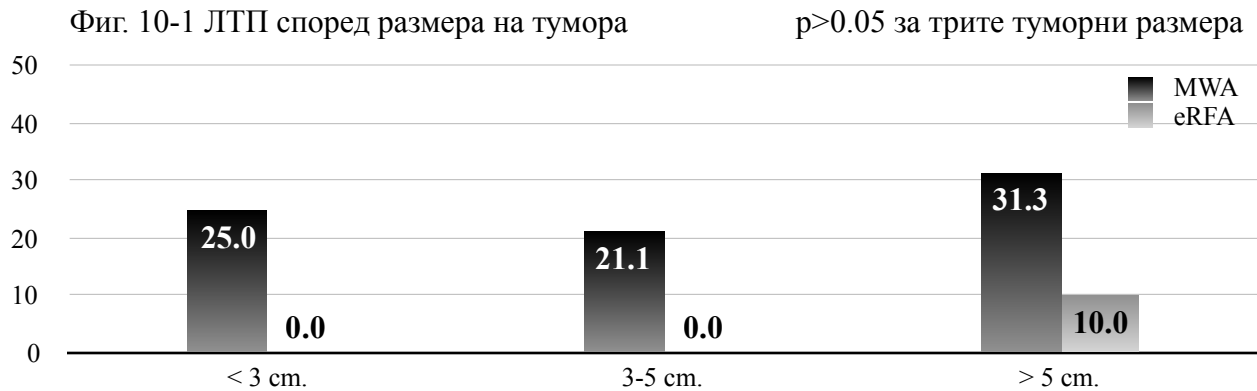
Допълнително се потърси асоциация между честотата на ЛТП при болните с метастази и други променливи: пол, възраст, придружаващи заболявания, наличие на захарен диабет, пвична локализация на тумора. Анализът не показва значение на тези фактори върху честотата на ЛТП.

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

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

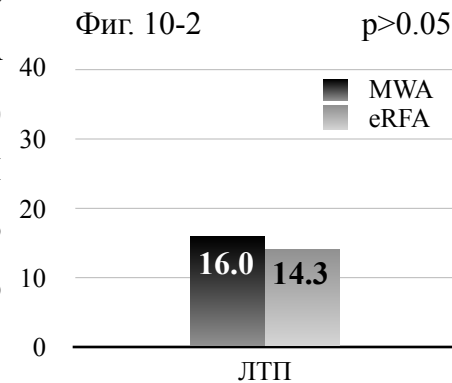
- В зависимост от размера на тумора: При болните с малки първични тумори се открива ЛТП единствено при тези лекувани с MWA (25.0% или 1/4), като при нито един от пацинетите лекувани с eRFA ($n=9$) не е регистрирана ЛТП. Разликата

няма сигнификантен характер ($p=0.118$). Сходни резултати се откриват в групата пациенти със среден размер на най-голямата неоплазма (21.1% срещу 0.0%, $p=0.313$) и тези с голям размер на НСС (31.3% срещу 10.0%, $p=0.211$). (фиг. 10-1). Разликата е гранично сигнификантна при анализ на пациентите с основна лезия с размер до 5 cm. (21.7% или 5/23 срещу 0.0% или 0/13, $p=0.07$).



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

- В зависимост от локализацията на тумора: При лезиите в рисковата зона MWA и eRFA са еквивалентни по честота на ЛТП (16.0% срещу 14.3%, $p=0.912$). Липсва значима разлика в и средния размер на лезиите в рисковата зона третираните с MWA и с eRFA (4.9 ± 2.6 cm. срещу 7.1 ± 4.5 cm., $p=0.177$). (фиг. 10-2) Необходимо е да се допълни, че всички лезии с ЛТП след eRFA са разположени в рискови зони, като зависимостта има гранично сигнификантен характер ($p=0.08$).



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

При пациентите с метастази честотата на ЛТП е: 23.1% или 3/13 за MWA срещу 33.3% или 2/6 за eRFA. Анализът при третираните лезии показва, че ЛТП се открива

при 11.1% (3/27) от метастазите, лекувани с MWA и при 18.2% (2/11) от тези, лекувани с eRFA.

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

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

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

III. Нови хетеротопни лезии (НХЛ):

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

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

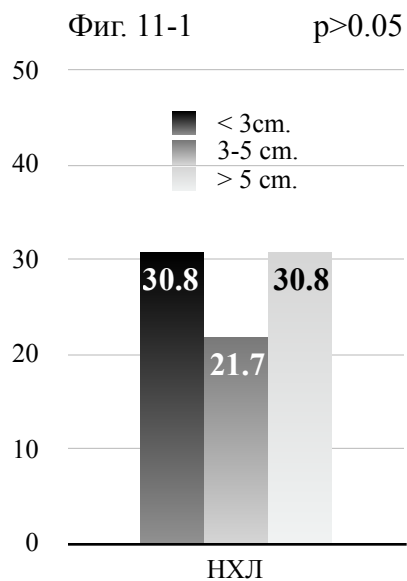
НХЛ се откриха при 29.4% (5/17) от болните с НСС, при които е регистриран локален рецидив и при 70.6% (12/17) от случаите без такъв, като разликата между двете групи няма сигнификантен характер ($p=0.139$), включитено в подгрупите по тип на използваната термоаблативна техника.

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

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

- Размер на тумора: В групата на малките тумори, при 30.8% (4/13) пациенти са установени НХЛ, при интермедиерния размер - 21.7% (5/23), а при големите - 30.8% (8/26).

(фиг. 11-1) Липсва сигнификантна разлика между групите ($p>0.05$ за всяко от сравненията). Еквивалентни по честота на възникване на НХЛ са и пациентите с НСС с размер под и над 5 cm., респ. 25.0% (9/36) срещу 30.8% или (8/26), $p=0.615$. Освен това, при сравнителен анализ на пациентите с НХЛ и тези без, липсва сигнификантна разлика както в средния размер на третираните тумори (5.073 ± 2.573 cm. срещу 5.162 ± 2.955 cm., $p=0.89$), така и в средния им брой (1.83 ± 1.14 срещу 1.59 ± 0.81 , $p=0.253$).



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

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

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

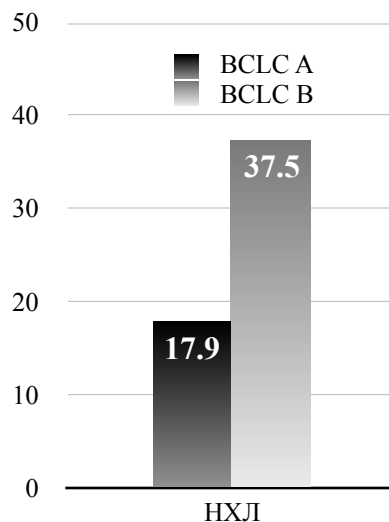
- Стадий на цирозата по Child-Pugh:

Открива се сигнификантно по-висока честота на НХЛ при пациентите в стадий Child A (37.2% или 16/43) в сравнение с тези в стадий Child B (5.9% или 1/17), **p=0.015**. Преживяемостта на болните с цироза в стадий Child A имат по-висока преживяемост В анализа не се включиха болните без цироза (n=1) и тези с цироза в стадий Child C, при които не се откриха НХЛ. (фиг. 11-3)

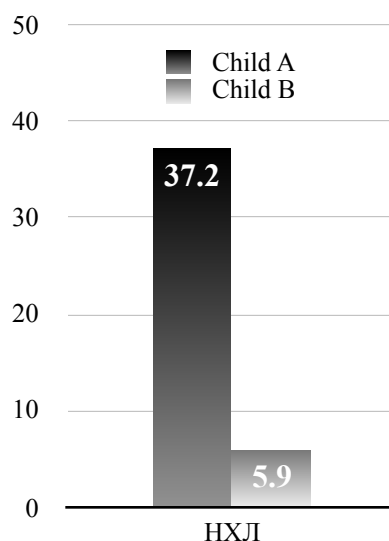
- Липсва асоциация между честотата на възникване на НХЛ сред изследваните термоаблативни методи и останалите параметри на цирозата: MELD score (няма сигнификантна разлика в средната стойност на MELD score при пациентите с НХЛ и тези без: 10.83 ± 2.59 срещу 11.09 ± 3.77 , $p=0.791$), ALBI score (33.3% за ALBI 1, 24.3% за ALBI 2, 40.0% за ALBI 3, $p>0.05$ за всяко от сравненията), наличие и степен на езофагеалните варици (28.6% при липса на варици, 24.0% при нискостепенни варици, 25.0% при високостепенни варици, $p>0.05$ за всяко от сравненията).

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

Фиг. 11-2 p=0.09



Фиг. 11-3 p=0.015

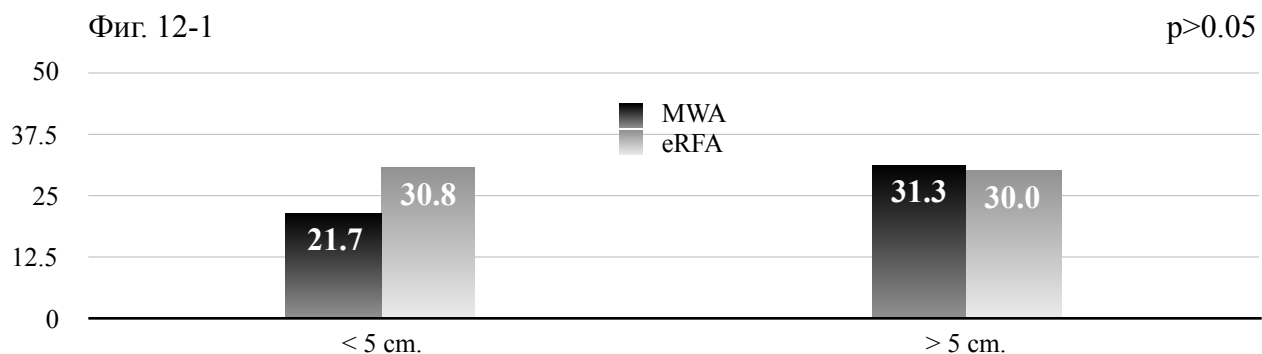


1.2. Влияние на променливите върху появата на НХЛ при болните с метастази:

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

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

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



- В зависимост от постигането на тотална туморна деструкция: Почести рецидивни НХЛ се откриват при лекуваните с eRFA след осигуряване на тотална туморна деструкция при сравнение с лекуваните с MWA и гранична сигнификантност (41.7% или 5/12 срещу 16.7% или 5/30, $p=0.08$). Несигнификантен характер има разликата при анализа на пациентите с непълна аблация (55.6% рецидивни НХЛ при MWA срещу 20.0% при eRFA, $p=0.109$).

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

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

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

IV. Преживяемост след MWA и eRFA:

При пациентите с НСС средното време на проследяване за изследваните термоаблативни техники е 14.18 ± 14.20 мес. (1 - 60 мес.); Това до настъпване на първия рецидив (независимо локален или хетеротопен) е 10.46 ± 8.76 мес. за MWA срещу 13.56 ± 5.55 мес. за eRFA, като разликата липсва статистическа значимост (p=0.333). Средният период на проследяване до настъпване на първия ЛТП е 9.77 ± 6.38 мес. за MWA срещу

Табл. 9 Периоди на проследяване на пациентите с НСС след MWA или eRFA

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

15.33 ± 5.51 мес. за eRFA, разликата няма сигнификантен характер (p=0.187). Липсва статистическа разлика между методите на термоаблация и в средната продължителност на периода до поява на първите хетеротопни лезии (10.24 ± 9.20 мес. за MWA срещу 11.00 ± 7.16 за eRFA, p=0.817). Продължителността на различните типове проследяване е отразена в **табл. 9**.

Средната обща преживяемост при болните с НСС е 35.99 мес., средното време до ЛТП е 35.88 мес., средното време до НХЛ е 24.28 мес. (**табл. 10**) При пациентите с метастази, средната обща преживяемост е 27.53 мес.; времето до настъпване на ЛТП е 10.8 мес.; Времето до поява на НХЛ е 11.54 мес.

Табл. 10 Преживяемост на пациентите с НСС след MWA или eRFA

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

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

На **табл. 11** е отразена 5-годишната преживяемост на пациентите с първични и метастатични тумори. Необходимо е да се допълни, че:

- От 84 проследени за обща преживяемост пациенти 21 са екзитирали от изследваното заболяване, а 28 са отпаднали от проследяването по други причини;
- Най-голяма смъртност се наблюдава в интервала 0-6 и 12-18 месец след аблацията – респ. 8 и 5 случая или 38,09% и 23.80% от общия брой на екзитираните за времето на проследяването 21 пациенти;

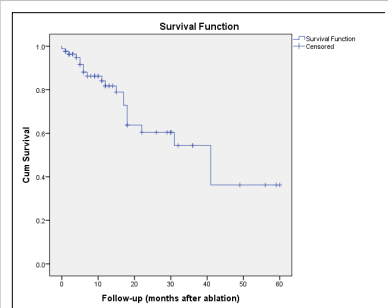
Табл. 11 Преживяемост при болните с НСС и метастази, лекувани с MWA и eRFA

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

- Почти всички смъртни случаи (18/21 или 85.71%) са възникнали в рамките на първите 18 месеца от проследяването;
- Минималната регистрирана обща преживяемост е била 0 месеца, а максималната е 60 месеца (5 години);
- 1-, 2-, 3-, 4-, 5-годишната преживяемост при пациентите с НСС, лекувани с MWA: 92.3%, 69.5%, 69.5%, 34.7%, 34.7%; както и тази на болните с НСС лекувани с eRFA: 67.6%, 60.1%, 45.1%, 45.1%, 45.1%. Преживяемостта е еквивалентна за двата термоаблативни метода за всички периоди на проследяване (от 1 до 5 година). (табл. 26)
- Преживяемостта на пациентите с метастази от 1 до 5-та година е отразена в таблица 26. Липсват достатъчно събития в подгрупите, с оглед на което анализ на преживяемостта при болните лекувани с MWA и с eRFA не даде резултат.

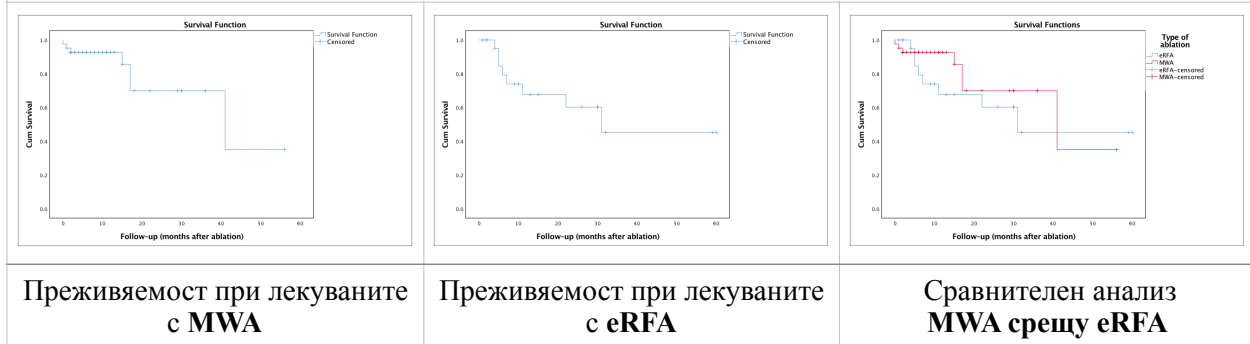
На **фиг. 13-1** се показана кривата на кумулативната преживяемост при болните с НСС, изчислена по метода на Kaplan-Meier. С вертикални отсечки са отбелязани така наречените прекъснати случаи, включващи пациенти, които са отпаднали по различни причини – починали от друго заболяване, изгубени от наблюдение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

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



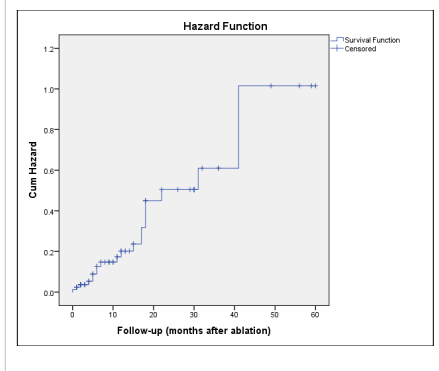
месец достига и остава на ниво около 56%.

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

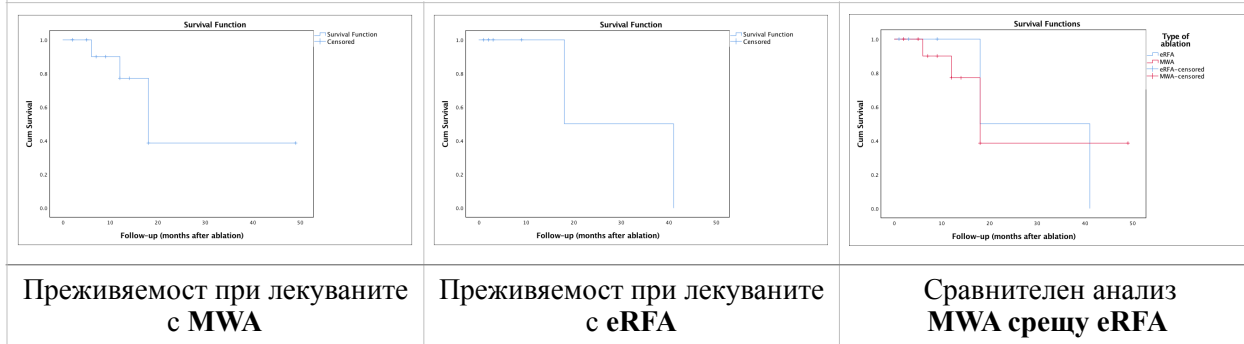


На **фиг. 13-2** са изложени кривите на преживяемост на пациентите с НСС изчислени по метода на Kaplan-Meier поотделно за двата термоаблативни метода. Сравнителен анализ показва еквивалентна средна обща преживяемост за двата метода - 37.7 мес. (S.E. 5.5; CI 95% 27.0-47.4) за MWA срещу 35.5 мес. (S.E. 6.4; CI 95% 3.0-48.0) за eRFA, $p > 0.05$. Правят впечатление 2 участъка от графиката на сравнителния анализ, където двете функции се раздалечават (в относително ранния период на проследяване и в покъсен етап), въпреки това тестовете Log Rank ($p = 0.535$), Breslow ($p = 0.606$) и Tarone-Ware не показаха статистическа значимост дори на тези разлики. Кривата на кумулативния риск за екзитиране при болните с НСС (**фиг. 13-3**) върви плавно през първите 12 месеца, а след 43-ия остава на постоянно ниво. Анализът показва еквивалентна кумулативна преживяемост за двата метода при болните с метастази - 27.99 мес. (S.E. 6.9; CI 95% 14.5-41.5) за MWA срещу 29.5 мес. (S.E. 11.5; CI 95% 7.0-52.0) за eRFA, $p > 0.05$. (**фиг. 13-4**)

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



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



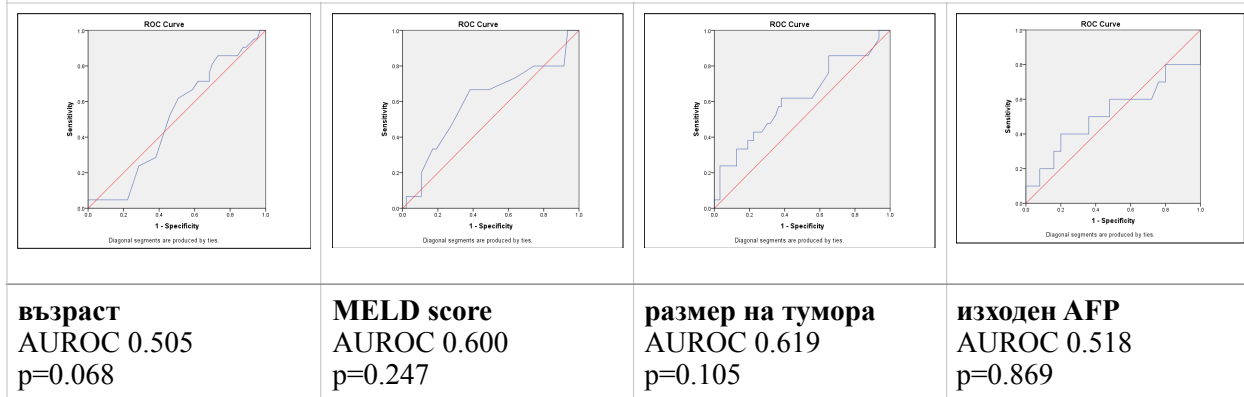
1.1. Фактори свързани с общата преживяемост на изследваните термоаблативни техники при пациентите с НСС:

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху изследвания вид преживяемост. За целта отново бе приложен метода на Kaplan-Meier, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. Бяха тествани категориите показатели: пол, придружаващи заболявания, стадий на цирозата по Child-Pugh, стадий на цирозата по ALBI, вирусна ерадикация/вирусен контрол, тип на тумора, размер на най-голямата туморна лезия, брой на туморите, стадий на тумора по BCLC, рискова локализация, тотална туморна деструкция, тип на използвана термоаблативната техника.

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

- Пол: Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Kaplan-Meier показва с 11 месеца по-висока преживяемост на жените (46.9 мес.) спрямо тази на мъжете (35.2 мес.), но тестовете Log Rank, Breslow и Tarone-Ware установиха, че разликата няма сигнификантен характер (фиг. 13-6). Разликата между половете при пациентите

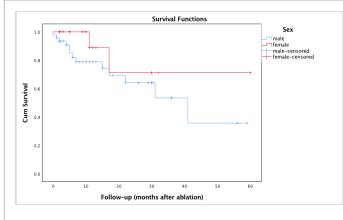
Фиг. 13-5 ROC-криви за дефиниране на прагова стойност при пациентите с НСС



лекувани с eRFA е дори по-подчертана (27.14 мес. срещу 50.20 мес. при жените). При лекуваните с MWA разликата е в полза на мъжете (36.57 мес. срещу 25.71 мес.). Разликите нямат статистическа значимост. При мъжете MWA осигурява с 9 месеца по-дълга преживяемост от eRFA, разликата е несигнификантна. При жените разликата е в полза на eRFA, отново несигнификантна (респ. 25.7 мес. срещу 50.2 мес, $p > 0.05$).

- Наличие/брой на придружаващите заболявания (ПЗ): Проведеният анализ на преживяемостта показва по-дълга преживяемост при пациентите без ПЗ (**табл. 12**), но тестовете Log Rank, Breslow и Tarone-Ware установиха, че разликата няма сигнификантен характер. При тези без ПЗ, лекуваните с eRFA имат несигнификантно по-висока преживяемост спрямо тези лекувани с MWA. Наблюдава се, обаче, значимо раздалечаване на кривите на преживяемост на двете термоаблативни техники в ранните постаблативни етапи, разликата губи своята значимост във времето: Log Rank $p=0.15$, Breslow $p=0.03$ и Tarone-Ware $p=0.06$ (**фиг. 13-7**) Това показва, че лечението на тумора е по-важен от фактора придружаващи заболявания.

Фиг. 13-6 Обща преживяемост според фактора пол



Фиг. 13-7 Обща преживяемост според фактора придружаващи заболявания

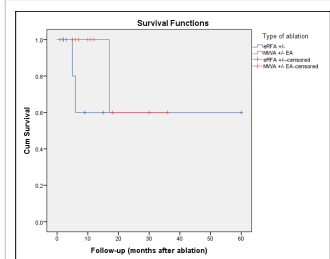


Табл. 12 Преживяемост на болните без и с ПЗ

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

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

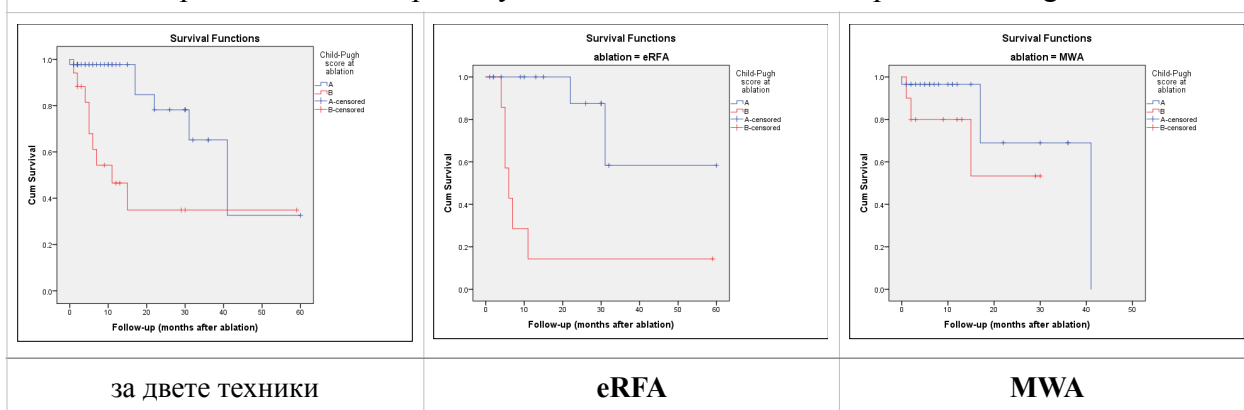
- *Стадий на цирозата по Child-Pugh*: За нуждите на анализа болните, при които липсва цироза (1 пациент) и тези, при които цирозата е Child-Pugh C (1 пациент) отпаднаха от анализа поради липса на изследваното събитие в съответните групи. На **табл. 13** и **фиг. 13-8** е отразена сигнификантно по-високата преживяемост на пациентите в стадий А (40.6 мес.) спрямо тези в стадий В (25.2 мес., Log Rank p=0.001, Breslow p<0.001 и Tarone-Ware p<0.001). При пациентите лекувани с eRFA разликата е още по-манифестна (46.79 мес. срещу 13.86 мес., p<0.001), при MWA тя е: 32.96 мес. срещу 20.30 мес., p<0.001. (**фиг. 13-8**) Липсва сигнификантна разлика в общата преживяемост между изследваните термоаблативни методи при болните в Child-Pugh А (32.97 мес. за MWA срещу 46.7 мес. за eRFA, p>0.05) и при тези в Child-Pugh В (20.3 мес. за MWA срещу 13.9 мес. за eRFA, p>0.05), вкл. при цялата група (Child А и В): 31.2 мес. за MWA срещу 35.5 мес. за eRFA, p>0.05.

Табл. 13 Преживяемост на болните в стадий на цирозата Child-Pugh А и В

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

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

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



- Стадий на цирозата по ALBI score: Приложеният статистически анализ не показва сигнификантно различие в средната преживяемост на пациентите между трите групи по ALBI score. (фиг. 13-9, табл. 14) Липсва разлика и в изследваните термоаблативни методи по този показател: 37.7 мес. за MWA срещу 25.5 мес. за eRFA, $p > 0.05$.

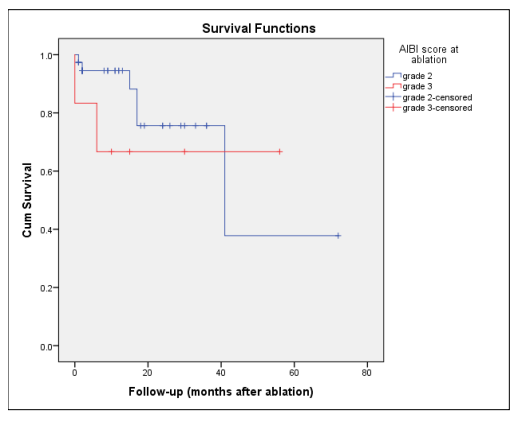
- Вирусологичен контрол: Липсва сигнификантна разлика в общата преживяемост (фиг. 13-10) между пациентите лекувани със специфично противовирусно лечение довело до авиремия и нелекуваните, въпреки над 15 месеца по-дългата преживяемост на първите. (Log Rank $p = 0.629$, Breslow $p = 0.715$, Tarone-Ware $p = 0.997$). Липсва сигнификантна разлика в преживяемостта между MWA и eRFA по този показател: респ. 37.7 мес. срещу 35.5 мес., $p > 0.05$. Липсва разлика между изследваните термоаблативни техники и в подгрупите (ерадикирани или не).

Табл. 14 Преживяемост на болните в стадий на цирозата по ALBI

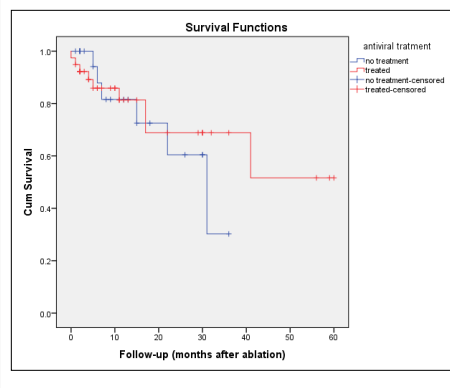
стадий по ALBI score	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)	Стандартна грешка
ALBI 1	19	1	28.00 ^a	1.73
ALBI 2	39	12	34.17 ^a	5.23
ALBI 3	6	2	38.33 ^a	10.22

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

Фиг. 13-9 Обща преживяемост според фактора ALBI score



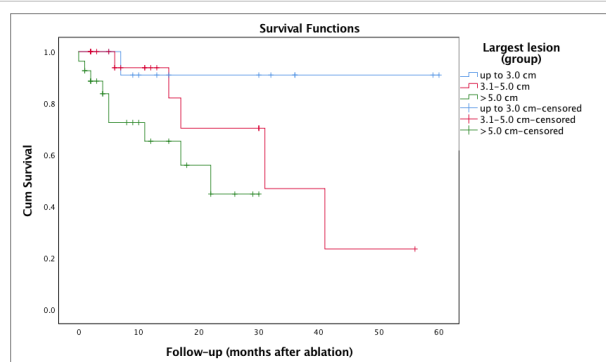
Фиг. 13-10 Обща преживяемост според фактора вирусологичен статус



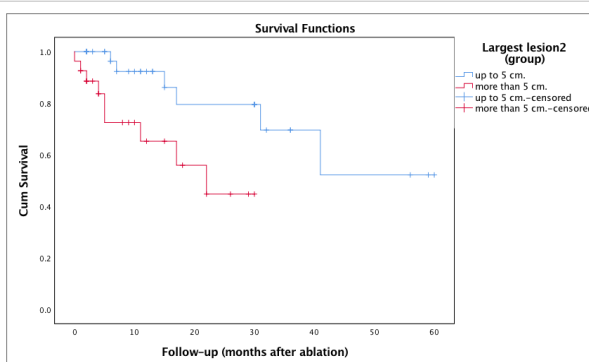
• Размер на основния тумор (най-голямата лезия): На **фиг. 13-11** се откриват функциите на кумулативна преживяемост при пациентите с НСС, при които са лекувани малки средни и големи туморни лезии (респ. 55.2 мес. срещу 34.1 мес. срещу 19.1 мес., **табл. 15**). Кумулативната преживяемост при болните с малък и среден тумор е еквивалентна ($p > 0.05$), но и двете групи се различават сигнификантно от групата с големи тумори (респ. $p = 0.02$; $p = 0.001$). Анализът при стратификация на болните на 2 групи (с лезии под 5 cm. и над 5 cm.) има сходни резултати: 44.01 мес. (Std Err. 5.2, CI 95% 5.2-33.8) срещу 19.14 мес. (Std Err. 2.7, CI 95% 2.7-13.8), Log Rank $p = 0.011$, Breslow $p = 0.006$, Tarone-Ware $p = 0.007$. (**фиг. 13-11**)

В групата с малки НСС (до 5 cm.) не се откри сигнификантна разлика в преживяемостта на болните лекувани с MWA (39.2 мес.) и тези лекувани с eRFA (45.6

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



НСС: малки vs. средни vs. големи



НСС: малки vs. големи

Табл. 15 Преживяемост на болните според размера на основната лезия (НСС)

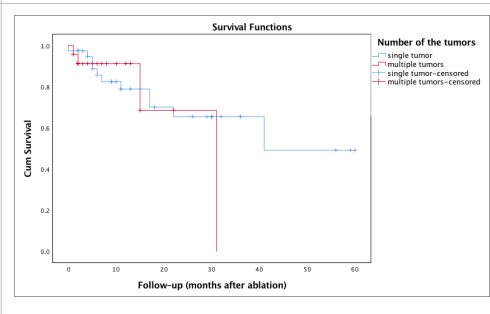
размер на тумора	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)	Стандартна грешка
< 3 cm.	17	3	55.18^a	6.51
3 - 5 cm.	36	8	34.12^a	4.51
> 5 cm.	31	10	19.14^b	4.80

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

мес.), p=0.965. При пациентите с голям размер на най-голямата лезия също липсва разлика между изследваните термоаблативни техники по преживяемост (респ. 22.6 мес. срещу 12.4 мес., p=0.201)

- Брой туморни лезии: Липсва сигнификантна разлика в преживяемостта на пациентите с една спрямо пациентите с повече третирани лезии. (табл. 16, фиг. 13-12) Не се откри сигнификантна разлика в преживяемостта на пациентите със солитарни тумори лекувани с MWA и с eRFA (40.4 ме. срещу 37.5 мес., p=0.285), нито при пациентите с мултиплени тумори (17.6 мес. срещу 31.0 мес., p=0.322).

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



- Стадий на тумора по BCLC: Стадии С и D не участват в анализа, поради липса на изследваното събитие в тези групи пациенти. На табл. 17 е отразена статистически

Табл. 16 Преживяемост на болните според броя на туморните нодули

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

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

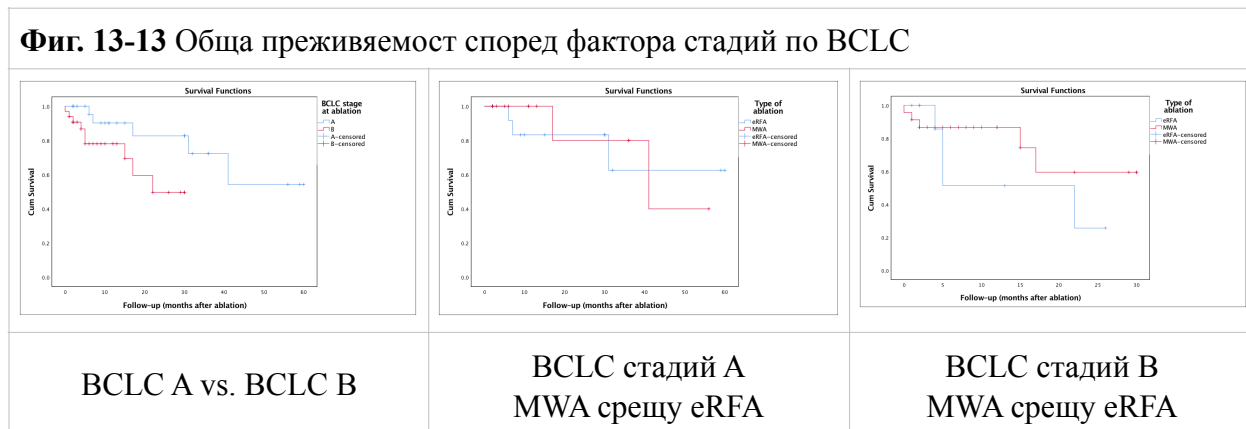
Табл. 17 Преживяемост на болните с НСС според стадия по BCLC

стадий по BCLC	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)	Стандартна грешка
BCLC A	29	5	45.10^a	8.40
BCLC B	33	9	20.73^b	4.14

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

по-високата преживяемост на пациентите в стадий BCLC A српмямо тази на болните в стадий BCLC B (респ. CI 95% 34.6-55.6 и CI 95% 15.9-25.5, Log Rank p=0.035, Breslow p=0.037, Tarone-Ware p=0.035). (фиг. 13-13) Сравнение бяха и преживяемостите на болните с НСС в стади BCLC A лекувани с MWA и болните в същия стадий, лекувани с eRFA (42.2 мес. срещу 45.1 мес., p=0.810), при несигнификантно по-голям среден размер на неоплазмата при лекуваните с MWA (3.66±0.89 cm. срещу 3.15±0.89 cm., p=0.107) и еквивалентен среден брой лезии (1.12±0.3 за MWA срещу 1.18±0.4 за eRFA) (фиг. 13-13). Проведе се анализ и на болните в стадий BCLC B стадия, където преживяемостта на пациентите лекувани с MWA е почти 8 месеца по-дълга от тези лекувани с eRFA, но разликата няма сигнификантен характер (22.36 мес. срещу 14.63 мес., p>0.05). (фиг. 13-13) Средният размер на лекуваните тумори за този стадий по BCLC е сигнификантно по-висок за eRFA (6.4±2.3 cm. срещу 8.5±3.7 cm., p=0.036), броят е статистически еквивалентен (респ. 2.0±0.8 за MWA срещу 1.9±0.9 за eRFA, p>0.05).

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



- Рискова локализация: Пациентите, с лезии в рискова зона имат по-дълга преживяемост от тези, при които лезиите са извън рискова зона, но разликата няма сигнификантен характер (Log Rank $p=0.643$). (табл. 18) Кривата на преживяемостта по метода на Карпан-Мејер свършва значително по-рано при пациентите, при които аблацията е субтотален обем. (фиг. 13-14)

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

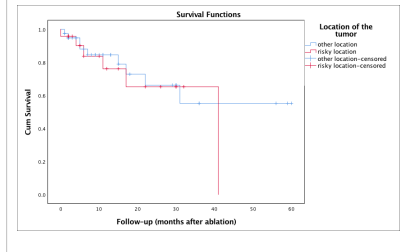


Табл. 18 Преживяемост на болните с НСС в рискова зона

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

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

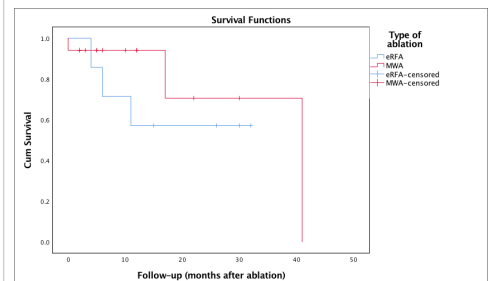
При пациентите с НСС в рискова зона анализът не показва сигнификантна разлика в преживяемостта на болните лекувани с MWA и с eRFA (32.9 мес. срещу 21.3 мес., $p=0.366$). (фиг. 13-15) Липсва значима разлика между двете термоаблативни техники и при болните с НСС извън рискова зона.

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

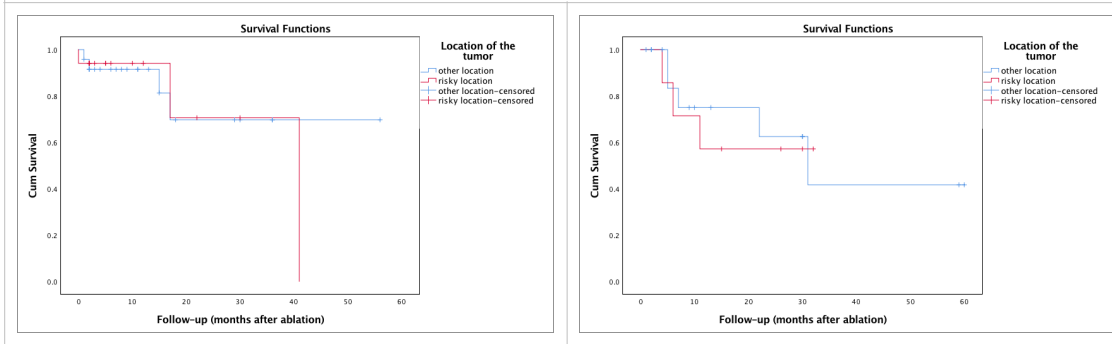
- Тотална деструкция на тумора:

Приложеният статистически анализ показва

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



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



гранично сигнификантно влияние на фактора ТЕ при болните с НСС. (табл. 19) На **фиг. 13-17** е показана кривата на кумулативна преживяемост на болните с НСС с непълна деструкция, която спада значимо по-бързо и завършва значимо по-рано от тази на пациентите с тотална аблация (респ. 19.5 мес. срещу 40.5 мес., $p=0.06$), факт, който е необходимо да се отчете в контекста на еквивалентна обща преживяемост за двете термоблативни техники, при повече болни с лезии в рискови зони, лекувани с MWA. Необходимо е да се допълни, че високата преживяемост при пациентите с НСС с осъществена чрез термична аблация субтотална (частична) деструкция се дължи на последващите ремитиращи етанолови аблации на остатъчни витални туморни зони и/или лечение със Сорафениб. Така, при болните лекувани с MWA не се открива значимост на ТЕ по отношение на общата преживяемост.

Фиг. 13-17 Обща преживяемост според фактора ТЕ

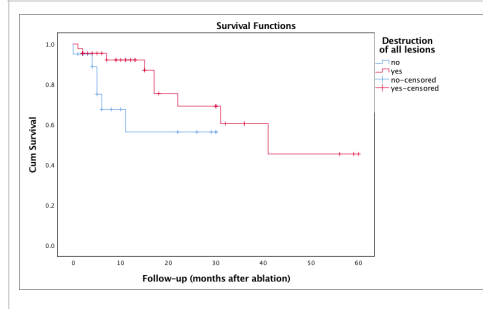


Табл. 19 Преживяемост на болните с НСС с тотална аблация

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

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

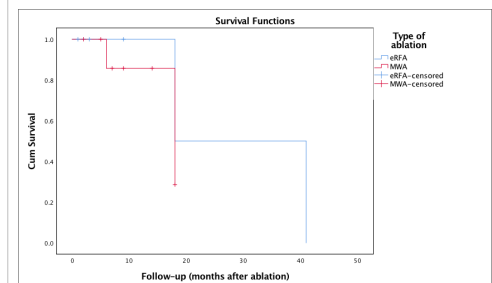
Пациентите лекувани с MWA в тотален обем имат 35.7 мес. преживяемост срещу 27.0 мес. преживяемост за тези с аблация в субтотален обем, $p=0.658$. При болните лекувани с eRFA, от друга страна, тотално аблираните имат сигнификантно по-дълга преживяемост (44.9 мес. срещу 13.2 мес., $p=0.01$).

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

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

Болните с малки и големи метастази лекувани с MWA/eRFA имат еквивалентна преживяемост (36.67 мес. срещу 25.08 мес., $p=0.552$). Лекуваните с MWA и eRFA с малки метастази имат еквивалентна преживяемост (16.3 мес. срещу 29.5 мес., $p=0.508$) - **фиг. 14-1**. Средната преживяемост на болните с големи метастази лекувани с MWA е 36.7 мес., липсват случаи за сравнение с eRFA.

Фиг. 14-1 Обща преживяемост според фактора аблативен обем



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

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

1.3. Количествена оценка на факторите свързани с общата преживяемост:

Приложи се Cox-регресионен анализ на сигнификантните фактори за общата преживяемост при болните с НСС. Така:

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

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

При разделянето на подгрупи по тип на тумора (първичен тумор/метастази) анализът показва влиянието на същите променливи. (табл. 20)

Табл. 20 Количествена оценка на факторите свързани с преживяемостта

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

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

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

Табл. 21 ВП при болните с НСС и метастази, лекувани с MWA/eRFA

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

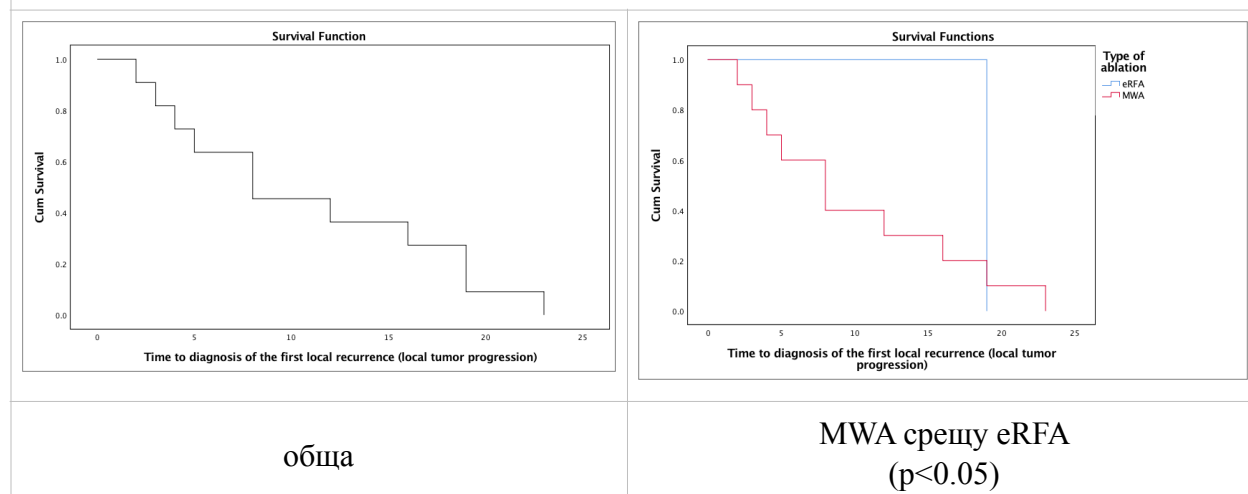
Честотата на НХЛ е 27.4% (17/62) от болните оценени по този показател, еквивалентна е за лекуваните с MWA и тези с eRFA (25.6% или 7/39 срещу 30.4% или 7/23, $p=0.683$).

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

Минималната регистрирана преживяемост без прогресия е 2 месеца, максималната е 41 месеца. В табл. 21 е отразено ВП на отделните групи болни.

На **фиг. 15-1** е показана кривата на преживяемост до прогресия. С вертикални отсечки са отбелязани така наречените прекъснати случаи, включващи

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

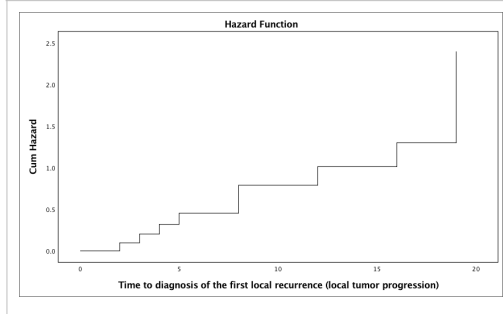


обща

MWA срещу eRFA
($p < 0.05$)

пациенти които са отпаднали по различни причини – изгубени от наблюдение или останали без локален рецидив в края на периода на проследяване. От фигурата се вижда, че най-стръмния участък на графиката е в първите 5 месеца от проследяването. След това кривата на ВП спада относително равномерно до 25-ти месец. Освен това, не се открива сигнификантна разлика в продължителността на ВП при болните с НСС лекувани с MWA (10.0 мес.) и тези лекувани с eRFA (19.0 мес.), $p=0.440$. (фиг. 15-1)

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

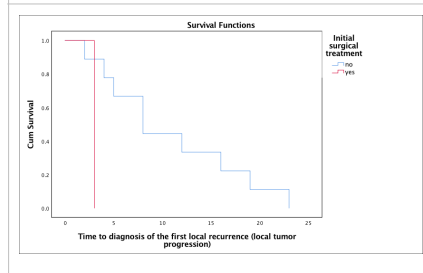


На **фиг. 15-2** е показана кривата на кумулативния риск от прогресия. Вижда се, че тя върви относително равномерно и остава непроменена след 20-ти месец.

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

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

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



- Останалите променливи не оказват влияние върху продължителността на ВП при болните с НСС лекувани с изследваните термоаблативни техники.
- Не се откри сигнификантна разлика в продължителността на ВП при болните с метастази, лекувани с MWA и с eRFA (9.0 мес. срещу 13.5 мес., Log Rank $p=0.277$).
- При изследване факторите: пол, възраст, размер на метастазата (под и над 5 cm.), TE, рискова локализация, наличие на ЗД, не се установи значението на нито един от тях за продължителността на ВП при болните с метастази лекувани с изследваните термоаблативни техники.

3. Време до възникване на НХЛ при изследваните термоаблативни техники:

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

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

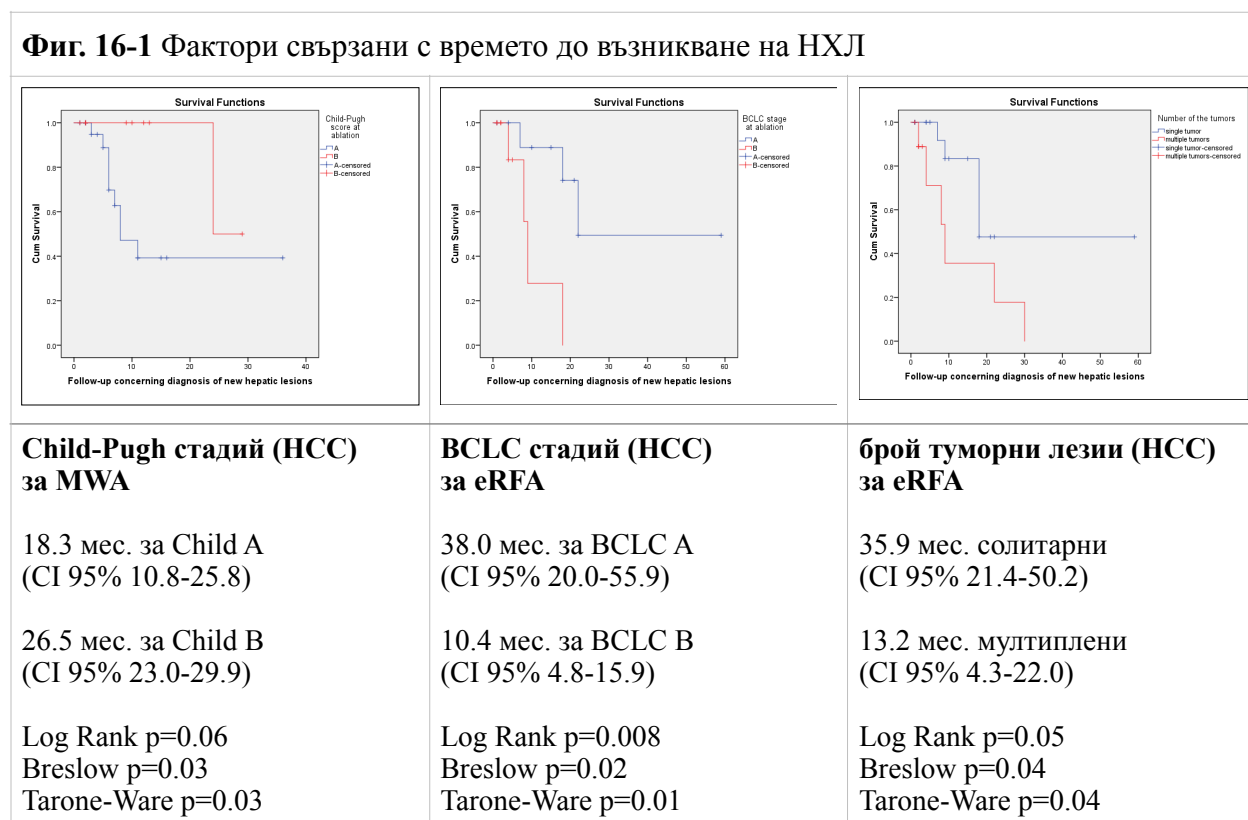
Най-голям интензитет на появата на НХЛ се наблюдава между 6-ти и 12-ти месец на проследяването, когато са установени 6/17 от НХЛ (35.3%). В рамките на първите 12 месеца са установени 10/17 от НХЛ (58.8%); до 18-ти месец на проследяването за установени 75.0% от всички ЛТП. След 24-ти месец са установени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

3.1. Фактори, свързани с времето до възникване на НХЛ при изследваните термоаблативни техники:

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

Допълнително се изследваха 5 числени показатели: възраст на пациента, размер на тумора, MELD-score и изходните стойности на AFP. Тъй като нито един от тях не се оказа с нормално разпределение, се наложи да приложим метода ROC curve за

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



евентуално установяване на прагови стойности. Резултатите от този анализ показаха отсъствие на прагова стойност и за четирите показателя.

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

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

Като следваща стъпка, се изработи регресионен анализ, в който участваха фактори идентифицирани като сигнификантни при болните с НСС сигнификантни фактори асоциирани с възникването на НХЛ. Резултатът от еднофакторната регресия показва следното: с промяна в стадия на цироза по Child-Pugh се променя и риска за възникване на НХЛ 10-кратно. (табл. 22)

Табл. 22 Количествена оценка на факторите свързани с времето до поява на НХЛ

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

V. Безопасност на MWA и eRFA:

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

Табл. 23 Усложнения след MWA и eRFA

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

несигнификантна. Двата метода са еквивалентни и по честота на леталитет (респ. 1.7% срещу 0.0%, $p=0.308$). (табл. 23)

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

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

Леталитет:

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

настъпва внезапна сърдечна смърт, чиято етиология е отдадена на ритъмно нарушение и/или пулмонарен (тромбо)емболизъм.

Сериозни усложнения:

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

- Плеврален излив изискващ дренажна процедура се регистрира при 1 пациент от мъжки пол, на 63 г.в., със солитарен НСС (рецидивна нова лезия след проведено хирургично лечение - ЧР) с размер 3 см., на фона на HCV цироза, Child-Pugh A, MELD 10. Пациентът е третиран с MWA. Постаблативно акумулиране на плеврална течност в умерено количество наложи извършването на дренажна манипулация (плеврална пункция) с последващо хематологично, биохимиячно и микробиологично изследване. На фона на диуретично лечение се постигна пълна реституция.

Леки усложнения:

- Хипертонична криза бе регистрирана при един от пациентите с метакронна метастатична чернодробна болест при карцином на колона. Пациентът е от женски пол, на 67 г.в. с полиморбидна анамнеза: АХ, захарен диабет и аорто-коронарен by-pass. При извеждане от анестезия е регистрирана хипертонична криза със състолна стойност на АН до 250 mmHg, което наложи парентерално приложение на глицерил тринитрат

на перфузор за 18 часа до установяване на трайна артериална нормотония. Това усложнение не доведе до удължаване на болничния престой (4 дни).

Странични ефекти:

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

- Постаблативен синдром се наблюдава при 10.0% (10/100) от болните, при 10.7% от лекуваните с MWA (6/56) и 9.1% (4/44) от лекуваните с eRFA, $p > 0.05$. Изявата му, предимно с миалгии, астения, адинамия, субфебрилитет, е мотивирала симптоматична терапия с неопиоидни аналгетици, инфузии, диагностични мероприятия за изключване на инфекция, но не е била причина за удължаване на болничния престой. Появата на постаблативен синдром не е наложила специален режим на амбулаторно проследяване при болните. Открива се сингификантна разлика и в средния размер на тумора при пациентите с изява на постаблативен синдром и тези без (7.8 ± 3.5 cm. срещу 4.9 ± 2.7 cm., $p = 0.004$).

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

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

Фактори свързани с безопасността на MWA и eRFA:

Използва се бинарна многофакторна логистична регресия. В модела се включиха всички променливи, при които се установи връзка със зависимата: размер на тумора и тип на използваната термоаблативна техника. Освен това в модела са включени възраст и пол (за да се елиминира тяхното влияние). След проведена стъпкова логистична регресия резултатите показаха, че с увеличение на туморния размер с 1 cm., рискът за постаблативни компликации нараства 1.3 пъти. (табл. 24)

Обсъждане

Техническа ефективност:

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

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

Не се открива разлика в ТЕ между MWA и eRFA при болните с НСС, независимо от размера на тумора и броя туморни лезии. Тези резултати следва да се интерпретират в контекста на значимо по-висока честота на лезиите в рискови зони

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

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

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

Изследваните термоаблативни методи показаха еквивалентна ТЕ в лечението на пациенти с метастази.

Локална туморна прогресия след аблация:

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

Сравнителният анализ на лечението с MWA и това с eRFA показва липса на значима разлика, независимо от размера на тумора, и локализацията на лезиите (рискова

или не), при сигнификантно по-висока честота на рисковите тумори сред рецидивиралите лекувани с eRFA.

Нови хетеротопни лезии след аблация:

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

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

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

Обща преживяемост след аблация:

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

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

Сигнификантна разлика в общата преживяемост имат болните с НСС в различни стадии на цирозата по Child-Pugh (40.6 мес. за Child A срещу 25.2 мес. за Child B, $p<0.001$). Рисковото въздействие за летален изход на променливата стадий на цирозата по Child-Pugh е 12.6 пъти между стадиите A и B. Фактор свързан с общата преживяемост е и стадия на първичната неоплазма по BCLC (45.1 мес. BCLC A срещу 20.7 мес. за BCLC B, $p=0.04$).

Размерът на тумора при болните с НСС показва, че е значим предиктор за преживяемост след аблация (55.2 мес. vs. 34.1 мес. vs. 19.1 мес. за малките, средни и големи тумори). Сигнификантна разлика се открива между големите неоплазми и останалите две групи, но не и между пациентите с малки и среден размер неоплазми. Липсва значима разлика в преживяемостта на болните със солитарен тумор и тези с 2 и повече лезии.

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

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

Безопасност:

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

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

Изводи

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

Приноси

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

Публикации във връзка с дисертационния труд

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

Научни съобщения във връзка с дисертационния труд

1. **Pavlov K.**, J. Genov, R. Mitova, N. Grigorov. Primary liver tumors and percutaneous ablative treatment: an 18-year Bulgarian experience. EUROSON 2016, European Federation of

- Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, Young Investigator session, Leipzig, Germany, 26 - 29 October 2016 (oral presentation)
2. **Pavlov K.**, J. Genov, R. Mitova, I. Terziev, B. Vladimirov, D. Dimitrov, M. Spasov, G. Taneva, E. Pophristova, N. Grigorov. Autoimmune Hepatitis/Primary Biliary Cirrhosis (AIH/PBC), Overlap Syndrome (OS) and Hepatic Carcinogenesis. Poster No. 56. Falk Symposium 197: Autoimmune Diseases of the Liver, May 8-9, 2015, Lisbon, Portugal
 3. **Pavlov K.**, J. Genov, R. Mitova, D. Sotirov, I. Boeva, G. Taneva, R. Hristova, D. Dimitrov, M. Spasov, S. Stoychev, Pl. Getsov, I. Terziev, B. Vladimirov, N. Grigorov. Microwave and radiofrequency ablation: real-life results in treatment of liver malignancy. EUROSON 2017, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, Poster session, Ljubljana, Slovenia, 22 - 24 September 2017 (poster presentation)
 4. Boeva I., J. Genov, R. Mitova, B. Vladimirov, **K. Pavlov**, G. Taneva, R. Hristova, K. Gerdzhikova, P. Getsov, D. Sotirov, I. Terziev, N. Grigorov. EUROSON 2017, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, Poster session, Ljubljana, Slovenia, 22 - 24 September 2017 (poster presentation)
 5. **Павлов К.**, Й. Генов, Р. Митова, Г. Танева, Д. Димитров, М. Спасов, С. Стойчев, Н. Григоров, Д. Сотиров, И. Терзиев, Пл. Гецов. Първични чернодробни тумори и 18-годишен опит с перкутанните аблативни техники. XVIII Конгрес по ултразвук в медицината 1-4 октомври 2015, Сандански (устна презентация)
 6. **Павлов К.**, Р. Митова, Й. Генов, Д. Сотиров, И. Терзиев, Б. Владимиров. BCLC - универсален сценарий или средство за вземане на индивидуални решения. Първи национален конгрес за млади гастроентеролози 27-28 март 2015, София (устна презентация)
 7. **Павлов К.**, Р. Митова, Б. Владимиров, Г. Танева, Д. Димитров, М. Спасов, С. Стойчев, Й. Генов, Н. Григоров, Д. Сотиров, И. Терзиев, Пл. Гецов. Перкутанна аблация и НСС - нови предизвикателства. Клинични случаи. Втори национален конгрес за млади гастроентеролози 25-26 март 2016, София (устна презентация)
 8. **Павлов К.**, Б. Владимиров, Й. Генов, Р. Митова, Г. Танева, И. Боева, Р. Христова, Д. Димитров, М. Спасов, Пл. Гецов, Д. Сотиров, И. Терзиев, Н. Григоров. Перкутанна

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

Научни проекти във връзка с дисертационния труд

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

Дисертационният труд съдържа 168 страници, от които: 1 страница – заглавие, 1 страница – съдържание, 1 страница – често използвани съкращения, 1 страница – въведение, 47 страници – литературен обзор, 1 страница – цел и задачи, 15 страници – материал и методи, 60 страници – резултати, 5 страници – обсъждане, 1 страница – изводи, 2 страници – приноси, 14 страници – приложение, 4 страници – публикации, научни съобщения, научни проекти, 15 страници – библиография, която съдържа 159 източници. В дисертационния труд са включени 38 таблици , 44 схеми и 77 фигури със собствен снимков материал.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 22.06.2018 г., в 12.00 ч., в Аудиторна зала на Клиника по Гастроентерология, КЦГЕ, УМБАЛ “Царица Йоанна-ИСУЛ” ЕАД, гр. София.

СЪДЪЖАНИЕ

Използвани съкращения	2
Въведение	3
Цел и задачи	4
Материал	5
Методи	8
Резултати:	
• Клинична характеристика на пациентите	16
• Локална ефективност на MWA и eRFA	24
• Локална туморна прогресия на MWA и eRFA	35
• НХЛ след MWA и eRFA	40
• Преживяемост след MWA и eRFA	44
• Време до прогресия след MWA и eRFA	58
• Време до НХЛ след MWA и eRFA	61
• Безопасност на MWA и eRFA	63
Обсъждане	67
Изводи	71
Приноси	72
Публикации, научни съобщения, научни проекти	73