

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

**Д-р Божидар Цветанов Томов**

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

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

на дисертационни труд

за присъждане на образователна и научна степен

„Доктор”

по научната специалност Гастроентерология

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

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

София, 2016г.

Дисертационният труд е написан на 159 страници, включващи 55 таблици и 19 фигури. Библиографската справка съдържа 182 литературни източника, от които 14 на български и 168 чуждестранни.

Изследванията, свързани с дисертационният труд, са проведени в Клиника по гастроентерология към УМБАЛ „Св. Иван Рилски”, София.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрен съвет на Катедра вътрешни болети при Медицински Университет - София съгласно чл. 76 и 77 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ-София на 12.10.2015г.

Официалната защита на дисертационният труд ще се състои на 22.01.2016 г. от 13.00 ч. в аудиторията на УМБАЛ „Св. Иван Рилски”, София пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Искрен Андреев Коцев, дмн (рецензия)
2. Доц. д-р Деян Тонев Желев, дмн (становище)
3. Доц. д-р Йордан Георгиев Генов, дм (рецензия)
4. Доц. д-р Стоян Стефанов Ханджиев, дм (становище)
5. Доц. д-р Иванка Пенчева Маринова, дм (становище)

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-София и са на разположение на интересуващите се.

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

**Д-р Божидар Цветанов Томов**

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

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

на дисертационни труд

за присъждане на образователна и научна степен

„Доктор”

по научната специалност Гастроентерология

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

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

София, 2016г.

**СЪДЪРЖАНИЕ**

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	6
I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ .....	7
III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ .....	8
III.1. Изследвани лица.....	8
III.1.1. Пациенти с чернодробна цирроза.....	8
III.1.2. Пациенти с чернодробна цирроза и първичен чернодробен рак.....	8
III.2. Използвани методи.....	10
III.2.1 Лабораторни показатели.....	10
III.2.2. Тежест на чернодробната цирроза.....	11
III.2.3. ADDRESS-НСС модел за оценка на риска за развитие на ПЧР.....	12
III.2.4. Стадиране на пациентите с ПЧР по BCLC .....	13
III.2.5. Трансартериална емболизация, трансартериална хемоемболизация и DEB TACE.....	14
III.2.6. Оценка отговора от терапията чрез mRECIST критериите.....	16
III.2.7. Статистически методи.....	17
IV. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ.....	18
IV.1. Характеристика на пациентите с чернодробна цирроза.....	18
IV.1.1. Демографски показатели.....	18
IV.1.2. Етиология на чернодробната цирроза.....	19
IV.1.3. Тежест на чернодробна цирроза .....	24
IV.1.4. Чернодробни огнища и ПЧР.....	29

IV.1.5. Захарен диабет.....	31
IV.1.6. Оценка на риска за възникване на ПЧР посредством ADDRESS- HCC модел.....	32
IV.1.7. Изчисляване риска от развитие на ПЧР при двама пациенти с чернодробна цироза.....	35
IV.2. Пациенти с чернодробна цироза и ПЧР .....	36
IV.2.1. Демографски показатели.....	36
IV.2.2. Етиология на чернодробната цироза при пациентите с ПЧР.....	37
IV.2.3. Тежест на чернодробна цироза.....	39
IV.2.4. Захарен диабет .....	41
IV.2.5. Лабораторни показатели.....	41
IV.2.6. Стадиране на пациентите по BCLC.....	44
IV.2.7. Лечение на пациентите с ПЧР.....	45
IV.3. Група пациенти, при които е провеждана TACE.....	45
IV.3.1. Демографски показатели.....	45
IV.3.2. Етиология на чернодробната цироза при пациентите с ПЧР.....	45
IV.3.3. Диагноза .....	46
IV.3.4. Стадиране.....	47
IV.3.5. Захарен диабет.....	47
IV.3.6. Трансартериални хемоемболизации.....	47
IV.3.7. Отговор от терапията.....	47
IV.3.8. Преживяемост.....	48
IV.3.9. Лабораторни показатели.....	48
IV.3.10. Странични действия след TACE.....	51
IV.4. Клинични случаи.....	54

V. ОБСЪЖДАНЕ .....	61
VI. ОСНОВНИ ИЗВОДИ .....	71
VII. ПРИНОСИ.....	72
VIII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА.....	73

## **ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ**

На кирилица:

ЧЦ	Чернодробна цироза
ПЧР	Първичен чернодробен рак
АСАТ	Аспартат аминотрансфераза
АЛАТ	Аланин аминотрансфераза
ГГТ	Гамаглутамилтранс пептидаза
АФ	Алкална фосфатаза
АФП	Алфа фетопротеин
ЧЦ	Чернодробна цироза
ПЧР	Първичен чернодробен рак
ЯМР	Ядрено магнитен резонанс
КТ	Компютърна томография
На латиница:	
HBV	Хепатит В вирус
HCV	Хепатит С вирус
HDV	Хепатит Д вирус
INR	Международно нормализирано отношение
aPTT	Активираното парциално тромбoplastиново време
Child-Pugh	Чайлд-Пю скор
TACE	Transarterial chemo embolization
DEBTACE	Drug-Eluting Bead transarterial chemoembolisation
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
mRECIST	modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
	Age, Diabetes, Race, Etiology of cirrhosis, Sex, Severity of
ADRESS-HCC	liver disease- Модел за оценка риска от развитие на ПЧР
СТ	Компютърна томография

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

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

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

## **II. ЦЕЛ**

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

### **II.1. ЗАДАЧИ**

За да постигнем целта, си поставихме следните задачи:

1. Характеристика на пациентите с чернодробна цироза.

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

## **III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

### **III.1. ИЗСЛЕДВАНИ ЛИЦА**

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

1. Пациенти с ЧЦ – 222 поредни лица за периода 01.2012-05.2012 г;
2. Пациенти с ЧЦ и ПЧР – 65 поредни пациента за периода 06.2011 - 11.2014.

От тях 22 болни бяха потенциални кандидати за лечение с ТАСЕ:

- при 16 от обсъжданите 22 пациента с ПЧР бе проведен ТАСЕ.
- в 6 от случаите манипулацията не бе извършена поради липса на подходящ хранещ съд или отказ от страна на пациента

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **III.2. Използвани методи**

На всеки пациент бе:

- снета анамнеза и физикален статус;
- проведени бяха лабораторни изследвания на общ билирубин, АСАТ, АЛАТ, ГГТ, АФ, албумин, INR, алфа-фетопротеин;
- Серологични изследвания за HBsAg и antiHCV;
- Пациентите с положителен HBsAg бяха изследвани допълнително за HBeAg, anti-HBe и anti-HDV;
- При 47 от 147 болни, негативни за HBsAg (-) бе изследван и anti-HBctotal като маркер за минала HBV инфекция;
- При 110 от 163 болни с хронична HBV и HCV инфекции бе определена вирусемията, чрез изследване съответно на серумна HBV DNA и HCV RNA. Изследванията са проведени при първото представяне на пациентите в Клиниката по гастроентерология, преди започване на специфично антивирусно лечение;

- Ехография на коремни органи и Доплер ехография на абдоминалните кръвоносни съдове бе извършена в Клиника по гастроентерология към УМБАЛ „Св. Иван Рилски“;
- КТ и/или ЯМР изследване на корем с интравенозен контраст е проведено при всички пациенти с ПЧР в Отделение по образна диагностика към УМБАЛ ”Св. Иван Рилски”;
- За оценка тежестта на чернодробната цироза бе използван Child-Pugh скор[Child CG, 1964, Jump up Pugh RN, 1973];
- Оценка на едногодишният риск от развитие на ПЧР при пациенти с налична чернодробна цироза посредством ADDRESS-HCC модела [Flemming JA, 2014];
- Пациентите с първичен чернодробен рак бяха стадираны по BCLC скор[Llovet JM, 1999];
- За оценка отговора от терапията при пациентите, на които е провеждана TACE, са използвани модифицираните RECIST критерии[Bogaerts J, 2009].

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

Лабораторните изследвания бяха извършени в клиничната лаборатория към УМБАЛ „Св. Иван Рилски”. За целта са приложени стандартни лабораторни методи. Референтните граници за използваните в изследването лабораторни показатели бяха:

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

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

Серумните концентрации на HBVDNA, HCVRNA и HDVRNA бяха измерени посредством real-timePCR (LightCycler, RocheDiagnostics) в лабораторията по молекулярна диагностика към УМБАЛ „Св. Иван Рилски”.

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

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

### III.2.2. Тежест на чернодробната цироза

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

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

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

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

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

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

Изчисляване на едногодишния риск посредством ADRESS-HCC скор:

Стъпка 1: Изчисляване на ADRESS-HCC скор:

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

Възраст = възрастта в години x 0,0532;

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

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

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

Пол = 0,5114 за мъже; = 0 за жени;

Тежест = [СТР скор(5-15)x0,1170].

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

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

Изчисляването на резултатите е осъществено посредством MicrosoftOffice Excel 2007.

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

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

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

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

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

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

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

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

Стадии на болестта по	Критерии	Поведение
-----------------------	----------	-----------

BCLC		
BCLC стадий 0	единичен тумор <2см в диаметър, без съдова инвазия, при пациент в добър здравен статус и запазена чернодробна функция (Child–PughA клас).	Резекция Локални аблативни техники
BCLC стадий A	единичен тумор до 5см или до 3 нодула, по-малки от 3см в диаметър, липса на симптоми свързани с рака и Child–Pugh клас A или B	Локални аблативни техники Резекция Трансплантация
BCLC стадий B	мултинодуларни или единични големи асимптоматични тумори без съдова инвазия	TACE
BCLC стадий C	Пациентите с рак-зависими симптоми, макроваскуларна инвазия (сегментна или портална инвазия) или екстрахепатално разпространение	Сорафениб
BCLC стадий D	Тумор, водещ до много лошо общо състояние, което отразява тежката тумор-зависима инвалидност	Симптоматична терапия и палиативни грижи

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

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

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

При малка част от болните проведохме DEB TACE, като натоварената доза Доксорубицин на перлите бе също 50 mg. Отново се провежда диагностично връскване на контраст за оценка на извършената емболизация.

След процедурата лекарят изважда катетъра и водача и прилага натиск на входното място за 5-20 минути, за да предотврати кървене. Пациентът остава на легло през цялата нощ. Обикновено хоспитализацията на пациента продължава от 3-7 (10) дни, докато отшумят симптомите на постемболизационния синдром или се овладее декомпенсацията на чернодробната цироза.

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



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

Общата преживяемост е крайната цел за преценка на ефекта от терапията на раковите заболявания. Туморният отговор и времето до прогресия се използват като допълнителни критерии за оценка на терапевтичния ефект.

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

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

При постигнат частичен отговор с редукция на туморната маса, но наличие на витална тъкан в огнището с ПЧР, се извършваше ре-стадиране на пациента и в новата конкретна клинична ситуация се обсъждаха индикациите и

възможностите за прилагане на алтернативно радикално лечение – RFA, чернодробна резекция или трансплантация.

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

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

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

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

	от диаметрите на видимите (с усилване в артериалната фаза при КТ изследване) таргетните лезии, документирани преди започване на лечението.
--	--

### **III.2.7. Статистически методи**

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

## **IV. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ**

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

#### **IV.1.1. Демографски показатели**

##### **IV.1.1.1. Пол**

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

##### **IV.1.1.2. Възраст**

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

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

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

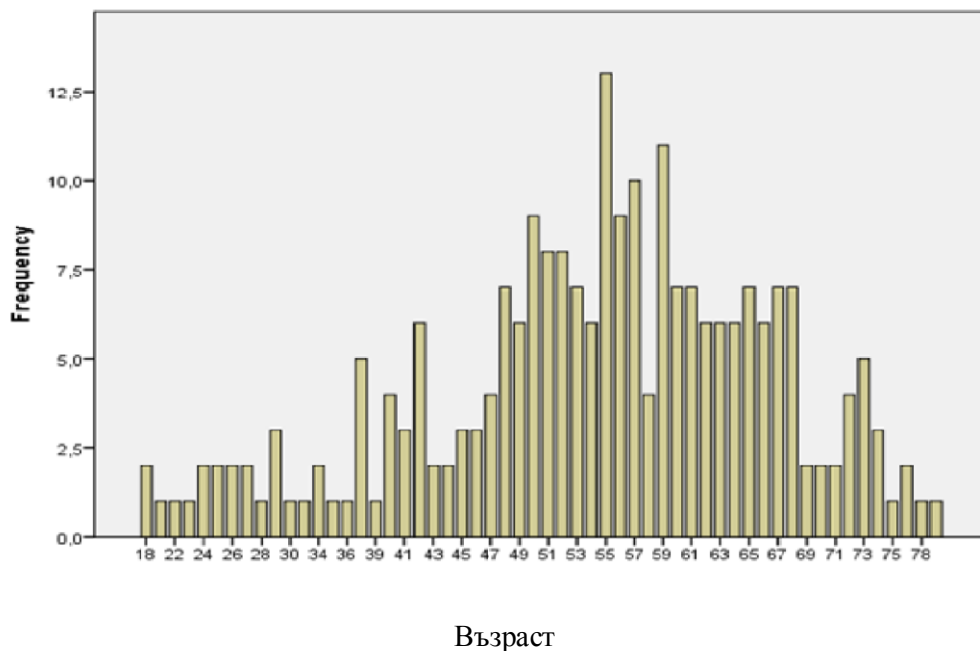
Разпределението на болните по пол и възраст е представено на таблица 5 и фигура 2.

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

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

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

Фигура 2. Разпределение по възраст на пациентите с чернодробна цирроза



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

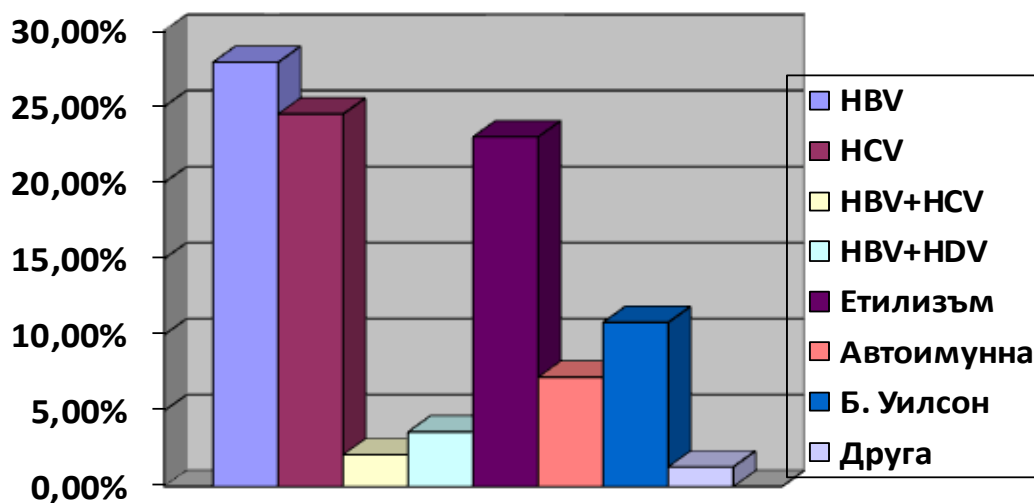
#### IV.1.2. Етиология на чернодробната цироза

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

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

	Брой пациенти
HBV	62
HCV	53
HBV+HCV	5
HBV+HDV	8
Етилизъм	51
Автоимунна	16
Б. Уилсон	24
Друга	3

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



IV.1.2.1. Чернодробна цироза дължаща се на хроничен хепатит В бе установена при 62(27,9%) пациента. От тях 43(69,4%) бяха мъже и 19 (30,6%) -

жени. Честотата на мъжете в проучената група бе значимо по-висока от тази на жените ( $p=0,000$ ).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

пациенти	54,84	55,00	59	32	78	9,519
----------	-------	-------	----	----	----	-------

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

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

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

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

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

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

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

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

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

пациенти	33,38	29,50	18	18	50	10,906
----------	-------	-------	----	----	----	--------

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

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

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

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

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

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

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

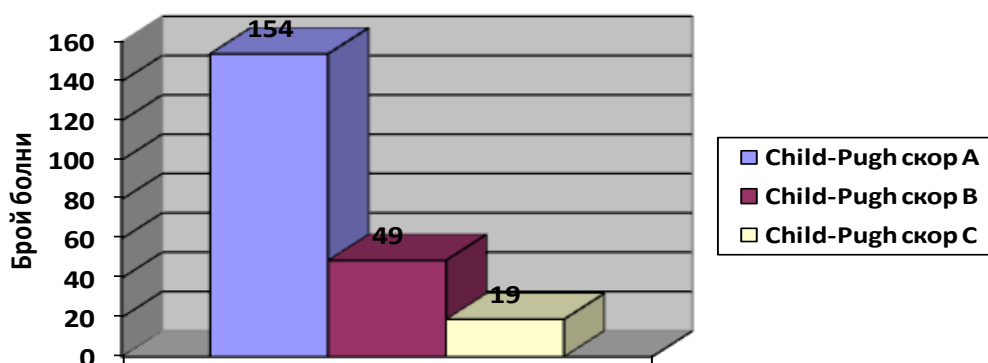
#### **IV.1.3. Тежест на чернодробна цироза**

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

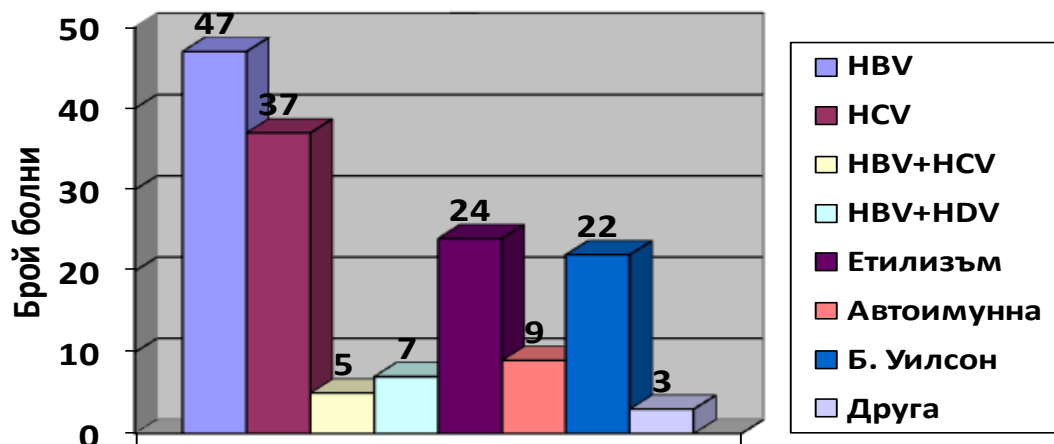
Не се установи статистически значима разлика в средната възраст при мъже и жени с чернодробна цироза в Child-Pugh клас А.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

Пол	Ср. възраст	Медиана	Мода	Мин.	Макс.	Ст. отклонение
Мъже	56,16	59,00	55	20	73	11,190
Жени	60,42	66,00	67	24	78	15,197

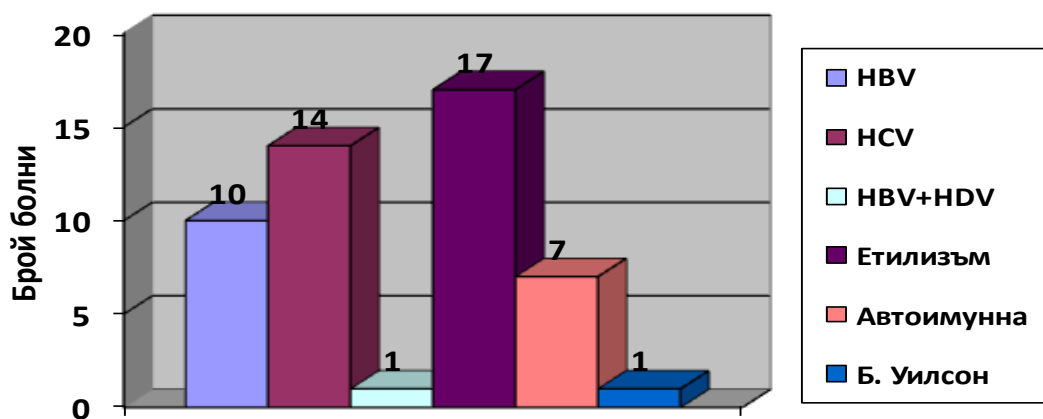
Не установихме значима разлика в средната възраст на мъжете и жените с чернодробна цироза в Child-Pugh клас В.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

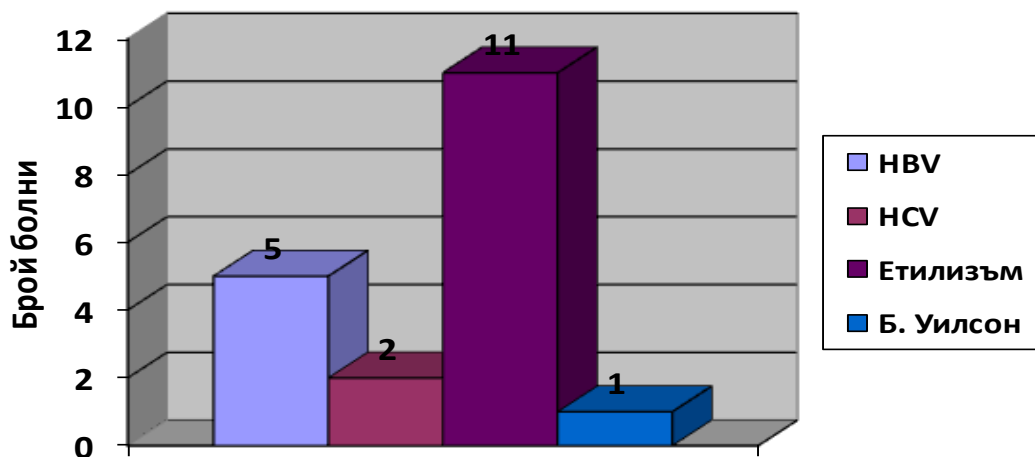
Липсваше статистически значима разлика в между средната възраст на мъжете и жените с чернодробна цироза Child-Pugh клас C.

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

Таблица 23. Разпределение по етиология на пациентите с чернодробна цироза иChild-Pugh клас C.

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

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



#### IV.1.4. Чернодробни огнища и ПЧР

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

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

	Ср. Възраст	Медиана	Мода	Мин.	Мак.	Ст. Отклонение
Пациенти с огнища в ч. дроб	57,19	61	64	18	78	14,342
Пациенти без	52,97	54	55	22	81	12,028

огнища в ч. дроб						
---------------------	--	--	--	--	--	--

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

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

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

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

Нямаше и значима разлика в разпределението им по пол.

От изследвани 34 пациенти с чернодробни огнища, позитивни за anti-HBc total или за HBsAg бяха 28 (82%), а негативни са 6 (18%). Останалите 25 от пациентите бяха HBsAg негативни, но при тях не бе изследван anti-HBc total. На табл. 26 е представена възрастовата характеристика на пациентите с положителна серология за настояща или минала HBV инфекция.

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

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

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

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

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

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

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

#### IV.1.5. Захарен диабет

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

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

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

глюкозен толеранс						
----------------------	--	--	--	--	--	--

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

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

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

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

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

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

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

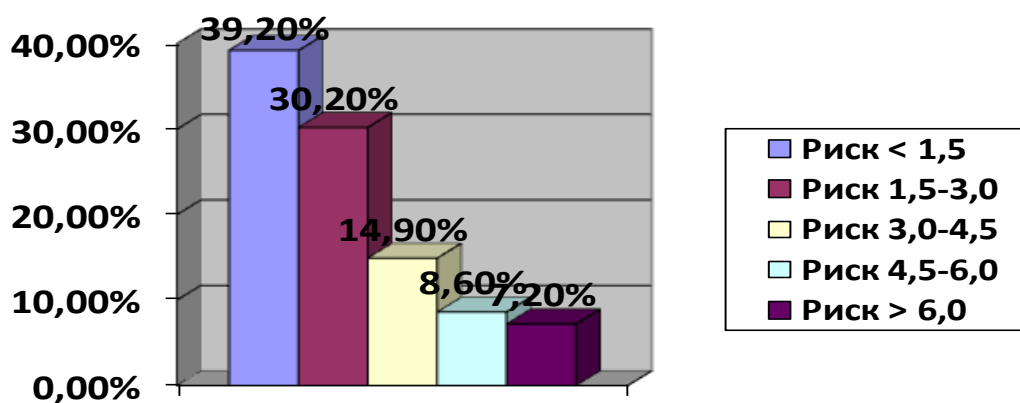
#### **IV.1.6. Оценка на риска за възникване на ПЧР посредством ADDRESS-НСС модел.**

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

1. Първа група - с риск под 1,5% на година – 87 пациента.

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

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



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

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

Таблица 30. Разпределението на пациентите в зависимост от етиологията.

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

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

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

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

Таблица 31. Разпределението на пациентите в зависимост от етиологията.

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

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

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

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

Таблица 32. Разпределението на пациентите в зависимост от етиологията.

Етиология	Алкохол	На базата на вирусен хепатит
Брой болни	3	30

Захарен диабет установихме при 20 пациента - 60%.

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

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

Таблица 33. Разпределението на пациентите в зависимост от етиологията.

Етиология	Алкохол	На базата на вирусен хепатит
Брой болни	2	17

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

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

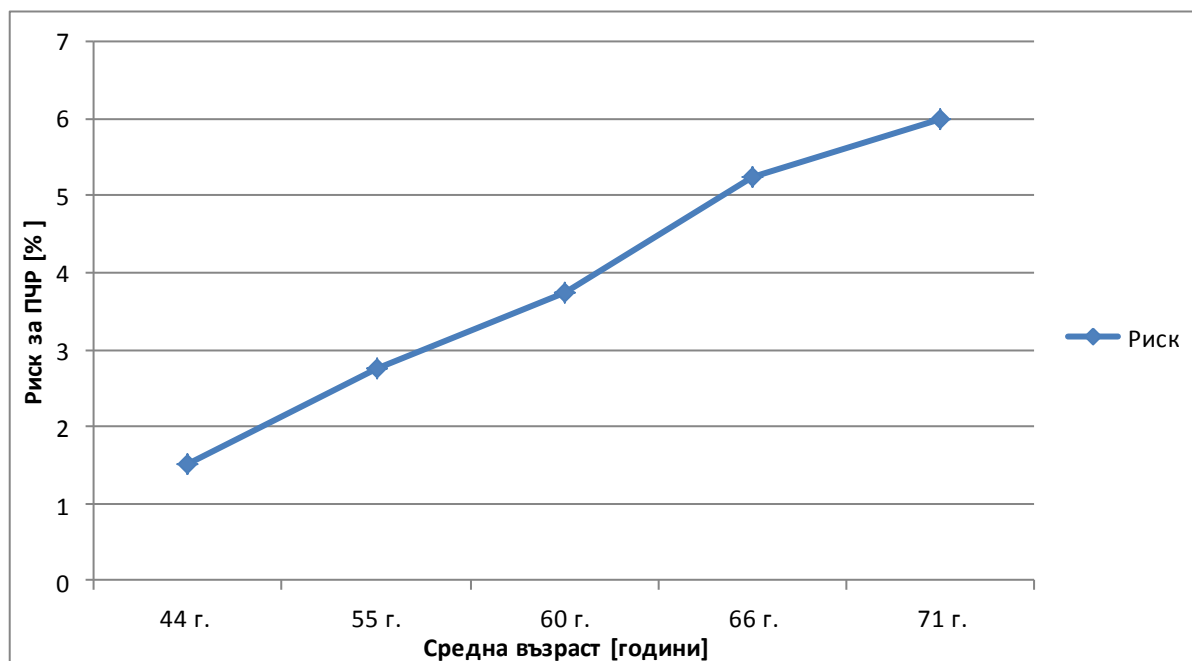
В тази група влизат 16 болни, мъже 10 и жени 6. Средната възраст на пациентите е 71 години.

Таблица 34. Разпределението на пациентите в зависимост от етиологията.

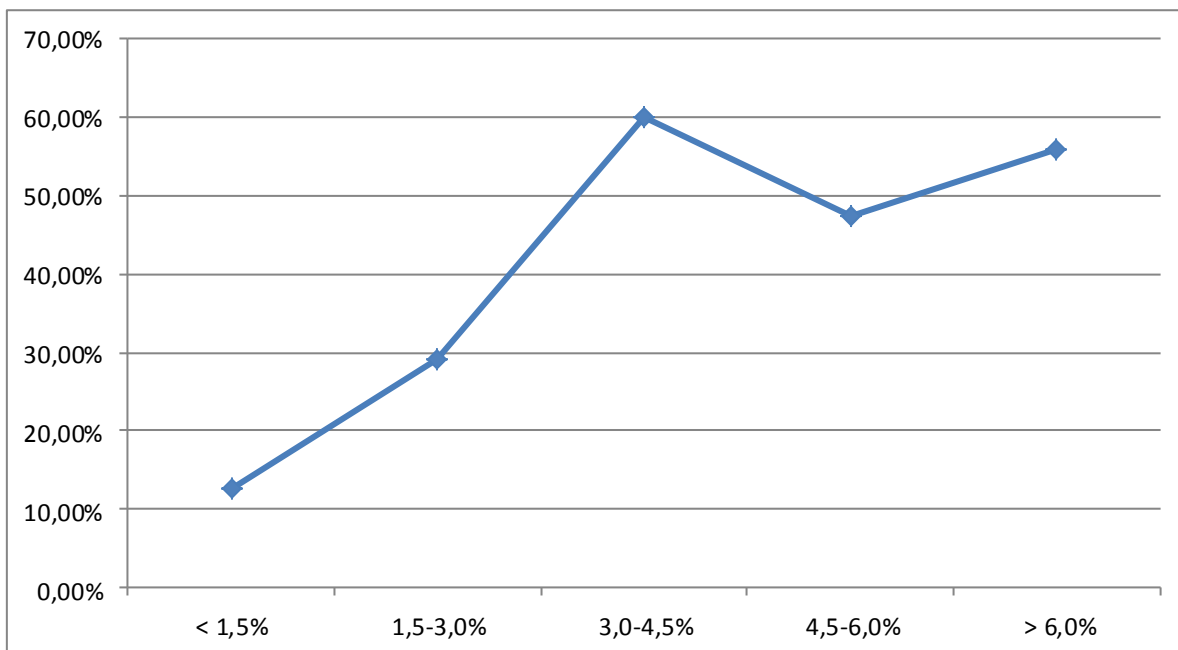
Етиология	Алкохол	На базата на вирусен хепатит
Брой болни	1	15

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

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



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



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

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

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

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

От представените случаи ясно личи, че при сходна възраст на болните (~60 години) и еднаква тежест на чернодробната цироза (Child-Pugh А) е налице съвсем различен риск за развитие на ПЧР. Високият риск при вторият болен се

дължи на наличие на хронична HCV инфекция и захарен диабет. Без съмнение поради значително по-високия риск за ПЧР във втория обсъждан случай се налага по-строго проследяване с цел ранно откриване на рака, което ще осигури шанс за своевременно лечение и възможност за постигане на пълен отговор.

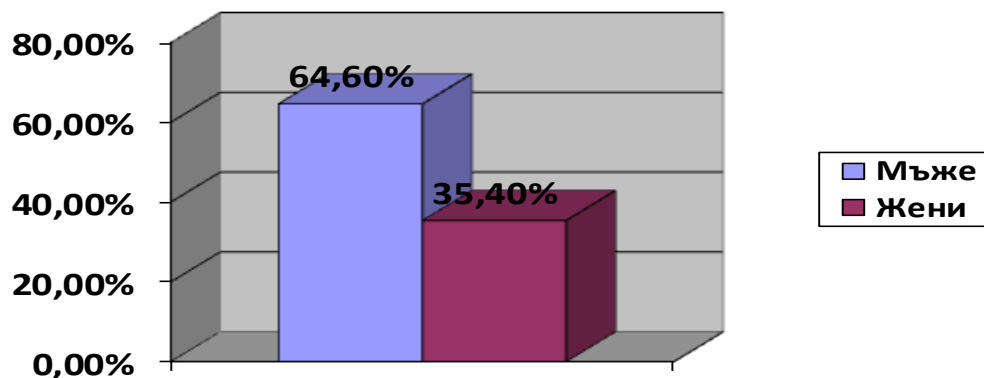
## IV.2. Пациенти с чернодробна цирроза и ПЧР

### IV.2.1. Демографски показатели

#### IV.2.1.1. Пол

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

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



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

#### IV.2.1.2. Възраст

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

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

Таблица 35. Възрастово разпределение на пациентите с ПЧР.

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

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

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

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

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

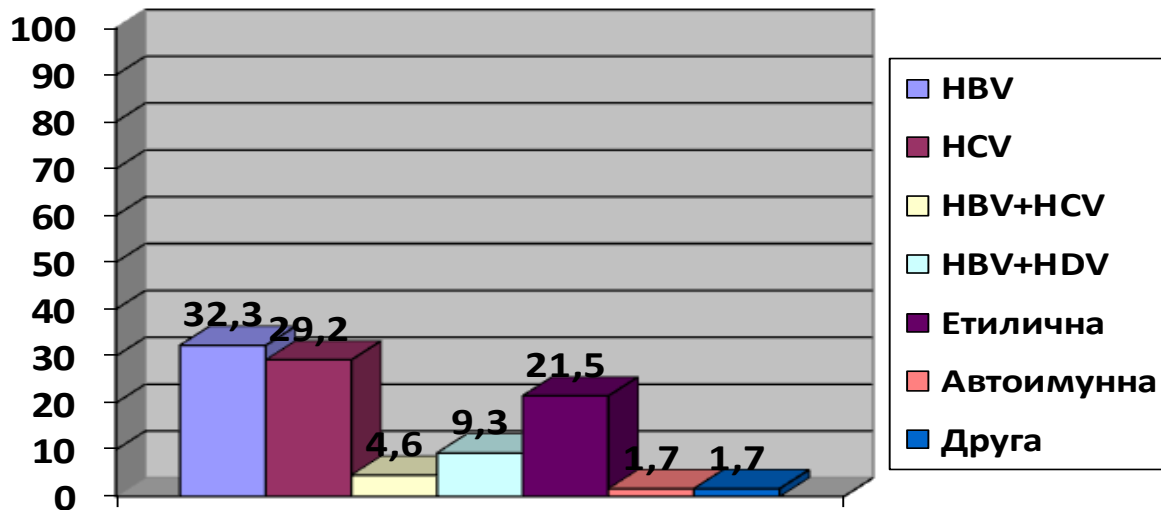
При 49 (75,4%) от пациентите с първичен чернодробен рак установихме вирусна етиология на чернодробната цироза. При останалите 16 (24,6%) болни етиологията беше различна.

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

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

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

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



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

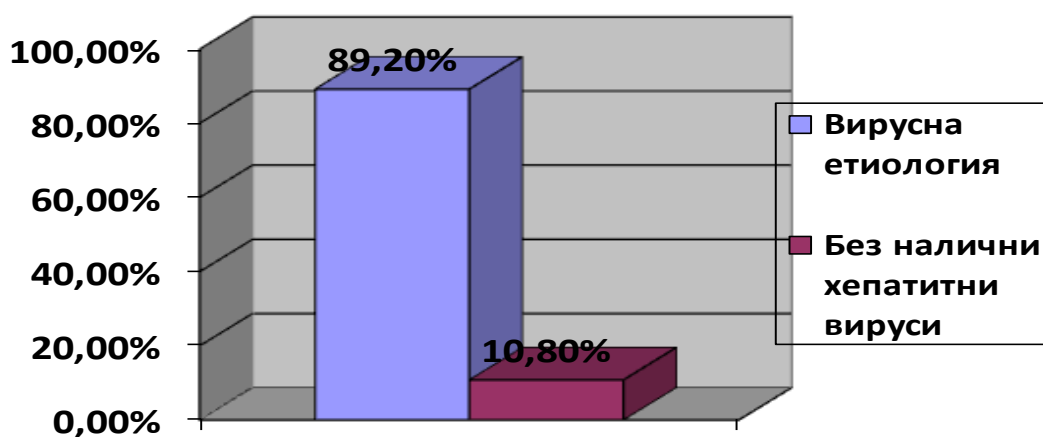
Етилична генеза на болестта установихме при 14 (21,5%) пациента, мъже 11 (79%) и жени 3 (21%), но при 11 от тези болни бе изследван и anti-HBctotal. От тях 5 (45,4%) бяха положителни, а 6 – отрицателни за anti-HBctotal. При 3 от пациентите с алкохолна цироза не бе проведено изследване за anti-HBctotal.

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

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

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

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



#### IV.2.3. Тежест на чернодробна цироза

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### IV.2.4. Захарен диабет

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

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

#### IV.2.5. Лабораторни показатели

##### IV.2.5.1. Общ билирубин

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

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

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

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

##### IV.2.5.2. АСАТ

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

Таблица 45. Стойности на АСАТ при пациентите с ПЧР.

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

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

#### IV.2.5.3. ГГТ

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

Таблица 46. Стойности на ГГТ при пациентите с ПЧР.

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

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

#### IV.2.5.4. Албумин

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

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

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

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

#### IV.2.5.5. INR

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

Таблица 48. Стойности на INR при пациентите с ПЧР.

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

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

#### IV.2.5.6. Алфа-фетопротеин

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

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

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

#### IV.2.5.8. HBV DNA

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

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

Пациенти	HBV DNA (с/ml) Медиана	Мин. (с/ml)	Макс. (с/ml)
ЧЦ	14 000 000	0	2 300 000 000
ЧЦ и ПЧР	137901	0	170 000 000

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

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

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

Пациенти	HBV DNA (с/ml) Медиана	Мин. (с/ml)	Макс. (с/ml)
ЧЦ	14 000 000	0	2 300 000 000
ЧЦ и ПЧР	137901	0	170 000 000

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

#### IV.2.5.9. HCV RNA

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

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

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

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

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

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

7.1 Много ранен стадий - 1 пациент.

7.2 Ранен стадий - 11 пациента.

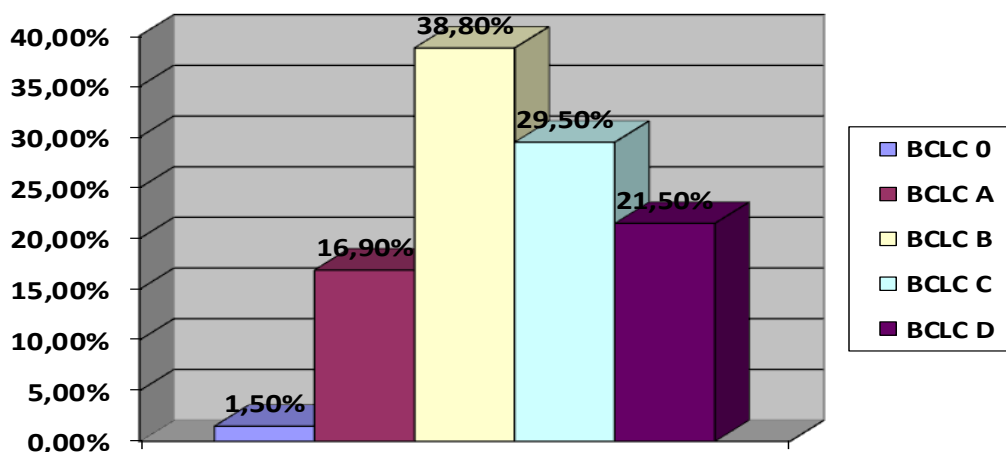
7.3 Междинен стадий на болестта - 20 пациента.

7.4 Напреднал стадий на болестта - 19 пациента.

7.5 Терминален стадий на болестта - 14 пациента.

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

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



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

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

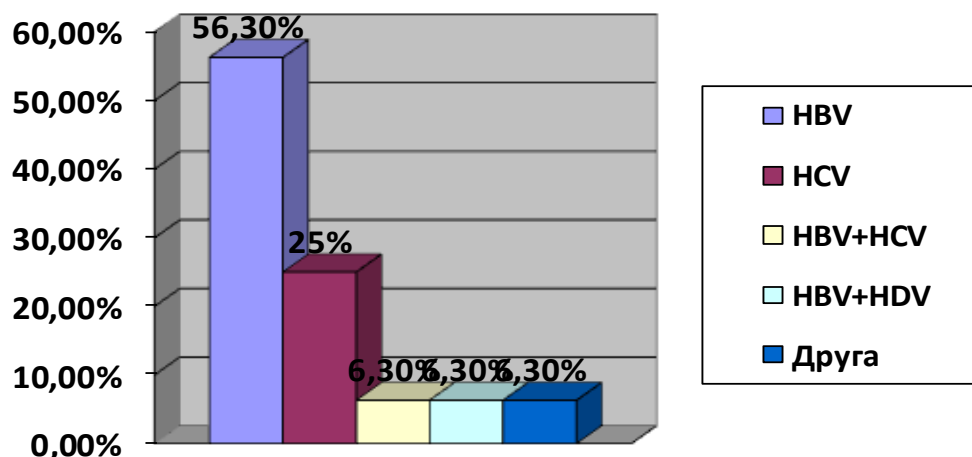
### V.3. Група пациенти, при които е провеждана TACE

#### IV.3.1. Демографски показатели

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

##### IV.3.1.1. Пол

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



#### IV.3.1.2. Възраст

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

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

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

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

Според етиологията на чернодробната цироза пациентите са разделени както следва:

- 9 пациента с HBV инфекция
- 4 пациента с HCV инфекция
- един с наличие на HBV и HCV инфекция
- един болен с наличие на HBV и HDV хепатит
- една жена без серумни данни наличен хепатитен вирус В и С (включително и anti-HBctotal - негативна)

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

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

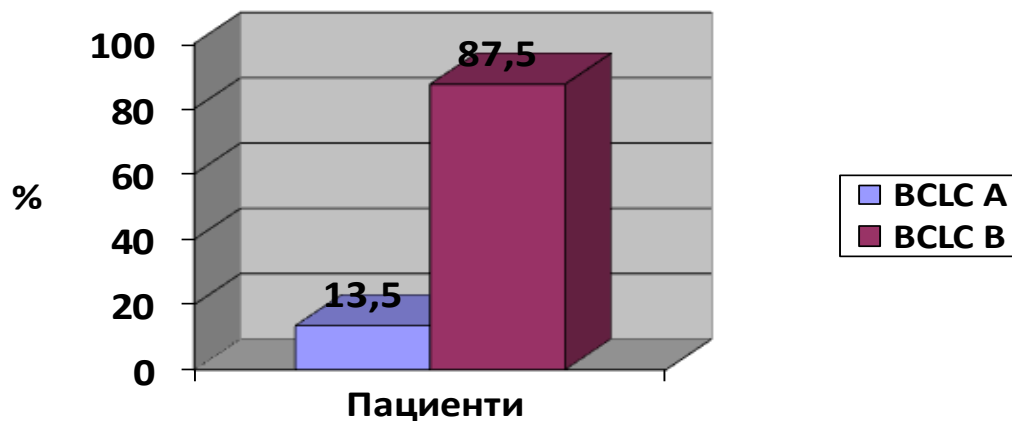
#### IV.3.3. Диагноза

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

#### IV.3.4. Стадиране

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

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



Фигура 16. Процентно разпределение на пациентите по BCLC.

#### IV.3.5. Захарен диабет

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

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

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

#### **IV.3.7. Отговор от терапията**

Таблица 53. Отговор от терапията представен според mRECIST критериите.

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

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

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

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

#### **IV.3.8. Преживяемост**

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

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

Таблица 54. Преживяемост на лекуваните пациенти с ТАСЕ.

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

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

##### **IV.3.9.1. АСАТ**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **IV.3.9.3. Общ билирубин**

При проследяване на стойностите на общият билирубин (ОБ) преди и след провеждането на първата ТАСЕ установихме значимо нарастване на ОБ на първия ден след провеждането на ТАСЕ ( $p = 0,024$ ). На 2-я ден стойностите спадат значимо и няма разлика с изходните ( $p = 0,127$ ). Разлика в стойностите на ОБ спрямо изходните не се установява и на 7-я ден ( $p = 0,451$ ).

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

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

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

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

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

#### **IV.3.9.4. Алфа-фетопротейн**

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

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

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

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

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

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

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

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

Повишаване на температурата след първата TACE наблюдавахме при 13 (81%) от пациентите, като само при трима (19%) температурата остана в

нормални граници. Средната продължителност на субфебрилното или фебрилно състояние бе 4,4 дни (0-12 дни).

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

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

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

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

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

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

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

При пациентите болката след първата манипулация е значително по продължителна от болката след втората ТАСЕ (0,028), и няма разлика в

продължителността на болката след първата и след третата манипулация (p-0,180).

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

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

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

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

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

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

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

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

Алоpecia наблюдавахме при един пациент след конвенционален TACE с 50 мг Доксарубицин.

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 55. Преживяемост на нелекуваните с ТАСЕ пациенти.

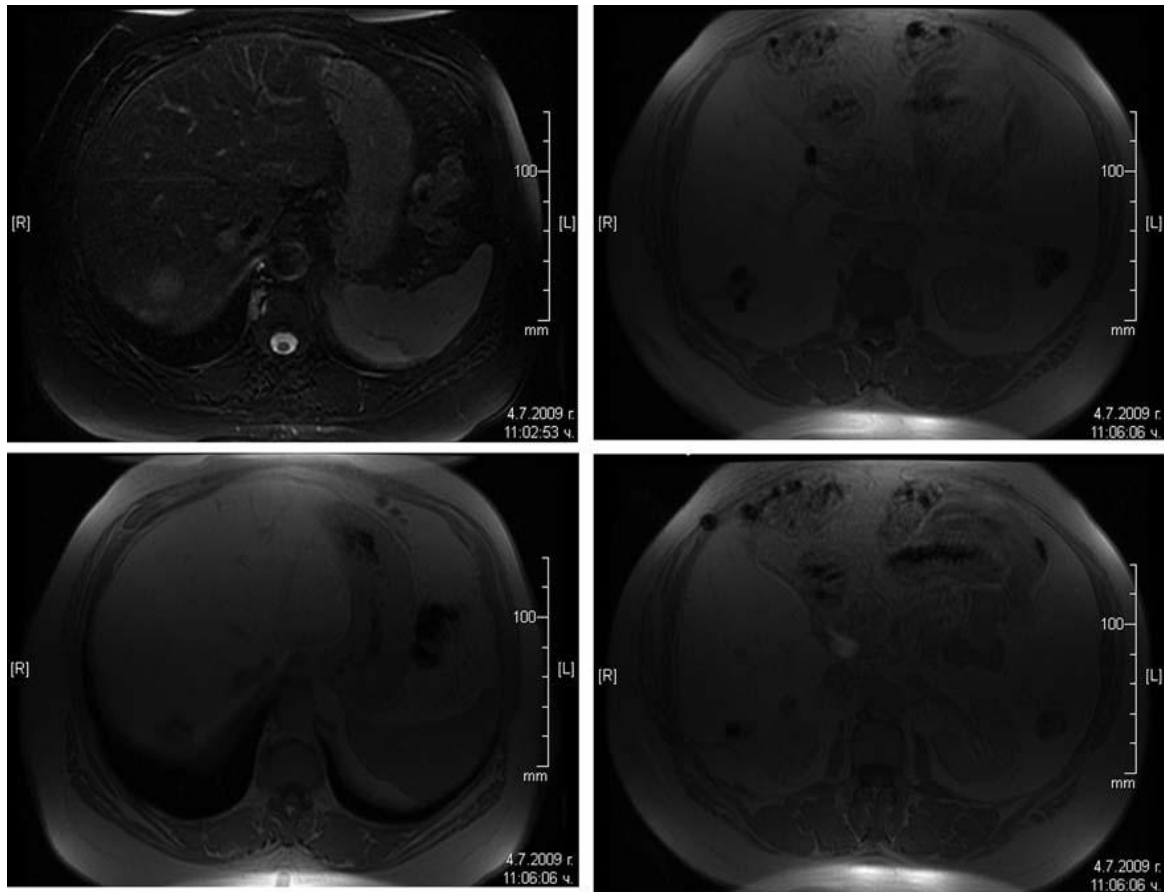
Брой пациенти	Ср. преживяемост	Медиана	Ст. отклонение	Мин.	Макс.
6	15,5	13,5	7,56	7	25

#### **IV.4. Клинични случаи**

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

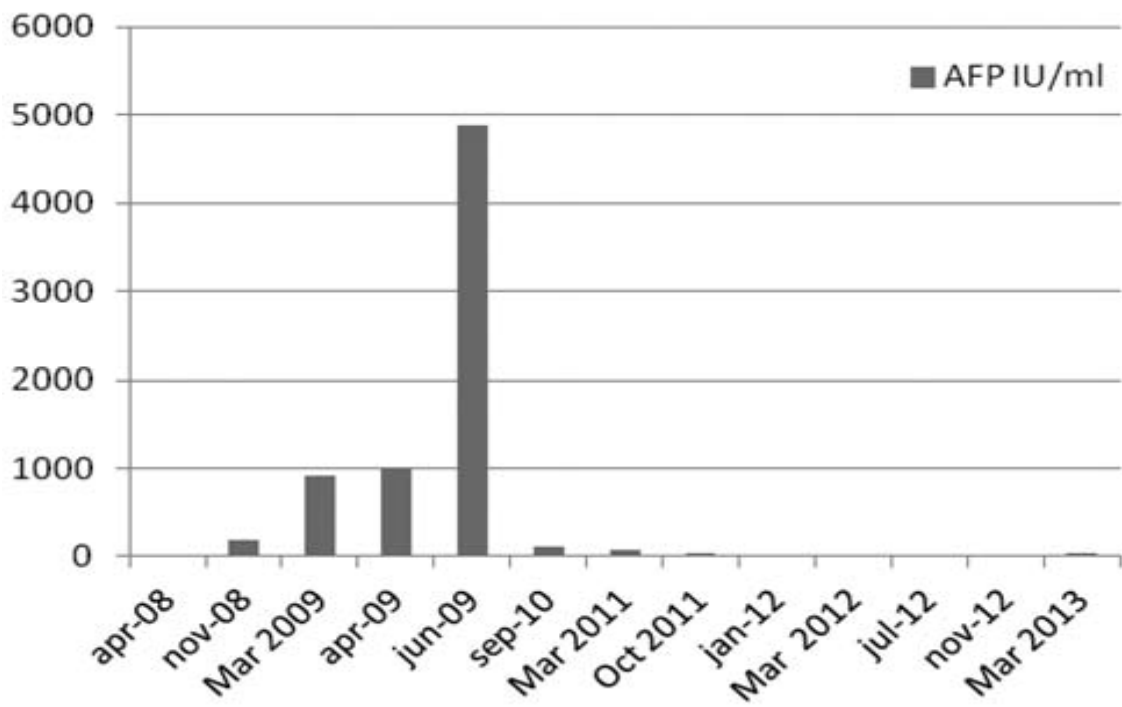
Представяме 67-годишна жена, която постъпва за пръв път в Клиниката с единичен чернодробен тумор с размер 60 мм през 2007 година. Когато хепатоцелуларни аденоми достигнат размер от 6-8 см, те се обсъждат като ракови и стават риск за хепатоцелуларен карцином. Пациентката има нормален АФП (нормално ниво <5.5 IU/ml). Серологични тестове показват, че пациентката е HCV негативна, (HBsAg) негативна, anti-HBc core total позитивна, HBV-DNA не е открита, anti-HBsAg са над 1000 U/l. През 2008 туморният маркер АФП започва да нараства; няма промяна в размера на тумора. През ноември 2008, когато нивото на АФП достига 200 IU/ml, е проведена чернодробна резекция. Хистологичният резултат показва чернодробен аденом и хроничен хепатит. Следоперативно проследяването продължава и ултразвуковото изследване не показва наличие на тумор. През месеците март и април 2009 година са установени високи нива на АФП (913 и 1000 IU/ml респективно), но КТ и УЗ изследвания не установяват наличие на чернодробен тумор. През юни 2009 е установено рязко покачване във стойностите на АФП до 5000 IU/ml и проведеният през юли 2009 година ЯМР показва 7 нови лезии (фиг. 17).

Фигура 17. ЯМР на пациентката от юли 2009 г.



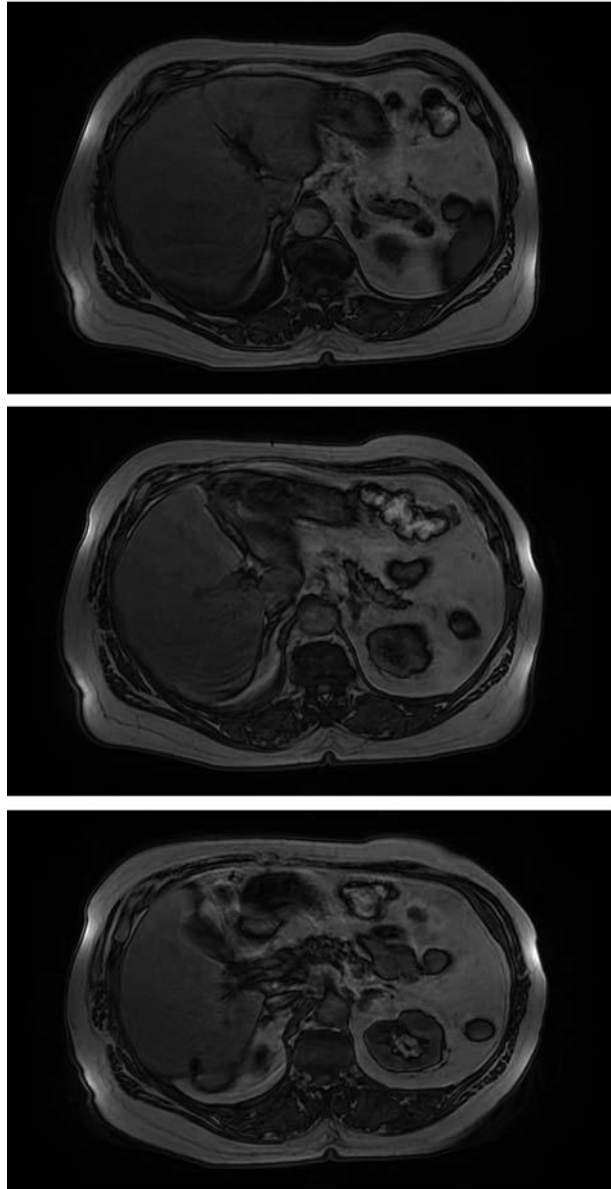
Пациентката е обсъдена като иноперабилна и стандартните методи за лечение са неприложими в нейния случай. По това време в България не се прилагат рутинно трансартериална хемоемболизация и лечение със сорафениб. Пациентката приема започване на имунотерапия с интермитентно подкожно приложение на ниски дози IL-2, BCG и мелатонин. Прилагана е следната терапевтична схема: IL-2 (Proleukin) – 1,5MUс. пет последователни дни в месеца; BCG(Calgevax)11,25мг/0,5мл, прилагана веднъж месечно чрез кожна скарификация две седмици след приложението на IL-2; таблетки мелатонин, 20мг дневно за периода на лечение. Пациентката толерира имунотерапията много добре и е в отлично клинично състояние, без белези на ПЧР или странични ефекти от приложението на имуномодулаторите. Повреме на проследяването нивата на АФП спадат до незабележими. Динамика на серумните нива на АФП е показана на фигура 18.

Фигура 18. Динамика на серумните нива на АФП.



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

Фигура 19. ЯМР на пациентката от Март 2012 г.



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

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

заедно с други конвенционални методи за лечение на ПЧР, може да подобри лечението му.

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

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

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

лезията е напълно разрушена и контролната КТ не показва данни за витална тъкан в разрешуния малигнен възел, както и в туморните ръбове. Обсъжданото КТ изследване визуализира само индуцирана от аблацията некроза с размер 36/47мм.

В края на януари 2015 пациентката започва да приема антивирусна терапия в комбинация от ombitasvir, paritaprevir/ritonavir, dasabuvir и ribavirin 800 мг за 12 седмици. Серумните нива на HCV RNA спадат до незабележими на втората седмица от лечението и те остават такива през целия период на лечението и 12 седмици след това. Това е съпроводено с напълно нормализиране на аминотрансферазите и намаляване на тежестта на чернодробната болест от A2 до A0 (FibroMax<sup>TM</sup>). Най-значимите странични ефекти са анемия, транзиторна директна хипербилирубинемия с жълтеница и значителна слабост.

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

Бързо повишаване на общия билирубин, включително директен билирубин, се наблюдава през първата седмица от лечението, причиняващо умерена жълтеница. Директният билирубин е преобладаващата фракция от общия билирубин в началото. Тази тенденция се запазва до 4-тата седмица от лечението и се нормализира с продължаващата ДАА терапия. Хипербилирубинемията не е съпроводена с повишени стойности на аминотрансферазната активност и не е

асоциирана с намалени нива на албумина или удължено протромбиново време. Серумните жлъчни киселини са леко повишени в началото на лечението, наблюдава се повишение по време на лечението от 27 до 39 мкмол/л и намаляват след преустановяване на лечението – таблица 1. Няма лични белези за чернодробна декомпенсация (асцит, кървене или енцефалопатия). Пациентката бе предимно с директна хипербилирубинемия и по време на пиковото ниво на билирубина през 1-вата седмица е без значими промени в нивото на хемоглобина, така че началното бързо повишение на билирубина не може да се обясни с рибавирин-индуцирана хемолиза. Ефектът на paritaprevir върху билирубиновите транспортери (OATP1B1 и 1B3) може да доведе до повишение на индиректния билирубин, което е типичен белег, независим от RBV-свързания ефект върху хемолизата.

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

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

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

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

През 2009 година е диагностицирана чернодробна цироза (Child-PughA) на базата на абдоминално УЗ изследване и ендоскопски данни за портална хипертония I-II степен варици на хранопровода. През април 2012 са установени повишени нива на АФП от 86 ng/mL (долна граница на нормата < 5.5 ng/mL). Не са установени клинични или УЗ данни за чернодробна декомпенсация (асцит, кървене, енцефалопатия или кървене от варици на хранопровода), както и няма данни за тромбоза на порталната вена. Последващите контрастни УЗ и КТ изследвания обаче визуализират два възела в VI-ти чернодробен сегмент. И двата са с размер под 3см в диаметър и с типичните за ПЧР белези. На базата на изброените по-горе находки пациентът е диагностициран като ранен ПЧР – стадий А според BCLC класификацията. Той не е подходящ за оперативно лечение поради наличието на значителна портална хипертония, напредналата възраст и съпътстващите заболявания, главно диабетът. Той е показан за локална терапия на ПЧР и две последователни TACE сесии са проведени през септември 2012 и декември 2012. Постигната е пълна деструкция на ПЧР, документирана при редовно контролно УЗ и КТ изследване, провеждани на три-месечни интервали от юни 2013 до август 2014. Няма данни за витална тъкан в разрушените лезии, включително и в техните граници. Последвалите УЗ контролни изследвания на три-месечен интервал(последно през юни 2015) не показват наличие на нови чернодробни възли.

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

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

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

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

## **V. ОБСЪЖДАНЕ**

Чернодробната цироза представлява хронично прогресиращо заболяване на черния дроб. В нашето проучване водеща причина за цирозата бе инфекция с вирус В, следвана от хронична HCV инфекция и етилизъм. При сравняване на тези резултати с данни от предходни проучвания в България, проведени преди повече от 15 години се наблюдава отчетливо намаление на дела на алкохолната цироза от близо 60% на 23%. [Кръстев З, 1988; Теохаров П, 2000]. За сметка на

това в нашата серия установихме по-висок дял на вирусните цирози - 58% срещу съобщаваните преди 15 години близо 40% [Теохаров П, 2000]. Заслужава да се отбележи, че въпреки въведената ваксинация срещу HBV през 1992г., понастоящем хроничната HBV инфекция е водеща етиологична причина за цироза. В нашето проучване установихме дори по-висока честота на болните с положителен HBsAg, съответно 34% срещу съобщените едва 20% през 2000г.[Теохаров П, 2000]. Освен това ние установихме с близо 15% по-висока честота на anti-HBctotal. Добре известно е, че наличието на HBV инфекцията е свързано с 300 пъти по-висок риск за ПЧР. Разгледани заедно всички тези факти обясняват отчетената в последните години тенденция за нарастване на честотата на ПЧР [Драганов П, 1997].

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

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

Подобна разлика в разпределението по пол не бе намерена сред болните с цироза, причинена от хронична HCV инфекция. Жените в тази подгрупа обаче бяха значимо по-възрастни от мъжете, като установената разлика в средната възраст между двата пола бе близо 8 години. Възможно е възрастовото различие да е свързано с по-честа консумация на алкохол от мъжете, което да резултира в по-ранно развитие на цироза. Освен това периодичната загубата на желязо с

менструалното кървене при жените вероятно е свързано с по-слабо желязно претоварване. Наличието на претоварване с желязо е добре известен феномен при хроничната HCV инфекция, за който е потвърдено, че е предопределящ фактор за по-висока хистологична активност и по-бърза прогресия на чернодробната фиброза [Souza R, 2009; Smith BC, 1998]. Мъжете по-често злоупотребяват с алкохол и по тази причина установихме значимо по-висок дял на мъжете с етилична генеза на чернодробната цироза.

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

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

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

Първичен чернодробен рак установихме при 15 (6,3%) пациента от изследваната група - мъже 11 (73,3%) и жени 4 (26,7%). Тази честота е сходна от съобщаваната в други проучвания с български пациенти и е сходна с данни от съседните ни държави на Балканския полуостров, където честотата на ПЧР е между 5 и 6% при мъжете [EASL CPG, 2012; GLOBOCAN, 2008; Feriay J, 2010]. От съседните страни, честотата на ПЧР е по-висока в Румъния, вероятно във връзка с по-високата честота на вирусни хепатити, особено на HCV [EASL CPG, 2012; GLOBOCAN, 2008; Feriay J, 2010].

При 17 (28,8%) от пациентите с оформени чернодробни огнища установихме нарушения в гликемичният контрол. Болните с чернодробна цироза и захарен диабет са значимо по-възрастни от пациентите с чернодробна

цироза без наличен захарен диабет ( $p=0,000$ ). Възрастта на жените със захарен диабет и оформена чернодробна цирроза бе значимо по-висока от тази на мъжете диабетици с чернодробна цирроза ( $p=0,01$ ).

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

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

До 100% от пациентите с ПЧР имат вирусна етиология на чернодробната цирроза [Chiesa R, 2000; YuenM, 2009]. Ние установихме такава при 49 (75,4%) от болните. При останалите 16 (24,6%) пациента етиологията беше различна. Трябва да се има предвид обаче, че вирусната етиология е диагностицирана само на базата на серумни маркери за наличие на хепатит В и С. От общо 48 изследвани

пациенти за HBsAg и анти-HBctotal 30 (63%) са се срещали с хепатит В или са болни от него, а 18 (37%) са негативни. Както и при пациентите с чернодробна цироза, мъжете са почти три пъти повече от жените, съответно 73,0% срещу 27,0%.

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

При 64 пациента с налична HBV инфекция изследвахме серумното ниво на HBV DNA, 50 от пациентите бяха с чернодробна цироза, а 14 от болните бяха с чернодробна цироза и ПЧР. Стойности на HBV DNA на пациентите с чернодробна цироза са значимо по-високи от стойностите на пациентите с ЧЦ и ПЧР ( $p=0,018$ ). Проучихме също и серумното ниво на HBV DNA само при пациенти, които са HBeAg (-), от които 44 пациента с чернодробна цироза и 14 с чернодробна цироза и ПЧР. При пациенти които са HBeAg (-), стойности на HBV DNA при болните с чернодробна цироза са също значимо по-високи от стойностите на пациентите с ЧЦ и ПЧР ( $p=0,038$ ). Подобни резултати се съобщават и от Mendy, който заключва, че нивата на HBV-DNA са силно асоциирани със сериозните последици на HBV инфекцията, независимо от HBe статуса. Докато риска за развитие на цироза и на НСС се увеличава с повишаване нивата на HBV-DNA, нискостепенната виремия е също значим фактор за развитие на НСС [MendyM, 2010].

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

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

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

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

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

Най-общо пациентите в много ранен и ранен стадий бяха насочени за хирургично лечение или аблация. Решението се основаваше на общото състояние на пациента, ко-морбидитет, нива на билирубин и наличие на порталната хипертония. Случаите с иктер, портална хипертония и значима

съпътстваща патология са насочени за локална аблация. Добре проведено проучване показва, че петгодишната преживяемост след хирургично лечение на ранен ПЧР е значимо по-ниска при пациенти с хипербилирубинемия и/или портална хипертония [LioveIJM, 1999].

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

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

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

След като приложихме общо 41 сеанса ТАСЕ при 16 пациента, отчетохме едногодишна преживяемост при 87,5% от случаите, а преживяемост над 16 месеца – при 56%. Средната преживяемост на пациентите, при които проведохме ТАСЕ, е поне 20,4 месеца. Заслужава да се отбележи, че близо 1/3 от тези болни са все още живи и при тях продължава лечението с ТАСЕ и/или наблюдение, т.е. с удължаване на периода на проследяване средната преживяемост на третираните с ТАСЕ пациенти ще се увеличава над отчетените към настоящия момент 20,4 месеца.

При малка група от болни в междинен стадий на болестта не приложихме ТАСЕ поради липса на технически възможности за манипулацията (липса на подходящ за катеризация хранещ съд) и/или отказ от страна на пациента.

Въпреки много малката бройка болни, отчетената средна преживяемост сред тях бе близо 16 месеца.

Нашите резултати са в съзвучие с данните от голям метаанализ, обобщаващ резултатите от няколко рандомизирани и контролирани проучвания [Llovet JM, 2003]. Средната преживяемост сред пациентите в контролните групи без лечение с TACE се движи между 6 и 16 месеца. Ние също отчетохме съвсем сходна преживяемост на болните без TACE (15,5 месеца), макар, че бройката на тези пациенти в нашата серия бе изключително ниска. През 2002 година две големи, независимо проведени, рандомизирани и контролирани проучвания демонстрират статистически значима подобрена преживяемост при конвенционална липидол- базирана TACE срещу най-добрите палиативни грижи [Paul S, 2011; Nakamada K, 2008]. Тези авторитетни проучвания показаха, че преживяемостта на болните в интермедиерен стадий на ПЧР се увеличава достоверно след лечение с TACE със средно 4 месеца. Средната преживяемост на болните в тези стадий отново е съвсем сходна с установената в нашата серия средна преживяемост от 20,4 месеца [Paul S, 2011, Nakamada K, 2008]. При скорошно проучване с DEBTACE пък отчетената средна преживяемост е дори 48 месеца [Burrel M, 2012]. Разгледани заедно всички тези данни ясно показват, че прилагането на TACE и DEBTACE води до по-добра преживяемост на болните в междинен стадий на ПЧР в сравнение с палиативни грижи.

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

В този контекст заслужават внимание резултатите при двамата от нашите пациенти с ранен ПЧР, на които бе приложен TACE. При единия от тях бе постигнат пълен отговор. При втория болен наблюдавахме бърза реканализация на хранещия съд и в резултат на това след TACE бе постигната само редукция на тумурния обем. Пациентът бе насочен за радиофреквантна аблация, която

доведе до пълна деструкция на ПЧР. Подобен подход на успешно последователно лечение с TACE и с последваща аблация е съобщен и от други автори [Zhou M, 2010]. M Zhou и съав. показаха, че комбинирането на TACE и RFA при пациенти в междинен стадий на ПЧР води до значимо увеличаване на преживяемостта в сравнение с изолирано лечение само с TACE. И двата обсъждани по-горе случаи са представени отделно в настоящата дисертация, тъй като освен пълната деструкция на рака бе постигнат и траен вирусологичен отговор след лечение на наличната хронична HCV инфекция с директно действащи противовирусни средства. Всъщност това са едни от първите съобщения в медицинската литература за ефекта и поносимостта на тези медикаменти при пациенти с чернодробна цироза и напълно деструктиран ранен ПЧР.

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

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

Приложението на TACE при повечето пациенти води до чернодробна увреда, дължаща се на причинената исхемия от запушването на артериалните съдове и локалното прилагане на химиотерапевтик. При проследяване на стойностите на АСАТ преди и след провеждането на първата TACE при нашите болни, установихме значимо нарастване ( $p = 0,004$ ) на АСАТ на първия ден след провеждането на TACE. На 2-я ден стойностите спадат значимо ( $p = 0,011$ ), като на 7-я ден липсваше значима разлика в стойностите на АСАТ спрямо изходните ( $p = 0,28$ ). При проследяване на АСАТ преди и след провеждане на втората TACE се установяват подобни резултати, както при първата TACE. Значимо нараства АСАТ на първия ден след провеждането на TACE спрямо изходните стойности ( $p = 0,013$ ). На втория ден стойностите на АСАТ значимо спадат и няма разлика в сравнение със стойностите преди манипулацията ( $p = 0,155$ ), както и в стойностите на АСАТ на 7-я ден спрямо изходните ( $p = 0,33$ ). Нещо повече проследяването на АСАТ преди всяка манипулация показва, че няма разлика в стойностите преди първата манипулация в сравнение с втората, респективно третата. Подобни са резултати бяха отчетени и при и при проследяване на INR преди и след провеждането на всяка поредна TACE сесия.

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

Тези данни ясно показват, че чернодробната увреда от TACE е временна и при повечето наши пациенти не оставя трайни последици върху черния дроб. Наскоро бе предложен т. нар. ART скор за оценка на ефекта от TACE [Seighart W, 2013]. Тази скорова система всъщност включва нарастване на Child-Pugh в съчетание с нарастване на АСАТ и оценка промяната в туморния размер на таргетната лезия. Нов TACE е безопасен само при липса на повишаване на АСАТ с  $> 25\%$  и липса на нарастване на Child-Pugh скората [Seighart W, 2013]. Всъщност нарастването на Child-Pugh скората при пациентите с TACE най-често се дължи на повишен билирубин и/или протромбиново време. В този смисъл

установените от нас промени на билирубина, протромбиновото време и АСАТ са с важно клинично значение. Бързото им връщане до стойности, близки до изходните, ясно илюстрира прецизния подбор на болни в нашата серия. Това позволи безопасно извършване на няколко последователни ТАСЕ сесии, с което реално се постига удължаване на преживяемостта. Този именно подход на преоценка на ефекта върху огнишната лезия и поносимостта на манипулацията е залегнал в наскоро валидирания алгоритъм за извършване на последващ ТАСЕ, основаващ се на ART скората [Hucke et al. 2014].

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

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

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

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

Средната преживяемост при нашите пациентите, при които е провеждана TACE, е 20,4 месеца. Петима от пациентите към момента на обработване на данните са живи и при тях продължава лечението с TACE и/или наблюдение. Очаквана преживяемост над 16 месеца е наблюдавана при 9 (56%) от пациентите. Ако разгледаме групата нелекувани пациенти ще установим, че те

са на същата възраст, всички са с налична чернодробна цироза на базата на хроничен хепатит В и С. При един мъж и една жена имаше наличен захарен диабет и един пациент бе прекарал инфаркт на миокарда и бе с налична лека сърдечна недостатъчност. Причината за летален изход при 4 от тези пациенти бе тежка декомпенсация на чернодробната цироза, при двама пациенти вероятно се дължи на съдов инцидент. Средната продължителност на живота на тази група пациенти е 15,5 месеца, като те са лекувани със стардартната терапия при декомпенсация на чернодробната болест.

## **VI. ОСНОВНИ ИЗВОДИ**

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

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

8. Само 1/5 от ПЧР имат шанс за излекуване, като в 50% ракът е много напреднал. Алфа-фетопротеинът е повишен в 72%.
9. ТАСЕ е лесно поносима процедура при подходящи болни. Постемболизационен синдром се развива при почти всички болни, продължава около 5 дни и не е по-тежък след втората и третата манипулация. Временна декомпенсация на чернодробната болест наблюдавахме в 1/5.
10. Лечението може да бъде ефективно, въпреки напредналата болест, като средната преживяемост се удължава до над 20 месеца.

## **VII. ПРИНОСИ**

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

## VIII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. **Томов В**, Popov D, Tomova R., Vladov N, Den Otter W, Krastev Z. Therapeutic response of untreatable hepatocellular carcinoma after application of the immune modulators IL-2, BCG and Melatonin. *Anticancer Research*. 2013, 33, 4531-4536.

2. **Томов Б**, Желев Д, Матева Л, Кръстев З. Определяне риска за развитие на първичен чернодробен рак при пациенти с чернодробна цироза посредством ADDRESS-НСС модел. *Българска хепатогастроентерология*. Българска хепатогастроентерология, 2015,1, 11-14.

3. **Томов Б**, Сираков С, Желев Д, Матева Л, Кръстев З. Странични реакции след трансартериална хемоемболизация при пациенти с първичен чернодробен рак. *Българска хепатогастроентерология*. Българска хепатогастроентерология, 2015,1, 18-21.

4. **Томов В**, Mateva L, Krastev Z. Liver cirrhosis and primary liver cancer in Bulgaria. 25-th Jubilee Annual Assembly of International Medical Association Bulgaria (IMAB), 14-17 may 2015, Varna, Bulgaria.

5. **Томов Б**, Сираков С. Трансартериална хемоемболизация - индикации, контраиндикации и клинични случаи. *Bayar НСС cademy*, гр. Правец, Септември 2014г.

6. **Томов Б**. Портална тромбоза при пациент с първичен чернодробен рак и трансартериална емболизация. XVI Конгрес по ултразвук в медицината. 7-9 Ноември 2013 г.гр. Пловдив.

7. **Томов В**, Sirakov S, Velchev V, Mateva L. Transarterial chemoembolization and sorafenib combined therapy in patient with advanced hepatocellular carcinoma. *Challenges of Liver Cirrhosis and Tumors: Prevent it, Treat it, Menage Consequences*, October 5-6 2012, Mainz, Germany.

8. **Томов В**, Popov D, Tomova R, Vladov N, Krastev Z. Objective response in the treatment of HCC with IL-2, BCG and Melatonin. *Hamburg, Germany*, 26-27 January, 2012.

9. **Томов Б**, Попов Д, Томова Р, Владов Н, Кръстев З. Лечение на първичен чернодробен рак с интерлевкин-2, БЦЖ и мелатонин – пълен отговор. Първи национален конгрес по превантивна медицина. Гр. Кърджали, 03 - 05 Септември 2012г.