

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ
УМБАЛ „ЦАРИЦА ЙОАННА – ИСУЛ“
Ръководител: Проф. д-р. Б. Владимиров

Антивирусна терапия
при пациенти с хепатоцелуларен карцином

д-р. Климентина Николаева Герджикова

Дисертационен труд

за присъждане на научно-образователна степен

„Доктор“

Научна специалност: Гастроентерология

Научен ръководител

проф. д-р Йордан Георгиев Генов, д.м.н

Официални рецензенти:

проф. Борислав Георгиев Владимиров, д.м.н.

доц. Ирина Иванова Иванова, д.м.н.

София, 2021

Съдържание

1	ВЪВЕДЕНИЕ	7
2	ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	8
3	ЗАДАЧИ	71
4	ПАЦИЕНТИ	72
5	МЕТОДИ	73
	Общи клиничко-лабораторни и инструментални методи	73
	Методи, свързани с диагнозата на вирусната инфекция	73
	Методи, свързани с оценката на чернодробната болест при пациентите с вирусни хепатити	74
	Методи, свързани с диагнозата на НСС при пациенти с вирусни хепатити	74
	Методи, свързани с лечението на вирусните хепатити	75
	Методи, свързани с лечението на НСС	75
	Методи, свързани с проследяването на пациенти с вирусни хепатити	76
	Методи, свързани с проследяването на тумора	77
	Установяване на ко-екзистентни тумори при пациенти с СНВ и СНС	77
	Методи, свързани със статистическия анализ	78
6	РЕЗУЛТАТИ	80
	Пациенти с СНС, лекувани с DAAs	80
	Ефективност на антивирусното лечение при пациенти с СНС	85
	Хепатоцелуларен карцином при пациенти с СНС	96
	Рецидиви при пациенти с СНС НСС	106
	Екстрахепатални неоплазии при пациенти с СНС	113
	Преживяемост при пациенти с СНС цироза и СНС НСС	119
	Пациенти с СНВ, лекувани с NAs	128
	Ефективност на антивирусното лечение при пациенти с СНВ	136
	Безопасност на лечението с NAs	151
	Хепатоцелуларен карцином при пациенти с СНВ	156
	Рецидиви при пациенти с СНВ НСС	162
	Екстрахепатални неоплазии при пациенти с СНВ	171
	Преживяемост при пациенти с СНВ С _i без и с НСС	178
7	ОБСЪЖДАНЕ	189
	7.1 Хепатит С	189
	7.2 Хепатит В	197
8	ИЗВОДИ	207
9	ПРИНОСИ	208

10	ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	209
11	НАУЧНИ ДОКЛАДИ.....	210

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

на кирилица:

БО: биохимичен отговор

ВО: вирусологичен отговор

ВР: вирусологична резистентност

ЗД тип II: захарен диабет тип II

КК: креатин киназа

КР: късен рецидив

НЛР: нежелани лекарствени реакции

НСПВС: нестероидни противовъзпалителни средства

ПХ: портална хипертония

РР: ранен рецидив

СЗО: Световна здравна организация

СО: серологичен отговор

СП: стандартно питие

на латиница:

ALT: аланин аминотранфераза

cccDNA: ковалентно свързана циркулярна ДНК

СЕ-СТ: контраст-усилена компютърна томография

CEUS: контраст-усилена абдоминална ехография

СНВ: хроничен вирусен хепатит В

СНС: хроничен вирусен хепатит С

CRN: коло-ректална неоплазия

СТР: Child-Pugh score

DAAs: директно действащи антивирусни средства

DCV: Daclatasvir

DLBCL: дифузен В клетъчен лимфом

EASL: Европейска асоциация за изучаване на черния дроб

EBV: Elbasvir

EHN: екстрахепатална неоплазия

ETV: Entecavir

EA: етанолова аблация

ЕoTR: ранен вирусологичен отговор

FDA: Агенция за контрол на храните и лекарствата на САЩ

FFA: свободни мастни киселини

FIB 4: индекс определяне на фиброза
GLE: Glecaprevir
GSR: генотип-специфичен режим
GT: генотип
GZR: Grazoprevir
HBV DNA: вирусна ДНК на хепатит В
HBV: вирусна инфекция с хепатит В
HCC: хепатоцелуларен карцином
HCV RNA: вирусна РНК на хепатит С
HCV: вирусна инфекция с хепатит С
HPV: човешки папилома вирус
HVPG: градиент на порталното венозно налягане
IFN: интерферон
INR: международно нормализирано отношение
ISG: гени, стимулирани от интерферон
LAT: локална аблативна терапия
LdT: Telbivudine
LDV: Ledipasvir
LMV: Lamivudine
LR: чернодробна резекция
LRT: локо-регионална терапия
LT: чернодробна трансплантация
LTP: локална туморна прогресия
MELD: model for end-stage liver disease
MetS: метаболитен синдром
MWA: микровълнова аблация
NAs: нуклео(з)тидни аналози
NHL: нова хетеротопна лезия
NIs: нуклео(з)тидни инхибитори
NNIs: ненуклео(з)тидни инхибитори
NTR: нетранслиращи се региони
PCR: полимеразно-верижен метод
PGR: пангенотипен режим
PIB: Pibrentasvir
PIs: протеазни инхибитори

Plts: тромбоцити
PrOD: Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir
PrVR: забавен вирусологичен отговор
PVR: частичен вирусологичен отговор
RASs: резистентност-асоциирани субституции
RBV: Ribavirin
RCT: рандомизирано клинично проучване
RFA: радиофреквентна аблация
RFT: време, свободно от рецидив
ROS: реактивни кислородни радикали
RVR: бърз вирусологичен отговор
SOF: Sofosbuvir
SVR 12/24/48: траен вирусологичен отговор
TAF: Tenofovir alafenamide fumarate
TDF: Tenofovir disoproxil fumarate
TGF β : тумор-растежен фактор β
TNF α : тумор-некротизиращ фактор α
TACE: трансартериална хемоемболизация
ULN: горна референтна граница
VB: варицеална хеморагия
VEGF: съдов ендотелен растежен фактор
VEL: Velpatasvir
VO: варици на хранопровода
VOX: Voxilaprevir

1 ВЪВЕДЕНИЕ

Към днешна дата с HBV в света живеят 400 млн. пациенти, а с HCV – 170 млн. Това са общо 7.0% от глобалното население. Цирозата е част от естествената прогресия на хроничните В и С вирусни хепатити. Еволюцията на антивирусното лечение достигна до етап, в който превенцията на цирозата е възможна. Това е съвсем достъпно за нуклео(з)тидните аналози (NAs), които трайно потискат HBV, а в някои случаи го елиминират и за директно действащите антивирусни средства (DAAs), ерадикиращи HCV в > 95.0% от случаите. (59)

Всяка година обаче до цироза достигат около 20 млн. от болните с СНВ и 8 млн. от тези с СНС. Цирозата е болестен етап с рядка реверсия и очакван аванс. Цирозата е и пререквизитът за появата на хепатоцелуларен карцином (HCC). Всяка година > 1 млн. циротици влизат в медицинските регистри като онкологично болни – пациенти с HCC.

В настоящата дисертация разглеждаме точно тези болни – с СНВ и с СНС с вече формирана цироза. Част от тях авансират до HCC преди започването на антивирусното лечение, други – на фона на лечението. Проследихме влиянието на антивирусната терапия при пациентите в последния етап на болестта – HCC. Хепатоцелуларният карцином е най-сериозният проблем при вирусните В и С хепатити, който стои за решаване и пред българските хепатогастроентеролози.

2 ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1 Вирусна инфекция хепатит В

Инфекцията с HBV довежда до редица усложнения: хроничен хепатит, цирроза, чернодробна недостатъчност. Безспорно най-сериозното сред тях е хепатоцелуларният карцином (НСС). Половината от случаите на НСС са причинени от СНВ. HBV е най-мощният карциноген, след тютюнопушенето. (1) (2) (6) (7)

Повече от 50% от случаите с НСС в света са в Китай. Емигранти, пристигнали от места с високо разпространение на HBV- инфекцията, които се установяват на Запад, допринасят за повишаването на иначе по-ниския риск от НСС в Европа (18% в Западна и Северна и 51% Южна и Източна). Заболяваемостта на HBV- инфекцията в България е средно 3.9% като 25.0% от болните са диагностицирани при вече формирана цирроза. (I) (II) (III) (IV)

Хоризонталният непарентерален /сексуален/ път на предаване на HBV инфекцията и интравенозна употреба на наркотици /хоризонтален парентерален път за предаване на HBV-инфекцията/ са най-честите пътища за инфектиране в индустриално развитите страни. Основната причина за високото вирусоносителство в Източния свят е вертикалната /главно перинаталната и по-рядко трансплацентарната и постнаталната/ трансмисия, която е определящ фактор за хронифициране на болестта. (1) (2) (7) (8) (IV) (XVII)

Лечението, с което разполагаме в наши дни – интерферонът (IFN) и никлеоз(т)идните аналози (последните са достъпни едва от 2 десетилетия) може единствено да потисне вирусната репликация. И двата типа медикаменти успешно предотвратяват прогресията на болестта до цирроза и чернодробната недостатъчност и понижават, но не елиминират риска от НСС. (1) (2) (XII) (XVII)

2.1.1 HBV жизнен цикъл

HBV инфекцията е продуктивна и персистираща, резултат от усъвършенствани стратегии, с които вирусът разполага. Вирусът остава неразпознаваем за елиминаторните механизми на клетката, маскирайки генома си като минихромозома. (2) (3) (4) Основният фактор, определящ персистирането на вируса, е неговата интегративна природа /способност да се интегрира в генома на хепатоцитите/, съществено ограничаваща възможностите за елиминирането му. Епизомалният вирусен геном (cccDNA) се интегрира в клетъчния като формира стабилна хромозома в ядрото на хепатоцита. Това е структура с подчертана устойчивост, която персистира в клетката до нейната смърт. Поддържането на пълноценен репликативен цикъл е съвсем достъпно за cccDNA (2) (3)

Интеграцията в клетъчния геном е присъща и за HBV DNA. Макар и променена спрямо изходната си структура, геномната HBV DNA успява да осигури пълноценна трансляция на вирусните протеини, в това число и на HBsAg. (2) (4)

Съществуват две възможности за преодоляване на инфекцията – чрез имунитета и антивирусното лечение.

2.1.2 Имунитет, терапия и бариери пред елиминацията на HBV

Имунологичният отговор и не със същата степен нецитопатичният HBV, определят персистирането и изхода на инфекцията – дали ще настъпи елиминиране или хронифициране. Вирусното почистване може да се случи при мощен, дълготраен и специфично насочен към HBV имунологичен отговор. Специфични Т лимфоцити атакуват само съдържащите вируса клетки, което индуцира хепатоцелуларна деструкция, но с нея и сигурна вирусна елиминация. Това е оптималният възможен изход, постижим при острата – самоограничаваща се инфекция. Загубата на вируса се обезпечава от HBV специфични Т-клетки на паметта, осигуряващи протективен имунитет. (4)

Неелиминиран в острата фаза, HBV продължава съществуването си в клетката. В условията на вече хронична HBV инфекция, настъпва тотална дисфункция в адаптивния имунитет, която засяга предимно Т-цитотоксичните клетки (Т CD8). Тя се дължи на продължителната им експозиция на вирусните антигени и тяхното функционално изчерпване. Така при хроничната инфекция имунитетът не може да се противопостави пълноценно на вирусното персистиране и прогресията на болестта. Степента на имунните нарушения е различна при различните индивиди. (4)

Нуклеоаналозите инхибират ензима полимераза, необходим за транскрипцията на preRNA до вирусна HBV DNA като осигуряват тотална вирусологична супресия. Те обаче нямат директен ефект върху cccDNA и не постигат тотална ерадикация на вируса. Освен антивирусна активност, терапията с IFN има известен имуномодулаторен ефект, но без възможност за деградацията на cccDNA. (3) (4)

Трудната елиминация на HBV при хронична инфекция се обяснява с персистирането на cccDNA и на интегративната HBV DNA в условията на субоптимално функциониращ имунен отговор. (2) (3)

Флукуацията в нивата на HBV DNA, (и) ALT и промяната в HBeAg серостатуса / сероконверсията на HBeAg в anti HBe/ очертават всяка от фазите на СНВ. Тази динамика всъщност разкрива потенциала на имунитета за преодоляване на инфекцията при нелекуваните случаи, който се подпомага и от този на антивирусната терапия при лекуваните пациенти (5) (6)

Хроничната HBV- инфекция преминава през следните етапи: по време на ранна инфекция (перинатална) вирусът съществува в хепатоцита без да индуцира съществени промени (остава имунологично неразпознат). В този период HBV DNA е постоянно висока, интегрирайки се активно в генома, HBeAg е положителен, ALT е в референтни граници – няма некроинфламация (*фаза на имунна толерантност*). Тя е с различна продължителност, докато не настъпи *фазата на имунния клирънс*. В тази фаза имунитетът има решаваща роля, опитвайки се да атакува инфектираните с вируса хепатоцити. ALT е в повишени стойности: настъпва възпаление с хепатоцитна деструкция, причина водеща до за известно понижаване в репликативните нива на HBV DNA. Тази фаза е с различна продължителност. Персистирането ѝ във времето обаче и повтарящите се имунологични атаки индуцират повторяеми цикли от рекурентна увреда, купирана от регенерация – условия, достатъчни за прогресията до цироза и НСС. Чернодробната увреда в тази фаза е сигурна, ако HBeAg и HBsAg в серума са позитивни и липсват антитела срещу HBeAg. Част от болните във фазата на имунния клирънс са способни да инактивират вируса, загубвайки HBeAg с поява на HBeAg антитела. HBsAg персистира (cccDNA остава в ядрото), но HBV DNA е в минимален или неоткриваем титър. Тези пациенти навлизат в *нерепликативната фаза*. Прогнозата при тях е добра, а прогресията до цироза – рядка (малка част от болните имат резидуална фиброза, резултат от имунния клирънс). Други болни, преминали през фазата на *имунния клирънс* губят HBeAg, но HBV DNA продължава да се репликира. Неуспешната супресия се дължи на мутации в HBeAg (preCore, базален preCore промоторен регион), който остава неекспресиран. Ако сероконверсията настъпи преди мутацията – тези болни изработват HBeAg антитела, и са HBeAg негативни – ако мутацията изпревари потенциалната сероконверсия (антитела не се синтезират). Това е фазата на HBeAg негативният хроничен HBV хепатит. Характерни са средновисоките HBV DNA нива – оттам умереното, но персистиращо повишение на ALT позитивност и значимата фиброгенеза. Спонтанната ремисия е рядка. (2) (3) (7) (XVII)

HBsAg загуба с/без HBsAg сероконверсия (anti-HBs). В тази фаза HBcAg антителата (anti-HBc) са позитивни, стойностите на ALT се нормализира, неоткриването на HBV DNA е обичайно (но не е задължително). cccDNA присъства, но липсата на серумен HBsAg доказва, че тя е с инхибирана репликативна активност (цитоплазмена и нуклеарна). *Сигнификантни предиктори за загубата на HBsAg са:* ниво HBsAg < 2000 IU/ml, постигнато на фона на дълготрайна терапия с в NAs, сероконверсия на HBeAg в anti- HBe (при изходната му позитивност) и ниски нива на HBV DNA (< 2000 IU/ml) на

шестия месец, след започване на терапията. Това е профилът на т.нар. неактивен вирусоносител. (7)

Спонтанен вирусен клирънс (загуба на HBsAg с придобиване на anti-HBs) настъпва при около 90% от пациентите, заразени с вируса в зряла възраст. Малка част от тях хронифицират като навлизат директно във фазата на имунния клирънс, без преминаване през фазата на имунния толеранс. (7)

2.1.3 Лечение на HBV

Антивирусната терапия цели подобряването на преживяемостта и качеството на живот, предотвратявайки последствията от вирусоносителството – рискът от чернодробни усложнения, включително прогресията към цироза и НСС.(1)(2)(3)(XVII)

Най-важен предиктор за болестна прогресия, е нивото на вирусната репликация. Затова основна цел на актуалните терапевтични стратегии е нейното дълготрайно потискане, което би ограничило некроинфламация, а оттам – и прогресията до цироза. Важен момент на фона на терапия при преодоляване на хроничната инфекция е и загубата на HBeAg (с или без сероконверсия). Тя е индиректен белег за подобрен имуноен контрол, който подпомага терапията в поддържането на ниски репликативни нива. Допълнително благоприятно последствие от антивирусното лечение е биохимичният отговор (нормализирането на ALT), израз на дълготрайно потисната репликация. Крайната, но рядко постижима цел на лечението е HBsAg загубата, т.нар. „функционално излекуване“. С нея се изчерпва и оптималния терапевтичен ефект. Остава неясно – дали превенцията на последствията от вирусната инфекция изисква единствено HBV DNA супресия, или за това също е нужна (и до каква степен) HBsAg загубата. (1) (7) (6) (XVII)

Според Европейската асоциация за изучаване на черния дроб (EASL), показани за лечение са:

– всички пациенти с HBeAg-позитивен или негативен CHB, с HBV DNA > 2 000 IU/ml, повишение на ALT двукратно > ULN и/или умерена до изразена некроинфламаторна активност или фиброза;

– пациенти с цироза, с откриваема HBV DNA, независимо от ALT нивата; – пациенти с HBV DNA > 20 000 IU/ml и ALT > ULN – индицирани за лечение, независимо от степента на фиброза;

– пациенти > 30 годишна възраст с HBeAg-позитивна хронична HBV инфекция, определена с постоянно повишените стойности на ALT и високостепенна репликация, независимо от степента на фиброзата;

– пациенти с фамилна анамнеза за НСС или цироза, с HBeAg-позитивна или HBeAg-негативна хронична инфекция, независимо от параметрите на вирусоносителството. Терапевтичните стратегии:

Нуклео(з)тидните аналози, одобрени в Европа са: Lamivudine (LMV), Adefovir dipivoxil (ADV), Entecavir (ETV), Telbivudine (LdT), Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) и Tenofovir alafenamide fumarate (TAF). (1) (3) (7)

Нуклеоаналозите се класифицират се като: медикаменти с ниска генетична бариера спрямо вирусната резистентност (BP): LMV, ADV, LdT и медикаменти с мощно действие и висока генетична бариера- ETV, TDF, TAF. Основно предимство на високобариерните нуклеоаналози е подчертаната им вирусологична ефективност, доказана с успешното постигане и поддържане на вирусологична ремисия при повечето пациенти. (1) (3) (7) (6)

„Отговорът“ към NAs е комплексен и се определя от промяната на вирусологините, серологични, биохимични и хистологични параметри.

Терапевтичният отговор обединява следните компоненти:

– *вирусологичен отговор (ВО)*: Постулираната от EASL дефиниция за вирусологичен отговор е: неоткриваемостта на HBV DNA, изследвана с чувствителен полимерно-верижан метод: PCR с лимит на детекция 10 IU/ml.

– Бърз ВО (RVR) е негативирането на вiremията (≤ 10 IU/ml) до 12-тия месец след започването на терапията. Някои автори използват термина „закъснял ВО“ (PrVR), с който означават настъпването на ВО, но едва след 12-тия месец от началото на лечението. Понижаването на HBV DNA с $> 1 \log_{10}$ IU/ml, но персистирането ѝ в серума (при съдействащ пациент), се означава като парциален вирусологичен отговор (PVR). Вирусологичен пробив е повишаването на HBV DNA с $> 1 \log_{10}$ IU/ml спрямо нейното най-ниско ниво, постигнато в хода на терапията. Често вирусологичният пробив се последва от биохимичен пробив (повишават се нивата на ALT). Основна причината за вирусологичния пробив е възникналата вирусологична резистентност (BP). Вирусологичната резистентност възпрепятства инхибирането на полимеразата (таргетът на NAs), поради възникнали мутантни варианти на HBV (промени в гена, кодиращи ензима). Вирусологичната резистентност се наблюдава основно при приложение на нискобариерни NAs и е факторът с най-голямо значение за тяхната субоптимална ефективност (спрямо тази на високобариерните NAs)

– *серологичен отговор*: определя се със загубата на HBeAg (при HBeAg-позитивни) и появата на антитела към HBeAg: anti-HBe антитела – функционално излекуване: определя се с неоткриването на серумния HBsAg с/без настъпването на сероконверсия и поява на anti-HBs антитела.

– Биохимичният отговор е понижаването на ALT спрямо определената референтна граница от 40 IU/L. (6) (7) (8)

2.2 Ефективност на антивирусната терапия при пациенти с СНВ

Прави впечатление, че повечето колективи, изследвали болни с СНВ оценяват ВО като използват по-висок лимит за откриване на HBV DNA от определения в консенсуса на EASL: между 20-2 000 IU/ml.

2.2.1 Lamivudine (LMV)

Lamivudine е първият нуклеоаналог, одобрен през 1998 г. от Американската федерация по лекарствата и храните (FDA). LMV се използва все по-рядко – причина за това е високото ниво на ВР, която обуславя субоптималния му терапевтичен ефект (спрямо този на TDF и ETV). Това отнежда мястото му на терапевтик от втора линия. Вирусологичният отговор при лекуваните с Lamivudine болни с негативен HBeAg рира между 60-70%. Серологичният отговор достига 20-50%. (6) (9) (10)

В първото рандомизирано контролирано проучване с HBeAg-позитивни пациенти, LMV е сравнен с плацебо. Lamivudine спрямо плацебо постига значима вирусологична супресия (44% срещу 16%, $p < 0.005$) и нормализация на ALT (41% спрямо 7%, $p < 0.001$). В голяма кохорта на Liaw et al. е демонстрирана ефективността на LMV спрямо плацебо в предотвратяването на хепаталните усложнения. При пациентите, лекувани с LMV болестта е прогресирала по-рядко (проследена с повишаването на СТР с ≥ 2 точки). При тях е имало по-малко случаи на варицеални хеморагии (VB) и на спонтанен бактериален перитонит (SBP) в сравнение с получилите плацебо, респ.: 7.8% срещу 17.7%, $p = 0.001$. Съпоставен с конкурентни медикаменти (ETV, TDF), Lamivudine реализира сигнификантно по-ниски нива на ВО и БО. Вирусологичният отговор при декомпенсирани циротици, лекувани с LMV достига 61.4% – по-нисък от този при приемалите LdT (71.4%) и ETV (85.5%), $p = 0.031$). При дългогодишна терапия с LMV (> 10 г.) сероклирънсът на HBsAg достига около 5%. (11-20)

Генетичната резистентността при лечение с LMV е резултат от YMDD мутация, възникнала в локус на полимеразния ген. В хода на терапията честотата ѝ се повишава експоненциално: от 23% на 1-вата година респ. до 46%, 55%, 65% и 71% на 2, 3, 4 и 5 г. Освен на невъзможността за блокиране на променената, мутирала полимераза, честите прояви на вирусологичен пробив се дължат и на специфичен Т-цитотоксичен

отговор, разпознал YMDD варианта. Ето защо е възможно вирусологичният пробив да се последва и от биохимичен пробив с нередка екзацербация на подлежащата болест. Появата на резистентност компрометираща клиничната полза от приложението на LMV. Европейски и азиатски колективи обаче не откриват случаи на остра декомпенсация след поява на YMDD мутация. Тези резултати при резистиралите, вероятно се обясняват със своевременното заменяне на LMV с високобариерен еквивалент, което е осигурило терапевтичен ефект, близък до този на нерезистиралите. (11) (14) (21) (10) (V)

2.2.2 Adefovir (ADV)

ADV е медикамент с ниска бариера на резистентност, одобрен за лечението на СНВ през 2002 г., рядко използван в България.

2.2.3 Telbivudine (LdT)

LdT е нуклеоаналог с интермедиерна бариера на резистентност, с по-висока ефективност от тази на LMV, но с по-ниска от тази на ETV и TDF. В контраст, Кръстев и съавтори не намират разлика във ВО на болните, приемали LdT или TDF за период от 26 м. (92.0% срещу 99.1%). Продължителното лечение с LdT реализира ВО в около 80% от случаите. (VI)

В двойно заслепено проучване (GLOBE trial), лекуваните с LdT са имали по-високи нива вирусологично потискане и БО в сравнение с приемалите LMV (респ. 75% срещу 67%, $p = 0.005$ и 65% срещу 56%, $p = 0.01$). Такива са резултатите и при декомпенсирана цироза (респ. общ ВО: 83.7% срещу 65.3%, $p < 0.05$, RVR: 71.4% срещу 61.4%, $p = 0.031$). Редица колективи изтъкват LdT като медикамент с предимство пред останалите NAs в постигането на серологичен отговор. Тази презумпция се обяснява със стимулирания имунен отговор от LdT. Тезата е изследвана в систематичен преглед над 75 проучвания (RCT), в който LdT е съпоставен с всички останали NAs (с изключение на TDF). Става ясно, че LdT всъщност реализира загубата на HBeAg по-бързо в сравнение с LMV, ADV и ETV. Това предимство обаче проличава само до 1-вата година от терапията, като през 2-рата година медикаментите не са се различавали по честота на HBeAg загуба. Сравнен с останалите NA, LdT повлиява по-слабо биохимичния отговор, но въпреки това активността му превишава тази на LMV. (16, 23, 24) Честотата на ВР при лечение с LdT е сравнително висока и варира между 4.4%- 2.7% и 11%-25% на 1-ва и 2-ра г., респ. Приложението на LdT като монотерапия е неподходящо при пациенти с доказана резистентност към LMV. (16) (25) (VI)

2.2.4 Entecavir (ETV)

Прилаган от 2005 г., ETV е високоефективен медикамент с ниски нива на резистентност, препоръчван от всички интернационални асоциации като NAs от първа линия.

Проучванията демонстрират, че нивото на RVR при лекувани с ETV циротици е от 70.0-86.6%, а PVR варира между 11-26.0% (при максимален обсервативен период 10 г.). (16) (26) (27)

С ETV и LMV са лекувани 715 HBeAg позитивни пациенти в двойно заслепено рандомизирано проучване. На 12-ти месец от терапията ETV постига значително по-високи нива БО и ВО от LMV (68% срещу 60%, $p = 0.02$ и 67% срещу 36%, $p < 0.001$). ETV е по-ефективен от LMV и при пациенти с негативен HBeAg като реализира 2 пъти по-висока честота ВО (респ. 95.0% vs. 47.6%, $p < 0.0001$). Според данните от китайски центрове двата медикамента постигат еквивалентни нива серологичен отговор (31%-21% за ETV и 18.0%-25.0% за LMV). Лекуваните с ETV нормализират нивата на ALT по-често, отколкото лекуваните с LMV (78.0-87.5% срещу 51.6%-70.0%), $p < 0.0001$ (16) Метаанализ върху 12 кохортни студии и едно RCT (азиатци и европоидни) разглежда ефекта на ETV, TDF, Ldt и LMV и показва, че ETV постига по-високо ниво ВО и БО в сравнение с LMV (респ. $p = 0.001$, $p = 0.02$) и по-високо ниво ВО от LdT ($p < 0.001$) (28) (29) (30)

В китайско проучване върху декомпенсирани циротици ETV и LMV демонстрират еквивалентни нива ВО (респ.: 89.1% срещу 83.7%, $p > 0.05$). И двата медикамента имат по-висока антивирусна ефективност от LMV (65.3%, $p < 0.05$). От друга страна, европейско ретроспективно проучване ($n = 150$, среден период проследяване 19.5 м.) не открива разлика в относителния дял на частично отговорилите, лекувани с LMV (33.3%), ETV (35.0%) и TDF (32.4%), $p = 0.981$. (16) (31) (26) Резистентността при лечение с ETV възниква по-рядко в сравнение с LMV и LdT, защото проявата ѝ изисква комбинация от три мутации в полимеразния ген. При пациенти, проявили резистентност към LMV, две от тези мутации са вече налични. Опитът за купирането ѝ с ETV често индуцира появата и на третата мутация. Затова ETV е неподходящ за лечение на резистентност към LMV. (27) (29) (30) (32) (33) (34)

2.2.5 Tenovofir disoproxil fumarate (TDF)

Той е предпочитан нуклеоаналог за лечение на СНВ, монотерапевтик от I линия. TDF има най-висок потенциал за постигане на ВО. TDF показва оптимални резултати в контрола на СНВ, независимо от серостатуса на HBeAg, стадия на болестта или предшестващия прием на NAs. Общите нива ВО при лекувани с TDF достигат между

78%-98% (в зависимост от периода на проследяване и нивото на детекция на HBV DNA). На 12-ти месец от започването на терапията около 85% от приемалите TDF са с неоткриваема вирусна репликация. Половината от тях губят HBeAg, при 20.0% настъпва сероконверсия с наличие на anti-HBe (9).

Испански колектив съпоставя двата най-често използвани високобарьерни нуклеоанализи: TDF и ETV. Участват > 600 HBeAg позитивни и негативни пациенти (1/3 от които са циротици). Средният период на проследяване е 52 м. HBV DNA е неоткриваема при > 90% от болните още на 48 м. (ниво на детекция < 69 IU/ml). В края на обсервативния период ВО в двете групи е почти максимален (TDF: 98% и ETV: 100%). ALT се нормализира при 77%-84% от лекуваните с TDF и ETV. В голяма европейска кохорта (n = 1935) двата медикамента също демонстрират сравними вирусологична и биохимична активност, както и съизмерима честота на функционално излекуваните. Такива са резултатите и при декомпенсирана цироза, докладвани от индийски центрове: съобщеното ниво RVR от Liaw et al. е 87.5%, Idilman et al. установяват 26.0% и 29.8% частично отговорили (респ. с ETV и TDF, p = 0.45). Освен това Lampertico et al. уточняват, че след 12-тия месец от проследяването относителният дял частично отговорили започва прогресивно да се понижава (от 14% до 3%). Скорошно европейско изследване сочи, че мнозинството субоптимално отговорили на терапията с TDF и ETV успяват да постигнат трайно потискане на вируса, което поддържат в хода на продължителното лечение. (9) (27) (35)

Двата медикамента са еднакво успешни в негативирането на HBeAg и довеждат до сероконверсия 1/3 до 1/2 от пациентите, независимо от стадия на болестта. Сходни са данните и от турска кохорта, в която допълнително се уточнява, че с продължителността на терапията честота на загубилите HBeAg се повишава (от 17% на 1-ва г. до 41% на 4-та г.). TDF и ETV имат сравнима ефективност в постигането на ВО, БО и серологичен отговор (p = 0.39, p = 0.31, p = 0.38) (30)

Еквивалентна е и честота на функционално излекувани пациенти (загубили HBsAg), лекувани с TDF и ETV. В проучванията тя варира от 0.7% ~ 4% (максимален наблюдаван период 60 м.). (26, 27, 36-40) (35) (30)

Една от най-важните характеристики на TDF е фактът, че до момента не е описван случай на ВР при лекувани с медикамента. (14, 38, 41) (35)

Tenofovir alafenamide fumarate (TAF) е най-новият нуклеоаналог от II генерация, предложен за лечение на СНВ през 2016 г., понастоящем неналичен в България. TDF и TAF са медикаменти със сравнима и висока ефективност, удовлетворяващи цялост-

ната комплексност на изискванията за „отговор към антивирусното лечение“ (25) (34) (42)

2.2.6 Чернодробна функция при компенсирани и декомпенсирани циротици, лекувани с NAs

Lamivudine, съпоставен с високобарьерните NAs, Entecavir и TDF, е с не по-слаба активност в забавянето на прогресията на цирозата и понижаването в честотата на свързаните с нея усложнения (респ.: $p = 0.35$, $p = 0.38$). В кохорта от декомпенсирани циротици LMV показва сигнификантно подобрене в стойностите на albumin и стационаране на показателя INR. Систематичен преглед на различни проучвания ($n = 72$) утвърждава LMV като медикамент с успешен контрол над последствията от цирозата, понижавайки случаите на чернодробната декомпенсация. (1, 11-16) (17) (18) (19) (20)

В голяма кохорта на Wong et al. благоприятните последствия от постигнатия ВО при лекуваните с ETV са: редукция в усложненията на цирозата (VH, SBP, PSE), на хепаталната и обща смъртност, съответно при 50%,74.0% и 66.0% от пациентите. Болните, с откриваема HBV DNA в края на периода са имали същия риск от болестна прогресия като този при нелекуваните. Наблюденията утвърждават поддържането на вирусологичната супресия като най-важна крайна цел на лечението. Entecavir и TDF не се различават и по отношение оптимизирането на функционалните показатели: и двата медикамента осигуряват значимо понижаване на MELD спрямо претерапевтичните му нива (средно с 1.2 т.). При лекувани с ETV и с TDF, Miquel et al. съобщават понижаване на MELD с до 4 точки, отново без разлика между двата нуклеоаналога. (26) (30) (35) Нискобарьерните NAs (LdT и LMV), по данни на китайски изследователи, не променят съществено нивата на albumin, на общия bilirubin и на INR, докато високобарьерният ETV постига значимо подобрене. Въпреки това, изхождайки от понижаването в изходните стойности на CTP и MELD, трите NAs показват сравнима ефективност в стабилизирането на чернодробната функция. Между лекуваните с трите медикамента липсва разлика, както в честотата на чернодробните усложнения, така и в нивото на преживяемостта: 80% за LdT, 93.3% за LMV и 86.6% за ETV ($p = 0.22$) (16) (26) (31)

2.2.7 Фактори, асоциирани с постигането на ВО

Изходно ниво HBV DNA: Претерапевтичните нива са известен, сигнификантно асоцииран фактор с ефективността на антивирусното лечение. В голяма китайска кохорта (от болни с DeCi) единственият фактор, свързан с ВО е бил изходното ниво на HBV DNA (HR 0.745 95% CI 0.598-0.929, $p = 0.009$). При негативни HBeAg болни обаче изходните HBV DNA не винаги се асоциират с постигането на ВО. При тях, това вероятно е резултат от бързото понижаване на вирусната репликация в хода на

терапията, което ограничава възможността на статистическите модели да отчетат потенциалното влияние на HBV DNA върху ВО. (8) (16) (43)

Изходни HBsAg нива: Изходните HBsAg нива корелират позитивно с интрахепаталната и серумна HBV DNA концентрация само при HBeAg позитивни болни. Въпреки това, редица проучвания върху HBeAg позитивни болни не намират ясна връзка между изходните нива на HBsAg и терапевтичния отговор. При негативните HBeAg пациенти подобна асоциативност е слаба (корелация има единствено с интрахепаталната концентрация на HBV DNA). (43) (VII)

Възраст: Barciela et al. лекуват пациенти с TDF и с ETV и описват значимо пониски нива ВО при тези над 65 годишна възраст, в сравнение с пациентите под 65 годишна възраст (80.6% спрямо 93.8%, $p = 0.013$ за TDF и 64.7% спрямо 90.5%, $p = 0.005$ за ETV). (36)

Стадий на болестта: Според повечето съобщения претерапевтичният стадий на цирозата и потенциалните ѝ усложнения не повлияват постигането на ВО. Същото е валидно и за БО – европейски автори констатират еквивалентни нива БО при болни с CСi (80.8%) и с DeCi (71.1%), $p < 0.05$. Възможно е обаче клиничната полза от лечението да не е така изразена при напреднала чернодробна дисфункция (СТР > А) – особено при пациенти с изходна чернодробна декомпенсация. Освен това при такива пациенти подобрието е бавно и е възможно да не се прояви, ако лечението започва късно – в декомпенсираната фаза. (44) (45). В голяма кохорта от циротици на Goyal et al. ($n = 400$, 52.5% DeCi) 10% от пациентите, които започват лечението в компенсиран стадий на цирозата декомпенсират в хода на терапията, при това на фона на високобарьерни NAs. (38)

2.3 Безопасност на лечението с NAs

Опитът от клинични проучвания показва безопасност и добра поносимост към лечението с нуклеоз(т)идни аналози.

Митохондриална дисфункция: В *in vitro* и *in vivo* проучвания е установено, че нуклеоз(т)идните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. Най-често съобщаваните последствия от митохондриалната дисфункция са: хематологични нарушения (анемия, неутропения), бъбречни нарушения (повишен серумен Cr, понижен CrCl и eGFR); метаболитни нарушения (хиперлипаземия), неврологични нарушения с късно начало (хипертония, гърч, абнормно поведение). (46) (47) (48)

Лактатна ацидоза и тежка хепатомегалия със стеатоза: Лактатната ацидоза (без хипоксемия) се наблюдава рядко при употребата на NAs. Понякога е фатална, придружена с тежка хепатомегалия и чернодробна стеатоза. Спирането на NAs е

наложително, ако е налице бързо покачване в нивата на аминотрансферазите, прогресивна хепатомегалия или метаболитна/лактатна ацидоза с неизвестна етиология. Безобидни стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане и коремна болка, заедно с повишени серумни нива на лактат могат да насочват за развиваща се лактатна ацидоза. Повишаването на аминотрансферази, като израз на отговор към лечението, може да се разграничи от повишаването им при потенциална лактатна ацидоза само след внимателна интерпретация на клиничните, лабораторни и образни маркери на хроничния хепатит В. (48) (49)

NAs се елиминират главно през бъбреците чрез филтрация и активна тубулна транспортна екскреция (чрез органични човешки анионни транспортери 1 и 3 и протеина на мултилекарствената резистентност 4). Затова употребата им с лекарства, които се конкурират с NAs за елиминация от тези ензими (цидофовир) или лекарства, потискащи бъбречната функция (НСПВС, амфотерицин Б, аминогликозиди) може да доведе до ренална токсичност. При лекувани с NAs са съобщавани бъбречна недостатъчност, повишаване в серумното ниво на креатинина, хипофосфатемия и проксимална тубулопатия (включително синдром на Fanconi). Възможните клинични прояви на бъбречната проксимална тубулопатия са: рабдомиолиза, остеомаляция, мускулна слабост, миопатия. След преустановяването приема на нуклеоаналога проксималната тубулопатия обикновено се подобрява, но при пациентите с риск от бъбречна недостатъчност (напр. с преекзистираща такава) е възможно непълно възстановяване на бъбречната функция. (48) (49)

Нарушаване на бъбречната функция: Нарушената бъбречна функция се определя от първоначалната стойност на креатининовия клирънс (бъбречната функция е физиологична, ако CrCl е > 80 ml/min, леко нарушена при CrCl 50-79 ml/min, умерено нарушена при CrCl 30-49 ml/min и тежко нарушена при CrCl 10-29 ml/min) или от метаболизма на серумния фосфат (реналната функция е нарушена при стойност < 0.32 mmol/l). Например при пациенти с CrCl > 80 ml/min експозицията на TDF е 12%, която се увеличава до 45% при пациенти с бъбречна дисфункция. Препоръчително е преди лечението с NAs да започне, всички пациенти да бъдат проследявани по отношение на бъбречната функция (CrCl и серумни нива фосфат) При болни с повишен риск от бъбречна недостатъчност е необходим по-чест контрол (на 3-6 м.). (47) (49) (50)

Пациенти с CrCl < 50 ml/min или намаляване на серумните нива на фосфат до < 0.32 mmol/l изискват промяна в интервала на приема. В таблица 1 са представени утвърдените препоръки за понижаване в дозата на NAs според нивата на CrCl.

Лечението с NAs се преустановява в случаите на прогресивна бъбречната дисфункция, ако за появата ѝ не е установена друга причина.

Приемът на NAs е контраиндициран при: тежка бъбречна недостатъчност или хронична бъбречна недостатъчност, изискваща хемодиализа (безопасността не е установена); едновременно лечение с други медикаменти, които потискат бъбречната функция и/или се конкурират за активна тубулна секреция чрез транспортните протеини, увеличавайки собствената си концентрация или тази на NA

Таблица 1 Промяна в дозата на NAs според CrCl

CrCl ml/min	LMV	LdT	ETV	TDF
≥ 50 ml/min	1SD (стандартна доза)	1 SD	1 SD	1 SD
30-49 ml/min	½ SD за 24 h или 1 SD на 48 h*	⅓ SD за 24 h или 1 SD на 48 h**	½ SD за 24 h или 1 SD на 48 h***	½ SD за 24 h или 1 SD на 48 h
< 30 ml/min	¼ SD за 24 h или 1 SD на 72 h	⅓ SD за 24 h или 1 SD за 72 h	⅓ SD за 24 h или 1 SD на 72-96 h	⅓ SD за 24 h или 1 SD на 72-96 h
<10-29 ml/min хемодиализа	1/6 SD след диализа или 1 SD за 4 дни	1/5 SD след диализа или 1 SD на 4 дни	1/10 SD след диализа или 1 SD на 7 дни	⅓ SD 12 часа след диализа или 1 SD на 7 дни
<10-29 ml/min Без хемодиализа	Няма данни	Няма данни	Няма данни	Няма данни

* за дози < SD LMV се препоръчва перорален разтвор

** за дози < SD LdT се препоръчва перорален разтвор

*** за дози < SD ETV се препоръчва перорален разтвор

Според регистрационните проучвания, лечението с TDF и ETV не предизвиква клинично значими ренални събития. По-нататъшни изпитвания в клиничната практика обаче показват противоречиви данни за ефекта на TDF върху бъбречната функция. В сравнение с Entecavir, TDF се асоциира по-често с нефротоксичост, въпреки реналния механизъм на екскреция и за двата медикамента. Испанско мултицентрично проучване с HBeAg позитивни и негативни (33% от които с компенсирана цироза) установява съизмерима честотата на бъбречните ефекти при лекуваните с TDF и ETV (бъбречно увреждане налага промяна на дозовия режим при 1.7% от лекуваните с TDF и при 2.1% с приемалите ETV). На 5-тата година в хода на терапията с TDF и ETV стойностите на CrCl дори се подобряват в сравнение с изходните. Gish et al. стратифицират болни с СНВ според възрастта и наличието на ЗД тип II и установяват еквивалентно повлияване на бъбречната функция между лекуваните с TDF и с ETV. Съществуващата преди

започване на лечението нефропатия е била единственият фактор, асоцииран с бъбречна декомпенсация на фона на лечението с NAs. (VI) (36) (49) (51)

Мускулни ефекти: Няколко седмици до месеци след започване на лечението с NAs са съобщавани случаи на миопатия и миалгия при рабдомиолиза, най-често в контекста на тубулно увреждане. Миопатията трябва да се има предвид при всеки пациент с дифузни миалгии, или миозит. Миопатията се проявява с персистиращи мускулни болки и/или мускулна слабост, независимо от степента на повишаване на нивото креатин киназата (КК). Диагнозата миозит изисква хистологични доказателства за мускулна увреда. Не е известно до каква степен едновременно приложение на други лекарства, предизвикващи миопатия (напр. статини, фибрати или циклоспорин) повлиява риска от възникване ѝ по време на лечение с NAs.

Костни аномалии: Проксималната тубулопатия, свързана с приема на TDF може да доведе до остеомаляция. Тя се проявява с постоянна или влошаваща се костна болка (рядко способстваща поява на фрактури). TDF причинява известно понижаване на костната плътност.

Оценката на нежеланите реакции при прием на TDF в регистрационните проучвания на хепатит В, се основава главно на резултатите от две двойно слепи сравнителни СТ. Изследвани са 641 пациенти с хроничен хепатит В, с компенсирана чернодробна функция, които приемат TDF (n = 426) или ADV (n = 215) в продължение на 48 седмици. Най-честите НЛР с потенциална (най-малкото възможна) връзка с лечението с TDF са: главоболие (12.9%, n = 55); гадене (9.4% или n = 40), астено-адинамия (8.5%, n = 36), коремна болка (7.0% или n = 30) и диария (6.6% или n = 28). След първите 4 седмици в хода на лечението с TDF се регистрира понижаване на CrCl с 4.9 ml/min спрямо изходния, след което CrCl се понижава средно с 1.41 ml/min/годишно (41) (49)

Най-честите нежелани реакции, при най-малката възможна връзка с ETV са главоболие (9%), умора (6%), замаяност (4%) и гадене (3%). (48)

Нежеланите лекарствени реакции при лекувани с LdT са оценени в две продуктови изпитвания: NV-02B-007 (GLOBE) и NV-02B-015. Изследвани са 1699 пациенти с СНВ, които получават LdT (n = 847) или LMV (n = 852) за период от 104 седмици. Съобщени са леки до умерени по тежест НЛР. Най-честото регистрирано нежелано събитие е повишаването в стойностите на креатин киназата (при 6.8% от лекуваните, 7 пъти > ULN). Надреферентна КК от степен 3 или 4 се установява при 15.9% от пациентите приемали LdT и при 4.0% от лекуваните с LMV. В повечето случаи повишенията на КК са били безсимптомни, с бързо настъпило нормализиране в стойностите на ензима. Други НЛР при лекувани с LdT и LMV са: умора (4.4%), главоболие (3.0%) и гадене (2.6%). В

голямо мултицентрично европейско проучване на болни с СНВ (n = 242) Кръстев и съавтори съпоставят профила на безопасност на LdT с този на TDF. Най-честите ($\geq 2\%$), свързани с терапията НЛР са били повишаването на КК, гаденето и миалгията при респективно 25.8%, 6.7% и 6.7% от лекуваните с LdT и при 13.3%, 0.0% и 1.7% от получените TDF. (VI) (24) (52)

Нежеланите лекарствени реакции при лечение с LMV са изследвани в клинични проучвания, включващи общо 1171 пациенти с хроничен хепатит В. С най-висока честота са се проявявали умората, неразположението, респираторните инфекции, главоболието, коремната болка, гаденето, повръщането и диарията. Кръстева и съавтори доказват безопасността и добрата поносимост към LMV в проучване с деветдесет и седем пациенти с СНВ (половината от които са с цироза). (46) (V)

2.3.1 Безопасност на лечението с NAs при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване

Няма разлика в честотата на проявените НЛР между декомпенсираните и компенсирани циротици, лекувани с TDF. В продуктово клинично проучване декомпенсираните циротици (n = 45) получават TDF; Емтрицитабин+TDF (n = 45) или ETV (n = 22) за 48 седмици. При приемалите TDF са регистрирани: абдоминална болка (22%), гадене (20%), безсъние (18%), пруритус (16%), повръщане (13%), пирексия (11%) и повишаване на серумната амилаза (4%). Трима болни в групата с TDF прекъсват лечението поради НЛР. Entecavir и TDF са имали съизмерим ефект върху бъбречната функция: серумният креатинин ($c > 0.5 \text{ mg/dL}$) или серумните нива фосфат ($< 0.32 \text{ mmol/L}$) са били повишени при шестима от лекуваните с TDF и при двама с ETV. Трудно би могло да се оцени какво е конкретното участие на NAs в потискането на реналната функция, поради факта че тя се повлиява едновременно и от NAs, и от декомпенсираната чернодробна болест. Декомпенсираните циротици и пациентите с първоначално по-висок скор по Child-Pugh са с по-голям риск от сериозни НЛР. (38) (41, 42, 47)

Профилът на безопасност на ETV при декомпенсирана цироза е оценяван в RCT, в което лекуваните с ETV (n = 102) са съпоставяни с приемалите ADV (n = 89). Възникналите сериозните нежелани събития са се свързвали основно с чернодробната функция и не са се различавали от оценените при компенсирани циротици. Болните с по-висок изходен скор по СТР са имали по-висок риск от сериозни нежелани събития. Едновременно повишаване на ALT (> 2 пъти ULN) и на общия bilirubin е регистрирано само при 1% от пациентите с декомпенсирана болест. Десет процента от болните са били с 3кратно по-висока липаза спрямо изходната. Miguel et al. наблюдават болни с CСi (n = 36) и DeCi (n = 12), лекувани с ETV и TDF. До края на обсервативния период (36 м.) не

е имало регистриран случай на лактатна ацидоза и/или бъбречна декомпенсация. (26) (48)

Няма достатъчно данни за ефикасността и безопасността на лечението с LdT при пациенти с декомпенсирана цироза. Интерес представлява проучването на Gane et al. върху 2500 циротици (вкл. и с DeCi), което открива, че LdT подпомага бъбречната функция като дори се наблюдава тенденция за повишаване на eGFR. Подобни са данните и на Tsai et al. и на Кръстев и съавтори (VI) (52) (53) (54)

2.4 Хепатоцелуларен карцином и лечение с NAs

НСС е една от най-честите онкологични болести – тумор с подчертано малигнена природа и бърза еволюция. Хроничният В хепатит е основният фактор за появата му. Заболеваемостта е тясно свързана с географското разпространение на HBV и е нависока в източна Азия и субсахарска Африка. Съществува тенденция за повишаването на заболяемостта и в някои западни страни. До 2030 г. симулационен модел предвижда нарастване на инцидентността от НСС, в частност при мъже и пациенти, родени между 1950-1959 г. НСС се диагностицира в ранните етапи на развитието си едва при половината от болните, а при пациенти с вече авансирал НСС възможностите за неговото повлияване сериозно се ограничават. Тази недобра перспектива е наложила необходимостта от изработването на превантивни стратегии срещу HBV. Такава е програмата за масова ваксинация, въведена през 1984 г. Ползата от приложението ѝ започва ясно да личи в ендемичните региони, където рискът от НСС при ваксинираните се понижава с > 70% в сравнение с риска при неваксинираните. В света все още има 400 млн. хронично инфектирани с HBV. За тях появата на НСС остава реален и сериозен проблем. Жертвите на НСС са почти милион годишно. За 2014 г в България са регистрирани 549 нови случаи на НСС. Хепатоцелуларният карцином е най-чест сред пациентите между 60 и 70 годишна възраст. Рискът при мъже спрямо жени е в отношение 2.1:1.3. (XIV)

2.4.1 Вирусна карциногенеза

Интегративността на HBV DNA (cccDNA), неизбежна в хода на HBV инфекцията, е и фундаменталният фактор на вирусната онкогенност. Рискът от НСС е право пропорционален на количеството геномно интегрирана HBV DNA. Сливането на вирусния с клетъчния геном води до структурни и функционални промени, както в генетичния материал на клетката, така и в този на вируса. На ниво хепатоцит, интеграцията на cccDNA се последва от тотална геномна нестабилност, която диктува различна от изходната последователност за синтез на клетъчните протеини. Променя се модела на функциониране и на клетъчните транскриптивни фактори (cccDNA променя гените, които експресират тези фактори), тяхна основна роля става активирането на онкогенни

сигнални пътища. На ниво вирус главните детерминанти на онкогенността са генът HBx и промененият (чрез делеция) ген preS2/S. Техните продукти (протеинът HBx и мутиралият протеин HBsAg) са мощни онкогенни индуктори, които причиняват директна малигна трансформация в хепатоцитите. От една страна, протеинът HBx е есенциален за персистенцията на вируса в клетката, поддържайки неговата репродукция (това неминуемо активира клетъчния turn-over). От друга страна, протеинът HBx директно взаимодейства с репрограмираните към онкогенна активация клетъчни транскриптивни фактори, превръщайки се в основен фактор за появата и прогресията на НСС. В черния дроб вирусът поддържа среда на активно възпаление: (повишен оксидативен стрес, некроза, регенерация, ангиогенеза), която отслабва имунния отговор. Така по индиректен път HBV забавя или блокира вродения имунитет и оттам потиска адаптивния имуноен отговор. (38) (56) (58)

HBV причинява НСС и в отсъствието на цироза, въпреки че проучванията показват значително по-висок риск при пациентите с СНВ цироза спрямо тези без цироза (80-90%). В голяма европейска кохорта от HBeAg негативни пациенти (с/без цироза) честотата на НСС е била значително по-висока при циротиците (респ. 1 г., 3 г., 5 г.: 0%, 3.0%, 9.0% срещу 1.0%, 1.0%, 1.0% при болните без цироза, $p = 0.024$). Резултатите са съотносими с тези и от азиатски проучвания. (12) (55) (59) (60) (61)

Става ясно, че превенцията от HBV би елиминирала глобалния риск от прогресия до цироза и от поява на НСС поне наполовина. Благоприятна парадигма, която обаче е неосъществима за тези 400 млн. пациенти с вече авансирала болест, които са били инфектирани с вируса преди въвеждането на ваксинацията. Основна цел (а и единствена възможност) за тези болни е ограничаването на риска от възникване на НСС. Съвременните NAs изпълняват тази цел с успешното потискане на вируса. Това ги превръща в ключови модификатори на инцидентността от НСС. (55)

Съществуват обаче предпоставки, които ограничават възможността за драстично понижаване на риска, дори при циротици постигнали вирусологичен отговор. Причините за това могат да са: давността на нелекуваната, високо вiremична инфекция, интегрираната ссс DNA, която вече е предизвикала хромозомна нестабилност, започналата малигна трансформация или формираният, но неоткрит тумор преди старта на лечението. Това обяснява и факта, че поне $\frac{1}{4}$ от случаите с НСС се диагностицират в първата година от терапията. (12, 55) (18)

2.4.2 Риск от НСС при лекувани с нуклеоаналози

Lamivudine е исторически най-ранният и най-проучван NAs. Първите данни за ефективността му в превенцията на НСС са от кохорти с нелекувани пациенти. Това е

дало възможност ефектът на медикамента да се оцени директно – при естествения ход на НСС.

Систематичен преглед на 21 проучвания върху лекувани с LMV и нелекувани пациенти демонстрира > 50% понижаване на риска от НСС в полза на лекуваните (2.8% vs. 6.4%, $p = 0.003$). В рамките на тригодишното проследяване на болни с авансирала фиброза и цироза, Liaw et al. докладват 11% честота на YMDD мутации. Въпреки че цирозата *per se* е достатъчен фактор за поява на НСС, в проучването е проследено и потенциалното онкогенно влияние на резистентността. Честота на НСС е била по-висока при циротиците, резистирали към терапията с LMV спрямо циротиците, поддържащи вирусологична супресия (7.5% vs. 2.3%, $p < 0.01$). Още повече, при проявилите резистентност към LMV е нямало промяна в нивото на риска, независимо дали те са отговорили на приложената терапия за корекция на резистентността или не. Очевидно превенцията на НСС изисква не само дълготрайно, но и константно поддържана ремисия. Констатация, която потвърждава позитивната асоциация между репликативния товар на HBV и риска от НСС. Тези наблюдения показват, че проявата на резистентност (която затруднява потискането на вируса) има известен адитивен онкогенен ефект върху този на съществуващата цироза. (12) (55)

Проучване от Хонг Конг върху циротици съобщава за видимо понижен риск от НСС при лекуваните с ETV спрямо нелекуваните контроли (13.8% vs. 26.4%, $p = 0.049$). В японско изследване същата тенденция се утвърждава и при съпоставянето на ETV с конкурентен медикамент (LMV). Подобни са данните от скорошен метаанализ, в който лекуваните с ETV са имали с 55% по-ниска честота на НСС спрямо приемалите LMV. И двете проучвания обаче цитират предимствата на ETV пред тези на LMV, без да е провеждано лечение на възникналата към LMV резистентност. Разработките на повечето европейски и азиатски екипи, които сравняват ефективността на ETV и LMV откриват, че ако проявената резистентност към LMV се лекува, двата NAs имат еквивалентен ефект в понижаването на риска от НСС. Става ясно, че рискът от появата на НСС не зависи от конкретно приложения медикамент, а от възможността за поддържане на вирусологична супресия. Сходни данни представя и турско проучване, анализиращо само циротици (половината от които са с DeCi). Lim US et al. също не откриват разлика в честотата на НСС между циротиците, лекувани с LMV и ETV, въпреки че първите са имали по-високи нива на ВР (50.8% vs. 1.5% за ETV, $p < 0.001$, 6 г. проследяем период). Тези противоречиви резултати сред цитираните студии се дължат най-вероятно на различните стратегии за терапия на резистентността (липса на лечение, закъсняло или

своевременно лечение, кратко време на проследяване и небалансирани рискови фактори (14, 18, 21, 62-64)

Няма разлика в нивата на НСС и при проучвания, сравняващи ETV с LdT ($p = 0.565$). (14, 15, 18, 30, 39, 65, 66)

Интерес на редица изследвания през последните години е инцидентността на НСС, възникнал при лечение с високобарьерните нуклеоаналози ETV и TDF. Резултатите са разнопосочни. В голяма европейска кохорта в продължение на 7.1 ± 3.0 г са проследени 1935 пациенти, с/без компенсирана цироза, лекувани с ETV ($n = 772$) или TDF ($n = 1163$). Пет годишната кумулативна заболяемост от НСС в групата с ETV е 5.4% и 6.0% в групата с TDF (Log rank, $p = 0.321$). Честотата на НСС не се е различавала в която и да е от субгрупите (с/без цироза, нелекувани или пациенти с предшестващо лечение с NAs, HBeAg позитивни/негативни). Резултатите, получени в европейската кохорта са сходни с тези от редица азиатски изследвания. Според анализите от 11 проучвания (10 ретроспективни и 1 рандомизирано), TDF доминира незначително над ETV в понижаването риска. В контраст – отново според няколко азиатски големи масиви, както и според два метаанализа, TDF показва сигнификантно по-висока ефективност в понижаването на риска от НСС в сравнение с ETV. Няма ясен механизъм, който да обясни потенциалната разлика между двата NAs, демонстрирали съизмерими нива ВО и БО. Вероятно разнопосочните резултати от проучванията се дължат на небалансираното разпределение в рисковите фактори на болните и на различното време на проследяване за двата медикамента. (38) (67) (68) (69) (70)

Канадски изследователски екипи сравняват ефективността на всички NAs (LMV, LdT, ADV, TDF и ETV) по отношение понижаването на риска от НСС. Ретроспективно са проучени 549 пациенти с СНВ (20% с цироза, 33% HBeAg позитивни). Осемдесет и два процента от случаите на НСС се установяват при циротици. Различните нуклеоаналози представят еквивалентна ефективност в превенцията на НСС. Такива са и данните от мултицентрично турско проучване върху болни с цироза ($n = 227$, 39.0% с DeCi), което също не открива разлика в честотата на НСС между лекуваните с TDF, ETV и LMV. (14, 15, 18) (21) (30) (65)

2.4.3 Рискови фактори с най-голямо влияние върху появата на НСС при СНВ

Петгодишният кумулативен риск от НСС при циротици варира между 5.0%-30.0%. (21) (61) (65)

Стадий на болестта: Формираната цироза повишава риска от НСС 22 пъти. Тя е най-важният и независим рисков фактор, причиняващ възпаление с последваща регенерация и онкогенна трансформация. Цирозата е пренеопластичен статус, към който се

наслаждава онкогенното влияние на HBV. В голяма европейска кохорта от HBeAg негативни пациенти (с/без цироза) HCC възниква значително по-често при циротиците (1 г., 3 г., 5 г.: 0%, 3.0%, 9.0% срещу 1.0%, 1.0%, 1.0% при болните без цироза, $p = 0.024$). Резултатите са съизмерими с тези и от азиатски проучвания. В литературата обаче не се открива достатъчно информация за това дали и как тежестта на чернодробната болест влияе върху инцидентността от HCC при лекувани с NAs. Възможно е причината за това да е високата смъртност при пациенти с декомпенсирана болест, при които екзитусът често предхожда появата на HCC. Hung et al. доказват, че декомпенсираната болест има значимо влияние върху инцидентността от HCC и демонстрират пропорционалното повишаване на риска с нейното задълбочаване. Индийски автори изследват циротици (50% DeCi), лекувани с високобарьерни режими и отново констатираат, че заболяемостта от HCC е по-висока при пациентите с авансирала подлежаща болест. Необходимо е терапията да започне рано, преди декомпенсацията да се окаже непреодолима за NAs. (12, 14, 71, 72, 21, 38, 55, 59-61, 64, 65)

Възраст: рискът е независимо свързан и нараства с напредването на възрастта, факт който може да се обясни с по-честата цироза при пациенти > 50 годишна възраст. Рискът от HCC се увеличава двукратно във възрастовата група 40-49 г. и четирикратно в тази > 60 г. (HR 1.97 и HR 4.02, респ.).

Възрастта, при пациенти с чернодробната дисфункция отразява хроничността и тежестта на кумулираната чернодробна увреда. Би могло да се твърди, че антивирусната терапия понижава риска от HCC, който е по-висок при по-възрастни, нелекувани пациенти с вече авансирала болест. (21, 38, 55, 59-61, 71, 73)

Мъжки пол: мъжете имат по-висок риск от появата на HCC спрямо жените (OR, 2.12; 95% CI, 1.52–2.95; $p < 0.0001$). Този факт определя съществуването на полов диспаратитет при HCC. В хепатокарциногенезата андрогенната ос се асоциира с тумор-промотираща роля, докато естрогенната представя тумор-инхибираща. Отношението на заболяемостта от HCC при мъжете спрямо жените, съобщаваното в проучванията, варира от 2:1 до 4:1. В голямо тайванско RCT Hung et al. утвърждават HCC като преобладаващ за мъжете, но в същото време доказват не по-ниската му инцидентност за женския пол. (21) (38) (60) (72)

HBV DNA: изходно високите нива на HBV DNA са съществен предиктор на риска от болестната прогресия до цироза, HCC и смърт. При лекувани пациенти обаче, претерапевтичните ѝ концентрации не повлияват появата на HCC. Този факт вероятно се дължи на бързото ѝ негативиране, на високите и трайни нива ВО, постижими с NAs. (21) (61)

HBsAg: комбинацията от $HBsAg < 1000 \text{ IU/ml}$ и $HBV \text{ DNA} \leq 2000 \text{ IU/ml}$, особено на първата година след загубата на *HBeAg*, надеждно открива неактивните носители, при които рискът от НСС е минимален. Те са и с най-голям шанс за скорошно функционално излекуване. (60, 74, 75)

Персистентна серопозитивност на HBeAg: Деветдесет процента от пациентите постигат сероконверсия на *HBeAg* преди 40-годишна възраст. Тенденцията обаче е противоположна за болните над 40-годишна възраст. Факторът, определящ риска от появата на НСС е времето, за което настъпва загубата на *HBeAg*. Задържащата се *HBeAg* позитивност показва или ненастъпила сероконверсия на *HBeAg*, или серореверсия на *HBeAg* с релапс на хепатита след първоначална загуба на *HBeAg*. Тази „хронична“ позитивност на *HBeAg* разкрива активната репликация на *HBV*. Ако сероконверсията на *HBeAg* настъпва при вече съществуваща цироза, тя не би могла да се противопостави на вече започналите онкогенни промени. Обратно, своевременна сероконверсия (особено в прециротичния етап) осигурява преодоляване на активната инфекция и оттам понижава риска от НСС.

HBeAg негативност: Въпреки че заболяемостта от НСС е по-висока при болни с „хронична“ позитивност на *HBeAg*, рискът продължава да съществува и за загубилите *HBeAg*. Още повече, загубилите *HBeAg* са мнозинството по-възрастни пациенти с авансирала до цироза болест. Също така няма разлика в честотата на НСС между терапевтично и спонтанно сероконвертиралите. (21, 55, 60, 61, 75, 76)

Непостижимост на вирусологична ремисия: е рядка при пациенти, лекувани с *NAs* (особено с високобарьерни *NAs*). Значението ѝ за предсказването на риска е по-голямо при лекуваните с *NAs* с ниска бариера на резистентност, предполагащи загуба/непостижимост на отговор. (55) (64) (71)

Тромбоцити (Plt) < 100 G/l: (корелиращи с тежестта на чернодробната болест) са предложени от Paratheodoridis et al. като фактор, прогнозиращ появата на НСС ($Plt < 100$ vs. $Plt > 100$, $p < 0.001$). Редица изследвания доказват статистическата стойност в предвиждането на риска на тромбоцитните нива ($< 100 \text{ G/l}$), независимо от стадия на болестта. (71) (75)

AFP: Все още не е ясно дали стойността на *AFP* може да се тълкува като независим рисков фактор, причиняващ хепатоцелуларна онкогенност и дали понижаването в нивата му допринася за понижаването на риска от НСС. При лекувани с *NAs*, минимално повишение на *AFP*- с $> 10 \text{ ng/ml}$ осигурява акуратно предвиждане на риска и възможност за ранно откриване на НСС. (21) (61)

Метаболитен синдром (MetS): Не съществува единно становище по отношение на връзката между MetS и появата на НСС. Някои автори утвърждават подобна корелация, други я изключват. Според единственото европейско проучване на тази тема, MetS има негативно влияние върху болестния ход, а при действието на три или повече от неговите компоненти, рискът от чернодробна смъртност и НСС значително се повишава (HR 2.32 и HR 2.72, респ.) (77) (78)

Диабет: Едновременното съществуване на диабета с СНВ е среда, в която синергизират болестните фактори на две заболявания, всяко от които достатъчно допринася за възникването на чернодробна онкогенност. Лечението на диабета също повлиява риска. На повърхността на почти всички туморни клетки са експресирани рецептори с висок афинитет към инсулин. Затова е възможно инсулиноterapia при диабетци да повишава туморната пролиферация. Метформинът, от друга страна, има редица антинеопластични ефекти (стимулирана апоптоза, инхибирана ангиогенеза, имунопротекция). Тези аргументи предпоставят по-висок канцерогенен риск при диабетците, лекувани с инсулин и по-нисък при приемалите Метформин. Систематичен анализ на 19 проучвания сред 0.5 млн. диабетци представя по-ниска заболяемост от НСС при лекуваните с Метформин vs. диабетците, лекувани с други средства . (79) (80)

Алкохол: Не е напълно ясно каква е ролята на етанола като рисков фактор за появата на НСС. Според провежданите изследвания (основно азиатски) леката до умерена консумация не оказва значимо влияние върху риска от НСС. Алкохолната употреба се приема за прекомерна, ако надвишава 1 СП/дневно (> 60 g дестилиран алкохол/d за мъже и > 40 g/d за жени). Етилизъм от такъв порядък наслагва ефекта си върху познатите рискови фактори и допълнително допринася за появата на НСС. Популационно проучване от Австралия върху пациенти с позитивен HBsAg с 19 г. проследяем период доказва етилизма като най-силен предиктор за смъртност (aHR 4.7, CI 95% 5.05-8.08). Наблюдението е потвърдено от Hosaka et al., според които лекуваните с NAs пациенти, употребявали големи количества етанол, са имали 8.4 пъти по-висок риск от поява на НСС в сравнение с абстинентните. В противовес – корейско голямо изследване ($n = 30\,000$ HBsAg+) не доказва връзката между алкохолната консумация и риска от НСС. При болни, приемали > 4 СП седмично (повече от половината – дестилиран спирт) нито количеството прием, нито вида алкохол са били асоциирани с риска от НСС. В тайванска кохорта са изследвани болни с СНВ с и без цироза, всички от които са консумирали ≥ 80 g/d алкохол за ≥ 5 г. период. Годишната инцидентност от НСС е била сигнификантно по-висока при циротиците vs. болните без цироза (респ. 9.9% срещу 4.1%, $p <$

0.001). Вероятно рисковото влияние на етилизма се проявява по-силно при авансирала болест. (63) (81-83)

Тютюнопушене: Страните от Балканите са с най-висок процент пушачи в света, а в България той достига до 35.3%. В тази връзка, особен интерес представлява търсенето на асоциация между тютюнопушенето и риска от НСС сред пациенти с СНВ от Балканския регион. Съществуват епидемиологични доказателства, определящи тютюнопушенето като независим рисков фактор за поява на НСС (RR: 1.55, 95% CI: 1.46-1.65). Други фактори, които имат позитивна асоциация с риска са: възрастта, при която е стартирало тютюнопушенето, броят на цигарите изпушени за ден, общият брой пакето-години. Данни от метаанализ сочат супер-адитивното канцерогенно взаимодействие между HBV и тютюнопушенето (Synergy index = 1.44, 95% CI: 1.00-2.06). В контрарст – според корейски, японски и американски изследвания тютюнопушенето няма влияние върху появата на НСС. (83) (84) (85)

2.5 Рецидиви на НСС при лекувани с NAs пациенти

Механизмите на рекурентата HBV карциногенеза са свързани основно с вирусната репликация. Ключова роля имат интеграцията на HBV DNA, суб-геномните фрагменти и preS мутациите. NAs понижават риска от рецидив като ограничават некроинфламацията, потискат фибротичните процеси, постигат относително възстановяване на чернодробната функция и така, най-малкото отлагат рекурентността. Тези им ефекти, в най-голяма степен, се дължат на инхибирането на HBV DNA репликация, с което се понижава клетъчният turn-over и кумулирането на увреда в DNA. НСС е тумор с високо рекурентно ниво, което дори след успешна ерадикация може да достигне до 70.0%. Този факт е валиден, включително за лекувани с NAs, които поддържат вирусологична супресия. Най-мощният до момента метаанализ (15 RCT), изпитал ефекта на NAs върху честотата на рецидивите, наблюдава болни след куративна терапия на НСС (n = 8060). Лекуваните с NAs пациенти са имали с 30% по-ниско рецидивно ниво в сравнение с нелекуваните. (86) (87) (88)

2.5.1 Ранни и късни рецидиви на НСС

Възприето е, че ранните рецидиви са резултат от дисеминацията на първичния тумор и се проявяват до 2 години след терапия на НСС. Водещо значение за появата им имат изходните характеристики на тумора (големина, брой на лезията, капсулна инвазия). Вирусните фактори имат по-малко влияние. Въпреки това, с най-голяма важност сред тях са нивата на HBV DNA (източник на непрекъсната инфламаторна активност, предопределяща появата на НСС). Според данни от няколко азиатски центъра, повишеното ниво на HBV DNA > 2000 IU/ml при диагнозата на НСС надеждно предсказва

последващата ранна рекурентност на НСС след лечението му (AHR, 1.35; $p = 0.02$). Терапията с NAs обаче бързо понижава серумната HBV DNA, което означава, че претерапевтичните ѝ нива губят предиктивна стойност. Chi et al. не доказват влиянието на нивото на HBV DNA за възникването на PP, вероятно защото 93.0% от изследваните от тях болни са имали ВО преди появата на тумора. Затова за определянето на риска от НСС рекурентност, Zhang et al. предлагат по-високи нива на HBV DNA: $> 10\,000$ IU/ml. Високите концентрации на HBsAg (> 1000 IU/ml) служат за откриване на повишен риск сред авиремични (разкривайки степента на резервоарна инфекция). Времето, свободно от рецидив при пациенти с HBsAg нива > 1000 IU/ml е по-кратко от това на болните с HBsAg нива < 1000 IU/ml (респ. на 1-ва, 2-ра и 3-та година: 73%, 50% и 37% срещу 79%, 64%, 44%). Други, несвързани с вируса детерминанти за възникване на PP са: мъжкия пол, цирозата, по-големия туморен размер, мултиплеността на първичния НСС, високите нива bilirubin, повишението на AFP > 20 ng/ml (89) (90) (91) (92) (86)

Повечето късни рецидиви възникват след 2-рата година от появата на НСС. Те са всъщност спонтанно проявени де ново тумори в резидуалната чернодробна тъкан – товава, когато (почти винаги) се очаква тя да е циротично променена. Тук основен тригер за появата на рецидив са канцерогенните механизми на самата цироза (индиректна вирусна онкогенност). Допуска се, че при лекуваните болни с късен рецидив терапията с NAs е продължила достатъчно дълго, за да осигури нискостепенна/неоткриваема HBV DNA репликация при появата на КР. Негативирането на HBV DNA става рано в хода на терапията с NAs, то е лесно и достъпно. Понижаването на HBsAg е по-трудно и изисква продължително лечение. Това е така, защото NAs нямат пряко влияние върху интегративната cccDNA, а HBsAg е неин продукт. HBsAg добре отразява количеството резидуално инфектирани хепатоцити или „резервоарната“ инфекция. Така нивото на HBsAg успешно идентифицира риска от рецидив при болни с ниска вирусемия и по-добре предвижда появата на късен рецидив в сравнение с нивото на HBV DNA. Други, определящи възникването на КР фактори са: възрастта, наличието на цироза, мъжкят пол, високата активност на ALT > 40 IU/ml, позитивността на HBeAg (AHR, 1.64; $p = 0.01$). (86) (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98) (99) (100) (101)

2.5.2 Рецидиви след потенциално куративна и палиативна терапия на НСС при лечение с NAs

В литературата не се откриват достатъчно конкретни становища за това какво е влиянието на различните нуклеоаналози, прилагани в комбинация с различните методи за лечение на НСС (LRT, LR, TACE) върху честотата на рецидивите на НСС. Повечето проучвания разглеждат рецидивите, възникнали след хирургична резекция. По-малко

данни се откриват за нивата рекурентност след терапия с останалите потенциално куративни методи (RFA, MWA, EA), приложени самостоятелно, комбинирани помежду си или с TACE. Освен това преобладават разработки на азиатски центрове, резултатите от европoidни кохорти са оскъдни.

Честотата на ранните рецидиви на НСС след LR достига до ~ 58.0%, а на късните – до ~ 35.0%. Времето свободно от рецидив (RFT) е около 20 м. Кохортно тайванско проучване изследва пациенти след LR и демонстрира по-ниска честота на рецидив при лекуваните с ETV, LMV и LdT vs. нелекуваните с NAs (20.5% vs. 43.6%, $p < 0.001$). Друга, скорошна студия изследва болни с НСС след LR ($n = 339$), които постигат ниски периперативни вирусемични нива на фона на лечение с NAs. Авторите не намират разлика в ефективността на ETV, LMV и TDF в понижаването на риска от релапс. Прилаганият нуклеоаналог и неговата бариерност не са имали влияние върху RFT (времето, свободно от рецидив) и честотата на PP. Такива са резултатите и при болни след LR и RFA на НСС, лекувани с ниско и високобариерни NAs ($n = 607$). Други автори доказват, че пациенти след LR или RFA на НСС, приемали високобариерните NAs (ETV или TDF) постигат значимо по-дълго RFT vs. лекуваните с нискобариерните NAs (LMV, LdT). Кохортна студия анализира 1695 пациенти след куративна хепатектомия, лекувани с ETV или TDF. TDF се асоциира със сигнификантно по-нисък риск от рекурентност на НСС vs. ETV. TDF е определен като независим фактор, предпазващ от постоперативен рецидив. Възможна причина за по-редките релапси при лекуваните с TDF е IFN λ 3 (с мощен антитуморен ефект), който TDF осигурява в значително по-висока концентрация в сравнение с ETV. Макар зад твърдението да стои правдива патофизиологична аргументация, редица други проучвания не доказват разлика между ефективността на TDF и ETV в понижаването на риска. Още повече, двата медикамента имат еднакво влияние за превенцията от поява на НСС. (86) (92) (93)

Мнозинството лекувани с NAs постигат бързо негативиране на HBV DNA. В това отношение високобариерните NAs са по-ефективни от нискобариерните. Този техен ефект би имал значение единствено за болните с високи нива на HBV DNA при диагнозата на НСС (нелекувани). Бързото ѝ негативиране би допринесло за предпазване от релапс. Вероятно при такива пациенти е по-подходящо приложението на високобариерните пред нискобариерните NAs. Според Cho et al. обаче след 3-тия месец от лечението, постигнатият ВО престава да се асоциира с честотата на PP. Това обяснява защо няма разлика в нивата на PP между болните с вече реализиран ВО и/или с нискостепенна репликация по време на диагнозата на НСС, независимо от това как поддържат вирусологична супресия - с ниско или с високобариерни NAs. (86) (93) (92) (102) (103)

Болните с цирроза, които проявяват ВР към терапията са със значително по-висок риск от рекурентност в сравнение с нерезистиралите. Колкото по-високо е нивото на вирусната репликация, толкова повече се понижава активността на НК клетките, известни с антитуморните си свойства. При лекуваните с нискобарьерни NAs, допуснатата дори за кратко ВР (с вирусологичен пробив) може да инактивира НК клетките и да доведе до по-висока честота рецидиви. От тази гледна точка терапията с високобарьерни NAs е по-ефективна за понижаване нивото на релапсите в сравнение с терапията с нискобарьерни NAs. (102) (103) (93) (92) (86)

Рискът от новата поява на НСС е значително по-нисък при пациентите с НСС, които са лекувани с RFA и са провеждали дългогодишна антивирусна терапия с NAs (HR, 0.69; 95% CI: 0.50-0.95; $p < 0.05$). Кумулативното ниво рецидив на НСС след RFA при лекувани с NAs пациенти е 39.1% срещу 51.1% при нелекуваните с NAs ($p < 0.05$). Zhang et al. изследват лекувани с NAs пациенти след проведена RFA на НСС (всички са с лезии < 3 см). Авторите съобщават, че свободната от рецидив преживяемост след RFA е съответно: 75%, 50% и 34% на 1-ва, 2-ра и 3-та година. Средната RFS е 25 м. (104) (105)

Малко проучвани са нивата на рецидив на НСС след TACE, когато тя е осъществявана на фона на терапия с NAs. Метаанализ разглежда 6 студии с 994 пациенти (само от азиатски центрове). Всички са с неоперабилни тумори, лекувани с RFA и TACE. Според метаанализът, високо и нискобарьерните нуклеоаналози са имали еквивалентна ефективност в понижаването на риска от рецидив и значително са оптимизирали прогнозата след TACE или RFA. (106)

По-рядко се откриват разработки, които оценяват влиянието на различните NAs върху чернодробната функция при болни с НСС и значението на това влияние за възникването на рецидив. Болните, провели куративна терапия на НСС, които са приемали LMV са имали съществено подобрение във функционалните чернодробни показатели и по-нисък риск от чернодробна недостатъчност в сравнение с нелекуваните. Болните, които са приемали NAs до диагнозата на рецидива, са били със сигнификантно по-нисък среден Child-Pugh score по време на релапса спрямо нелекуваните. Тези позитиви от лечението с LMV са позволили своевременното третиране на рецидивните лезии и неограниченият терапевтичен избор. Обемът съхранена чернодробна тъкан след LR на НСС е бил по-голям при болните, приемали нуклеоаналози в сравнение с нелекуваните. ($78.0 \pm 40.1 \text{ cm}^3 / \text{m}^2$ vs. $35.8 \pm 56.0 \text{ cm}^3 / \text{m}^2$). Чернодробната функция в групата на лекуваните с NAs е била достатъчно съхранена, за да посрещне последващи терапевтични намеси (при потенциална рекурентност). Приложението на NAs при пациенти с НСС, третирани с TACE, забавя напредването на чернодробната дисфункция и осигурява

възможност за приложението на повече сесии TACE в сравнение с нелекуваните (при които оставената без контрол, задълбочаваща се чернодробната дисфункция би била противопоказана за TACE).

Вероятно антивирусната терапия понижава риска от неопластична реактивация и прогресия, осигурявайки стабилизиране на чернодробна функция (107) (108)

2.5.3 Рецидиви и асоциацията им с факторите, свързани с начина на живот

Метаболитен синдром и риск от рецидив на НСС: Инсулиновата резистентност и хиперинсулинемията са ключови фактори за възникването на НСС. Обяснение за това е потенциалният митогенен ефект на инсулина в преканцерогенните и туморните клетки. (109)

Захарен диабет и риск от рецидив на НСС: Становищата по въпроса за влиянието на диабета върху риска от рецидив на НСС остават разнопосочни. Вероятно при диабетичните механизмите, които предпоставят появата на НСС (съдовите увреждания и стимулираната от инсулиноподобни фактори туморна пролиферация) са сходни с тези, които индуцират и рецидивите след терапия на НСС. Според Kenada et al. рискът от рецидив при пациенти със субоптимален гликемичен контрол се повишава с 3.55 пъти. Съществуват доказателства, че диабетичните след LR на НСС са с по-висок риск от рецидив (спрямо болните без диабет HR = 1.46 95% CI = 1.29-1.66) Редица други автори не намират връзка между диабета и посттерапевтичните рецидивни нива на НСС. (110) (111) (112) (113)

Връзката между хипергликемията и рекурентността след RFA е проучена сред 344 пациенти с НСС (вкл. с HBV). Субоптималният контрол на кръвно-захарните нива, а не диабетът, сам по себе си, е бил факторът, асоцииран с по-високи рецидивни нива. Нещо повече, нямало е разлика в честотата на релапсите между диабетични с добър гликемичен контрол и пациентите без диабет. (114)

В представените данни са разгледани множество фактори, свързани с риска от посттерапевтичен рецидив на НСС, но липсва информация за ролята на доказани онкогенни причинители като алкохола и табакизма. Необходими са клинични проучвания, които да анализират и тяхното влияние за появата на рецидивите при НСС.

2.6 Екстрахепатални тумори при пациенти с СНВ и коекзистенцията им с НСС

Многократно разискван проблем в литературата е каузалната роля на HBV за появата на НСС. По-малко обаче са проучванията, които изследват асоциацията на HBV с възникването и на тумори извън черния дроб. (115) (116) (117) (118)

Въпреки че HBV е хепатотропен вирус, присъствието му е доказано и в други органи: панкреас, бял дроб, кожа, лимфни възли, бъбрек, слезка и костен мозък. (119)

Song et al. съпоставят HBsAg негативни със HBsAg позитивни пациенти и доказват, че HBV най-често се свързва с развитието на лимфом (HR: 2.1; 95% CI, 1.34-3.31); рак на устната лигавица (HR:1.58; 95% CI, 1.01-2.49); стомашен рак (HR 1.42; 95% CI, 1.12-1.81); панкреасен рак (HR: 1.65; 95% CI, 1.03-2.65) (115). Съществуват изследния от Европа, които обаче не намират етиологична връзка между нечернодробната онкогенност и хроничната инфекция с HBV. (120) (121).

2.6.1 Екстрахепатални тумори при пациенти с СНВ

HBV се възпроизвежда и в клетки извън черния дроб и е възможно по пътя на вирус-асоциираното възпаление да причинява екстрахепатална туморогенеза. В голямо китайско популационно проучване, рискът от стомашен рак е по-висок при HBsAg позитивните vs. негативните (HR: 2.02). Протеините HBx и HBcor са с много по-висока експресия в туморните клетки на повечето пациенти със стомашен и панкреасен рак в сравнение с незасегнатата тъкан в биоптата. Действително голяма част от проучванията, проследили връзката между HBV и екстрахепаталната онкогенност, доказват най-висока честота за панкреасния карцином. Годишният риск от панкреасен рак сред HBsAg позитивни е 20.4%/100 000 ч. vs. 12.7%/100 000 ч. при HBsAg негативни. Сред свързаните с вируса рискови фактори са нивата на HBV DNA > 300 cop./ml и позитивността на HBeAg. Според Европейско изследване обаче честотата на панкреасните тумори при носителите на HBV не е надвишавала тази при серонегативните, което е определило ниско инцидент-риск ниво IRR: 0.9 (CI 0.3-2.5). (115) (116) (121).

Подобен дискрепанс сред изследванията съществува и що се касае до стомашния рак. Той е една от най-разпространените неоплазии сред инфектираните с HBsAg в Китай, докато данните от Швеция не откриват връзката му с HBV инфекция. Тази разлика до голяма степен може да се обясни с превалентността на HBV в Азия и Европа. (115) (118)

Етиологичното участие на HBV за възникването на колоректален рак отново се асоциира с протеин HBx, който компрометира тумор-супресорния потенциал на p53. Корейско изследване (n = 200 000) не утвърждава каузалната роля на HBV за появата на дебелочревен рак, но доказва съучастието му в етапната прогресия аденом-карцином. Така HBV съучаства в повишаването на глобалния риск от CRN (колоректална неоплазия). Тайванско популационно изследване дефинира асоциацията CRN/HBV като доказва, че HBsAg позитивните имат 1.36 пъти по-висок риск от CRN спрямо негативните. (117) (122) (123).

HBV може да акцелерира андроген сигнализирането. Независимо от това, малкото студии, разглеждали подобни отношения, не установяват влиянието на вирусната инфекция за появата на простатния рак. (124)

Повишената гинекологична туморогенеза при инфектирани с HBV може да се обясни с интеграцията на HBV и HPV (човешки папилома-вирус) в едни и същи таргетни тъкани, както и с подчертаната експресия на протеин HBx в овариалните туморни клетки. Според проучванията обаче не е имало разлика в честотата на овариалните тумори между вирусносителките на HBV и серонегативните пациентки. Болестният модел, презентирани при серопозитивните с овариален рак се различава от този при серонегативните. При първите туморът възниква по-рано и по-често се диагностицира в авансирал стадий. Носителството на HBsAg е независимо асоцииран фактор с ранна смъртност от овариален тумор (в първите 2 години от дебюта) с OR 2.683. (125)

Молекулярни генетични проучвания доказват индуктивната роля на HBV за възникването на iHCCC, демонстрирана с активната репликация на вируса в клетки на iHCCC. (126)

От различните субкласове на лимфома, DLBCL има най-силна връзка с носителството на HBsAg (AOR 1.75 за мъже и 4.37 за жени). Вирусът хепатит В е с директен тропизъм в В клетките. Съществува силна асоциацията между HBV и NHL, независимо от географската разпространеност на инфекцията. Според данните от две големи азиатски проучвания, инцидентността от NHL във високо ендемичните райони се повишава съответно с 1.58 и 2.63 пъти. Рискът се задържа висок и в неендемични за HBV страни: САЩ и Швеция (2.8 и 4.8 пъти, респ.). От друга страна резултатите на австралийски и датски кохорти с HBsAg позитивни пациенти не доказват по-високата инцидентност от миелопролиферативни заболявания. (118) (121) (126) (127) (128)

При HBV инфектирани пациенти с белодробен карцином, протеините HBx и HBcor не се откриват нито в раковите, нито в незасегнатите от туморния процес клетки. Необходими са повече функционални тестове, които да уточнят възможна корелативност. (115)

Туморите на глава и шия (HNT) са хетерогенна група тумори, повече от 90% от които са сквамозно клетъчни, 70% от тях водят началото си от устната кухина, фаринкса и ларинкса. Скорошно японско проучване съобщава за 59% по-висок риск от рак на устната кухина при HBsAg серопозитивни болни. Според данни от италианско изследване HBsAg най-често индуцира орофарингеална онкогенност (HR 5.45%, CI 95%). (115) (129)

2.6.2 Екстрахепатални тумори и коекзистенцията им с НСС при пациенти с СНВ

Много малко разисквана в литературата е коекзистенцията на НСС с други, нечернодробни тумори. Подобни данни са представяни основно чрез клинични случаи. Едно от малкото проучвания на тази тема е провеждано в Хавай и анализира пациенти, които освен НСС имат и друга(и) неоплазия(и). Основните рискови фактори на включените 306 пациенти са: HBV (27.3%); HCV (40.9%); тютюнопушене (17.4%) и диабет (26.1%). Двадесет и трима от пациентите (7.5%) са диагностицирани с втора (освен НСС) неоплазия. Двама са и с трета. Средната възраст на пациентите с повече от един тумор е 65.6 г. и отношението мъже/жени е 2.3:1. Едновременно с НСС се установяват 7 генитоуретрални (простата – 2; пик. мехур – 2; тестикularan – 1; овариален карцином – 1) и 7 гастроинтестинални (колон – 6; стомах – 1) тумори. Установени са и 3 рака на млечната жлеза, 2 на белия дроб и 2 хематологични неоплазии, 1 рак на езика, както и 1 десмоиден тумор. Едновременното съществуване на няколко неоплазии (коекзистентна онкогенност) предоставя субстрат за анализ на факторите, които я обуславят. Коекзистентна онкогенност се открива предимно при циротици (63.6%), пушачи и/или етилицы с хепатит В или С вирусна инфекция, както и при болни с фамилна анамнеза за НСС (4.5%). Между познатите рискови фактори за възникването на НСС и тези, довели до симултантната онкогенност не е имало разлика. Това е така, вероятно защото профилът на пациентите с ко-екзистентни тумори е идентичен с профила на пациенти с единствен НСС. Натезава тезата за съществуването на общи рискови детерминанти (етиологични, генетични или свързани с начина на живот), отговорни едновременно и за чернодробната, и за екстрахепатална туморогенеза. (130) (131)

Доказването на сходни/идентични етиологични базиси на НСС с тези на други тумори изисква молекулярно-генетични анализи. Необходими са повече проучвания, които да изследват връзката между HBV НСС и екстрахепатална туморогенеза.

В повечето от изследванията, които разглеждат връзката между чернодробните и екстрахепаталните тумори, липсва информация по отношение лечението на включените пациенти с HBV (NAs, INF), нивата на вирусната репликация, HBV серостатуса, както и продължителността на инфекцията. Не става ясно дали всички тези фактори корелират с риска от поява на екстрахепатални неоплазии, какво е тяхното влияние върху болестния ход и какви са възможностите за терапевтичното повлияване на ЕНН.

2.7 Морталитет и преживяемост при пациенти с СНВ, лекувани с NAs

Болните с позитивен HBsAg са с между 1.4 и 2.3 пъти по-висока смъртност спрямо останалата популация. Хепатит В вирусната инфекция се асоциира освен с чернодробна смъртност и с екстремно висок риск от НСС (HR = 13.95, 95% CI; 12.46- 15.62). Повишени са също нивата обща смъртност (RR = 1.85, CI; 1.851-1.857). Хепатоцелуларният

карцином представлява 70% от онкологичната смъртност при мъжете и 37% при жените с СНВ. Смъртността при болните с СНВ, прогресирали до НСС е 2 пъти по-висока от тази на декомпенсираните циротици. Петгодишната средна преживяемост на пациенти с НСС в България е 4.2 години, докато в Европа тя достига до 10.9 г. (44) (132) (133) (134) (135) (136) (XIV)

Според популционно изследване на Montuclard et al., кумулативните нива на обща смъртност при пациенти с СНВ на 5-та, 10-та и на 15-та година респ. са 8.6%, 12.6% и 18.5%. Кореспондиращите нива на чернодробната смъртност са съответно: 3.5%, 4.2% и 5.8%. (137)

Смъртността при HBsAg позитивните пациенти настъпва средно с 10 г. по-рано спрямо HBsAg негативните. Средната възраст, на която екзитират пациентите с HBV е 59.8 години. Неасоциираната с вируса смъртност (диабет, циркулаторни и респираторни нарушения) отново настъпва по-рано при HBsAg позитивните в сравнение с HBsAg негативните. С напредването на възрастта смъртността значимо се повишава: при мъжете > 40 г. и при жените > 50 г. (135) (138)

Според азиатски проучвания, интрацеребралната хеморагия и исхемичната болест на сърцето са чести причини за екстрахепатална смъртност при болни с СНВ, сигнификантно свързани с позитивността на HBsAg и при двата пола.

Общата средна преживяемостта на болните с СНВ, независимо от стадия на болестта, е между 87.1% и 90.0% на 1-ва година; 80.0%-87.0% на 3-та година, 76.0%-80.0%.; на 5-та година. Според етиопско проучване с двугодишен проследяем период, кумулативната преживяемост при циротиците (с CcI и DeCi) е 110 дни (26-276). По данни на скорошно гръцко голямо популционно изследване, НСС е бил единствената причина за по-ниска общата преживяемост при пациенти с СНВ спрямо останалата популация. При болни с СНВ НСС тя варира между 55.0%-93.0% на 1-вата г., 40.4%-90.7% на 2-рата г.; 60.2%-40.4% на 5-тата г. Преживяемостта зависи от проследяемия период, от това дали вирусната инфекция е лекувана или не и от времето на терапевтична индукция. Болните с СНВ НСС имат ниска десет годишната преживяемост (20.0%), която може да се подобри след лечението на НСС и на довелия до възникването му СНВ. (136) (138) (139) (140) (141) (142) (143) (144)

Пол: При болни с авансирал СНВ Wei Jan-Jan at al. не намират асоциация между преживяемостта и пола. Сходни са данните и от индонезийско проучване при пациенти с НСС. (143) (145)

Възраст: променлива със силна предсказваща стойност за преживяемостта, отразяваща хронификацията на чернодробната болест. Според австралийско изследване

напредналата възраст е най-силният предиктор за морталитет (родени преди 1945, aHR: 28.1, 95% CI 21.0-37.5). (136) (140) (146) (147)

Лечение с NAs: Повечето изследователи не откриват връзка между преживяемостта на болните с СНВ и бариерността на прилаганите нуклеоаналози или на конкретно прилагания NA. Сравнен с placebo, Lamivudine драстично понижава нивото на смъртността. Ефектът му в това отношение е съизмерим и с този на останалите NAs (ADV, TDF, LdT, ETV). Jue Meng et al. установяват еквивалентна преживяемост на лекуваните с TDF, Ldt и LMV пациенти с декомпенсирана цироза. В китайско изследване преживяемостта на лекувани с LMV или LMV+ADV болни с НСС е била дори по-дълга от тази на приемалите ETV и LdT. Резултатът е доближавал сигнификантната разлика. В голяма корейска кохорта от болни с СНВ (CCi: 24.0%, DeCi: 34.0%), лекуваните с LMV показват тенденция за по-ниска 10 годишната преживяемост, но съизмерима с тази на приемалите TDF и ETV (96.2% срещу 85.7% срещу 89.2%, $p > 0.05$ за трите сравнения, респ.). Възможно е незначимо по-ниските резултати за LMV да се дължат на по-честата декомпенсирана болест и по-високия MELD score при болните, които са го приемали. (16) (141) (143)

Болните с НСС, които провеждат антивирусно лечение имат с 68.0% по-висока преживяемост от нелекуваните. Zianhus et al. проследяват 163-ма болни след LR на НСС и доказват, че нивото на смъртността при приемалите NAs (LMV, ETV, ADV) е било по-ниско от това на нелекуваните (HRs: 0.26 95% CI, 0.14-0.50). Според Shim et al. преживяемостта на болните с НСС не се асоциира с бариерността на NAs. Entecavir и LMV са имали еквивалентен ефект върху преживяемостта ($p = 0.69$) и според голяма азиатска кохорта от болни с НСС ($n = 2198$). Такива са резултатите и според мета-анализ от Китай (21 студия, $n = 8072$) върху пациенти след куративна терапия на НСС, приемали двата NAs. Малко са авторите, които смятат, че изборът на високобариерните пред нискобариерни NAs би допринесъл за същественото подобрене на преживяемостта. Entecavir постига по-високи нива ВО, БО и СО спрямо LMV и Lim et al. приемат, че по-високата преживяемост на лекуваните с ETV се отдават именно на тези му ефекти. В проучването обаче не се уточнява дали при лекуваните с LMV е била проявена потенциалната за медикамента ВР, и дали е била лекувана. Некоригираната ВР е основната причина за субоптималния ефект на LMV, включително и по отношение на преживяемостта. (16) (18) (96) (148) (149) (147)

Стадий на цирозата и преживяемост: Компенсираните циротици живеят по-дълго от декомпенсираните. По отношение на това твърдение повечето изследователи са единодушни. Според данни на европейски изследователи 5 годишната преживяемост

на болните с ССi е 66.8%, а на тези с DeCi е 57.1% ($p = 0.003$) Етиопско изследване посочва DeCi като сигнификантен предиктор на смъртността (спрямо липсата на цирроза: AHR: 23.68, 95% CI 3.23-173.4, $p = 0.002$) Наличието на асцит повишава смъртността над 10 пъти. Изследване с десет годишен проследяем период върху циротици в различен стадий показва 29 пъти по-висок риск от екзитиране при пациентите с MELD score > 25. Претерапевтичният MELD score > 20 се асоциира с влошена преживяемост, дори при лекувани с високобариерни нуклеоаналози. Резултатите на индийски колегии, анализирали болни с DeCi ($n = 96$) посочват CTP score > 10 т. като фактор, предсказващ по-голям риск от екзитус леталис. В мултицентрично европейско проучване върху компенсирани циротици ($n = 366$) по-ниска преживяемост са имали тези с влошени маркери на хепаталния резерв (albumin, bilirubin, Plts) и с високостепенна ПХ. Дори леката надреферентност на bilirubin при лекувани пациенти с компенсирана болест, разкрива потиснатата хепатоцелуларна функция и успешно предсказва прогнозата. Болните с НСС в клас А по CTP са със сигнификантно по-висока преживяемост спрямо тези в клас В или клас С по CTP (63.0% срещу 36.0%, $p < 0.005$). Пациентите с НСС (третиращи с RFA) в клас В по CTP са имали 2.2 пъти по-висока честота на екзитус леталис в сравнение с болните в клас А по CTP ($p = 0.019$). Преживяемостта в клас С по CTP се понижава прогресивно (OR 1.95, 95% CI 1.08-3.53). Такива данни представя и голям корейски масив от болни с НСС, независимо от това кога започва лечението с NAs (преди или след появата на НСС). Ето защо, въпреки че NAs подобряват чернодробната функция и дори редуцират фиброзата, факторът, определящ по-ранната смъртност е изходната тежест на болестта. Необходимо е лечението да започне своевременно, преди да се е стигнало до стадия на декомпенсация, когато терапията с NAs не би имала особено влияние върху преживяемостта. (4) (26) (89) (136) (140) (141) (143) (145)

Вирусологичен отговор, вирусологична резистентност и преживяемост: Активната вирусна репликация и/или невъзможността за нейната супресия имат негативно влияние върху преживяемостта. Такива болни са с активно хепатоцелуларно възпаление, което потенцира по-бързата болестна прогресия и декомпенсация. Липсата на отговор към терапията – оттам поддържаната активна репликация са основните причини за възникването на НСС. Хепатоцелуларният карцином е единственият фактор, който може да влоши преживяемостта при пациенти с компенсирана цирроза. Потиснатата вирусна репликация, от друга страна, осигурява подобрена преживяемост дори при болните, авансирани до НСС (спрямо тези с откриваем вирусен товар). Възникналата ВР (най-честа при лекуваните с нискобариерни NAs), е основната причина за компрометирането на ВО и непълноценното потискане на вируса. В едно от проучванията сред

пациенти с възникнала ВР е приложена коригираща терапия. Тези от тях, които са постигнали ВО са имали 3.6 пъти по-висока преживяемост от пациентите, останали с частичен ВО (95% CI 1.035-12.68). От друга страна в кохорта на Fontana et al., в която е нямало възможност за лечение на ВР, преживяемостта на резистиралите и нерезистиралите болни с DeCi не се е различавала. Подобни резултати са цитирани и от китайски автори, изследвали болни с НСС (n = 2198). Въпреки че в тяхното проучване възникналата ВР към LMV е била лекувана само в 27.7% от случаите, преживяемостта на приемалите LMV е била еквивалентна с тази на приемалите ETV. Възможно е напредналият стадий на болестта да е факторът, с по-голямо влияние върху преживяемостта в сравнение с резистентността. (44) (96) (136) (147)

Фактори, свързани с НСС и преживяемостта: Азиатско систематично ревю и метаанализ (21 студия, n = 8 072) изследва влиянието на туморните фактори върху преживяемостта. Сигнификантно влияние се установява за: стадият по BCLC, големината на тумора (aHR 2.16, 95.0% CI = 1.59-2.21, p < 0.001), както и броят на лезиите – мултифокални спрямо солитарни (aHR: 1.92, 95% CI, 1.36-2.72, p<0.001). Сред болни с НСС, лекувани с LR и TACE (n = 134), класираните в стадий А по BCLC са имали значимо по-дълга преживяемост спрямо класираните в стадиите В, С и D по BCLC (p = 0.001). Преживяемостта се понижава прогресивно в клас С (OR: 3.50, 95% CI 1.18-10.38, p = 0.024) и в клас D (OR: 3.41, 95% CI 1.02-11.41, p = 0.47). Болните с тумори > 2 см са били с по-ниска преживяемост от тези с по-малки лезии (HR 2.13 95% CI 1.13-4.00.) Преживяемостта е почти два пъти по-ниска за пациентите с размер на НСС > 5 см спрямо тези с лезии < 5 см (HR: 1.87; CI = 1.59-2.21, p = 0.00001). Болните, които са имали над десет годишна преживяемост след диагнозата на НСС, са били най-често със солитарни тумори, с големина до 5 см. Петгодишната преживяемост на пациентите с тумори до 5 см или с до 3 лезии под 3 см е 63.0%, докато при болни, неотговорили на тези критерии е 46.4%. Според Shiina et al. едва 27.3% от пациентите с лезии над 5 см са имали десет годишна преживяемост. (89) (142) (145) (147) (150)

Рецидиви на НСС и преживяемост: НСС е тумор с високо рекурентно ниво (> 50.0%). Това е и една от основните причини за високата смъртност при пациенти с НСС. Редовното проследяване и ранното откриване на рецидивните лезии позволяват потенциално куративно лечение, което може да повиши преживяемостта. Азиатски автори съобщават, че пет годишната преживяемост при лекувани с NAs болни с НСС, рецидивирали след LR достига 79.0%. Голямо изследване от Хавай на болни с НСС (27.4% HBV, 45.7% с НСС > 5 см) с над 26 годишен обсервативен период показва, че преживяемостта на рецидивиралите не се асоциира с приложението метод за лечение на НСС:

LAT (EA, RFA, MWA, TACE) или LR. Пациентите с преживяемост < 10 г. (34.3%) и > 10 г. (48.7%) не са се различавали по честотата на посттерапевтичните рецидиви. Възможно обяснение за това е ранната диагноза на релапса при повечето от тях (> 80.0%), което е дало възможност за куративни намеси. Възникването на РР е свързано най-често с фенотипа на самия тумор и в по-малка степен с вирусните фактори. Затова терапията не би могла да повлияе осезаемо РР, особено ако започва след диагнозата на НСС. Лечението с NAs има по-голямо влияние върху КР, защото появата им се определя най-вече от вирусните фактори. Това е една от причините лекуваните с NAs пациенти да имат по-ниска честота КР и по-висока РР. Такива са данните и на тайвански автори, според които болните с РР, лекувани с NAs са били с по-ниска преживяемост от тези, проявили КР (19.1 м. спрямо 37.5 м.), $p < 0.001$. В конкретното проучване разликите са се дължали на по-честите екстрахепатални метастази при първите, които не са позволили куративно лечение. В контраст болните с КР са били подходящи за потенциално ефективни намеси. (86) (92) (144)

Време на терапевтична индукция спрямо появата на НСС и преживяемост: Няколко авторски колегии изследват ефекта на NAs, според времето на тяхната индукция – преди или след появата на НСС. Нелекуваните болни с НСС са с по-големи лезии и в по-напреднал туморен стадий в сравнение с лекуваните. Това означава, че терапията с NAs значимо повлиява прогресията на подлежащата болест и, въпреки че не елиминира риска от НСС, най-малкото допринася за не толкова агресивната му проява. Болни с НСС ($n = 2982$) в голяма китайска кохорта са рандомизирани в три големи групи: лекувани преди; лекувани след диагнозата на НСС и нелекувани. Използвани са предимно високобарьерни NAs (92.0% ETV+TDF). Хепатоцелуларният карцином е третиран с LAT, комбинирана или не с TACE. Очаквано, независимо от времето на индукция, лекуваните с NAs са били със значимо по-висока преживяемост от нелекуваните. От друга страна, преживяемостта при лекуваните е била съизмерима, независимо дали лечението е започнало преди или след появата на НСС. Преживяемостта не се е асоциирала с времето, в което е започнало лечението с NAs (HR 0.90; 95.0% CI 0.78-1.04, $p = 0.161$). Тези наблюдения са окуражаващи и за клиницистите, и за пациентите, демонстрирайки, че въпреки наличието на НСС – никога не е късно за започване на лечение. В контраст, друга по-малка азиатска кохорта ($n = 134$, 88.9% циротици) показва, че кумулативната преживяемост на стартиралите лечението преди появата на НСС (1-вата г.: 70.8%; 3-тата г.: 90.7%; 5-тата г.: 65.0%) е значително по-висока от тази на лекуваните след диагнозата на НСС и на нелекуваните (съответно: 1-вата г.: 70.8% и 50.0%; 3-тата г.: 74.0% и 40.4% и 5-тата г. 47.4% и 32.0% Log Rank $p = 0.031$). Възможно е резултатите да се

дължат на по-често използваните нискобарьерни NAs в проучването, които имат по-бавен антивирусен ефект при циротици. (143) (147)

Вредни фактори и преживяемост: Според американско ретроспективно проучване (n = 4389, време проследяване: 5.4 г.) етилизъмът е независим фактор за влошаване на преживяемостта, особено при циротици. В голяма испанска кохорта с HBsAg позитивни (n = 2352) консумацията на алкохол в количества > 60 гр./ден. е била сигнификантен предиктор за повишена чернодробна смъртност. Серопозитивните етилици са с 6 пъти по-ниска преживяемост в сравнение със серопозитивните въздържатели. Този факт потвърждава съществуващия адитивен ефект на етанола към този на HBsAg позитивността за повишаване нивото на морталитет. (60) (146) (151)

Позитивната асоциация HBV/смъртност е по-изразена при пушачи. Вероятно HBV и тютюнопушенето имат синергичен ефект в предизвикването на чернодробна увреда. (138, 151-154).

Диабет: Съществуват различни становища по отношение влиянието на придружаващия диабет върху преживяемостта при болни с СНВ. Според азиатски автори при HBsAg+ болни диабетът се асоциира с 3.6 пъти по-висок риск от морталитет в сравнение с негативни. Според други изследователи диабетът не повлиява нивото на преживяемостта дори при болни с НСС. (143) (151)

2.8 Вирусна инфекция хепатит С

Персистентната инфекция с хепатит С (HCV) е водеща причина за хронична чернодробна болест, довела до близо 0.5 млн. смъртни случая през 2015 г. Днес носителите на HCV в света са 71.1 милиона. Инцидентността от HCV е най-висока в Европейския и Източния средиземноморски региони. Честотата на HCV инфектираните през 2015 г. достига 61.8 случая на 100 000 човека. Високата превалентност на инфекцията при пациентите > 50 г. и между 20-40 г. очертава бимодално разпределение на заболяемостта. Интравенозната опиоидна епидемия е основна причина за новите инфекции сред младата популация. (155) (156) (157) (XVII)

През 2016 г. световната здравна организация (СЗО) създава амбициозна стратегия, с която да елиминира вирусните хепатити до 2030 г. В развиващите се региони обаче честотата на инфектираните с HCV се увеличава като лечение получават едва 13% от вирусносителите. Това е и причината, поради която малко от страните в глобален мащаб могат да удовлетворят поставените от СЗО цели. Предвид асимптоматичността на инфекцията, от основно значение за тоталната ерадикация на вируса, биха били повишаването на нивото информираност, оптимизацията на моделите за скрининг и диагноза и осигуряването на достъп до DAAs лечение. Когато говорим за необходимостта

от глобален контрол и вирусна елиминация на HCV, най-голямо предизвикателство остава създаването на ефективна ваксина. (155) (157) (158)

Хепатит С е вирус с подчертаната генетична хетерогенност. Филогенетични анализи класифицират HCV в 6 генотипа (GTs). Изследвани в детайл понастоящем са субтип 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a. През 2014 г., Smith et al. откриват GT7. При четирима пациенти от Индия е потвърдено и съществуването на GT8. HCV GT1 и GT3 са най-честите GTs и представляват респ. 46 и 30% от всички HCV случаи. Девет процента от болните с HCV са с GT2. Определянето на генотипа и субтипа предоставят информация не само за географската принадлежност на инфекцията, но и за подходящия избор на anti-HCV лечение. (155) (159)

Спонтанен вирусен клирънс настъпва при 15-25% от заразените с вируса на хепатит С. При деца и жени са описвани дори по-високи нива на резолуция (достигащи до 45%). Асоциирани с успешен клирънс на HCV са: специфично насочените към вируса Т CD4 клетки, оптималният отговор на НК клетките, генетичният полиморфизъм на IL28B (асоцииран и с отговор към IFN терапия) и специфични алели с принадлежност към HLA DRB1. При 80% от инфектираните HCV персистира за повече от 6 м., - което дефинира хронифицирането на инфекцията. Причината за това е вероятното съчетание от генетичната хетерогенност и високото мутативно ниво на вируса, които не позволяват той да бъде разпознат от имунологичните фактори. (158) (160)

Опитите за справяне с хепатит С започват още преди той да бъде идентифициран. Интерферонът се прилага от 1986 г. и доскоро бе стандартното лечение за HCV. Терапията с IFN цели елиминация на вируса чрез стимулиране на имунния отговор. Терапевтичният успех се измерва с проследяването на поддържан вирусологичен отговор (SVR), дефиниран с неоткриваемостта на HCV RNA на 12 или 24 седмица след края на лечението. След добавянето на Ribavirin (неспецифичен антивирусен нуклеозиден инхибитор) през 1998 г., терапията с IFN- α 2b еволюира, а през 2001 г. IFN е комбиниран с polyethylene glycol (PEG-IFN- α 2b). Въпреки усилията за усъвършенстването IFN-базираните режими, основни техни недостатъци са незадоволителната трайност на ВО, ниската активност спрямо най-честия GT1 и сериозните нежелани ефекти. През 2010 г. ново поколение от медикаменти: DAAs – директно действащи средства, откриха началото на нова ера в лечението на HCV. DAAs освободиха терапията от IFN, до голяма степен и от RBV. Директно действащите средства постигат високи нива на SVR при кратка продължителност на терапията, свързана с чувствително по-малко нежелани ефекти. (156) (157) (158)

2.8.1 HCV жизнен цикъл и терапевтични цели

Директно действащите средства започват да взаимодействат с вируса след като той навлезе в клетката. Затова конкретните взаимодействия между HCV и DAAs следва да се уточняват на интрацелуларно ниво.

След ендоцитоза в клетката, HCV освобождава геномната си RNA. От двете си страни геномът е ограничен от NTR (консервативни не-транслиращи се региони), с важна роля за последващата репликация и транслация. NTR е и мястото за свързване на клетъчните рибозоми, които осъществяват транслацията на геномния текст до единствен полипротеин. Вирусни и клетъчни протеази участват в разделянето му до 10 протеина: 3 структурни, изграждащи вириона (core, E1 и E2) и 7 неструктурни протеини, всеки от които има конкретна и неотменима роля в жизнения цикъл на вируса (p протеин, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). Протеините, заедно с клетъчни фактори трансформират ендоплазматичния ретикулум в „мембранна мрежа“ – мястото за осъществяване на вирусната репликация. Синтеза на HCV генома е катализиран от RNA-зависимата RNA полимеразна активност (vRdRp) на NS5B, чийто краен продукт са множество позитивни вериги. Тези вериги се използват за транслация, репликация или за формирането на нови нуклеокапсиди. Асемблирането до нуклеокапсид е последният процес от вирусния цикъл, който се осъществява върху липидни компоненти, осигурени от core протеин. NS5A има най-голямо значение за формирането на нуклеокапсида, като насочва и присъединява вирусната RNA към core протеин. Синтезът на новосформирания вирус завършва с обединяването на всички останали протеини около HCV RNA и core протеин. Чрез екзоцитоза, вирусът напуска клетката и се насочва към нови хепатоцити. (156) (158) (161)

Високите репликативни нива и невъзможността на vRdRp да коригира грешки в генетичния текст води до промяна в последователността на аминокиселините, т.е. до поява на мутации. Възникват „quasispecies“ – мутирала вирусни варианти, различни от изходните. Променената структура на тези вируси остава неразпознаваема, недостъпна за ефекта на медикаментите, които са насочени към познатия, див вариант. Измененията в генома се означават като резистентност асоциирани субституции (RASs). Вирусите, които представят една или повече резистентност асоциирани варианти (RASs), създават генетична бариера, която стои в основата на неуспеха от лечението. (156) (160)

2.8.2 Лечение на HCV

NTRs, заедно с неструктурните NS3/4A, NS4B, NS5A и NS5B са напълно достатъчни за транслацията и репликацията на HCV. Директно действащите средства, както и името им насочва, блокират точно тези вирусни протеини. Така DAAs не дават

възможност вирусни протеини да участват в преобразуването на полипротеина и асемблирането на вириона.

Инхибитори на NS3/NS4A: NS3/NS4A е структура с важна роля за узряването на вирусния полипротеин. Чрез протеолиза NS3/NS4A индуцира появата на неструктурните протеини. Медикаментите от фамилията на DAAs, чиято цел е да блокират функцията на NS3/4A, окончават на „превир“ и се означават като протеазни инхибитори (PIs). Воспреvir и Telaprevir са първите одобрени медикаменти, по-късно изведени от терапия, поради нежелани ефекти и ниска бариера на резистентност. Благодарение на първите поколения PIs се уточняват преференциалните локуси на RAS. Това прави възможна еволюцията до високобарьерни PIs.: Glecaprevir, Paritaprevir, Grazoprevir и Voxilaprevir. (157) (161) (162)

Инхибитори на NS5A: NS5A взаимодейства с множество клетъчни и вирусни протеини и е основният фактор, който насочва генома към локуса на асемблиране. Директно действащите средства, които се противопоставят на тези ефекти на NS5A, завършват на „асвир“ и прекъсват всички етапи от жизнения цикъл на вируса, в които NS5A участва. Първият медикамент от тази група е Daclatasvir (DCV). Той блокира асемблирането, ограничавайки достъпа на RNA до core протеин (базисен момент във формирането на нуклеокапсида). Следващото поколение инхибитори на NS5A са Ledipasvir и Ombitasvir. Ledipasvir има по-ниска ефективност при репликони на HCV GT3 ($EC_{50} = 168 \text{ nm}$) vs. репликони на GT1a ($EC_{50} = 0.031 \text{ nm}$) или 1b ($EC_{50} = 0.004 \text{ nm}$). Това обяснява минималната му активност спрямо GT3 на HCV. Elbasvir и Velpatasvir са втора генерация пангенотипни медикаменти с по-висока бариера спрямо предходно установени NS5A RAVs. (156) (157) (162)

2.8.2.1 Нуклеоз(т)идни инхибитори (NI), нуклеоз(т)идни инхибитори (NNI) на NS5B

NS5B е протеин с ензимна (репликазна) активност, без който вирусният геном не би могъл да се репродуцира. NS5B представя типичен за vRdRp каталитичен домейн. Съществуват два типа инхибитори на ензима: NI и NNI. Първите блокират домейна с каталитична активност, мимикрирайки естествения субстрат на ензима. Те се инкорпорират в насцентната RNA и така прекъсват синтеза ѝ. Sofosbuvir е първият NI с пангенотипен потенциал. Вероятността за възникване на RASs е пренебрежима, факт отдален на високо консервативния каталитичен домейн, към който е насочен Sofosbuvir. Освен високо барьерен, Sofosbuvir е и достатъчно активен към повечето генотипи. Това го прави медикамент на избор в терапевтичните DAA комбинации. (161) (157)

NNI – инхибитор на полимеразата без каталитична активност, което променя нормалното функциониране на vRdRp. Dasabuvir е NNI, препоръчан единствено при пациенти с G1. Причината за по-ниската бариера на резистентност и ограничената пангенотипна активност на NNIs в сравнение с NIs е по-слабото въздействие на първите върху високо консервативни последователности. В комбинация с други ефективни DAAs, NNI повишават ефикасността си и допринасят за скъсяване продължителността на лечението. (155) (157) (158) (161)

2.8.3 Ефективност на антивирусната терапия при HCV

Целта на терапията с DAAs е да излекува инфекцията, за да не допуска чернодробните и извънчернодробни усложнения на HCV; прогресията до фиброза и цироза и нейната декомпенсация, включително и най-сериозното сред тях – HCC. Елиминацията на вируса също би предотвратила и неговото разпространение. Крайна цел на терапията с DAAs е неоткриваемостта на серумната HCV RNA (с чувствителен метод на детекция ≤ 15 IU/ml) на 12-та седмица (SVR12) и на 24-та седмица (SVR24) след края на лечението. При GT1-3 съществува силна конкордантност между SVR12 и SVR24. Затова първичната оценка на отговора към терапията се базира на SVR12. (157) (163) (164)

Предстои да бъдат разгледани препоръките за лечение с DAAs на EASL според най-често срещаните, включително и в България генотипи: GT1a, GT1b, GT3 и GT4. Коментар заслужават и DAAs комбинациите, които не присъстват в препоръките, но са демонстрирали ефективността си или са били единствен избор в хода на терапевтичната еволюция. Според препоръките на EASL, показани за лечение с DAAs са всички пациенти с HCV – нелекуваните или тези, които не са постигнали траен вирусологичен отговор при предходно лечение. Последните са пациенти с вирусологичен неуспех след лечение с: IFN и Ribavirin; или IFN, Ribavirin и Sofosbuvir или Sofosbuvir и Ribavirin. Препоръките за лечение с DAAs започват с фиксираната доза пангенотипна, последвана от специфична генотипна комбинация. Приоритетно, първо е представено лечението, обединяващо 2 медикамента, след това са предложени комбинациите от 3 медикамента. Първо е изложен вариант за лечение със Sofosbuvir базиран режим, последван от режим без Sofosbuvir. Големият успех на безинтерфероновата терапия се обяснява със съчетаването на различни DAAs, всеки от които има конкретна терапевтична цел. Независимо от реда на тяхното излагане няма разлика в ефективността на комбинации от медикаменти, предложени за всеки генотип.

2.8.3.1 Ефективност на терапията при пациенти с HCV с компенсирана цироза

За лечението на компенсирани циротици съществуват 5 одобрени комбинации от DAAs: SOF/VEL, GLE/PIB, SOF/LDV, GZR/EBR и PrOD.

2.8.3.2 Лечение на инфекция HCV GT1a

Преди еволюцията на DAAs да позволи тоталната независимост от RBV, често използван вариант за лечението на HCV GT1a е комбинацията Paritaprevir, ritonavir, Ombitasvir и Dasabuvir (PrOD). Терапевтичната ефикасност на режима при компенсирани циротици изисква добавянето на RBV за 12 или 24 седмици. Процентът отговорили на терапията, въпреки тези неудобства, достига до 96%. Ефикасността е съизмерима с тази на пангенотипните режими. (165) (166)

Съществуват 4 възможни DAAs комбинации, които не съдържат RBV и INF.

- Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL);
- Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB);
- Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV);
- Grazoprevir/Elbasvir (GZR/EBR)

2.8.3.2.1 Пангенотипни режими SOF/VEL и GLE/PIB

Подходящите пангенотипни режими при нелекувани или предходно лекувани пациенти с компенсирана (Child-Pugh A) цироза са SOF/VEL и GLE/PIB. Независимо от избора на пангенотипен режим терапията при тях продължава 12 седмици.

Тези препоръки изхождат от проучването ASTRAL1 при пациенти с HCV GT1a сред нелекувани/лекувани пациенти с цироза, приемали SOF/VEL за 12 седмици. Трайният ВО достига 98%. Еквивалентно е нивото на ВО при циротици, лекувани с GLE/PIB за 12 седмици (независимо от анамнеза за предходна терапия): SVR12: 98%. (167) (168) (169) (170)

2.8.3.2.2 Генотип-специфични режими SOF/LDV и GZR/EBR

SOF/LDV: За пациенти с компенсирана цироза без предшестващо лечение терапията продължава 12 седмици. Дванадесет седмичната продължителност на лечението със SOF/LED реализира 95%-98% нива SVR. Препоръките са базирани на проучванията ION-1 ION4. При ION-1 нелекувани пациенти с GT1a, вкл. циротици постигнат 98.0% нива SVR12. Релапсът е 1. Такива са и данните от интегрирани анализи във II и III фаза от проучвания, изследвали тази комбинация. Според ION-3, осем седмично приложение на SOF/LED при нелекувани циротици индуцира 93.0% нива SVR12. Тази по-кратка продължителност на терапията се допуска само при пациенти с GT1a, ако HCVRNA е < 6 млн. IU/ml. Режимът SOF/LDV не е подходящ за пациенти с G1, които са имали предходен терапевтичен неуспех. Причината е компрометираната ефективност на LDV

при потенциално възникнали RASs и необходимостта от добавянето на RBV за постигането на отговор. (171) (172) (173)

GZR/EBR: Показани за 12 седмично лечение с GZR/EBR са всички болни с компенсирана (Child-Pugh A) цироза с изходна HCV RNA \leq 800 000 IU/ml. Болните, отговорили на тези критерии в проучването C-EDGE-TN реализират 99.0% SVR12. Наличието на NS5A RASs и генотипът не повлияват отговора. Ако HCV RNA е $>$ 800 000 IU/ml, изходните NS5A RAS понижават ефикасността на GZR/EBR, независимо от анамнезата за предходно лечение и стадия на болестта. (174) (175)

2.8.3.3 Лечение на инфекция HCV GT1b

PrOD показва достатъчна ефективност и при GT1b. Сред различните проучвания SVR достига до 99%, което го прави достатъчно ефикасен и независим от добавянето на RBV. (166) (165)

2.8.3.3.1 Пангенотипни режими SOF/VEL

Пациентите с компенсирана цироза се лекуват в продължение на 12 седмици. В ASTRAL-1, приемалите SOF/VEL постигат 98.0% ниво SVR (независимо от анамнезата за предходно лечение). (167)

GLE/PIB: Продължителността на режима е 12 седмици, независимо от анамнезата за предшестващо лечение. В проучването EXPEDITION всички компенсирани циротици постигат траен ВО. (169)

2.8.3.3.2 Генотип-специфични режими SOF/LED, GRZ/EBR, PrOD

Следните препоръки са в сила и за трите генотип-специфични режима: лекуваните и нелекувани пациенти с компенсирана цироза приемат комбинацията от SOF/LDV или GZR/EBR или PrOD за 12 седмици. Всички нелекувани с GT1b (вкл. циротици) в ION-1 са отговорили на комбинацията SOF/LED на 12-тата седмица. Последвалите интегративни анализи от 2-ра и 3-та фаза при приемалите този режим демонстрират 97.0% и 96.0% нива SVR (респ. за нелекуваните и неуспешно лекуваните в миналото). В ION-2 SVR 12 постигат 87.0% от болните, които са приемали SOF/LDV като вторична терапия след първоначален терапевтичен неуспех. (171) (173) (176)

Дванадесет седмичното приложение на GRZ/EBR демонстрира 99% ниво SVR12 при нелекувани пациенти с GT1b (вкл. циротици). В TURQUISE-3 всички циротици (нелекувани, или с предходен терапевтичен неуспех), които са били лекувани 12 седмици постигат SVR. (172) (174) (177)

2.8.4 Лечение на HCV GT3 инфекция

Генотипът GT3 е идентифициран като най-труден за лечение. Възможно е това да се дължи на цитопатичните му ефекти, причиняващи стеатоза, фиброзна прогресия

и значимо по-висок риск от НСС в сравнение с останалите генотипи. По-ниският терапевтичен отговор с DAAs при GT3 може също да се обясни с неговите потискащи ефекти върху липидния метаболизъм и стеатогенезата. Pegylated-interferon (PEG) заедно с Ribavirin (RBV) и SOF е един от най-ефикасните режими за лечение на GT3 при компенсирани циротици. Реализираните SVR нива са между 85% и 96%. Тази, иначе успешна комбинация причинява редица тежки нежелани ефекти (свързани с присъствието на PEG и RBV). Проучванията BOSON, VALENCE и ASTRAL-3 изследват ефекта от режима след извеждането на PEG и приложението само на SOF+RBV. От тези проучвания става ясно, че SOF+RBV е недостатъчно ефективен при циротици с HCV GT3. Режимът изисква продължителна терапия, която носи висок риск от нежелани ефекти. Въпреки това, за нетолерантните към PEG комбинацията SOF+RBV е била единствен вариант за лечение в ретроспективен план. (163) (178) (179)

Gane et al. добавят LDV (NS5A инхибитор) към SOF+RBV, които прилагат при нелекувани циротици в продължение на 12 седмици. Вирусологичният отговор при тях е оптимален: SVR: 20/20. При извеждането на RBV от режима, SVR се понижава до 73% и на лечението отговаря само един от шестте пациенти с цироза. При пациентите с предходен терапевтичен неуспех, приемали SOF+LDV+RBV нивото траен вирусологичен отговор също е по-ниско. Добавянето на LDV към SOF+RBV при болни с GT3 осигурява по-високи нива на SVR и по-кратка продължителност на терапията в сравнение с режима SOF+RBV. Неудобството в приложението на SOF+LDV при GT3 е, че за да постигне максимален SVR, режимът е зависим от добавянето на RBV. (157) (164) (162)

Свободните от PEG и RBV възможности за лечение на пациенти с компенсирана цироза с GT3 са следните пангенотипни режими: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) и Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB).

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX). Препоръките от III фаза ASTRAL при болни с GT3 компенсирана цироза (нелекувани или с предходен терапевтичен неуспех) определят за най-подходяща тройната комбинация SOF/VEL/VOX за 12 седмици. В POLARIS-3 режимът SOF/VEL/VOX при компенсирани циротици се оказва по-ефективен (независимо от предходна анамнеза за лечение) от SOF+VEL. Първият режим, приложен за 8 седмици демонстрира 96% нива SVR (2 релапса). Генотип 3 резистира по-често на терапията в сравнение с останалите генотипи. Ето защо при циротици по-безопасно е 12 седмичното лечение със SOF/VEL/VOX в сравнение с 8 седмичното (макар да няма достатъчно данни и от 12 седмично лечение). (167) (180)

Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB): Терапията с GLE/PIB при нелекуваните пациенти с компенсирана цирроза продължава 12 седмици. Тези от тях, които са имали предшестващ терапевтичен неуспех получават GLE/PIB за 16 седмици. Дванадесет седмичното приложение на GLE/PIB при нелекуваните циротици в SURVEYOR-2 постига 98% SVR 12. Сходни са нивата SVR и при циротиците с предшестваща неуспешна терапия, повторно лекувани с GLE/PIB за по-дълъг период (16 седмици). (181) (182)

2.8.5 Ефективност на терапията при пациенти с декомпенсирана (СТР В или С) цирроза.

Безинтерфероновите режими са единствената терапевтична възможност за пациенти с декомпенсирана (СТР В или С) цирроза, поради тяхната ефикасност, безопасност и добрата поносимост. Инхибиторите на NS3/4A не се препоръчват при декомпенсирана (СТР В) и контраиндицирани при СТР С цирроза, поради възможната за кумулация на токсични лекарствени концентрации. Пациентите с декомпенсирана цирроза са показани за лечение с комбинацията SOF/LDV (GT1, 4, 5 и 6) или със SOF+VEL (всички генотипи). Към тези режими се добавя RBV, базиран на телесното тегло (1000 или 1200 mg при пациенти < 75 kg или ≥ 75 kg, респ.) като терапията продължава 12 седмици. Приемът на RBV може да започне с 600 mg и да се титрира постепенно до по-висока доза, съобразно поносимостта. Контраиндицираните или нетолерантните към RBV болни се лекуват за 24 седмици със SOF+LDV или SOF+VEL без RBV. Редица клинични изпитвания демонстрират високите нива SVR 12 при пациенти с декомпенсирана (СТР В/С) цирроза, лекувани с DAAs. При 30-50% от болните се проследява значително подобрене в стойностите на общия bilirubin, albumin, INR, MELD и СТР. Пациентите с СТР В имат по-голяма клинична полза от вирусната ерадикация спрямо тези с СТР С. (183) (168) (184) (XIII)

2.8.6 Ефективност на терапията при пациенти, неотговорили на предходен режим с DAAs

2.8.6.1 Лечение при пациенти с компенсирана (СТРА) цирроза, неотговорили на предходен режим с DAAs

Пациенти с компенсирана цирроза, при които постигането на терапевтичен отговор е затруднено (авансирала болест, липса на отговор при предшестващ DAAs режим) се лекуват със SOF/VEL/VOX или с GLE/PIB за 12 седмици.

Съществува група от пациенти, определена като много трудна за лечение (с комплексни NS5A RASs и с повече от един терапевтичен неуспех след комбиниран режим с NS3/4A и NS5A инхибитор). При тях се прилагат тройните комбинация от SOF/VEL/VOX или SOF/GLE/PIB за 12 седмици, заедно с базиран според телесното

тегло RBV. При непоносимост или контраиндикации за приложение на RBV, лечението продължава без RBV за период от 16-24 с.

Липсата на отговор към терапия най-често се отдава на RASs. Това изисква RASs тестване. Ако такова не е възможно, изборът на повторната терапия се определя от информацията за медикаментите, използвани в предходния режим. В POLARIS-1 са изследвани пациенти, неотговорили на NS5A съдържащ режим (46% циротици). Те са лекувани повторно с тройната комбинация SOF/VEL/VOX за 12 седмици. Постигнатите SVR нива са 96%. Вирусологичен пробив е регистриран при 1 пациент, релапсите са 6. Болните без цироза реализират по-чест SVR12 vs. циротиците (респ. 99% vs. 93%). В POLARIS-4 са разгледани пациенти без отговор към терапия, която не е съдържала NS5A (46% циротици). Тези болни са лекувани повторно със SOF/VEL/VOX и със SOF/VEL за 12 седмици като нивата SVR12 достигат респ. 98.0% и 90.0%. В групата SOF/VEL/VOX няма регистриран вирусологичен пробив, релапсира един от пациентите. В групата SOF/VEL един от пациентите е с вирусологичен пробив, а релапсите са 14. Затова SOF/VEL/VOX е терапията на избор, с оптимална ефективност за болните, неотговорили на предшестваш режим с DAAs. При лекуваните със SOF/VEL/VOX, нито генотипа, нито RASs са имали влияние върху честотата на вирусологичният отговор (98% и 97% при тези с и без RASs, респ.). (185) (186)

В MAGELLAN-1 комбинацията от GLE/PIB, приложен при пациенти с предходен DAAs неуспех, не е показала достатъчно висока бариера на резистентност (особено ако режимите са съдържали NS5A). Въпреки това, сравнен с останалите NS5A, Pibrentasvir демонстрира най-висока *in vitro* бариера на резистентност. Това дава основание да се създаде алтернативна тройна терапевтична комбинация като към PIB (NS5A) и GLE (NS3/4A) се добави SOF(NS5B). Така оптимизиран, SOF/PIB/GLE се оказва успешен режим за неотговорилите към лечението с DAAs пациенти (с изключение на тези с декомпенсирана цироза). Постигналите SVR 12 са 96.0%. Необходимостта от добавянето на RBV към терапевтичните комбинации (SOF/VEL/VOX или GLE/PIB) се определя на индивидуално ниво и се решава мултидисциплинарно.

2.8.6.2 Лечение при пациенти с декомпенсирана (СТР В или С) цироза, неотговорили на лечение с DAAs (комбиниран режим с NS3/4A и NS5A)

Тези пациенти са контраиндицирани за терапия с NS3/4A и следва да бъдат лекувани със SOF/VEL, заедно с RBV за 24 седмици.

При болни с CCi и DeCi, лекувани с GSR и PGR ±RBV вирусологичният отговор варира респективно между 90.0%-93.6% и 80.0%-96.2%. (187) (188) (189)

Според някои изследователи, лечението с DAAs е с по-ниска ефективност при пациентите с СНС НСС в сравнение с болните без НСС. Информацията за антивирусната ефективност при пациенти с НСС е оскъдна и се свежда до ретроспективни и малки проучвания. Това се дължи на факта, че болните с НСС са включвани по-рядко в регистрационни проучвания. Ретроспективно изследване разглежда 17 487 инфектирани с HCV пациенти, лекувани с DAAs, 482 от тях са имали НСС. Вирусологичният отговор при болните с НСС е сигнификантно по-нисък спрямо този при неонкологично авансиралите: респ. 74.4% vs. 91.1%. В египетска кохорта от болни с НСС с GT1 кумулативният SVR достига 64.5%. Най-висок SVR е постигнат със SOF+DCV+RBV (87.5%), а по-ниските общи нива на отговор се обясняват с приложението на SOF+RBV – режимът с най-ниска ефикасност в проучването (26.7% SVR 12). Според мултивариативен анализ терапевтичният неуспех е по-чест при болни, които имат НСС в сравнение с тези без НСС, съответно: 21% vs. 12% ($p = 0.009$). Възможно обяснение за това са задържащите активни HCV вириони в тумора и съществуващите локални промени в кръвоснабдяването при НСС, пречатстващи достигането на DAAs в чернодробната тъкан. Един от начините за справяне с този ефект е първо да се лекува тумора и едва след това да започне терапията с DAAs. (190) (191) (192) (193)

От друга страна, Conti et al. разглеждат 59 болни с НСС (72% от тях с GT1), получили комбинирани режими с DAAs. Траен вирусологичен отговор постигат 89.8% от тях. В 3 френски кохорти от пациенти с НСС (HEPATHER $n = 267$), CIRVIR ($n = 79$) и CUPILT ($n = 314$) са докладвани почти оптимални нива SVR: респ.: 91.9%, 100.0% и 96.8%. Повече от 65.0% от включените болни са били с GT1. (194) (195)

2.8.7 Биохимичен отговор и повлияване на чернодробната функция при болни с СНС Сi, лекувани с DAAs

Повишените нива на AST и ALT при около 75.0% от пациентите с HCV са биохимичното доказателство за медираното от HCV чернодробно увреждане. Наред с мониторирането на HCV RNA, важен момент в хода на лечението с DAAs е проследяването на ALT (и AST). Динамиката на тези параметри ориентира за степента на некроинфламаторна активност, за възникналите нежелани терапевтични ефекти и отговора към терапия. Не са изследвани достатъчно обаче факторите, които повлияват активността ALT (и AST). Моноцентрично американско проучване проследява 115 пациенти, лекувани с GSR±RBV (86.0% СТР А; 39.0% с предшестващо лечение, среден MELD score 8.8). Отговорът към терапията (SVR 12) е довел до нормализирането на ALT при 90.8% от болните с претерапевтично повишена стойност (72.2%). Подобрението е започнало след втората седмица от началото на терапията и е било проявено включително при

болните с изходна нормална ALT. Понижаването на ALT е било независимо от нейните претерапевтични стойностите, от тези на HCV RNA или от HCV GT. Изходният MELD score < 10 е бил единственият фактор с независимо влияние за нормализирането на ALT. Този факт посочва отсъствието на авансирала цироза (MELD < 10) като сигнификантен предиктор за постигане и поддържане на траен БО. Регистрационно проучване от Великобритания съпоставя пациенти с HCV цироза (MELD 11), лекувани с комбинирани режими от DAAs с нелекувани циротици с HCV. Вирусологичният отговор при първите достига около 80.0%. Резултатът не се е различавал от този на повечето анализи върху циротици. Лекуваните пациенти са имали сигнификантно подобрение в чернодробната функция в сравнение с нелекуваните. При лекуваните MELD score по-често се е понижавал (със средно с -0.85 т. спрямо нелекувани: +0.75 < 0.001), отколкото се е повишавал (с > 2 точки: 23.0% за лекуваните vs. 37.9% за нелекуваните, респ., p = 0.05). Лекуваните декомпенсирани след успешна „рекомпенсация“ по-рядко са имали последващи епизоди на декомпенсация (3.7% vs. 10.0%, p = 0.009). Тези резултати разкриват клиничната полза от приложението на DAAs, включително при DeCi. Подобни терапевтични ефекти обаче не са се наблюдавали при болните с изходен MELD > 14, при тези > 65 г., както и при пациенти с изходно понижена хепатална синтетична функция (серумен albumin < 35 g/l). Тези констатации предполагат, че ако антивирусно лечение започва при вече напреднала чернодробна дисфункция, то не би могло да преодолее естествения болестен аванс на подлежащото чернодробно заболяване. В друго мултицентрично кохортно изследване от Китай (n = 222, CC: n = 31, DC: n = 26) лечението с GSR и PGR ±RBV е довело до значимо понижаване на изходната ALT, но отново само при компенсирани циротици. Декомпенсирани циротици са имали незначима редукция. И при двата типа циротици обаче, маркерите на чернодробната функция: Plts, bilirubin, albumin не са били повлияни съществено от лечението с DAAs. Въпреки това, 73.1% от болните с DeCi са били с подобрен скор по СТР. При 57.7% от тях MELD се понижаваше с 1.3 точки спрямо изходната си стойност (от 10.01 ±3.3 до 8.7 ±2.6), въпреки че декрементът няма сигнификантна стойност (p = 0.283). Сходни са резултатите от кохорта на Krassenburg et al., в която пациентите с DeCi (17.0%) понижават MELD скората си, но отново несъществено (от 13.4: IQR 10.8-15.2 до 12.8: IQR 10.3, p > 0.05). Необходими са повече данни, за да могат да се направят конкретни заключения. (196) (184) (187) (188) (189) (XIII)

2.8.8 Фактори, повлияващи отговора към терапия

В интерфероновата ера, *генотипът* и *изходната HCV RNA* са били най-силните предиктори на SVR. Изходното ниво на HCV RNA > 2 млн. се е свързвало с 30%

понижение в нивото на отговор, особено при GT1. С появата на пангенотипните режими значението на тези фактори отслабва. Лечението с DAAs в наши дни постига SVR при > 95% от пациентите. Успехът на терапията не се повлиява нито от GT (достатъчно активна спрямо всички GT), нито от нивата на HCVRNA (независимо от претерапевтичните ѝ стойности). Няма разлика в нивата вирусологичен отговор между по-младите и пациентите в напреднала възраст. В ретроспективен анализ на 17 487 инфектирани с HCV пациенти възрастта не се е асоциирала с нивата SVR, включително и според мултивариативните анализи. Предшестващият терапевтичен неуспех с IFN базиран режим също не повлиява отговора към DAAs – повторното лечение осигурява около 95% SVR. (197) (198) (199)

В по-ранните проучвания с DAA, циротиците са показвали по-ниски нива SVR от неавансиралите до цироза болни. Подобреният понастоящем отговор при > 90% от пациентите (включително и при тези с декомпенсирана цироза) се дължи до голяма степен на пангенотипните режими и възможността за модификация на терапията (добавяне на RBV, удължено време на лечение). (196)

Най-голямото изследване, анализиращо ефекта на терапията върху хистологичните промени е провеждано при лекувани с IFN пациенти (половината от които с цироза). На фона на лечението се наблюдава сигнификантно степенно понижение на METAVIR, осигурило извеждането на голяма част от пациентите от циротичния в по-ранен фибротичен стадий. Промяната в чернодробната твърдост, измерена с неинвазивните тестове е била по-осезаема при пациентите, лекувани с DAAs отколкото при приемалите IFN (понижаване с 5.1 kPa при DAAs vs. 2.8 kPa при IFN, респ.). (196) (198) (200)

2.9 Хепатоцелуларен карцином и лечение с DAAs

Инфектираните с HCV пациенти са с около 20 пъти по-висок риск от НСС в сравнение с неинфектираните. Тридесет и един процента от случаите на НСС в световен мащаб се отдават на HCV. Индуцираната от HCV хепатална фиброза прогресира бавно. Напредването от ст. 0 (без фиброза) до ст. 4 (цироза) е с 0.1-0.15 фиброзни единици на десетилетие. Факторите, които се свързват с прогресията са: мъжкият пол, продължителността на нелекуваната инфекция, липсата на отговор към терапията и прекомерната алкохолна употреба. При пациентите с генотип 3 прогресията е по-бърза (34 години време до цироза), докато при GT1 тя е по-бавна (43 години време до цироза). Тридесет процента от инфектираните с хепатит С развиват цироза. Този процес отнема средно 39 години от началото на инфекцията. НСС възниква предимно при болни с формирана цироза като рискът при тях варира между 1-4% годишно. (198)

2.9.1 Карциногенеза при HCV

HCV не се интегрира в генома и води до поява на НСС най-често индиректно, по пътя на възпалението. Вирусът на хепатит С предизвиква имунологичен отговор, чийто резултат е продължителната некроинфламаторна активност в черният дроб. Възпалението поддържа високи нива ROS (реактивни кислородни радикали), основен фактор за възникването на мутации. Реактивните кислородни радикали също активират фиброгенезата, като тригерират сигнализирането на TGF β . Това се последва от активацията на стелатните клетки. TGF β има ключова роля и за епително-мезенхимната транзиция. Поддържаното възпаление и предизвиканата фиброзна регенерация водят до появата на чернодробната цироза, израз на патологична адаптация към настъпилите промени. Еволюцията на цирозата до НСС е крайният резултат от дълго продължилата кумулация на генетични абнормности в създадената от вируса онкогенна среда. Макар и рядко, НСС възниква върху нециротично променен терен, което предполага и неговия директен онкогенен ефект. Вирусните протеини (NS3, NS4B, NS5A) подпомагат туморогенезата *in vivo* чрез директно взаимодействие с клетъчни фактори, отговорни за репликацията на DNA, репаративните механизми на DNA и ангиогенезата. Рискът от НСС се повишава и поради дисрегулацията на липидния метаболизъм и кумулацията на FFA, за което до голяма степен е отговорен HCVcore. Протеините на HCV директно активират митогенни сигнални пътища като повлияват експресията на основни за онкологичния контрол гени: потенцират прото-онкогени и деактивират тумор-супресори. Важен момент е инхибицията на тумор-супресорният ген p53, както и деактивацията на TNF α – ключов апоптотичен цитокин. (157) (201) (202)

2.9.2 Хепатоцелуларен карцином при лекувани с DAAs и IFN

Чернодробната функция при излекуваните с DAAs пациенти се подобрява драстично, а фиброзата претърпява обратно развитие. Всичко това предполага и значително понижение в риска от НСС. Въпреки това, клиничният опит по отношение влиянието на DAAs върху появата на НСС предизвиква мащабни дебати. Хепатологичният свят е разделен: част от клиницистите считат, че DAAs предпазват от появата и рецидивите на НСС, други напротив – асоциират DAAs с по-висок риск от развитието и рекурентността на НСС. Ретроспективна студия на Conti et al. разглежда пациенти с HCV, лекувани с DAAs, които са без предходна анамнеза за НСС. Авторите докладват 3.16% инцидентност на НСС (9/344) и за пръв път съобщават за необичайно високите му нива. Conti et al. констатират също, че рискът от поява на НСС при лекуваните с DAAs не се различава от този при нелекуваните циротици (3.2%). Kozbial et al. цитират дори по-висока честота на НСС, проявена година след края на терапия с DAAs (5.4%: IQR 9.4-

12.5 м.) Според Cardoso et al. честотата достига 7.4%. Nakao et al. съобщават подобни резултати, но с по-ниска инцидентност на НСС през 1-вата година (1.7%) и повишаваща се на 2-рата година (7%). Ida et al. поддържат същата хипотеза с измереното 5.0% инцидентно ниво. Авторите на цитираните проучвания наблюдават следното:

– Елиминация на вируса при лекувани с DAAs не повлиява риска от поява на НСС и дори го повишава в сравнение с нелекувани.

– Кумулативният годишен риск от НСС след DAAs терапия е ~ 4% годишно и е чувствително по-висок от този след лечение с IFN: ~ 1% годишно.

Необходимо е да се уточни, че тези проучвания не разполагат с контролни рамена. Рискът от появата на НСС след лечение с DAAs е изчислен на базата на сравнения с този риск при нелекувани пациенти, съобщаван в други публикувани изследвания. Но позовавайки се дори само на литературата, рискът от НСС при нелекувани пациенти с HCV цироза варира между 2-8% годишно. Така при нелекуваните рискът от поява на НСС е по-висок (или най-малкото съизмерим) от цитирания риск при лекуваните. Оказва се, че терапията с DAAs не се свързва с по-висок риск от НСС в сравнение с този, който съществува при нелекувани (честотата на НСС след DAAs експозиция не е по-висока от тази при нелекувани пациенти).

В следствие, проучвания, които разполагат със сравнителни групи опровергават тезата за по-честата поява на НСС след лечение с DAAs. Приемалите DAAs са били съпоставяни с лекувани с IFN. Авторитетно проучване на Nagata et al. (n = 1897) с три годишен обсервативен период не доказва статистически значима разлика в НСС инцидентността между лекуваните с двата типа терапия (3.3% с IFN срещу 1.4% с DAA; p = 0.49)

Ioannou et al. разглеждат 62 354 пациенти с HCV лекувани с: DAAs, DAAs+IFN и само с IFN. Няма разлика в честотата на НСС между лекуваните с трите режима. (aHR, 1.12; 95% CI, 0.95-1.32). Авторите оценяват 71.0% понижение в НСС инцидентността при реализираните SVR пациенти. (195) (203) (204) (205) (206) (207) (208)

Редица други проучвания също не намират асоциация между приложението на DAAs и инцидентността от НСС. Напротив – според тях лекуваните имат по-нисък риск от възникване на НСС в сравнение с нелекуваните. Изследваните пациенти в кохортите са приемали DAAs (SOF базирани режими или PrOD±RBV), IFN или комбинация на двата режима: DAAs+IFN. Средният интервал за поява на НСС след DAAs терапията е 15 м. В европейска серия на Degasperis et al. с циротици (n = 565), измерените нива на НСС на 6-ти, 12-ти, 18-ти месец, на 2-ра и 3-та година са: 1.4%; 3.4%; 4.7%; 5.7% и 6.0% респ. Сходни са резултатите и според Kanwal et al. и Romano et al., които стратифицират

болни с HCV (n = 3917) според стадия на болестта. Честотата на HCC е била най-ниска при напреднала фиброза (F3): 0.46%, по-висока при болните с СТР А: 1.49% и най-висока при тези с СТР В: 3.61%. Честота на HCC и в трите групи пациенти, цитираната от Romano et al. е била по-ниска от съобщената в изследванията на Cardoso et al., Cosbial et al., Ida et al. (5.0-7.4%). Подобни на резултатите на Romano et al. са и тези от мултицентрично испанско изследване, в което пациентите са лекувани с PrOD±RBV или LDV/SOF±RBV. На първата година след лечението с DAAs честотата на HCC е била 0.9%. Във френско мултицентрично изследване на Carrat et al. (n = 9895) HCC възниква при 2.5% от лекуваните с DAAs (n = 7344) и при 2.8% от нелекуваните (n = 2551). Проследяемото време е било 33.4 м. Според авторите, лечението с DAAs понижава риска от развитие на HCC. Отново, в ретроспективен масив (n = 30 000) Singer et al. потвърждават, че инцидентност от HCC при експозираните към DAAs е значимо по-ниска в сравнение с тази при нелекуваните или лекуваните с IFN (HR = 0.84, 95% CI: 0.73-0.96). (209) (210) (211) (212) (213) (214) (215) (216)

Аналитичните и сравнителни студии са по-полезни за уточняване влиянието на DAAs върху риска от HCC. Такъв е систематичният преглед и метаанализ на Waziry et al. Разгледаните 26 проучвания показват:

1. Рискът от поява на HCC след лечение с DAAs не е по-висок спрямо този риск при нелекуваните.

2. Няма разлика в инцидентността от HCC при лекуваните с DAAs и с IFN. Освен това сравненията с нелекувани показват, че терапията с DAAs редуцира индивидуалният риск с 63.0%, а тази с IFN – със 71.0%.

Teng et al. съпоставят лекувани с IFN/RBV и лекувани с DAAs, сравнявайки ги с нелекувани. Авторите доказват, че приемалите Peg IFN/RBV са имали сигнификантно по-дълготраен протективен ефект от появата на HCC спрямо нелекуваните ($p < 0.001$) В това отношение приемалите DAAs не са се различавали от нелекуваните ($p = 0.135$). Резултатите вероятно се дължат на антинеопластичния ефект на Interferon при някои малигнени заболявания. Възможно е също IFN да проявява антипролиферативни и антиангиогенни свойства. (217) (218) (219)

Терапията с DAAs е революционна, но млада. Становища за нейния цялостен ефект при пациенти с HCV биха били единствено предполагаеми. Засега, дилемата вълнуваща хепатологичния свят – причиняват ли DAAs хепатоцелуларен карцином остава нерешена.

Опитът за рационализация на неясна клинична теза често се осланя на патофизиологични парадигми. На клетъчно ниво, възможните обяснения за по-честата поява на НСС след ерадикация с DAAs са следните:

Присъствието на HCV предизвиква експресията на тип II и III IFN гени, които чрез антипролиферативните и антиангиогенните си свойства осигуряват тумор-супресорен контрол. Бързият вирусен клирънс лишава клетката от антитуморна защита, защото причинява имунологична реституция с дисрегулация в експресията на IFN II и III гени. Това позволява появата на онкогенни събития, на които DNA не може да се противопостави. Активността и на клетките NK е супресирана, което осигурява безпрепятственото развитие на потенциални НСС фокуси. (220)

Друго възможно обяснение за активираната туморогенеза след лечение с DAAs е парадоксалната функция на miRNA 122. Тя е най-често представената miRNA в хепатоцитите. От една страна, miRNA е есенциална за вирусната репликация и за персистенцията на HCV, от друга е мощен тумор-супресорен ген. След лечение с DAAs нивата на miRNA са ниски, недостатъчни за поддържането на онкогенен контрол. Villani et al. демонстрират повишена концентрация на познатия онкогенен индуктор VEGF. Нивата му се задържат високи три месеца след стартиране на лечението с DAAs, което може да се съотнесе с появата/рецидивите на НСС. (221) (222)

Много автори асоциират развитието на НСС с други рискови фактори, които не зависят от DAAs: авансиралата болест при старта на терапията, напредналата възраст, коинфекция с HBV. (210) (211) (212) (209) (206)

2.9.3 Рискови фактори с най-голямо влияние върху появата на НСС

Чернодробна цироза и стадий на болестта: Наличието на чернодробна цироза е най-важният, независим рисков фактор за поява на НСС. Пациентите с СНС цироза имат 4.7 пъти по-висок риск от поява на НСС в сравнение с болните без цироза. Хепатоцелуларен карцином възниква при 24.2% от нелекуваните циротици с HCV в американско изследване (HALT-C, n = 1048) (219). Imai et al. и Yu et al. съобщават по-ниската му честота при нелекувани: 12% (19/144) и 10% (54/562), респ. Във всички проучвания НСС се проявява преобладаващо при циротиците с HCV. Инцидентността при последните остава по-висока от тази при болните без цироза, дори и след постигнат SVR. Цирозата е пренеопластичен статус, отключен и поддържан от самия онкогенен вирус. Постепенно се стига до етап, в който прогресията на генетичните абнормности придобива самостоятелност и вече не зависи от вируса. След постигнат SVR с DAAs инцидентност на НСС варира между 1.4% и 1.96% годишно. Това налага внимателния скрининг за НСС при пациенти с СНС цироза, включително и при тези с ерадикиран вирус.

При болните с компенсирана цироза трайният вирусологичен отговор допринася повече за понижаването на риска от НСС, отколкото при тези с декомпенсирана цироза. Според Romano et al. наличието на портална хипертония предвижда по-честа поява на НСС (7.3% годишно). Порталната хипертония и повишеният HVPG градиент са често цитирани независими фактори за появата на НСС. В изследване на Lok et al. рискът от НСС е 2.5 пъти по-висок при болните с ендоскопски доказани варици на хранопровода (95% CI, 1.32-4.88). Подобни са резултатите и на Giannini et al. (223) (212)

Повечето изследователи утвърждават *декомпенсираната цироза* като по-силен рисков фактор за възникването на НСС в сравнение с компенсираната. Това означава, че в хетерогенната популация от циротици, рискът се определя според стадия на болестта и се повишава с нейната прогресия. (195) (206) (207) (209) (210) (211) (224) (219) (225)

Фибротичен стадий: FIB4 е удобен модел за определяне на фибротичната прогресия (модел, включващ AST към Plts отношението според възрастта). Тригодишното кумулативното ниво на НСС при пациенти с FIB4 > 9 е 10%, а това ниво е два пъти по-ниско при тези с FIB4 < 9 (5%, p = 0.02). Затова стойностите на FIB4 > 9 могат да се използват като предиктор за появата на НСС. (HR, 1.08; 95% CI, 1.01-1.14; P.01).

Според Ida et al. оптималните стойности за определянето на риска от НСС са FIB4 > 3.25. Рискът от НСС при пациенти с FIB4 > 3.25 е 6.0 пъти по-висок от този при болните с FIB4 ≤ 1.45. (206) (209) (212) (211)

Тромбоцитопенията, хипоалбуминемията: отразяват степента на болестната прогресия и са количествени ориентир – сигнификантни предиктори на риска. Cabibbo et al. и Calvaruso et al. доказват, че рискът от НСС е по-висок при пациентите със стойности на albumin < 3.5 G/dL и Plts < 20 x10⁹ . (210) (195) (226)

Мъжки пол: мъжете са с 5 пъти по-често проявление на НСС от жените, което утвърждава съществуването на половият диспарат при HCV НСС. Мъжкият пол е независимо асоцииран с възникването на НСС (HR:6.17). Три годишният кумулативен риск при мъже е 9% спрямо 2% при жени (p = 0.0048). (206) (212) (209) (227)

Възраст: прогресията до цироза, а оттам – до НСС се увеличава право пропорционално с напредването на възрастта. (203) (204) (206) (212) (209) (160) (227) (228)

Непостижимост на вирусологична ремисия: е бил по-чест рисков фактор в ерата на лечението с INF и е с по-малко значение при пациенти, лекувани с DAAs (особено с пангенотипни режими). Въпреки това, редица автори изтъкват силната корелация между инцидентността на НСС и непостижимостта на SVR. Calvaruso et al в голяма европейска проспективна група (n = 2249) докладват по-ниски нивата на de novo НСС

при циротиците постигнали SVR спрямо неотговорилите (2.9% спрямо 8.0%). Като най-важен независим фактор за превенцията от НСС авторите посочват успеха на лечението. Независимо от приложената терапия (IFN или DAAs), отговорилите пациенти са имали по-ниска 5 годишната заболяемост от НСС vs. неотговорилите. Cheung et al. представят резултати при DeCi: рискът от de novo НСС отново е по-висок при неотговорилите (11.3%) спрямо реализиралите SVR 12 циротици (5.4%). Тези открития подчертават протективният ефект на вирусната ерадикация дори при напреднала цироза. В противовес, италианско проучване не доказва влиянието на терапевтичния отговор върху инцидентността – нямало е разлика в честотата на НСС между релапсиралите и реализиралите SVR. Възможно е разнопосочните резултати между цитираните изследвания да се дължат на хетерогенността в кохортите. Освен това терапията с DAAs постига много високи нива SVR (> 95.0% вкл. и при авансирала цироза). Този факт вероятно отменя ролята на SVR в предсказването на риска от появата на НСС. (195) (209) (210)

Според мнозинството автори възникването на НСС не се повлиява нито от генотипа, нито от използвания режим DAAs. (203) (207) (210) (211) (212) (224)

AFP: Индуктивната роля на AFP за развитието на НСС не е съвсем уточнена. Повишените му стойности обаче се асоциират с възможната поява на НСС. Претерапевтичното повишение в нива на AFP > 9 насочва за по-голям риск, отразявайки напреднали трансформативни промени. Според Ogawa et al. обаче след лечение изходно повишеният AFP се нормализира. Ето защо по-важна за определянето на риска от НСС е посттерапевтична стойност на AFP. Поддържаните високи нива на AFP след лечение могат да предскажат ранен НСС. (206) (224)

2.9.4 Фактори, свързани с начина на живот и асоциацията им с HCV НСС

MetS и диабет: Захарният диабет тип II е независим рисков фактор за възникване на НСС. Диабетици са per se с 2 до 3 пъти по-висока честотата на НСС спрямо болните без диабет. Три годишната кумулативна инцидентност на НСС при диабетите е 16.0%, докато при пациенти без диабет е 4.0% ($p = 0.0001$). Самият HCV може да индуцира MetS и диабет чрез HCV core и NS5A, които потискат инсулиновата рецепция, предизвиквайки директна хиперинсулинемия. Данните на Wang et al. показват, че при инфектирани с HCV заболяемостта от ЗД тип II достига 70.0% или тези болни имат от 3 до 4 пъти по-висок риск от диабет, в сравнени с неинфектираните. Авторите уточняват също ранната проява на ЗД тип II в хода на инфекцията. Това обяснява неговата промотираща туморогенна роля при пациенти с HCV. При пациентите с диабет хепаталните гени експресират повече фиброгенни, ангиогенни и онкогенни фактори. Диабетът

остава независимо асоцииран фактор с възникване на НСС, въпреки успешната ерадикация на HCV. (HR 2.52). (XII) (111) (224) (228) (229) (230) (231)

Етанол: Алкохолната консумация и HCV имат синергитичен хепатотоксичен ефект. Коекзистенцията им повишава риска от прогресиране на болестта и понижава преживяемостта. Резултатите от различните проучвания дават различни отговори на въпроса какви са количества алкохол, приет на ден, които могат да предизвикат чернодробно увреждане. За някои автори са достатъчни 30-40 гр. дневно, според други – продукцията на болестен ефект изисква по-голямо количество (80-120 гр. дневно). Алкохолът, в синергизъм с HCV потиска имунитета, повишава оксидативния стрес, потенцира вирусната репликация (активира miсRNA122), индуцира по-честа поява на quasi species и компрометира съдействието към лечението, оттам и отговора към терапията. Стеатозата също е резултат от адитивният патологичен ефект на алкохола към този на вируса. Появата ѝ допринася за по-бързото достигане до фиброза и ускорява прогресията на болестта. Около една трета от пациентите с HCV употребяват алкохол. Ако HCV позитивният пациент приема > 65 гр. етанол дневно за > 5 годишен период, би имал три пъти по-висок риск от НСС в сравнение с HCV позитивния въздържател. Туморите при етилиците са по-агресивни, с по-чести портална инвазия и екстрахепатално метастазизиране. В контраст резултатите от проучването HALT-C не намират корелация между хепаталната карциногенеза при HCV и етаноловата употреба. Преди включването им в проучването, изследваните пациенти са съобщили за високи нива средна алкохолна употреба. Въпреки това нито кумулативното количество приет алкохол, нито продължителността на етаноловата консумация са били асоциирани с по-висока заболяемост от НСС.

Леката и умерена употреба, според някои автори, не влошава болестния изход от HCV. (211) (219) (232) (233) (234) (235)

Тютюнопушене: Систематичен преглед открива мултипликативния ефект на тютюнопушенето за възникването на НСС при носителите на HCV ($V = 1.60$; 95% CI, 1.16-2.20; шест студии). Относителният риск (RR) от НСС при непущачи с HCV е 7.94 (95% CI, 4.40-14.3), а при пушачи достига до 23.1 (95% CI, 9.43-56.8). Тютюнопушенето допринася за появата и рецидивите на HCV НСС като предизвиква оксидативен стрес и потиска имунния отговор. Тези данни подчертават необходимостта от прилагането на мерки в посока неговото преустановяване. В голямо тайванско проучване с HCV серопозитивни тютюнопушенето – напротив – не е имало влияние върху хепаталната карциногенеза ($n = 982$; RR = 0.3, 95% CI = 0.1-1.4). (85) (236) (219) (228)

2.10 Рецидиви на HCV НСС при лекувани с DAAs и IFN

Какво е рекурентното ниво на НСС при нелекувана HCV инфекция?

Cabibbo et al. отговарят на този въпрос като публикуват резултатите от метаанализ на 11 студии върху болни с нелекувана HCV инфекция след успешна терапия на НСС. Обобщеното рецидивно ниво е било съответно: 7.4%, 20.0% и 47.0% на 6 м., 12 м. и 24 м. Метаанализи сочат, че антивирусно лечение с IFN понижава риска от новата поява на НСС след приложена куративна терапия, а също подобрява и преживяемостта. Все още обаче не е ясно дали и до каква степен тези позитиви могат да се отнесат и към терапията с DAAs. Поводът са малки, еднораменни студии, изказали съмнение за възможната индуктивна роля на DAAs в рекурентността на НСС. През 2016 г. Maria Reig et al. първи публикуват материал с неочаквано високи нива на рецидив при пациенти, лекувани с DAAs: 27.3% (21/77). Средният период на проследяването е 5.7 м. В същото време Conti et al. изнасят данни за дори по-висока честота рецидив след експозиция към DAAs: 28.8% (17/59). При 62-ма от пациенти с СНС НСС в египетска кохорта, туморът е бил излекуван (LAT, LR и TACE), а вирусът – ерадикиран с DAAs (предимно SOF базирани режими). За средно време на проследяване от 12 м. почти половината от тези болни релапсират (42%). При над 80% от тях рецидивът е регистриран на 6-тия месец след старта на терапията. Резултатите от изследването на Calleja et al. (n = 4000, 18 м. обсервативно време) твърдо застават зад становището за подчертаната рекурентност на НСС като цитират 30.0% нива релапс след лечение с DAAs. (193) (213) (195) (237) (271)

Съобщените резултати провокират масов изследователски интерес в опит за уточняването на конкретните отношения между рецидивите на НСС и лечението с DAAs. В последствие тезата за повишената рекурентност на НСС след експозиране към DAAs се потвърждава в редица други европейски и азиатски малки кохорти. Нивата рецидив са варирали между 7.7%-40.0%. В тези проучвания НСС е лекуван с куративни, палиативни методи или тяхната комбинация. Повечето изследователи проследяват нивото на рецидивите след приключването на антивирусното лечение с DAAs и започват да регистрират първите релапси още на първата година. Европейски изследователи са първите, които се противопоставят на твърдението, че DAAs повишават рецидивните нива (vs. нелекуваните). Резултатите от пет центъра при лекувани болни (n = 47; 85.1% циротици; 95% SOF базирани DAAs) показват, че кумулативната честота рецидив е съответно: 4.0%, 19.0% и 42.0% на 6 м., 12 м. и 24 м., ако за стартова точка на проследяването се приеме терапията на НСС и: 23.0% и 42.0% на 6 м. и 12 м., ако за стартова точка се приеме терапията с DAAs. Резултатите при лекуваните са съпоставени с тези на нелекуваните от анализа на Cabibbo et al. В рамките на 21 месечния проследяем период

общото ниво рецидив на НСС е 42.5% и не е било по-високо от докладваното от Cabbibo et al: 47.0%. Измерената честота на рецидив при лекувани с DAAs (n = 565) в италианска кохорта е: 7%, 17%, 27%, 43% на 12-ти, 18-ти - месец и на 2-ра и 3-та година респ. – отново по-ниска от тази в анализа на Cabbibo et al. (206) (207) (209) (238) (271)

Резултати на други автори показват поне два пъти по-малко рецидиви при лекувани пациенти в сравнение със съобщените от Reig et al., Conti et al., Kolly et al. и Musa et al. и Virlogeux et al. В групата на Ogawa et al. рецидивите след терапия на НСС (LAT, LT, TACE) достигат 16.5%. За осем месечен проследяем период Zavaglia et al. наблюдават още по-малко рецидивирали болни (3.2%) Torres et al. не регистрират релапс в продължение на 12 м. В последните две проучвания обаче отново липсват контролни групи и броят на изследваните е малък (респ.: n = 32 и n = 7).

Във всички тези изследвания обаче не съществуват рамена, т.е. високите нива рецидив са само наблюдавани и констатирани, или са сравнявани с нивата рецидив при нелекувани болни от исторически кохорти. (224) (239) (240)

Дори провежданите към момента аналитични и сравнителни прегледи не успяват да извеждат становище, което да разреши дилемата DAAs/de novo НСС/НСС рецидив. Първият такъв анализ – на Pol et al. вече разполага с две рамена от пациенти: лекувани с DAAs и нелекувани. Изследваните са от три различни европейски кохорти. Туморите на тези болни са третирани с куративни методи, включително с LT. Рискът от релапс при лекуваните не се е различавал от този при нелекуваните (HR: 1.21, 95% CI 0.62-2.34). Доказателствената сила на това изследване идва от факта, че трите големи групи пациенти са били с конкордантни резултати. Този анализ обаче често е коментиран като субективен. Египетски преглед отново изследва болни след успешна терапия на НСС и съпоставя лекуваните с DAAs с нелекувани. Приемалите DAAs са били с четири пъти по-висок посттерапевтичен релапс (37.7% на 16 м. от проследяването) от нелекуваните. Обективността на резултатите се подчертава от изключването на болните, показани за палиативна терапия на НСС и от факта, че проследяването е започнало след лечението на НСС. Така Pol et al. доказват, че лечението с DAAs няма значение за честотата на рецидивите, египетската колегия – напротив доказва, че DAAs предизвикват възникването им. В противовес на тези две съобщения, много други изследователски колегии откриват по-ниски нива релапс при лекуваните в сравнение с нелекуваните с DAAs. В египетска серия на Musa et al. са анализирани сто пациенти след куративна терапия на НСС (LR, RFA, EA), разделени в две групи. Първата (n = 50) получава DAAs (SOF базиран режим ±RBV), а втората (n = 50) служи за нелекувана контрола. Рекурентното ниво на НСС при приемалите DAAs достига 38.0% (за средно време 8 м. след старта на

лечението с DAAs), значимо по-ниско от това при нелекуваните – 62.0% (за средно време 3 м. след лечението на тумора), $p < 0.016$. Сходни данни представят Virlogeux et al., които установяват чувствително по-малко рецидиви при получените DAAs: 34.0% в сравнение с нелекуваните: 66.0% , $p = 0.008$ (HCC е лекуван с TACE). Резултатите на Musa et al. и Virlogeux et al. показват по-висока честота на рецидиви и при лекуваните (спрямо цитираните от Reig et al. и Conti et al.), и при нелекуваните (спрямо метаанализа на Cabbibo et al.) Въпреки това и двете проучвания (разполагащи със сравнителни рамена) доказват, че честотата на релапсите е по-ниска в полза на лекуваните. (194) (195) (227) (237) (241) (242) (243)

Друг систематичен преглед и метаанализ на Waziry et al. доказва еквивалентна честота рецидиви на HCC при лекуваните с DAAs и с IFN. Обобщените статистически изчисления сред проучванията (съобразени с факторите възраст и време на проследяване) не доказват разлика в рекурентния риск между приемалите DAAs и IFN. Сравнявайки пациенти с излекуван HCC, Petta et al. установяват съизмерими нива рецидив след приложение на IFN ($n = 57$) и на DAAs ($n = 58$), съответно: 3.7% и 5.2% на 6-ти м. и 15.2% и 26.3% на 24-ти м. Белгийско проучване проследява лекувани само с DAAs или с комбинирани IFN+DAAs режими. Случаите на релапс при лекуваните само с DAAs достигат 15.0%, докато такива не са били регистрирани при получените комбинирани режими IFN+DAAs (IFN има имуномодулаторни свойства). Въпреки това, нивото рецидив между двете терапии е било статистически съизмеримо. Терапията с IFN е имала по-голям потенциал да предпазва от релапсите на HCC (53%), но съпоставим с потенциала на терапията с DAAs (29%). От друга страна, Генов и съавтори лекуват HCC с етанолова абалция и при част от болните с пълна некроза добавят локално и перилезионно Interferon alpha. Авторите не установяват отчетливо предимство на този терапевтичен прием по отношение честотата на рецидивите. Възможното обяснение за по-малкия (числен) риск от рецидив при лекуваните с IFN спрямо лекуваните с DAAs е следното: популацията от пациенти с авансирала цироза и напреднала възраст (изходен по-висок риск) са контраиндицирани за IFN лечение, попадайки в кохортите на DAAs. Това, според някои автори допринася за по-високия риск от HCC в групите с DAAs vs. IFN групите. (VIII) (207) (217) (244) (272)

Независимо дали изключват или потвърждават влиянието на DAAs за появата на рецидиви, цитираните проучвания имат известни слабости, които могат да обяснят големия контраст в резултатите:

- повечето от тях не предоставят контролна група за сравнение;
- повечето от тях изследват малко пациенти;

– трудно могат да се направят точни изчисления за това каква е вероятността от поява на рецидив, поради изразената клинична, биологична и епидемиологична хетерогенност на НСС в разглежданите студии (стадия на цирозата, морфологията на НСС);

– понятието „рецидив“ в проучванията е общо и остава неясно дали се касае за локална туморна прогресия (която се определя от техническата ефективност на приложената терапевтична модалност, от размера на тумора и неговия стадий по BCLC) или за *de novo* възникнала хетеротопна лезия (нова хетеротопна лезия);

– за терапията на НСС са използвани различни терапевтични методи – от палиативни до потенциално куративни (TACE е палиативно лечение, вариант за повлияване на предимно авансирал НСС, при който *per se* се очаква по-чест релапс. TACE е и основният използван метод, с който е третиран НСС в проучването на Reig et al.

– невинаги е уточняван времевият интервал, отстоящ от ерадикацията на НСС до старта на терапията с DAAs;

– ретроспективните проучвания преобладават над проспективните. (IX) (X) (XI) (224) (226) (227) (239) (240) (241) (245) (246)

Настоящият опит с DAAs не дава възможност за категоричност на заключенията. Сигурно обаче е, че резидуалният риск от поява на НСС при пациенти с цироза изисква внимателно проследяване, дори след постигането на SVR. Засега можем да заключим, че лечението с DAAs не елиминира риска от НСС.

2.10.1 Рискови фактори с най-голямо значение за възникването на рецидив на HCV НСС

Времето между лечението на НСС и лечението с DAAs: „Ефектът на кохортата“ е важен фактор, който се отразява върху повишения риск от рецидив при лекувани с DAAs – колкото по-кратко е проследяемото време (типично за проучванията в ерата на DAAs), толкова по-висока е инцидентността. Това е така, защото най-рисковите пациенти (в авансирал BCLC стадий), релапсират рано в хода на проследяването, повишавайки общите рецидивни нива. Например, в проучването на Reig et al. субгрупата с най-високо ниво на релапс (41.2%) е била тази, в която интервалът между лечението на тумора и старта на терапията с DAAs е бил най-кратък (< 4 м.). С удължаване на времето следва постепенно понижаване в общите нива на рецидив. За голяма част от авторите краткият (< 12 м.) интервал, отстоящ между терапията на НСС и старта на лечението с DAAs е бил независим предиктор за възникване на релапс. Zavaglia et al. и Torres et al. предполагат, че по-дългият период между третирането на НСС и започването на терапията с DAAs е имал съществено значение за по-ниската честота на рецидиви при изследваните от тях. Подобни са резултатите на Kolly et al., които откриват, че по-големият

времеви прозорец между двете терапии (на тумора и на вируса) има протективен ефект (HR 0.894, 95% CI 0.827- 0.965, $p = 0.004$). Според авторите времеви отношения – лечение на НСС/старт на лечението с DAAs имат съществено влияние за възникване на рекурентността. В контраст Musa et al. и Pol et al. установяват еквивалентни нива рецидив, независимо от това кога започва лечението с DAAs (на 3-тия или на 6-тия месец след лечението НСС). Тук обаче, оценката на риска се прави при кратки и сравними по време периоди (3 и 6 м.). Причина за това е било ранното въвеждане на DAAs след ремисията на НСС (до 6-ти м.) Освен това част от пациентите в кохортите на Pol et al. са лекувани с чернодробна трансплантация. (194) (237) (239) (240) (241) (243)

Резултатите биха били по-обективни, ако за стартова точка на проследяването се приеме лечението на НСС. Това дава възможност за по-дълго обсервативно време и ограничаване в ефекта на кохортата. Например: ако в групата на Kolly et al. проследяването започва след лечението на НСС, кумулативната честота рецидив на 6 м. е 4.0%, а когато започва след старта на терапията с DAAs е 23.0%. Не би могло да се обобщат по-честите рецидиви се дължат на по-ранната индукция на DAAs в периода след лечението на НСС или са резултат от съществуващи сателитни нодули, които не са били идентифицирани преди нейния старт. Изхождайки от незаключителността на данните, понастоящем е възприет отложеният старт на DAAs след лечението на НСС. Дългото забавяне обаче крие риск от декомпенсация на подлежащата болест и от друга страна, отнема потенциалната възможност на терапията да понижи риска от рецидив. Затова хепатологичните асоциации препоръчват приема на DAAs да започне най-малко 6 м. след доказана пост-терапевтична ремисия на НСС. Това позволява да се избегне неблагоприятният ефект на бързия вирусен клирънс върху тумор-супресорните механизми и да се съхрани имунологичният контрол над евентуални неопластични клетки (резидуални след лечението на НСС). (209) (224) (238) (239) (247)

Метод за лечение на НСС: Според част от авторите методът, приложен за лечението на НСС съществено повлиява рекурентността. Hassan et al. установяват, че нивата рецидив са най-високи след некуративна терапия (TACE): 66.7%. Рискът е по-нисък след LR или LAT. Други автори като Kolly et al. не припознават типа лечение (палиативно vs. куративно) като фактор с влияние върху рецидивите на НСС: резекция (35.3%), аблация (52.4%) и TACE/ТАЕ (33.3%), $p = 0.470$. (224) (238) (241) (248)

Характеристики на първичния тумор: Мнозинството от автори утвърждават изходните характеристики на тумора като водещи предиктори на риска. Единственият фактор, според Sabbibo et al., определящ риска е големината на тумора. Генов и съавтори уточняват, че възможността за реализирането на пълна туморна деструкция с LAT

е по-голяма при лезии ненадвишаващи 3.0 см, а Павлов и съавтори доказват по-ниската техническа успеваемост на RFA и MWA при туморите по-големи от 5 см. Едногодишното ниво на рекурентност на НСС при пациенти без предходна анамнеза за рецидив и размер на лезията под 2.5 см е 17.0%. В контраст при лезии над 2.5 см, вероятността за повторен след вече настъпил релапс, достига 67.6%. Повечето автори цитират напредналия стадий по BCLC като съществено асоцииран с появата на рецидив фактор. Възникналата рекурентност обаче няма влияние върху постижимостта на SVR. (209) (224) (226) (241) (271) (IX) (X) (XI) *Стадий на чернодробната болест:*

Според Cheung et al. пациентите с декомпенсирана цироза релапсират по-често спрямо тези с компенсирана болест. Това наблюдение утвърждава клиничната полза от клирънса на HCV, включително при пациенти с изходно влошена чернодробна функция. Други автори не откриват влиянието на стадия на болестта по СТР върху рецидивите. (246) (238) (248)

AFP: Според част от прегледаните разработки, повишеното ниво на AFP (> 50 ng/ml) след терапията на НСС е сигнификантен предиктор на релапс. От друга страна, Conti et al. не доказват разлика в нивата на AFP между пациентите със или без рецидив. Освен това този серологичен маркер на канцерогенезата не успява да открие ранната рекурентност на НСС. При диагнозата на рецидива само малка част от пациентите (11.8%) са били с повишен (> 50 ng/ml) алфафетопротеин. Ogawa et al. проследяват болни с НСС и съпоставят стойностите на AFP преди и след лечението с DAAs и също не намират промяната в нивата му за определяща риска от рецидив. (193) (195) (224) (230)

Изборът на терапия, генотипът и останалите изходни вирусни параметри не повлияват риска от рецидив. (207) (238) (239) (209)

2.10.2 Фактори, свързани с начина на живот и асоциацията им с рецидивите на HCV НСС

MetS и захарен диабет II тип: Коекзистенцията на диабета с HCV НСС е фактор, допринасящ за повишеното му рекурентно ниво на НСС след LR. Инсулиновата терапия е независим рисков фактор за постоперативен рецидив, вероятно, защото in vitro инсулина действа като туморен растежен фактор. Макар и да не откриват влиянието на диабета върху постоперативния рецидив, Kaneda et al. също подчертава важността в контрола на гликемията. Според Tawfik et al. нивото на рецидиви при диабетичите с добър гликемичен контрол не се различава от това ниво при пациентите без диабет. (112) (229) (230)

Диабетът се оказва единственият независим фактор, предсказващ релапс в серия от > 500 пациенти с НСС, приемали DAAs: HR 4.12, p = 0.004. Тригодишното рекурентно ниво при диабетците е било 100% срещу 34% при пациентите без диабет (p = 0.002). (112)

2.11 Екстрахепатални тумори при СНС и коекзистенцията им с НСС

2.11.1 Екстрахепатални тумори при пациенти с СНС

Редица изследователи проучват екстрахепаталните промени при HCV инфекция, както и влиянието на антивирусното лечение върху тяхното проявление. Голям принос в това отношение имат и разработките на български автори. Но при пациенти с HCV, акцентът рядко е поставян върху екстрахепаталните тумори. Хепатит С е онкогенен вирус и довежда до канцерогенеза предимно по механизма на нецитопатичното, индиректно възпаление. Нейният краен резултат е мутацията на соматичните гени (прото-онкогени/тумор-супресорни гени). Вирусът на хепатит С се изолира от редица екстрахепатални органи: бъбрек, орална лигавица, кръвоносни съдове. Този факт предполага, че той съучаства в екстрахепаталната карциногенеза. Още едно доказателство, че HCV причинява и извънчернодробна онкогенност е фактът, че нито един от болните с ерадикиран HCV след терапия не е прогресирал до малигнен лимфом, докато той се е проявил при 0.4% от нелекуваните. Освен това еволюиралата в наши дни терапия на HCV удължава преживяемостта. Това се явява предпоставка, освен за възникването на НСС, и за появата на извънчернодробни тумори. Едно от най-големите проучвания в света, анализиращо екстрахепаталната онкогенност при пациенти с HCV е провеждано в Тайван. То открива, че водещ по честота е ракът на жлъчния мехур, (HR: 2.60), следван от овариалния рак (HR: 5.15) и NHL (HR: 2.30). Според скорошно корейско изследване HCV се свързва най-често с рак на тестиса (HR: 10.34), на жлъчния мехур (HR: 2.90), на простата (HR: 2.51) и на тироидеята (HR: 1.46). Съществуват обаче европейски и азиатски изследвания, и то мащабни, които не откриват асоциация между инфекцията с HCV и появата на извънчернодробните тумори. (XIII) (XV) (XVI) (249) (250) (251) (252) (253)

Пациентите с HCV са с 2.3 пъти по-висока инцидентност от NHL в сравнение със серонегативните. Появата на NHL разкрива лимфотропността на HCV, който повишава мутагенното ниво, както с активната си репликация в хемопоеичните стволови клетки, така и с инхибицията на апоптотичния BNSP ген. Това предиспозира появата на NHL при 2.5%-5.0% от инфектираните. Според голям масив на Kawamura et al. (n = 3209) годишна инцидентност на малигнения лимфом при HCV позитивни пациенти е била 0.23%. На десетата година в хода на нелекуваната, активна инфекция честотата му е

достигала до 1.5%. Според повечето проучвания, изследвали хематологичния малигнитет, HCV показва най-силна корелация с DLBCL. Известна е синергията между HCV и човешкия папилома-вирус (HPV). Протеините на HCV инхибират ISG I, което освобождава репликацията на вируса от имунологичен контрол в клетки на орофаринкса. Тези механизми обясняват подчертаната връзка между вируса на HCV и сквамозно-клетъчния HPV(+) орофарингеален и нонорофарингеален карцином, както и с карцинома на слюнчените жлези. Тясната връзка между HPV и HCV проличава и в серия на Mahale et al., в която аналният рак е бил по-чест сред носителите на HCV. Първо Rustagi et al., а в последствие и серия от изследователи определят HCV като независим рисков фактор за поява на колоректален аденом. При пациенти с позитивен HCV рискът от коло-ректален карцином се повишава двукратно спрямо пациентите с негативен HCV. Сред пациенти с позитивен HCV, Bruno et al. наблюдават по-висока честота на рака на гърдата спрямо HCV серонегативни. По-нататъшни изследвания не потвърждават подобна тенденция. Множество италиански проучвания върху HCV позитивни представят данни за пикова превалентност на рака на щитовидна жлеза. Впоследствие тези наблюдения се опровергават. Според метаанализ на Wijarnpreecha et al, съществува значима асоциация между бъбречния малигнитет и HCV с RR от 1.86 (95% CI: 1.11-3.11). Хетерогенността на студията в метаанализа обаче определят слабостта на твърдението. Противоречива е също каузалната роля на HCV за възникването на панкреасен рак. В корейско изследване асоциацията между инфекция с HCV и екстрахепаталната онкогенност е най-осезаема при анализа на конкретни субгрупи (пушачи, етилици). Диабетът допринася освен за повишаване на риска от поява на НСС, също и за възникването на колоректален рак и карцином на млечната жлеза. (249) (250) (251) (254) (255)

Антивирусната терапия при СНС понижава риска от поява на НСС, но все още не е известно дали повлиява и екстрахепаталната туморогенеза. Необходими са повече клинични доказателства и откриване на конкретните биологични механизми, които да изяснят силата на връзката HCV/екстрахепатална онкогенност.

2.11.2 Екстрахепатални тумори при пациенти с СНС и коекзистенцията им с НСС
Едновременното съществуване на НСС с друг-извънчернодробен тумор е малко анализиран проблем в литературата при пациенти с HCV. Природата на канцерогенния HCV изисква внимателна оценка, понеже той е не само рисков фактор за появата на НСС, а също и потенциален индуктор на извънчернодробен малигнитет. Вече проявена, онкологичната болест е в статус на имунологична супресия и отключена туморогенеза. Подобна среда не би могла да се противопостави на други потенциални канцерогенни

тригери. Ето защо при съществуващ СНС НСС появата и на конкурентен малигнитет не би трябвало да е изненадваща. (256)

В кохортата на Bruno et al. 13.5% от пациентите с HCV НСС (5/37) са имали ко-екзистентен тумор. Сходна е проявата на EHN (13.2%) и сред 250 пациенти с НСС в корейско проучване. Хепатоцелуларният карцином е съпътстван най-често от CRC, следван от стомашния карцином (или това са били 88% от всички екстрахепатални тумори). В серия от Испания честотата на симултантната онкогенност е 7.3% и отново НСС най-често се е проявявал едновременно с CRC. Наблюдавал се е и повишен риск от HNT. Стомашният и дебелочревният рак са най-честите асоциирани с НСС тумори сред 463 пациенти с куративна терапия на НСС. Това проучване не е установило асоциация между наличието на HCV НСС и появата на други неоплазии. Пациентите само с НСС и тези с НСС и EHN не са се различавали по фенотип на тумора (α -fetoprotein, портална инвазия, интрахепатални метастази). Според данните от повечето изследвания конкурентният тумор не влошава прогнозата на НСС. Тези наблюдения дават свобода на терапевтичния избор без да ограничават възможностите за радикален терапевтичен подход. (131) (256) (257) (266) (267) (268) (269)

При пациентите с HCV е необходимо насочено изследване по отношение на извънчернодробните неоплазии, защото то нерядко носи информация за повишен риск от мултиплена карциногенеза. Китайски изследователи например, доказват че болни с HNT и уринарни тумори са с чувствително по-висока честота и на други неоплазии (вкл. и НСС). Повечето от студиите, анализирали връзката между чернодробните и екстрахепаталните тумори, не предоставят данни за провежданото лечение на HCV (особено със съвременни формули). Информацията по отношение на морфологията на НСС и начина на лечение също е застъпена оскъдно. Не става ясно взаимодействието между всички тези фактори, дали то се отразява и как повлиява риска от появата, лечението и прогнозата на екстрахепаталните неоплазии.

ЦЕЛ: Да се изследва ефективността на антивирусното лечение при пациенти с хепатоцелуларен карцином с хепатит В и С вирусна етиология.

3 ЗАДАЧИ

1. Установяване на ефективността на антивирусната терапия при пациенти с НСС с хепатит С вирусна етиология.
2. Изследване на риска от появата на НСС при нелекувани и лекувани с DAAs пациенти с хепатит С вирусна етиология.

3. Изследване на риска от поява на рецидиви на НСС при пациенти с хепатит С вирусна етиология след лечение с DAAs.
4. Установяване на екстрахепатална онкогенност и коекзистенцията ѝ с НСС при пациенти с хепатит С вирусна етиология, лекувани с DAAs.
5. Изследване на преживяемостта при пациенти с хепатит С вирусна етиология, лекувани с DAAs.
6. Установяване на ефективността и безопасността на антивирусната терапия с NAs при пациенти с НСС с хепатит В вирусна етиология.
7. Изследване на риска от появата на НСС при нелекувани и лекувани с NAs пациенти с хепатит В вирусна етиология.
8. Изследване на риска от поява на рецидиви на НСС при пациенти с хепатит В вирусна етиология, лекувани с NAs.
9. Установяване на екстрахепатална онкогенност и коекзистенцията ѝ с НСС при пациенти с хепатит В вирусна етиология, лекувани с NAs.
10. Изследване на преживяемостта при пациенти с хепатит В вирусна етиология, лекувани с NAs.

4 ПАЦИЕНТИ

С оглед удовлетворяване на целта и задачите в дисертационния труд са включени следните групи пациенти:

1. *Пациенти с СНВ цироза (Сi), лекувани с NAs.*
2. *Пациенти с СНВ Сi и НСС, лекувани с NAs.*

Неоплазията при част от пациентите в тази група е диагностицирана преди старта на лечението с NAs. При останалите пациенти се открива в хода на провежданото лечение с NAs.

1. *Пациенти с СНС Сi, лекувани с директно-действащи антивирусни средства (DAAs).*
2. *Пациенти с СНС Сi и НСС, лекувани с DAAs.*

Неоплазията при всички болни в тази група е диагностицирана преди старта на лечението с DAAs. При тях първо се проведе терапия на НСС. Лечението с DAAs започна най-малко 6 м. след установената ефективност на терапията по повод НСС. Не бе диагностициран случай на НСС, възникнал в хода на или след терапията с DAAs за периода на проследяване на пациентите.

5 МЕТОДИ

5.1 Общи клиничко-лабораторни и инструментални методи

5.1.1 Анамнестични данни и физикален преглед в Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“.

5.1.2 Лабораторни изследвания (хематологични, биохимични параметри, хормонални изследвания), необходими за прецизирането на диагнозата и оценка на общия статус на пациентите: наличието, степента прогресия и тежестта на чернодробната болест, изработени в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, с началник д-р А. Бедран.

5.1.3 Образни и инструментални изследвания за допълнителна информативност по отношение общия статус, придружаващия морбидитет, наличието на екстрахепатални усложнения. Рентгенография на бял дроб и електрокардиография са проведени при всички пациенти. По преценка при част от тях са осъществени консултации с други специалисти (кардиолог, пулмолог, ендокринолог, нефролог, хирург, дерматолог и алерголог) в УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

5.2 Методи, свързани с диагнозата на вирусната инфекция

Серологичните и вирусологични изследвания са извършени в Лаборатория по микробиология и вирусология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ с началник доц. д-р Р. Вачева-Добревска, биолог М. Четирска и вирусолог Б. Асенова.

Серологичната диагноза е базирана на анализ на HBsAg (вкл. количествен), HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc, anti-HDV и anti-HCV.

Серологичният профил при пациентите е определен чрез хемилуминисцентна технология (СМІА) на апарат ARCHITECT Abbott. Принципът на метода се основава на свързването на търсения антиген или антитяло с микрочастици, предварително натоварени с комплементарно антитяло или антиген и последващо им свързване с акридин-белязан конюгат. След взаимодействие с Trigger и Pre-Trigger се генерира хемилуминисцентен сигнал с определен интензитет, който се измерва. При качествените тестове присъствието или отсъствието на търсените антигени или антитела се определя чрез сравняване на хемилуминисцентния сигнал в реакцията с cut off сигнала, определен по време на калибрацията на теста. Резултатът е положителен, ако хемилуминисцентния сигнал е равен или по-висок от cut off сигнала. При количествените тестове концентрацията на търсените антигени или антитела се определя според предварително генерирана калибрационна крива.

Вирусологичната диагноза е базирана на *in vitro* метод – полимеразно-верижна реакция в реално време (RT-PCR), комбинирана с флуоресценция за количественото определяне на HBV DNA и HCV RNA, респ. Използван е Abbott Real Time PCR с най-ниско ниво детекция за HBV DNA < 10 IU/ml и за HCV RNA < 12 IU/ml.

Генотипирането се базира на *in vitro* RT-PCR тест, комбиниран с флуоресценция, който изследва високо консервативни участъци от генома за определянето на респективно: 1, 2, 3, 4, 5 и 6-ти генотип и субтипозите 1a и 1b на HCV. Генотипирането изисква вирусния титър > 500 IU/ml.

5.3 Методи, свързани с оценката на чернодробната болест при пациентите с вирусни хепатити

5.3.1 Абдоминална ехография в B-mode, Color-Doppler, Power-Doppler, B-flow, контрастно-усилена ехография чрез Philips IU 22, GE LOGIQ S8, GE LOGIQ E9 – Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“. Проследени са наличието и степента на морфологични промени в черния дроб, прогресията и усложненията, прецизиран е ехографският статус на останалите абдоминални органи.

5.3.2 Чернодробна биопсия под ехографски контрол за хистологичната оценка на чернодробната болест, по установен протокол в Клиниката по Гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“. Хистологичното стадиране и градиране е извършено по METAVIR, проведено и анализирано в Отделение по Патология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ със завеждащ лекар д-р И. Терзиев.

5.3.3 Неинвазивна оценка на фиброза чрез FIB-4, обединяващ показателите AST, ALT, Plts и възрастта, калкулиран чрез следните формули:

FIB-4: <https://www.mdcalc.com/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>

FIB-4: Score = (възраст*AST)/(Plts*√(ALT))

5.3.4 Езофагогастроуденоскопия за определяне на наличието, градиране и оценка на компликациите на портална хипертония: портална хипертензивна гастропатия, езофагеални, стомашни и гастро-езофагеални варици: проведени от проф. Б. Владимиров, д-р И. Лютаков, д-р С. Чурчев, д-р Н. Кашукеева, д-р Я. Валериева.

Стадирането на чернодробната цироза е базирано на общоприетите класификации CTP и MELD score.

5.4 Методи, свързани с диагнозата на НСС при пациенти с вирусни хепатити

5.4.1 Абдоминална ехография – Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ (локализация, размер, брой на лезиите).

- 5.4.2 CEUS със Sulfur Hexafluoride по установен протокол, съответен на препоръките на EFSUMB и БАУМ – Клиника по Гастроентерология УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ – д-р Р. Митова, проф. Й. Генов.
- 5.4.3 CE-CT и CE-MR – Отделение по образна диагностика на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ от доц. П. Гецов.
- 5.4.4 Биопсия на тумора под ехографски контрол в Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“.
- 5.4.5 Хистологично и имунохистохимично изследване на тумора – Отделение по Патология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“.
- 5.4.6 Стадиране на НСС според BCLC класификация.

5.5 Методи, свързани с лечението на вирусните хепатити

1. Лечение на СНВ с: високобарьерни NAs: TDF 245 mg и ETV 0.5 mg или 1.0 g и нискобарьерни NAs: LMV 100 mg и LdT 600 mg.
2. Лечение на СНС с:
 - Pegylated interferon alfa-2a (PegIFN alfa-2a) 180 микрограма, комбиниран с Ribavirin (RBV), според телесната маса и генотипа (общо 14 пациенти)
 - Безинтерферонов режим: DAAs (генотип-специфични или пангенотипни комбинации, съчетани или не с RBV) според препоръките на EASL, БГДЕ и изискванията на НЗОК.

5.6 Методи, свързани с лечението на НСС

5.6.1 Локално аблативно лечение на НСС:

- eRFA: перкутанна радиофреквентна аблация с многоосев перфузиран апликатор. Използван е генераторът RITA 1500X (AngioDynamics), IntelliFlow перисталтична инфузионна помпа и перфузирани 14G апликатори StarBurst (XL, XLI Enhanced или Talon) с размер 15 и 25 см.
- MWA: перкутанната микровълнова аблация с генератор MedWaves' Ave Cure и апликатори 14 G или Solero с апликатори с вътрешно охлаждане.
- EA: етанолова аблация с 95-99% етилов алкохол чрез инструмент за етанолово инжектиране със странични отвори.

Локалната аблативна терапия, според прилаганата техника, се осъществява по установените протоколи за лечение на чернодробните тумори в Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

- 5.6.2 Чернодробна резекция (LR) – в Клиника по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, Втора хирургична клиника на УМБАЛСМ „Н.И. Пирогов“
- 5.6.3 Трансартериална хемоемболизация (TACE) – УМБАЛ „Св. Ана“
- 5.6.4 Онкологично лечение с ТКІ (Sorafenib) в онкологичните центрове по местоживеене.

5.7 Методи, свързани с проследяването на пациенти с вирусни хепатити

5.7.1 Проследяване на пациенти с СНВ – както следва:

- На всеки 3 месеца се изследват клиничко-лабораторни параметри, серумното ниво на HBV DNA, anti-HCV, anti-HDV.
- На всеки 6 месеца се изследва HBeAg/antiHbe.
- На всеки 12 месеца се определя количествено серумното ниво на HBsAg и при показания anti-HBs.

Вирусологичен отговор се дефинира с неоткриваемостта на HBV DNA на 48-ма седмица от началото на терапията. ВО в нашето изследване е интерпретиран спрямо дефиницията за ВО на EASL: HBVDNA < 10 IU/ml, измерена с Real Time PCR с ниво детекция за HBV DNA < 10 IU/ml. *Закъснелият отговор* (PrVR) настъпва в рамките на обсервативния период, но се очаква едва след 12-тия месец от старта на антивирусното лечение. Частичен е ВО при пациентите с редуцирана на фона на лечение, но откриваема вирусемия (> 10 IU/ml).

Пациентите бяха проследявани за потенциалната поява на *вирусологичен пробив*, определен с повишението на HBV DNA > 1 log₁₀ в сравнение с нейната най-ниска стойност, установена по време на лечението. При съдействащ на лечението пациент, вирусологичният пробив се дължи най-често на *вирусологична резистентност* (BR) към прилагания нуклео(з)тиден аналог, което налага нейното уточняване. BR при пациентите с СНВ е изследвана в Лаборатория по молекулярна диагностика на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София. При детекция на BR в хода на лечението, довелия до резистентност NAs е заменян с TDF или ETV.

Подлежащата чернодробна болест се проследява на всеки 3 месеца в хода на лечението с NAs. Пациентите се проследяват за поява на НСС според препоръките на EASL и EFSUMB.

5.7.2 Проследяване на пациенти с СНС в зависимост от терапевтичния режим

Проследяването се осъществява както следва:

– В хода на лечението и в зависимост от неговата продължителност на: 2, 4, 8, 12, 24-та седмица се изследват пълни клиничко-лабораторни параметри.

– На 4-та седмица се изследва ранен вирусологичен отговор (RVR) с количествено определяне на HCV RNA. За постигнат RVR се приема неоткриваемост на HCV RNA, измерена с Real Time PCR с ниво детекция < 12 IU/ml. Допълнително се правят серологични изследвания за изключване на ко-инфекция.

– На 8, 12, 24-та седмица (в зависимост от продължителността на терапията), се изследва вирусологичният отговор в края на лечението (ЕoTR). За постигнат ЕoTR се приема неоткриваема HCV RNA.

– *Траен вирусологичен отговор* се дефинира с неоткриваема HCV RNA на 12-та седмица (SVR12) или 24-та седмица (SVR24) след края на лечението. Последното измерване на вирусологичния отговор е на 12-тия месец след края на лечението с DAAs (SVR 48).

– *Вирусологичният неуспех* е откриваемостта на HCV RNA при лекувани с DAAs пациенти. Той е резултат от *вирусологичен пробив*, настъпил по време на терапията с DAAs или на *вирусологичен релапс*, регистриран след края на лечението (SVR12, SVR24, SVR 48), след вече постигнат по време на терапията вирусологичен отговор (RVR, ЕoTR). При релапсиралите пациенти са анализирани адхерентността и лекарствените взаимодействия с потенциален ефект върху релапса. Проведено е повторно гено и субгенотипиране (въпреки некатегоричността му за изключването на реинфекция при непроменен генотип и субтип).

Скринингът за НСС при пациентите с цироза след антивирусно лечение продължава на всеки 3 месеца.

5.8 Методи, свързани с проследяването на тумора

Проследяването след лечение на тумора се провежда на 3 месечни интервали чрез контраст-усилен образен метод – CEUS и при необходимост CE-CT или CT-MR.

5.9 Установяване на ко-екзистентни тумори при пациенти с СНВ и СНС

Диагнозата и лечението на ко-екзистентните тумори е осъществено в колаборация със съответните специалисти.

Пациенти с ко-екзистентна онкогенност са тези, при които освен НСС се установява и друг екстрахепатален тумор, дефиниран и оценен според критериите на Warren и Gates:

1. Всяка една от лезиите е хистологично определена като малигнена: и двата тумора са първични.

2. Изключен е метастатичният им генезис.
3. Всяка една от неоплазиите води началото си от различен орган.

Ко-екзистентната онкогенност е синхронна, когато появата на извънчернодробния тумор предхожда най-малко с 6 м. изявата на НСС. Тя е метакронна, ако диагноза на извънчернодробната неоплазма е поставена 6 м. след установяването на НСС. (205)

5.10 Методи, свързани със статистическия анализ

За обработка на данните от проучването, свързано с дисертационната работа, беше използвана версията на SPSS – SPSS Windows 13, SPSS Windows 23.

5.10.1 Описателни методи и методи за оценка (Описателна статистика)

5.10.1.1 Вариационен анализ на количествени променливи

- средна стойност;
- стандартно отклонение;
- стандартна грешка на средната;
- 95% доверителен интервал на средната;
- минимум;
- максимум.

5.10.1.2 Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови)

- абсолютни честоти;
- относителни честоти (в проценти);
- кумулативни относителни честоти (в проценти).

5.10.1.3 Графични изображения

5.10.2 Методи за проверка на хипотези

5.10.2.1 Непараметрични методи

1. Метод хи-квадрат (Chi-square test) или неговия вариант точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две качествени променливи.

2. Методи на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива

3. Метод на Ман-Уйтни (Mann-Witney) – сравняване на две групи на една количествена променлива, когато разпределението не е нормално. Тестът проверява дали ранговете за двете групи са статистически значимо различни. При някои условия с теста на Ман-Уйтни се сравняват техните медиани (за разлика от Т-теста).

4. Тест на Крускал-Уолис – сравняване на повече от две независими групи по отношение на характеристиките на количествена променлива, която няма нормално

разпределение. Тестът на Крускал-Уолис проверява за равенство на разпределенията между групите (които са три и повече), а не равенство на средноаритметичните стойности за групите. Когато тестът е статистически значим, за да се определи кои групи са статистически значимо различни се правят допълнителни *постхок* теста на Ман-Уитни по един за всяка двойка от групите като за целта се използва коригираната стойност на Бонферони.

5. Тест на Уилкоксън. Знаковият рангов тест на Уилкоксън (Wilcoxon signed ranks test) се използва при сравняването на **(а)** свързани двойки, **(б)** когато отговорите на респондентите са измерени в два случая (Време1 и Време2) или **(в)** при две различни условия (например: предтест, следтест). Той е непараметричната алтернатива на t-теста за корелирани извадки, който вместо да сравнява средноаритметичните преобразува стойностите на променливата в рангови и сравнява средните рангове за Време1 и Време2 или Условие1 и Условие2.

5.10.2.2 Параметрични методи

1. Т-критерий на Стюдент за независими извадки. Сравнява средните стойности на нормално разпределена количествена променлива в две групи на една качествена променлива.

5.10.3 Други методи

5.10.3.1 Анализ на преживяемост

1. Метод на Kaplan-Meier
2. Log Rank тест.
3. Кокс регресионен анализ
4. Таблици за продължителност на живота (Life tables)

5.10.3.2 РОК анализ

РОК анализът определя дали дадена количествена променлива може да служи като предиктор на дихотомна качествена променлива (например болен или здрав) и ако отговорът е може, то тогава се определя оптимална точка на прекъсване (cut-off) на стойностите на количествената променлива, така че над (или под) тази стойност са рисковете значения.

5.10.3.3 Логистичен регресионен анализ

Логистичният регресионен анализ дава възможност да се търси връзка между една качествена дихотомна променлива (резултативна променлива) и една или повече променливи (фактори), които могат да са както качествени, така и количествени.

5.10.3.4 Комбинация от рок анализ и логистична регресия

Чрез РОК анализа от количествената променлива се формира нова качествена променлива (дихотомизиране), като се използва оптималната точка на прекъсване и тази променлива се използва като фактор за логистичния регресионен анализ.

Използваното от нас критично ниво на значимост е $\alpha = 0.05$, което може да се промени, когато се налага да се използва поправката на Бонферони. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато р стойността (P-value) е по-малка α .

Статистическият анализ е изготвен от доц. М. Вуков и д-р К. Герджикова.

6 РЕЗУЛТАТИ

6.1 Пациенти с СНС, лекувани с DAAs

За периода януари 2015 – март 2020 г. в Клиниката по Гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ с DAAs са лекувани **85 пациенти с СНС цирроза, от които 59 (69.4%) нямат карцином (група СНС Сi) и 26 (30.6%) имат НСС (група СНС НСС).**

6.1.1 Пациенти с СНС Сi

Клиничните характеристики на пациентите със СНС Сi са представени в **таблица 2.**

Табл. 2 Основни характеристики на пациентите с СНС Сi

Параметър	Стойност
Брой пациенти	59
Възраст	62.2 г. \pm 13.61 (30-83 г.)
< 40 г.	8.5% (n = 5)
> 40 г. \leq 59 г.	28.8% (n = 17)
> 60 г.	62.7% (n = 37)
Пол	Мъже: 44.1% (n = 26) Жени: 55.9% (n = 33)
Генотип	GT1: 15.3% (n = 9) GT1a: 8.5% (n = 5) GT1b: 71.2% (n = 42) GT3: 3.4% (n = 2) GT4: 1.7% (n = 1)
Изходна HCV RNA	1 023 856 IU/ml \pm 1 611 272 IU/ml (3 033 - 8 146 853 IU/ml)
DAAs терапия	Генотип-специфичен режим: 73.9% (n = 51)

Параметър	Стойност
	Пангенотипен режим: 11.6% (n = 8) RBV съдържащ режим: 24.6% (n = 17)
Терапия с IFN (неуспешна)	5.1% (n = 3)
СТР А	72.9% (n = 43)
СТР В	27.1% (n = 16)

Режимът продължава дванадесет седмици при 52 пациенти (96.3%), 24 седмици - при 5 пациенти (8.5%) и 8 седмици при един пациент. Неуспешно лекуваните с IFN + RBV сред болните са 5.1 %.

Средният FIB 4 score е 6.23 ± 4.65 (0.67-23.8). Двадесет от пациентите в групата (35.1%) са в категория FIB 4 < 3.25, при останалите FIB 4 е > 3.25 (64.9%, n = 39). Средният MELD скор е 10.64 ± 3.25 (6-18), 69.5% са с MELD < 12.

Портална хипертония се доказва при 69.5% (n = 41/59) от болните с СНС Сi. Тя е високостепенна (VO gr. III-IV) при 16.9% от тях (10/59).

Метаболитен синдром (MetS) има при 21.7%. Диагностицирани със ЗД тип II са 15 болни (25.4%), лечението е с Metformin при 40% (n = 6) и с Insulin mixture – при 33.3% (n = 5).

Болните, съобщили за етанолова употреба в групата са 25.4% (15/59). Най-разпространеният прием е > 2 стандартни питиета (СП) дневно при 53.0%. Една трета са с над 20 годишна давност на етилизма. След първата хоспитализация в трайна абстиненция останаха 53.3% от тези болни (8/15). Пушачите са 28.8% (17/59). Преобладават тези с до 20-годишна давност на табакизма (58.9%). По-голямата част от тях пушат над 20 цигари дневно (70.6%).

6.1.2 Пациенти с СНС НСС

Клиничните характеристики на пациентите с СНС НСС са представени в **таблица 3**. Лекуваните с DAAs са 88.5% (23/26), като лечението при 87.0% от тях е продължило 12 седмици (20/23).

Средните стойности на FIB-4 са 7.38 ± 4.5 (1.59-21.43). В категория FIB 4 < 3.25 попадат трима болни (11.5%), по-големият дял са с FIB 4 > 3.25: n = 23, (88.5%).

Средната стойност на MELD е 12.0 (6-20). Четиринадесет пациенти (53.4%) попадат в MELD категория:12-18.

Портална хипертония се открива при 92.0%: тя е високостепенна (VO gr. III-IV) при 43.5% (n = 10). MetS придружава 34.5% от СНС НСС болните (9/26), ЗД тип II се установи при 38.5% (n = 10), половината от които се лекуват с Insulin mixture (5/10).

Табл. 3 Основни характеристики на пациентите със СНС НСС

Параметър	Стойност
Брой пациенти	26
Възраст	64.9 г. ±12.3 г. (42-82 г.)
< 40 г.	-----
> 40 г. ≤ 59 г.	30.8% (n = 8)
> 60 г.	69.2% (n = 18)
Пол	Мъже: 61.5% (n = 16) Жени: 38.5% (n = 10)
Генотип	GT1: 42.3% (n = 11) GT1a: --- GT1b: 57.7% (n = 15) GT3: --- GT4: ---
Изходна HCV RNA	1 417 953 IU/ml ±1 378 735 IU/ml (3 072-4 760 000 IU/ml)
DAA's терапия	Генотип-специфичен режим: 88.5% (n = 23) Пангенотипен режим: ----- RBV-съдържащ режим: 26.9% (n = 7)
Терапия с IFN (неуспешна)	19.2% (n = 5)
Терапия с IFN (успешна):	11.5% (n = 3)
СТР А	64% (n = 16)
СТР В	32% (n = 8)
СТР С	8% (n = 2)

Почти половината от пациентите (46.2%) са с анамнеза за алкохолна консумация (n = 12), при трима от тях приемът е с над 20 годишна давност, най-често съобщаваната употреба е 2 СП дневно (65.0%). Трайно абстинентни по време на проследяването останали са 66.6% (8/12) от съобщилите някогашна употреба. Пушачите с СНС НСС са 30.1% (8/26), половината от които пушат < 20 цигари дневно за период ненадвишаващ 20 години (50.0%, 4/8).

Основните характеристики на тумора при пациентите с СНС НСС са представени в **табл. 9**.

6.2 Сравнителен анализ между болните с СНС Сi и СНС НСС

Анализът се проведе с непараметрични тестове: Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk, Chi-Square test, Mann-Whitney U test с цел откриването на различия със статистическа значимост между двете групи спрямо следните параметри. (**табл. 4**)

Възраст – не се установиха статистическа разлики в средната възраст на пациентите в двете групи, включително и по обособените възрастови категории. (**табл. 4**)

Пол – Мъжете с цироза са 42-ма, при 38.1% се установи НСС. Жените (n = 43) в СНС Сi групата са 76.7%, с НСС са 23.3% от тях. Няма разлика в разпределението мъже/жени в двете групи. Жените с СНС Сi са с по-рядка прогресия до НСС (10/43 или 23.3%) в сравнение с мъжете (16/42 или 38.1%), но разликата е несигнификантна. (**табл. 4**)

GT – GT1 е най-разпространеният сред пациентите с СНС. Тези от тях с неопределен субтип (нетипизиран) GT1 са разпределени без разлика между групите. Оказва се, че сред болните с типизиран GT1, единственият субгенотип, представен и в двете групи е GT1b. Пациентите с GT1b значимо доминират в СНС Сi спрямо СНС НСС групата. (**табл. 4**)

Изходна HCV RNA – не се установява статистическа разлика в средните стойности по групи според този показател. (**табл. 4**)

DAAs терапия: Сред пациентите със СНС Сi няма ерадикирани с IFN и в групата СНС НСС не са използвани пангенотипни комбинации. Така терапиите, които позволяват сравнения между двете групи остават генотип-специфичните режими (GSR), комбинирани или не с RBV. С GSR са лекувани повече болни с СНС НСС, но разликата е незначима. Комбинацията GSR с RBV е прилагана еквивалентно в групите. (**табл. 3**) Подробна характеристика на DAAs режимите (генотип-специфични, пангенотипни, комбинирани или не с RBV), с които са лекувани болните с СНС в двете групи, са представени в **таблицы 5, 6 и 7**.

Терапия с IFN базирани режими в миналото: Пациентите, провели лечение с IFN са повече в НСС спрямо СНС Сi групата (30.7% или 8/26 срещу 5.1% или 3/59). От лекуваните с IFN само трима болни постигат успешна ерадикация (3/12) и всички те са в СНС НСС групата.

Тежест на цирозата: Сред изследваните, класираните с СТР А болни значимо преобладават над тези с СТР В (68.6% или 59/83 срещу 24/83 или 28.9%, **p = 0.001**), но без да има разлика в разпределението на стадираните в клас СТР А и в клас В пациенти между двете групи. Има двама пациенти с СТР С в групата СНС НСС, в СНС Сi групата липсват болни с този клас за сравнение. (**табл. 3**) Така болните с декомпенсирана цироза (в клас СТР В и в СТР С) в двете групи са еквивалентни (16/59 или 27.1% срещу 10/26 или 38.5%), p = 0.239

Табл. 4 Сравнителен анализ между болните с СНС Сi и СНС НСС

Параметър	СНС Сi	СНС НСС	p
Брой пациенти	59	26	
Възраст	62.2 г. (30-83 г. ±13.61 г.)	64.9 г. (42-82 г. ±12.3 г.)	0.385
	< 40 г.: 8.5% (n = 5)	< 40 г. ---	0.352
	> 40 г. ≤ 59 г.: 28.9% (n = 17)	> 40 г. ≤ 59 г.: 30.8% (n = 8)	
	> 60 г.: 62.7% (n = 37)	> 60 г.: 69.2% (n = 18)	
Пол	Мъже: 44.1% (n = 26) Жени: 55.9% (n = 33)	Мъже: 61.5% (n = 16) Жени: 38.4% (n = 10)	0.106
Исходна НСV RNA	1 023 856 IU/ml ±1 611 272 (3 033 - 8 146 853 IU/ml)	1 417 953 IU/ml ±1 378 735 (3 072 - 4 760 000 IU/ml)	0.353
Генотип	GT1: 15.3% (n = 9)	GT1: 42.3% (n = 11)	0.655
	GT1a: 8.5% (n = 5)	GT1a: ---	0.028
	GT1b: 71.2% (n = 42)	GT1b: 57.7% (n = 15)	
	GT3: 3.4% (n = 2)	GT3: ---	
	GT4: 1.7% (n = 1)	GT4: ---	
DAAs	Генотип-специфичен режим: 73.9% (n = 51)	Генотип-специфичен режим: 88.5% (n = 23)	0.604
	Пангенотипен режим: 11.6% (n = 8)	Пангенотипен режим: ---	0.502
	RBV съдържащ режим: 33.3% (n = 17)	RBV съдържащ режим: 26.9% (n = 7)	
СТР	СТР А: 72.9% (n = 43) СТР В: 27.1% (n = 16) СТР С: -----	СТР А: 60.0% (n = 16) СТР В: 32.0% (n = 8) СТР С: 8.0% (n = 2)	0.299

6.2 Ефективност на антивирусното лечение при пациенти с СНС

6.2.1 Вирусологичен отговор (ВО)

Трайният вирусологичен отговор (SVR 12) при пациентите с СНС е равнозначен на ерадикирана HCV инфекция. Резултат от вирусологичния отговор е биохимичният отговор (БО) или резолюцията на некроинфламаторната активност, демонстрирана с

нормализирането на ALT. Обсервативното време на лекуваните с СНС Сi е 37.8 м. ± 20.5 м. и 41.5 м. ± 19.3 м. за болните с СНС НСС, $p = 0.453$.

Фиг. 1



Лечението с DAAs постига еквивалентни нива ВО в двете групи: 96.6% (57/59) за болните с СНС Сi и 100% (23/23) при тези с СНС НСС. **(фиг. 1)** Няма разлики в продължителността на терапията с DAAs между болните само с цироза и тези с НСС: 12.9 с. (8-24 с. ± 3.45) срещу 14.4 с. (12-24 с. ± 4.89), $p = 0.118$.

Така общият ВО с DAAs е 97.5% (80/82). При трима пациенти (3.5%) трайният вирусологичен отговор е резултат от приложението на IFN. Всички те са в НСС групата и лечението при тях предхожда развитието на тумора. По този начин кумулативният терапевтичен отговор към приложеното лечение (с DAAs и с IFN) при пациентите с авансирал СНС е 97.6% (83/85).

Компенсираните и декомпенсираните циротици постигат еквивалентни нива вирусологичен отговор: 98.3% срещу 100.0% ($p = 0.981$).

В **табл. 5** са представени комбинациите от DAAs, с които са лекувани пациентите с СНС Сi. Най-често използвани при тях са генотип-специфичните режими, свободни от RBV. За това допринасят: компенсирания болест при 2/3 от болните, превалентността на GT1b спрямо останалите генотипи в групата, ($p = 0.002$), както и малкият дял пациенти с предхождащо (неуспешно) лечение. Най-честата комбинация от DAAs при пациентите с СНС Сi е SOF+LDV \pm RBV (54.2% или 32/59) (**табл. 5**). Поради по-късната поява на пангенотипните режими в хода на DAAs еволюцията с тях са лекувани по-малко болни със СНС Сi и те не са използвани при пациентите с СНС НСС. (**табл. 5**) Всички с GT1a (8.5% или 5/59) са с компенсирана болест и сред тях няма такива с предшестващо лечение. Повечето приемат GSR или PGR, несъдържащи RBV. (**табл. 5**) Двамата пациенти с GT3 постигат ВО с пангенотипни комбинации. GT4 е представен от една пациентка (0.6%), нелекувана в миналото, с компенсирана СНС цироза (СТРА, MELD 6), при която ерадикацията на HCV настъпи след лечение със SOF+LDV. (**табл. 5**)

Табл. 5 Антивирусно лечение при болните с СНС Сi

СНС Сi	Генотип-специфичен режим 86.4% (n = 51)					Пангенотипен режим 13.6% (n = 8)		
	Режим без RBV 70.6% (n = 36)			Режим с RBV 29.4% (n = 15)		Режим без RBV 75.0% (n = 6)	Режим с RBV 25.0% (n = 2)	
GT	PrOD	SOF+ LDV	EBV+ GZR	PrOD	SOF+ LDV	SOF+ VEL	GLE+ PIB	SOF+ VEL
GT1: 15.3% (n = 9)	—	19.4% (n = 7)	—	—	3.4% (n = 2)	—	—	—
GT1a: 8.5% (n = 5)	2.8% (n = 1)	2.8% (n = 1)	—	6.0% (n = 1)	—	—	33.3% (n = 2)	—
GT1b: 71.2% (n = 42)	36.1% (n = 13)	27.7% (n = 10)	8.3% (n = 3)	6.0% (n = 1)	22.0% (n = 11)	16.6% (n = 1)	33.3% (n = 2)	50.0% (n = 1)
GT3: 3.4% (n = 2)	—	—	—	—	—	16.6% (n = 1)	—	50.0% (n = 1)
GT4: 1.7% (n = 1)	—	2.8% (n = 1)	—	—	—	—	—	—
Общо: 59	23.7% (n = 14)	32.2% (n = 19)	5.1% (n = 3)	3.4% (n = 2)	22.0% (n = 13)	3.4% (n = 2)	6.8% (n = 4)	3.4% (n = 2)

Тенденцията в преобладаващото приложение на генотип-специфичните режими продължава и при пациентите с СНС НСС като за тях тези режими се явяват единствена терапия (с изключение на трима болни, излекувани с IFN). Най-честата комбинация е SOF+LDV без RBV при 65.2% (15/23). Повече от половината от тези пациенти са с компенсирана цирроза. Групата се състои от еквивалентен относителен дял прогресирали до НСС циротици с GT1 и GT1b ($p = 0.980$). Нелекуваните с IFN в миналото преобладават над тези с предхождаща IFN терапия (88.3% срещу 21.7%) $p < 0.05$ (табл. 6)

Табл. 6 Антивирусно лечение при пациенти със СНС НСС

СНС-НСС	Терапия с DAAs /IFN					
	n = 26					
	Генотип-специфичен режим					Терапия с IFN
	88.5% (n = 23)					11.5% (n = 3)
GT	без RBV			с RBV		IFN+RBV
	69.6% (n = 16)			30.4% (n = 7)		
	PrOD	SOF+LDV	EBR+GRZ	ProD	SOF+LED	
GT1						
42.3% (n = 11)	9.1% (n = 1)	45.5% (n = 5)	—	9.1% (n = 1)	9.1% (n = 1)	27.3% (n = 3)
GT1b						
57.7% (n = 15)	26.7% (n = 4)	33.3% (n = 5)	6.7% (n = 1)	6.7% (n = 1)	26.7% (n = 4)	—
Общо: 26	5	10	1	2	5	3

Пациентите с СНС Сi се съпоставиха с тези с НСС. За обективност на интерпретацията бяха анализирани единствено болните с генотипи, общи за двете групи и бяха включени тези DAAs режими, прилагани и при двата типа пациенти. По този начин, в анализа присъстват 70 болни: с GT1 и GT1b, лекувани само с GSR, комбинирани или не с RBV. Свободните от RBV режими са прилагани при общо 49/70 или при 70.0% от тези пациенти, без разлики в СНС Сi и СНС НСС групата (70.2% или 33/47 срещу 69.6% или 16/23, $p = 0.543$). Резултатът вероятно отразява по-големия относителен дял пациенти с компенсирана болест сред изследваните. По същия начин, еквивалентното приложението на RBV съдържащите режими (при респ.: 29.8% или 14/47 срещу 30.4% или 7/23) се обяснява с равномерното разпределение на декомпенсираните циротици в двете групи. (табл. 4)

Болните, определени с GT1 (без субтипирание) са близо $\frac{1}{4}$ от всички, съизмеримо разпределени в СНС Сi и СНС НСС групата ($p = 0.655$). Между тях няма разлика в продължителността на лечението с DAAs (респ.: 16.0 ± 6.00 срещу 17.45 ± 6.26 , $p = 0.605$). Несубтипираните с GT 1 бяха лекувани като GT1a. Сред тях не се откриха пациенти, провели предшествваща терапия. Компенсираните циротици с GT1 са 58.8% (10/17), с еквивалентно присъствие в СНС Сi и в СНС НСС групите (респ. 4/10 или 40.0% срещу 6/10 или 60.0%), $p = 0.231$. Общо 80.0% от тях са лекувани със SOF+LDV (8/10). При двама от компенсираните към SOF+LDV се добави RBV (с изходна HBV DNA > 6 млн.

IU/ml). Комбинацията PrOD е използвана при 20.0% от болните в компенсирани стадий (2/10), съчетана с RBV при един от тях. Декомпенсирани циротици с GT1 са 7/17 или 41.2%, без да се различават в групите (5/9 за СНС Сi срещу 2/8 за СНС НСС, $p = 0.095$). При един пациент е проведено лечение със SOF+LDV+RBV за 12 с., а останалите са лекувани без RBV за 24 с. Така, необходимостта от лечение с RBV при болните с GT1 не се различавала в групата без и с НСС (22.2% или 2/7 и 25.0% или 2/8), $p = 1.000$ (табл. 7).

Табл. 7 *Терапия с DAAs при пациенти с СНС Сi и СНС НСС*

GT	Групи	Генотип-специфичен режим				
		82.3% (n = 70/85)				
		Генотип-специфичен режим без RBV 70.0% (n = 49)			Генотип-специфичен режим с RBV 30.0% (n = 21)	
		PrOD	SOF+ LED	EBV+ GZR	PrOD	SOF+ LED
GT1 24.3% (n = 17)	СНС Сi (n = 9)	—	41.2% (n = 7)	—	—	11.8% (n = 2)
	СНС НСС (n = 8)	5.8% (n = 1)	29.4% (n = 5)	—	5.8% (n = 1)	5.8% (n = 1)
GT1b 75.7% (n = 53)	СНС Сi (n = 38)	24.5% (n = 13)	18.9% (n = 10)	5.6% (n = 3)	1.9% (n = 1)	20.8% (n = 11)
	СНС НСС (n = 15)	7.5% (n = 4)	9.4% (n = 5)	1.9% (n = 1)	1.9% (n = 1)	7.5% (n = 4)
Общо: 70		18	27	4	3	18

GT1 е субгенотипиран като GT1b при общо 75.7% (53/70) от сравняваните болни. Терапията продължава 12 с. при 75.0% с СНС Сi и при всички с НСС, ($p = 0.755$). Свободните от Ribavirin GSR при болните с GT1b са прилагани еквивалентно в СНС Сi (68.4%, 26/38) и СНС НСС групата (66.6%, 10/15), $p = 1.000$. Това е така, защото

компенсираните циротици са представени съизмеримо (в СНС Сi: 29/38 или 76.3% спрямо СНС НСС (9/15 или 60.0%, $p = 0.313$). Индицираните за комбинирана с RBV терапия с GT1b са общо 32.1% (17/53), без разлика в разпределението им по групи (съответно 27.8% или 12/38 срещу 33.3% или 5/15, $p = 0.141$). Това означава, при лекуваните от нас пациенти с GT1 и 1b ерадикацията на вируса при усложнената с НСС хронична чернодробна болест не изисква по-честото добавяне на RBV в сравнение с неавансиралата до НСС болест. Най-често използваната комбинация при 56.6% от пациентите с GT1b (30/53) е SOF+LDV ±RBV.

Терапевтичен неуспех се регистрира при двама от пациентите в групата с СНС Сi на 12-та седмица след лечението под формата на релапс. И двамата, неуспешно лекувани с DAAs са с GT1b, с анамнеза за адхерентност, която се потвърди от постигнатите RVR и EoTR.

Първият пациент е мъж на 32 години, който дебютира с компенсирана цироза (METAVIR A3 F4, СТР А, MELD 10, VO gr. II), HCV RNA: 7 395 184 IU/ml, GT 1b, ALT 44 IU/ml, FIB4 = 5.29. Приложи се режим със SOF+LDV с продължителност 12 с., който не доведе до SVR 12. Установи се 3 280 207 IU/ml рецидивно ниво HCV RNA. Повторното гено и субтипизиране изключи реинфекция, най-малкото с различен от GT1b субгенотип. Не се установи ко-инфекции с други хепатотропни вируси. Настъпи декомпенсация на чернодробната функция (СТР В, MELD 16, VO gr. II). Проведе се повторна терапия със SOF+VEL+RBV за 24 с. с налични RVR и EoTR. При отчитането на SVR 12 нивото на HCV RNA бе 2 341 430 IU/ml, което дефинира втори релапс за пациента. Последва задълбочаване на чернодробната декомпенсация, която стана повод за клиничен консилиум и индициране за LT.

Вторият неотговорил е 49 годишен, нелекуван в миналото пациент с цироза (METAVIR A3 F4, СТР А, MELD 6, без VO), с изходна HCV RNA: 1 614 883 IU/ml, GT1b, ALT 149 IU/ml, FIB4 = 3.5. Първият неуспешен за него режим е PrOD, за 12 с. Рецидивното HCV RNA ниво бе: 174 699 IU/ml. Липсата на отговор не повлия чернодробната функция и това позволи приложение на SOF+VEL+VOX за 12 седмици. Повторното лечение осигури траен вирусологичен отговор (SVR 48).

6.2.2 Биохимичен отговор (БО)

БО е постигнат при 85.9% (61/71) от всички пациенти в проучването (GT1, GT1a, GT1b, GT3, GT4, лекувани с GSR или PGR ±RBV) с изходна ALT > 40 IU/l (83.5%, 71/85). При пациентите, стартирали терапията с нива ≤ 40 IU/l (16.5%, 14/85) ALT остава в референтни граници по време на проследяването. Нивата ALT са претерапевтично повишени (> 40 IU/l) при 83.0% и 84.6% от съответно компенсираните (49/59) и

декомпенсираните циротици (22/26). Постигнатият БО при компенсираниите достига 95.9% (47/49), значително по-висок от този при декомпенсираните болни: 63.6% (14/22), **p = 0.032**.

Терапията с DAAs осигурява еквивалентни нива БО в СНС Сi: 86.0% и НСС групата: 85.7% (респ.: 43/50 срещу 18/21, p = 0.856). Биохимичният отговор е анализиран чрез съпоставяне стойностите на ALT в три различни измервания по време на проучването: преди терапията; на 12-я м. след края на терапията и при последната в рамките на изследването хоспитализация. На 12-я м. след края на лечението понижението на ALT в двете групи е съизмеримо: 34.2 IU/l (12-73 ±14.17 IU/l) за СНС Сi и 37.8 IU/l (10-87 ±18.95 IU/l) за СНС НСС, p = 0.533, при еквивалентни изходни средни стойности помежду им, включително и по подкатегории (< 40 IU/l и > 40 IU/l). (табл. 8)

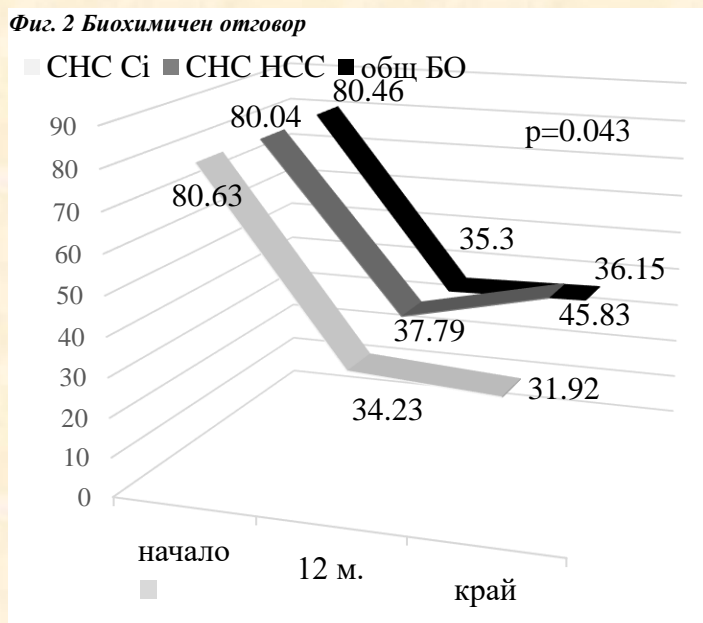
Табл. 8 Изходна ALT при СНС Сi и СНС НСС

Параметър	СНС Сi	СНС НСС	p
Изходна ALT	80.63 IU/l (24-199 ±47.49 IU/l)	80.04 IU/l (30-181 ±46.72 IU/l)	0.710
степен	< 40 IU/l: 15.3% (n = 9/59) > 40 IU/l: 84.7% (n = 50/59)	< 40 IU/l: 19.2% (n = 5/26) > 40 IU/l: 80.8% (n = 21/26)	0.651

За пациентите без НСС понижаването на ALT продължава в периода от 12-тия месец до последното измерване (25.8 м. ±10.3 м. за СНС Сi и 29.5 м. ±12.5 м. за СНС НСС, p = 0.564). При тях в края на наблюдателния период ALT достига средна стойност 31.92 IU/l (12-57 ±11.88 IU/l), докато в групата с НСС нивата се повишават и в края на периода достигат до 45.83 IU/l (18-156 ±31.16 IU/l).

Така и двете групи отговарят на терапията като понижават ALT, но амплитудата в силата на този отговор е по-изразена при пациентите без НСС. Общата редукция на ALT при тях е с 1.5

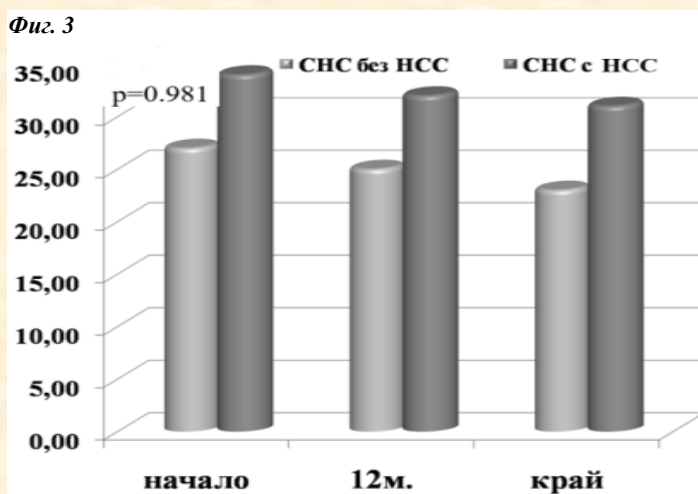
пъти по-висока от тази в СНС НСС групата (48.8 IU/l срещу 31.9 IU/l). Разликата е сигнификантна (**p = 0.043**) и започва да се проявява от 12-тия м. след края на лечението с DAAs. (фиг. 2)



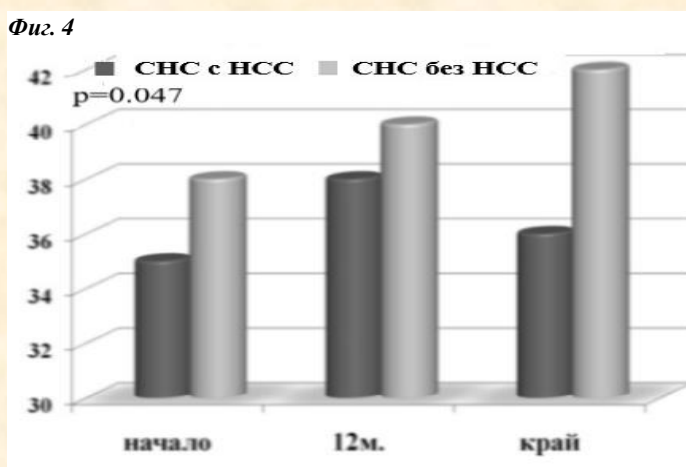
В хода на терапията с DAAs, двете групи бяха анализирани и сравнени също по наличието на промяна и динамика в биохимичните параметри, оценяващи авансиралата чернодробна болест.

Средните стойности на Bilirubin се повлияват слабо. При липса на значима разлика в изходния Bilirubin между двата типа циротици (27.1 mmol/l в групата без НСС и 33.9 mmol/l в НСС групата), в края на периода нивата на Bilirubin се понижават незначително като и в двете групи остават

близки до изходните (23.0 mmol/l и 31.6 mmol/l, респ. при циротиците без и с НСС, $p = 0.981$). (фиг. 3)



Анализът показва общо повишаване в средните стойности на albumin при всички пациенти. При циротиците без НСС кумулативното повишаване на нивото е с 4.2 g/l (от изходни 37.8 g/l до 42.0 g/l в края на периода, $p = 0.001$), а при циротиците с НСС е с 1.0 g/l (от изходни 34.6 g/l до 35.6g/l в края на периода, $p = 0.232$). Повишението е сигнификантно по-високо за първите ($p = 0.047$). В групата с НСС средната стойности на albumin е най-висока на 12-я м. след лечението (38.2 g/l), но без значима разлика с изходното и с последно измереното ѝ ниво. (фиг. 4)



При болните с НСС изходните средните стойности на Plts (тромбоцити) на 12-тия месец и в края на периода са респ.: 125.1 G/l; 119.9 G/l и 139.3 G/l (без разлика помежду им, $p = 0.523$). При болните без НСС средни нива нарастват от: 129.5 G/l до 140.3 G/l, респ. ($p = 0.621$). В сравненията между групите тромбоцитите показват съизмерима динамика и в трите проведени измервания (в началото, на 12-ти м., в края на периода, респ.: $p = 0.494$, $p = 0.235$, $p = 0.943$). Така, на фона на терапия с DAAs средните стойности на Plts при пациентите с цироза нарастват и в двете групи.

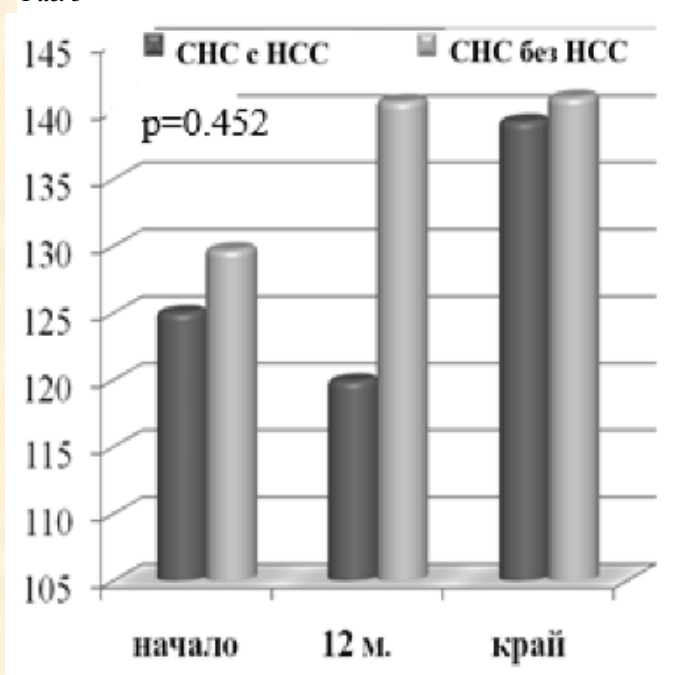
При циротиците с НСС кумулативното повишение е, макар и незначимо, по-високо от това на циротиците без НСС (14.3 G/l срещу 10.8 G/l, $p = 0.452$). (фиг. 5)

INR се подобрява и в двете групи, но слабо. Не се установиха разлики в нивата на INR между отделните измервания, нито в СНС Сi, нито в СНС НСС групата ($p > 0.05$ за всяко от тях вътре в групите). Проследяването започва със статистически еквиваленти, но по-високи изходни стойности на показателя за циротиците без НСС спрямо тези с НСС (респ.: 1.27 срещу 1.23, $p = 0.452$).

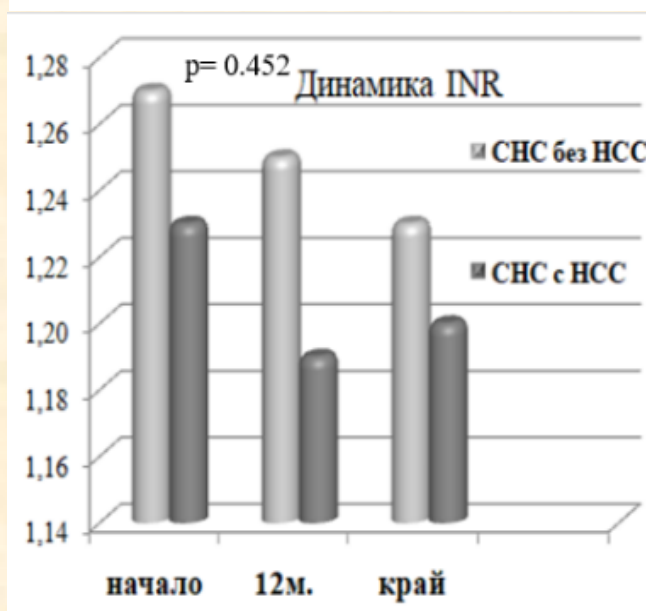
Липсват сигнификантни разликите и в останалите междугрупови измервания ($p = 0.119$ на 12-ти м., $p = 0.460$ в края на периода). Кумулативното понижение на INR е с 0.04 и в двете групи (от изходни 1.23 до 1.19 в края на проучването за болните с НСС и от изходни 1.27 до 1.23 в края на проучването за болните без НСС). **фиг. 6**

Ефектът на терапията с DAAs се оцени и според класификациите MELD и СТР, определящи тежестта на чернодробната цироза. MELD се подобрява при повечето пациенти като са регистрирани по-ниски стойности спрямо изходните при респективно 79.6% (47/59) и 78.3% (18/23) от циротиците без и с НСС, ($p = 0.791$). MELD се понижава сигнификантно от изходните до последно измерените стойности и в двете групи, респ. от 10.64 до 9.00 при болните без НСС ($p = 0.041$) и от 12.00 до 10.00 при тези с НСС ($p = 0.028$). Подобрието на показателя е съизмеримо: с 1.64 точки при циротиците без НСС (от изходен 10.64 до

Фиг. 5



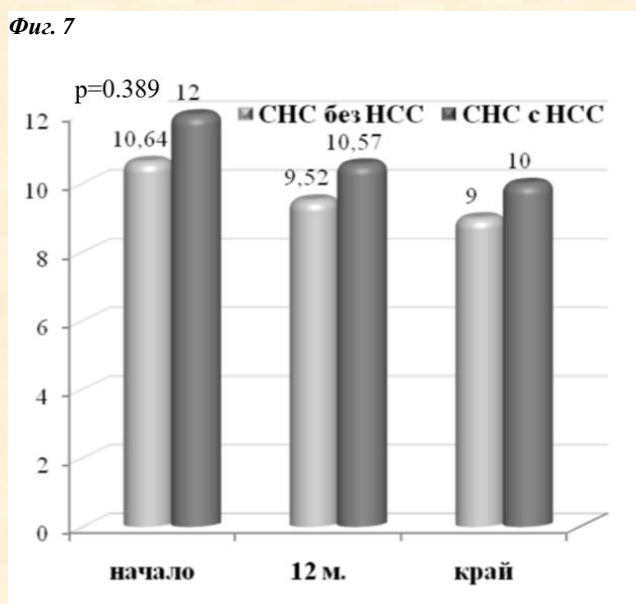
Фиг. 6



последно измерен 9.0) и с 2 точки при онкологично авансиралите (от изходен 12.0 до последно измерен 10.0), $p = 0.389$. (Фиг. 7)

И в двете разглеждани групи с СНС преобладават болните класирани по тежест на цирозата в СТР А. Използва се непараметричният анализ по McNemar, който регистрира динамика в класа по СТР при общо 28.4% от лекуваните с DAAs циротици. Те са повече сред болните с НСС спрямо тези със СНС Сi: респ. 47.8% ($n = 11/23$) срещу 20.3% ($n = 12/59$). Значимостта на разликата ($p = 0.047$) отразява тенденцията за по-изразена флукуация

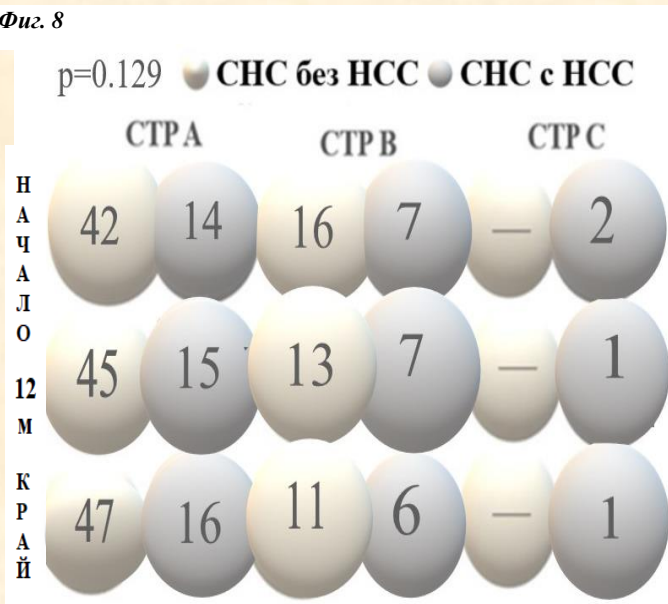
Фиг. 7



на СТР при болните с НСС в хода на изследването. Тази разлика се проявява едновременно при позитивирането и при негативирането на показателя. Миграция в посока СТР С-СТР А или позитивна динамика се наблюдава при 18.5% от всички болни. Тя е значимо по-честа в НСС в сравнение с СНС Сi групата (30.7% или 7/23 срещу 13.8% или 8/58, $p = 0.034$). Динамиката на СТР е негативна или миграцията е обратна при 9.9% от всички болни, отново при повече от тези с НСС: 21.8% или 5/23 (срещу 5.2% или 3/58 за групата без НСС, $p = 0.037$).

Фиг. 8

В края на изследвания период се установи обща позитивна динамика по СТР. Тя се прояви с повишаването на относителния дял пациенти с СТР А с 8.6% (от 69.1% или $n = 56$ до 77.7% или $n = 63$) и с понижаване на този с СТР В с 8.3% (от 28.4% или $n = 23$ до 20.1% или $n = 17$). Един от двамата болни с изходен СТР С преминава в СТР В. На Фиг. 8 е отразена липсата на статистическа разлика в кумулативното подобрение на СТР между двата типа пациенти.



Няма такава и според периода на неговото регистриране: до 12-я м. след лечението или от 12-я м. до края на проучването ($p > 0.05$ за двете измервания).

6.2.2.1 Сравнителен анализ между БО на болните с СНС Сi и СНС НСС

За обективното интерпретиране на БО между болните без и с НСС бяха анализирани единствено пациентите с генотипи, общи за двете групи и бяха включени тези режими с DAAs, прилагани и при двата типа пациенти. По този начин в анализа присъстват 70 болни: с GT1 и GT1b, лекувани само с GSR, комбинирани или не с RBV.

Изследва се потенциалното влияние върху биохимичния отговор на следните фактори:

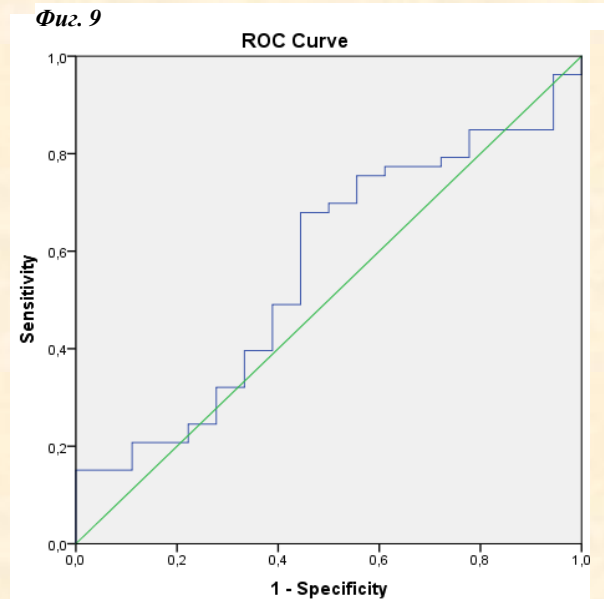
Тип лечение: RBV свободните и RBV комбинираните генотип-специфични режими постигат еквивалентна редукция на ALT: респективно с общо: 47.1 U/l (от изходни: 81.6 ±51.6 U/l до крайни 34.5 U/l ±10.6) срещу 41.4 U/l (от изходни: 76.91 ±35.47 до крайни: 38.23 ±33.64), $p = 0.465$. Освен това и двата типа лечение осигуряват сигнификантно понижение между изходните и последно измерени стойности на показателя ($p = 0.001$ за двата режима).

– *Генотип-специфични режими, свободни от RBV:* Понижението в нивата на ALT между пациентите е съизмеримо, независимо от статуса на хепатопатията – неусложнена или авансирала до НСС, респ.: с 48.6 U/l срещу 43.2U/l, $p = 0.394$.

– *Генотип специфични режими, съдържащи RBV* са прилагани значимо по-често при болните с декомпенсирана цироза (DeCi) спрямо тези с компенсирана цироза (CCi): 59.1% или 13/22 срещу 16.1% или 8/48, $p < 0.001$, без разлика в СНС Сi и СНС НСС групата: 29.8% vs. 30.4%. RBV съдържащите генотип специфични режими постигат значимо понижение на ALT само в СНС Сi групата (от 76.58 U/l в началото до 27.5 U/l в края на периода, $p = 0.001$). В контраст, при болните с СНС НСС редукцията е налична, но не е сигнификантна (от 77.83 U/l в началото до 72.6 U/l в края на периода, $p = 0.465$). Освен това, последното измерване показва значимо по-ниски ALT нива при болните с СНС Сi: 27.5 ±11.8 (спрямо тези с СНС НСС: 72.6 ±56.5, $p = 0.005$), при еквивалентно разпределение на болни с DeCi в групите (респ.: 71.4% vs. 42.9%, $p = 0.346$). Резултатите се обясниха с относително малкия брой пациенти с НСС, лекувани с RBV комбинирани DAAs ($n = 7$).

– *Генотип:* Терапията с DAAs реализира БО при всички пациентите с претерапевтично повишени ALT стойности, определени с GT 1 (88.2% или 15/17). Липсва разлика в нивата БО между групите без НСС (100% или 7/7) и с НСС (100% или 8/8). Биохимичната резолюция достига до 80.0% (40/50) при болните с GT1b с изходна висока ALT (94.3% или 50/53). Нивата ѝ са незначимо по-ниски в НСС спрямо СНС Сi групата (респ.76.9% или 10/13срещу 81.1% или 30/37, $p = 0.195$). Биохимичният отговор не се повлиява от GT (100.0% за GT1 vs. 80.0% за GT1b, $p = 0.102$).

Според претерапевтичните HCV RNA нива: Не се открива разликата в изходните нива на HCV RNA между постигналите и нереализираните БО: респ.: 1 127 574 IU/ml ($\pm 1\,717\,506.49$ IU/ml) срещу 1 149 483.33 IU/ml ($\pm 1\,215\,134.54$ IU/ml), $p = 0.432$. Сходни са резултатите и между групите. На **фиг. 9** е изложена липсата на зависимост между изходната HCV RNA и БО (AUROC: 0.564; $p = 0.460$)



Според стадия на цирозата по СТР: Няма разлика в нивата БО между компенсирани болни с СНС Сi: 93.5% (29/31) и с СНС НСС: 91.6% (11/12),

$p = 0.980$. Такава липсва и в междугруповите сравнения при тези с DeCi (респ. 60.0% или 6/10 срещу 60.0% или 3/5, $p = 1.000$). Вътрегруповият анализ установи по-високи нива БО при болните с ССi спрямо тези с DeCi и в двете групи (93.5% срещу 60.0% с СНС Сi, и 91.6% срещу 60.0% с СНС НСС), $p < 0.05$ за двете сравнения.

Стадий на цирозата по MELD: При пациентите в категория MELD < 12 биохимичният отговор достига до 89.5% срещу 68.7% при тези в категория MELD $> 12 < 18$ ($p = 0.031$). При болните с СНС Сi и СНС НСС няма разлика в нормализирането на ALT по MELD категории: < 12 (респ. 90.5% срещу 84.7%, $p = 0.721$) и $12 < 18$ (респ.: 70.6% срещу 65.4% $p = 0.755$)

Статистическият анализ не открива корелация между биохимичния отговор и допълнително разгледаните показатели: пол, възраст, предшестващо лечение с IFN, отсъстващ/съпътстващ морбидитет, липса/проява на вредни навици (етилизъм и табакизъм), на ЗД тип II и MetS.

6.3 Хепатоцелуларен карцином при пациенти с СНС

Преди да започнем лечението с DAAs, установихме, че 30.6% от изследваните наши циротици с СНС ($n = 85$) са с вече възникнал НСС. При 30.7% (8/26) е проведено предшестващо лечение с IFN + RBV. Вирусът е ерадикиран успешно при 11.5% от болните с НСС (3/26), а режимът е бил неуспешен за 19.2% от тях (5/26). Никой от пациентите не е бил лекуван с DAAs преди появата на НСС.

Първо лекувахме тумора. След като се убедихме в липсата на туморна виталност за среден период от 8.8 м. \pm 1.81 м. (6-11) стартирахме антивирусното лечение с DAAs при всички вирусни болни: 88.5% (23/26).

Табл. 9 Характеристиките на лезиите при болните с СНС НСС

Брой лезии	1 лезия: 69.2% (n = 18) 2 лезии: 15.4% (n = 4) 3 лезии: 3.8% (n = 1) 4 лезии: 7.6% (n = 2) 5 лезии: 3.8% (n = 1)
Размер на НСС	до 3 см: 53.8% (n = 14) от 3 до 5 см: 30.7% (n = 8) над 5 см: 15.4% (n = 4)
AFP средна стойност	310 ng/ml \pm 568.1 (2.00-2 456.00)

Преобладават пациентите със солитарен тумор, с максимален размер до 5 см, най-често стадиран в клас А по BCLC. (табл. 9) Пациентите с СНС НСС са лекувани предимно с LAT (RFA, MWA, EA). (табл. 10)

Табл. 10 Метод на лечение при болните с СНС НСС според стадия по BCLC

Метод на лечение	BCLC				Общо
	BCLC 0	BCLC A	BCLC B	BCLC D	
	7.7% (n = 2)	65.4% (n = 17)	23.1% (n = 6)	3.8% (n = 1)	n = 26
EA	100% (n = 2)	17.7% (n = 3)	40% (n = 2)		n = 7
eRFA		23.5% (n = 4)			n = 4
eRFA+ други методи*		17.7% (n = 3)			n = 3
MWA		35.4% (n = 6)	20.0% (n = 2)		n = 8
MWA+ други методи*			20.0% (n = 2)		n = 2
LR		6% (n = 1)			n = 1

Метод на лечение	BCLC				Общо
	BCLC 0	BCLC A	BCLC B	BCLC D	
	7.7% (n = 2)	65.4% (n = 17)	23.1% (n = 6)	3.8% (n = 1)	n = 26
Симптоматично лечение + ТКІ				100% (n = 1**)	n = 1

* ТКІ, ЕА, ТАСЕ

** Прогресира до BCLC D на фона на лечение

Сравнителният анализ между болните с СНС Сi и СНС НСС е показан в табл. 4.

6.3.1 Анализ на променливите, асоциирани с установяването на НСС

Изследва се влиянието на следните променливи върху честотата на НСС при нелекуваните с DAAs болни с СНС цирроза

Възраст: Циротиците, при които НСС е диагностициран при нелекуван с DAAs хроничен С вирусен хепатит са на средна възраст 64.9 г. (± 12.6 г.), а възрастта при циротиците без НСС е 62.2 г. (± 13.6 г.). Разликата е несигнификантна ($p = 0.385$). **табл. 4**

Пол: Липсва разлика между циротиците без и с прогресия до НСС по пол. **табл. 4**

Тежест на цирозата: Сред изследваните, пациентите класираните в стадий А по СТР (59/85 или 69.4%) сигнификантно преобладават спрямо тези в клас СТР В и СТР С

(26/85 или 30.6%, $p = 0.001$). Компенсирани болни (59/85), които прогресират до НСС 27.1% (16/59), са по-малко от непрогресиралите 72.9% (43/59): $p = 0.001$. При декомпенсираните циротици (СТР В+С: 26/85) няма разлика между непрогресиралите и прогресиралите (СТР В+С: респ. 16/26 или 61.5% срещу 10/26 или 38.5%, $p = 0.209$). Така,

честотата на НСС при класираните в СТР А е по-ниска: 27.1% (16/59), но еквивалентна с тази при декомпенсираните болни: 38.5%, (10/26), $p = 0.239$ (**фиг. 10**).

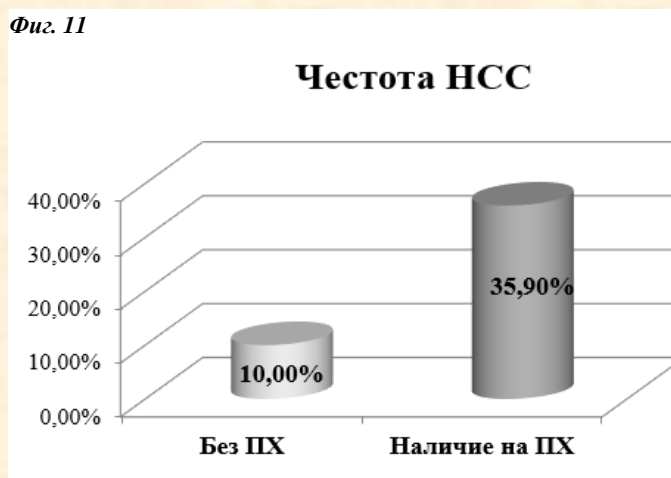
Фиг. 10



Честотата на НСС се повишава пропорционално с нарастване на ранга по MELD, като в подкатегория MELD ≤ 12 тя е 21.2% (11/52), значимо по-ниска от тази при болните с MELD > 12 : 45.5%, (15/33) или $p = 0.024$ (табл. 4)

Наличие и тежест на ПХ. НСС е сигнификантно по-чест при пациентите с клинично значими ендоскопски прояви на ПХ (VO) в сравнение с тези без VO (35.9% или 23/64 срещу 10.0% или 2/20), $p = 0.022$ (фиг. 11)

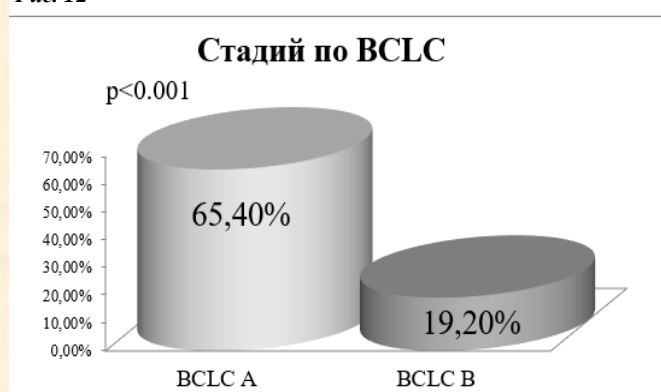
Фиг. 11



Етилизъм: Сред нелекуваните с DAAs циротици НСС е по-чест при тези с история за етилизъм: 44.4% (12/27). В контраст, прогресията до НСС е по-рядка при въздържащите: 22.8% (13/57), $p = 0.040$

Стадий по BCLC: Пациентите с хепатоцелуларен карцином попадат значимо по-често в стадий BCLC A (17/25 или 68.0%) в сравнение със стадий BCLC 0 (2/25 или 8.0%); BCLC B (5/25 или 25.0%) или BCLC D (1/26 или 4.0%), $p < 0.05$ за всяко от сравненията. (фиг. 12)

Фиг. 12



Големина на лезията: НСС се представя като малка лезия: до 3.0 см при половината от болните (53.8% или 14/26). НСС е със среден размер: от 3.0-5.0 см при 30.7% (8/26) Липсва значимост на разликата между броя на пациентите с малки и средно-големи тумори ($p = 0.192$). Сигнификантно по-малко в сравнение с тях са болните с тумори > 5 см (15.4% или 4/26), $p = 0.003$. (фиг. 13)

Фиг. 13



Брой лезии: При 69.2% (18/26) НСС е солитарен тумор, а при 30.8% – мултиплен (8/25), $p = 0.072$.

Изследва се асоциацията на НСС с други вариабилни: фамилност, провеждано лечение с IFN, наличие на MetS, 3Д тип II, екстрахепатална онкогенност и вредни навици. Анализът не установи корелация между тях и наличието на НСС.

Проведе се логистична регресия на откритите от анализа сигнификантни фактори за възникването на НСС. Определи се отношението на шансовете, което е мярка за силата на действие на фактора за развитието на НСС. Това отношение се бележи с OR и, ако е по-голямо от единица, показва, че факторът е рисков, а когато е по-малко от единица факторът е протективен. Установи се, че качествените фактори с независимо влияние върху появата на НСС са наличието на VO и употребата на етанол. Ендоскопските доказателства за портална хипертония повишават риска от възникване на НСС над 5 пъти, този риск е почти три пъти по-висок за циротиците с анамнеза за употреба на алкохол (настоящ и/или преустановен прием). (Табл. 11)

Табл. 11 Сигнификантни фактори за възникването на НСС при болни с СНС Сi

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Наличие на VO	1.619	0.790	4.205	1	0.040	5.049	1.074	23.729
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Прием на етанол	0.996	0.500	3.974	1	0.046	2.708	1.017	7.209

Проведе се ROC анализ на следните числови променливи, с потенциална асоциация за появата на НСС: възраст при диагнозата на НСС, претерапевтични нива HCV RNA, ALT, Bilirubin, albumin, INR, Plts. Установиха се достоверни прагови стойности единствено за albumin (AUROC: 0.655, $p = 0.033$). (фиг. 14) Логистичният регресионен анализ обаче не потвърди сигнификантността на връзката между нивото на albumin и наличието на НСС.

За целите на по-мощна регресионна оценка на рисковите фактори, асоциирани с появата на НСС при пациенти с HCV етиология, към изследваните в проучването 85 циротици (26 от които с НСС) се включи и група от пациенти с хроничен С вирусен хепатит без цироза ($n = 110$). Всички тези пациенти са лекувани в Клиниката по Гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ за периода януари 2015 – март 2020 г. В

Фиг. 14

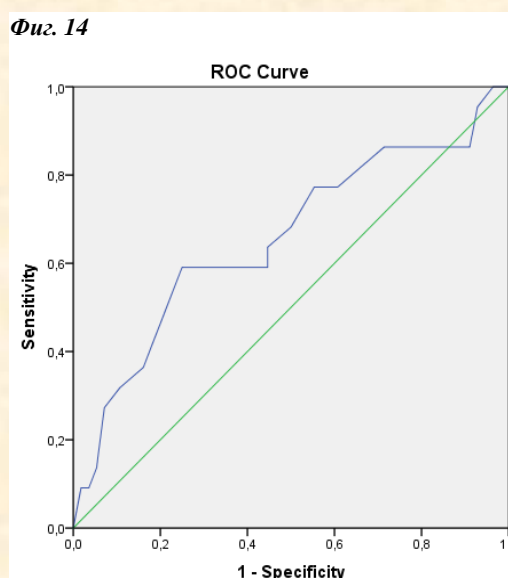


табл. 12 са представени основните характеристики на болните с СНС без цироза, а в табл. 2 и табл. 3 характеристиките на болните с СНС цироза и СНС НСС

Табл. 12 Характеристики на болните с СНС без цироза

Параметър	Стойност
Брой пациенти	110
Възраст	48.7 г. ±13.99 (25-79 г.)
< 40 г.	36.4% (n = 40)
> 40 г. ≤ 59 г.	36.4% (n = 40)
> 60 г.	27.3% (n = 30)
Пол	Мъже: 60.9% (n = 67) Жени: 39.1% (n = 43)
Генотип	GT 1: 10.9% (n = 12) GT 1a: 17.3% (n = 19) GT 1b: 63.6% (n = 70) GT 3: 8.2% (n = 9)
Изходна HCV RNA	1 891 740 IU/ml ±3 579 367 IU/ml (1 063-20 905 010 IU/ml)
DAA's терапия	Генотип-специфичен режим: 81.8% (n = 90) Пангенотипен режим: 18.1% (n = 20) RBV съдържащ режим: 10.9% (n = 12)
Терапия с IFN	15.5% (n = 17)
FIB 4 средна стойност	±1.25 (0.25-6.78)
< 3.25	88.9% (n = 97)
>3.25	11.1% (n = 13)
MetS	13.6% (n = 15)
ЗД тип II	9.1% (n = 10)
Прием на етанол	27.2% (n = 28)
Табакизъм	36.5% (n = 38)

Проведе се логистична регресия за откриване на асоциираните с развитието на НСС качествени и количествени фактори при пациенти с нелекувана хронична HCV инфекция. Честотата на НСС сред всички болни с СНС (със и без цироза, n = 195) е 13.3% (26/196). Анализът открива рисковото въздействие на следните качествени фактори за развитие на НСС: сформирана цироза, ЗД тип II, прием на етанол и FIB 4 (табл. 13). Силата на фактора цироза за възникване на НСС е 33 пъти (сравнението е с непрогресиралите до цироза). Пациентите със ЗД тип II са с 3.8 пъти по-голям риск за развитие на НСС. При етилиците този риск се повишава с 2.6 пъти в сравнение с неупотребяващите. Повече от 13 пъти нараства рисковото въздействие за поява на НСС, ако FIB 4 е > 3.25. (табл. 13)

Табл. 13 Качествени фактори със сигнификантно влияние за възникване на НСС при болни с СНС

Фактор	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95.0% C.I. за OR
Цироза	3.517	0.758	21.529	1	0.0001	33.69	7.627-148.892
FIB 4 > 3.25	2.59	0.649	16.005	1	0.0001	13.41	3.760-47.864
ЗД тип II	1.345	0.475	9.743	1	0.004	3.840	1.552-9.500
Етилизъм	0.938	0.438	4.583	1	0.032	2.555	1.082-6.029

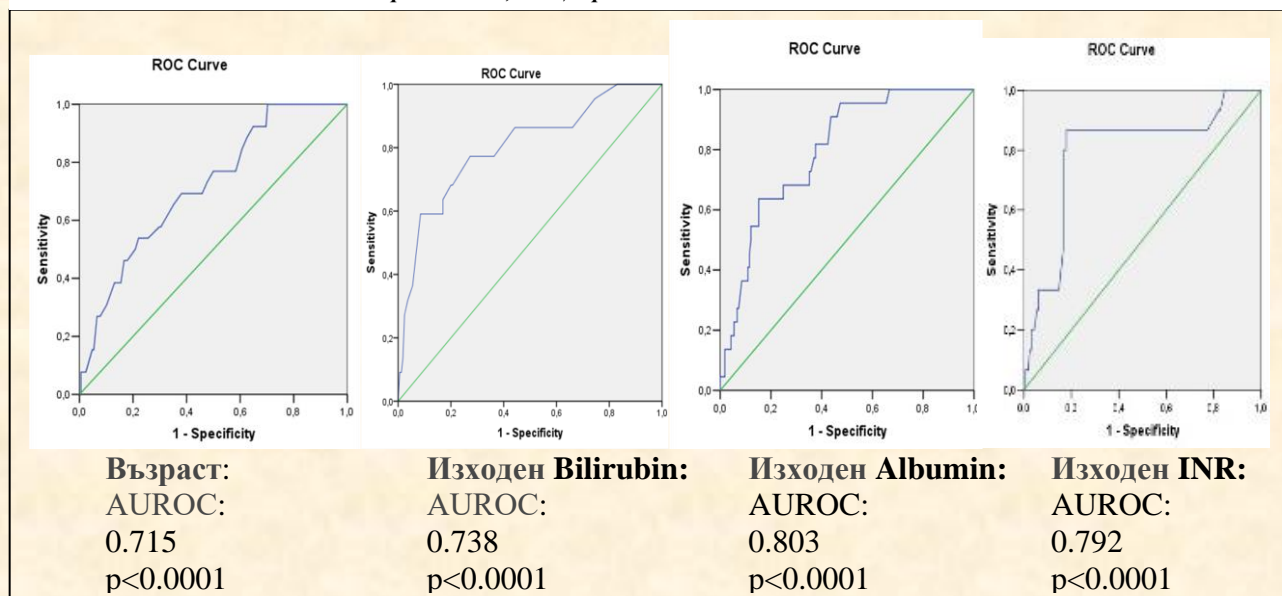
Терапията с IFN е протективен фактор. Шансът за поява на НСС при лекуваните с IFN е 3.3 пъти по-малък отколкото при нелекуваните. (табл. 14)

Табл. 14 Качествени фактори с протективно влияние срещу появата на НСС при болни с СНС

Фактор	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95.0% C.I. за OR
Терапия с IFN (да)	-1.197	,487	6.042	1	0.014	0.302	1.275-8.602

В ROC анализа се включиха асоциираните с появата на НСС числови променливи, като достоверни прагови стойности се установиха при показателите, изложени във **фиг. 15**

Фиг. 15 ROC анализ на числовите променливи, асоциирани с появата на НСС



На следващ етап се продължи с трансформирането на количествените променливи в качествени чрез логистичен регресионен анализ. Така, според установените прагови стойности се формираха две групи пациенти: с повишен или понижен шанс за поява на НСС. Изчисленото OR даде възможност за количествено определяне на този шанс. (табл. 15)

Табл. 15 Количествени фактори за наличието на НСС при болни с СНС

Фактор	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95.0% C.I. за OR
Възраст > 67.5 г.	1.418	0.435	10.62	1	0.001	4.13	1.760-9.694
Изходен Bilirubin > 28.25	0.52	0.444	14.153	1	0.001	14.15	1.025-1.082
Изходен Albumin < 34.5	2.746	0.516	28.33	1	0.001	15.57	5.669-42.818
Изходен INR > 1.23	3.420	0.787	18.705	1	0.001	30.03	6.427-140.361

Пациентите с СНС > 67.5 г. имат около 4 (точно 4.13) пъти по-голям риск от появата на НСС, отколкото тези < 67.5 г., при които шансът се приема за единица – p < 0.0001. По този начин става ясно, че възрастта има силно индивидуално влияние за възникване на НСС. Въздействието върху шанса за поява на НСС е 14 пъти при стойност на Bilirubin > 28.25 mmol/l. Над 30 пъти нараства рисковото въздействие на INR,

ако стойността му е > 1.23 . При ниво на серумния albumin < 34.5 рискът от НСС е 15 пъти по-висок спрямо този риск при болните с по-ниска от тази стойност.

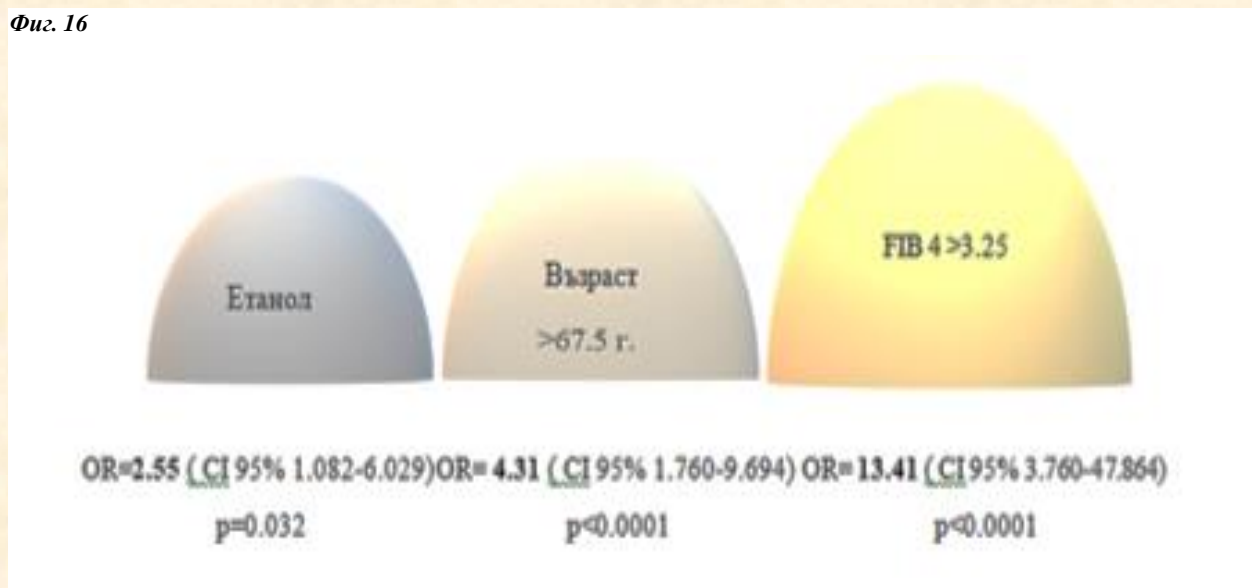
Създаде се модел, предсказващ риска за поява на НСС. Илюстрира се как с помощта на логистичната регресия може да се оцени експоненциалният ефект от взаимодействието на два или повече фактора за възникването на НСС. За целта бяха анализирани всички променливи (качествени или количествени), идентифицирани като сигнификантни за възникването на НСС. Възрастта, приемът на алкохол и FIB4 се оказаха комбинацията от фактори, която осигурява най-висока предиктивна стойност на модела.

За всяка двойка фактори са представени първо отношенията на шансовете, които показват силата на действие на съответния фактор, когато той се проявява самостоятелно (**фигура 16**). След това е демонстрирано отношението на шансовете при взаимодействието на двата фактора (**фигура 17**). Последната от трите фигури изобразява резултата от взаимодействието на трите фактора (**фигура 18**). Така например, в началото отношението на шансовете за самостоятелното влияние на FIB4 > 3.25 е 13.41, за възраст > 67.5 г. е 4.31. В резултат на взаимодействието на двата фактора OR става 6.17, т.е. симултантното действие на двата фактора е 6 пъти по-голямо в сравнение с индивидуалното им влияние. Накрая се вижда, че при комбинацията от трите фактора OR става 27.86, което е много по-голямо от всички други изчислени отношения.

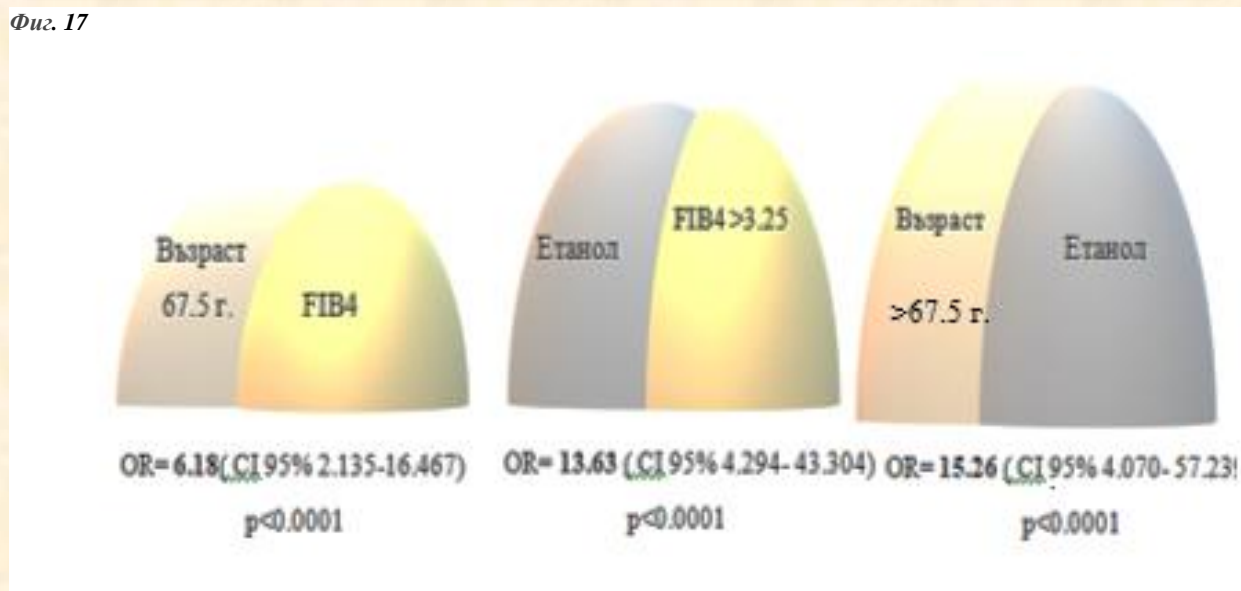
Предсказващата възможност на модела за появата на НСС при нелекувани болни с СНС е 95.5%. (Nagelkerke R Square = 0.784).

При авансиралите до цироза болни лечението с DAAs постигна ниво на SVR от 96.6% (57/59). *От отчитането на SVR до края на обсервативния период (средно време на проследяване: 33.3 м. \pm 20.2 м., 4-93 м.). не установихме случай на НСС при нито един от тези пациенти.*

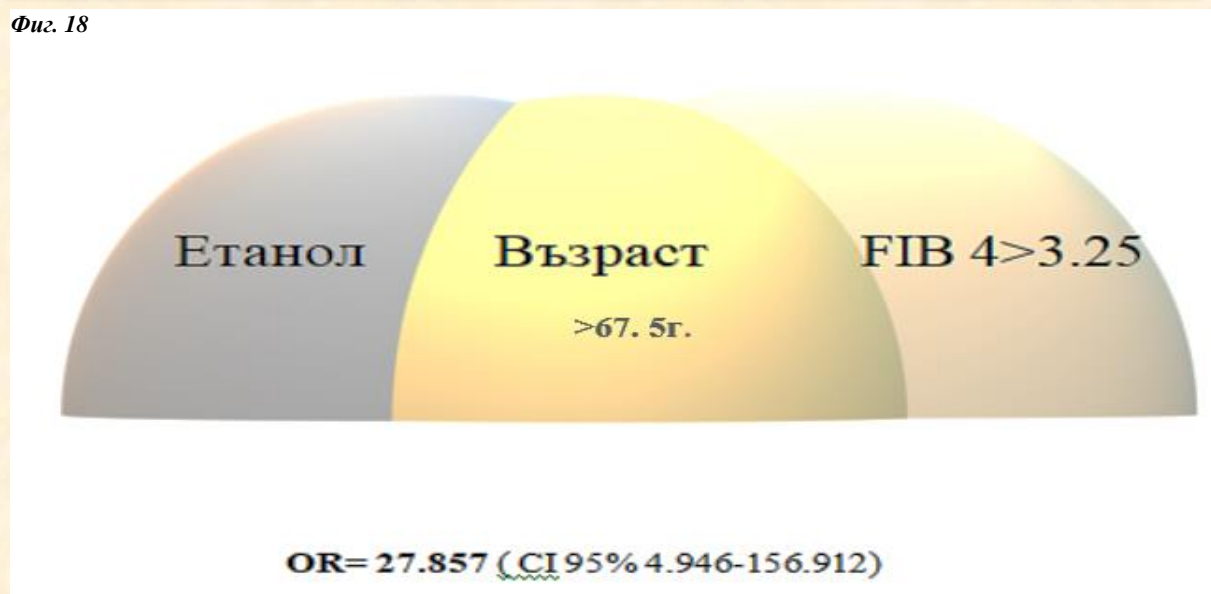
Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18



6.4 Рецидиви при пациенти с СНС НСС

Средното време на проследявани при болните с НСС след лечението на тумора е 29.7 м. \pm 25.6 м. (1.0-73.0). Анализираха се двата типа рецидив, възникнали след лечение на НСС: LTP, която отразява активна карциногенеза в третирания НСС и NHL, израз на de novo карциногенеза при предшествал НСС. Общото ниво рецидивни лезии (LTP и NHL) е 65.4% (17/26). Сред болните с рецидив има 11.5% (3/26), при които установихме и LTP, и NHL. Така пациентите, които рецидивираха след лечението на тумора са 53.9% (14/26).

Честотата на LTP при болните с НСС, лекувани с LRT и LR е 36.0% (9/25). Средното време от лечението на НСС до поява на LTP е 13.5 м. \pm 10.53 м. (3-24). Повече от половината случаи на рецидив (55.5% или 5/9) се наблюдават до 12-тия месец след лечението на тумора. Морфологично LTP се откри при предимно мултиплените тумори, с размер > 3 см, повечето от които стадираны в клас BCLC B.

6.4.1 Сравнителен анализ между непрогресиралите и болните с LTP

(табл. 16)

От анализа бяха изведени лекуваните симптоматично ($n = 1$ или 3.9%), което позволи да се оцени честотата на LTP след лечение на НСС с LRT (локо-регионална терапия) и LR.

Всички случаи на LTP ($n = 9/9$) възникват след 60 годишна възраст. Съществува разлика гранична сигнификантност между средната възраст на болните с LTP и непрогресиралите (респ. $p = 0.056$).

Не се установи случай на LTP при пациентите с НСС, постигнали вирусна ерадикация с IFN базиран режим (3/26). При лекуваните от нас с DAAs липсва разлика в относителният дял на рецидивиралите и непрогресиралите след неуспешно лечение с IFN (респ. $p = 0.289$). Сходни са резултатите и при нелекуваните с IFN ($p = 0.481$).

Анализът не открива статистическа значимост между двете групи, както спрямо режимите за лечение на СНС (респ. $p = 0.431$), така и спрямо методите за терапия на НСС (респ. $p = 0.495$).

Релапсите в клас А по СТР са 31.3% (5/16), а в клас В по СТР: 50.0% (4/8), без разлики с нередицивиралите и в двата класа. До края на обсервативното време не се установи LTP при двамата болни в СТР С. Близко 1/3 от пациентите с MELD ≤ 12 и MELD $> 12 < 18$ са с LTP (респ.: 36.4% или 4/11 и 35.7% или 5/14). Няма разлики с непрогресиралите.

Болните с LTP в стадияте BCLC A и BCLC B са еквивалентни на нересидивиралите (табл. 16). Не се регистрира LTP при пациентите в стадий BCLC 0 (n = 2) до края на проучването.

Анализът по брой лезии не показва сигнификантност на разликата между непрогресиралите и пациентите с LTP (табл. 16).

Разлики между двата типа болни има по отношение размера на лезията. Тези с малки тумори (с големина до 3.0 см) проявяват LTP значимо по-рядко, докато LTP е по-честа при пациентите с големи лезии (над 5 см) (табл. 16).

Табл. 16 Сравнителен анализ между болните без и с LTP

Фактор	Пациенти с НСС		
	без прогресия (n = 16)	с LTP (n = 9)	p
Възраст	62 ±11.72	70.22 ±6.88	0.056
Терапия с IFN			
Да	37.5% (n = 6)	22.2% (n = 2)	0.289
Не	62.5% (n = 10)	77.8% (n = 7)	0.481
Лечение на СНС			
– свободен от RBV	75.0% (n = 12)	66.6% (n = 6)	0.431
– комбиниран с RBV	25.0% (n = 4)	33.3% (n = 3)	
Лечение на НСС			
RFA + RFA и други методи*	25.0% (n = 4)	33.3% (n = 3)	
MWA + MWA и други методи*	31.3% (n = 5)	55.5% (n = 5)	
EA	37.5% (n = 6)	11.1% (n = 1)	0.295
LR	6.3% (n = 1)	–	
BCLC статус			
0	12.5% (n = 2)	66.6% (n = 6)	
A	68.8% (n = 11)	33.4% (n = 3)	0.312
B	18.8% (n = 3)		
Брой лезии			
1	75.0% (n = 12)	55.5% (n = 5)	
2	12.5 % (n = 2)	22.2% (n = 2)	0.578
3	–	11.1% (n = 1)	
4	6.3% (n = 1)	11.1% (n = 1)	
5	6.3% (n = 1)	–	

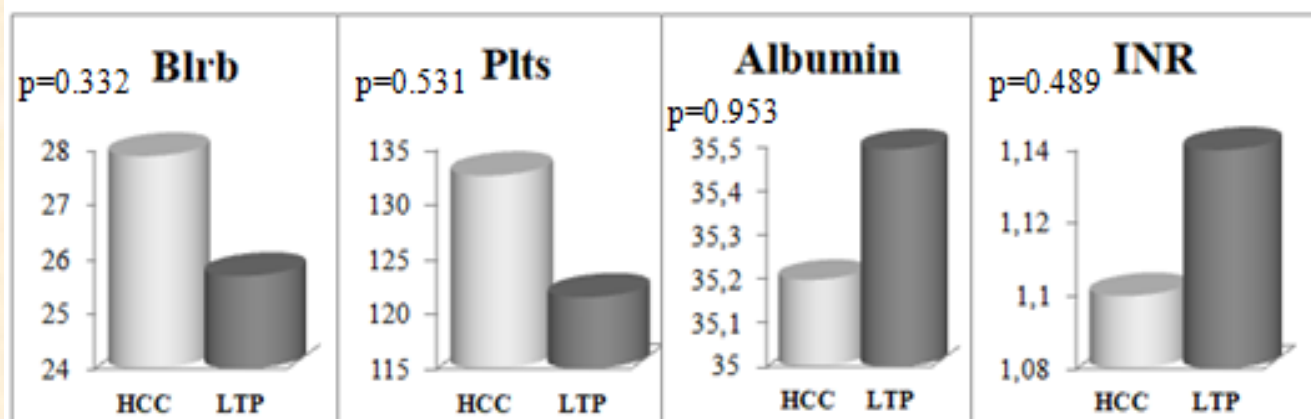
Фактор	Пациенти с НСС		
	без прогресия (n = 16)	с LTP (n = 9)	p
Размер на тумора			
до 3.0 см	68.8% (n = 11)	22.2% (n = 2)	0.048
от 3-5.0 см	25.0% (n = 4)	44.4% (n = 4)	
над 5.0 см	6.3% (n = 1)	33.3% (n = 3)	
ЗД тип II			
Без	68.8 % (n = 11)	37.5 % (n = 3)	p = 0.128
Със	31.2 % (n = 5)	62.5% (n = 5)	

* ТК1, ЕА, ТАСЕ

Прогресиралите и нередидивиралите диабетици остават статистически еквивалентни (табл. 16). Такива са и според MetS статуса: MetS се установи при петима от болните с LTP (55.5%) и при четирима от изследваните нередидивирали (28.6%), $p = 0.196$.

Анализът не доказва асоциация между двата типа пациенти по пол, генотип, наличие и тежест на порталната хипертония, средни стойности на AFP (изходни спрямо рецидивни), наличие и тип на съпътстващи заболявания (вкл. екстрахепатални онкологични) и вредни навици. Допълнително при пациенти с LTP се анализира наличието и степента на промяна в биохимичните параметри, оценяващи авансиралата чернодробна болест. За целта средните стойности на общия Bilirubin, albumin, Plts, INR при диагнозата на НСС се съпоставиха с тези при диагнозата на LTP. Приложеният тест на Wilcoxon за зависими извадки (всяка двойка стойности е измерена върху един и същи пациент) не откри значимост на разликите. (фиг. 19)

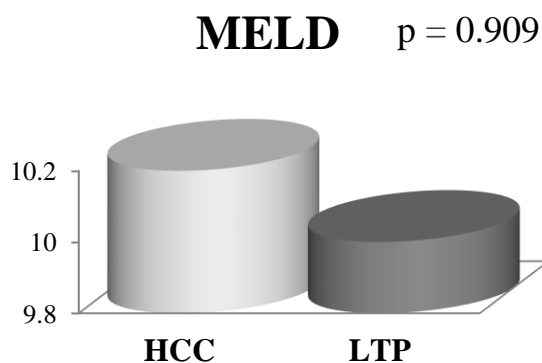
Фиг. 19



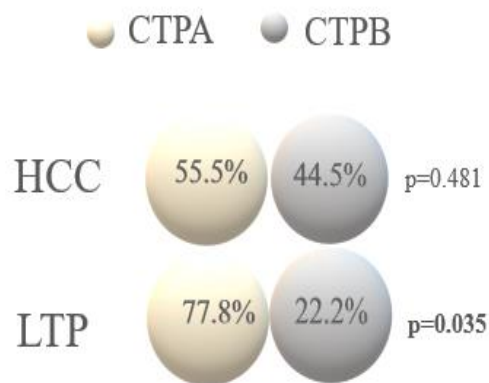
От получените резултати би могло да се заключи, че появата на LTP не компрометира чернодробна функция, което позволява своевременното третиране на рецидивиралите лезии, без да ограничава терапевтичния избор.

Според MELD класификацията, статусът на чернодробната болест при диагнозата на НСС също не се различава от този, оценен при настъпилния рецидив (10.2 ± 3.50 срещу 10.0 ± 3.67 , $p = 0.909$). (фиг. 20)

Фиг. 20



Фиг. 21



По време на диагнозата на НСС разпределението на впоследствие рецидивиралите пациентите по показателя СТР е еквивалентно (респ. СТР А: 55.5% срещу СТР В 44.5%, $p = 0.481$), **фиг. 21**. Всички болни, класирани в стадий СТР А при диагнозата на НСС (5/9) остават с компенсирана болест, въпреки появата на локален рецидив. Нещо повече – половината от болните, класирани в стадий СТР В (2/4) при диагнозата на НСС мигрират в стадий СТР А по време на рецидива. Така при появата на LTP съществено превалират пациентите в стадий СТР А (7/9) спрямо тези в СТР В (2/9, $p = 0.035$). Това означава, че при LTP чернодробната функция по СТР значимо се подобрява в сравнение с оценената при появата на НСС. Този факт най-вероятно се дължи на успешната ерадикация на HCV с DAAs при болните с НСС, възникнал при нелекувана инфекция.

6.4.1.1 Влияние на асоциираните с LTP променливи

Според лечението с IFN преди старта на DAAs: Локална туморна прогресия проявиха двама от общо осемте болни, лекувани в миналото с IFN базиран режим (25.0%) и седем от общо седемнадесетте, които не са лекувани с IFN преди DAAs (41.2%). Разликите са несъществени, $p = 0.291$.

Според класа по СТР: Болните в клас СТР А релапсират по-рядко от тези в клас СТР В, но без значимост на разликата: 31.3% (5/16) срещу 50.0% или (4/8), $p = 0.440$. При двамата болни с СТР С не бе регистриран рецидив.

Според ранга по MELD: Еквивалентен е относителният дял прогресирали болни с MELD < 12 и MELD > 12 < 18 (36.4% или 4/11 vs. 35.7% или 5/14), p = 1.000. Единственият пациент с MELD > 18 не релапсира.

Според стадия по BCLC: При пациентите в стадий BCLC А честотата на ЛТР е по-ниска в сравнение с тази при болните в клас В по BCLC. Разликата е несигнификантна (35.3% или 6/17 срещу 50.0% или 3/6, p = 0.211). Тези резултати се установяват при значимата превалентност на болните в стадий А (68%, n = 17/26) над тези в стадий В по BCLC (20%, n = 5/26, **p<0.05**).

Според броя лезии: Анализът не установява сигнификантна разлика по честота на ЛТР при пациентите със солитарен НСС (29.4%, 5/17) и тези с мултиплен тумор (50.0%, 4/8), p = 0.287.

Според размера на тумора: Съществува сигнификантна асоциация между честотата на ЛТР и размера на НСС. Случаите на ЛТР при болните с размер на НСС до 3.0 см са 15.4% (2/13) срещу 58.3% (7/12) при тези с размер на НСС над 3.0 см, **p = 0.019**

Според наличието/отсъствието на ЗД тип II – болните със ЗД тип II са с незначимо по-висока честота на локален рецидив в сравнение с тези без ЗД тип II (50.0% или 5/10 срещу 21.4% или 3/14), p = 0.120.

Малкият брой случаи не позволява изводи.

6.4.2 Нови хетеротопни лезии (NHL)

NHL се установяват при 30.7% (8/26) от пациентите с НСС. Възникват като единствена форма на рецидив при 19.2% (5/26) и при 33.3% (3/9) от пациентите с вече проявена ЛТР. Средното време от лечението на НСС до поява на NHL е 14.86 м. ±14.91 (4-48 м.).

Средна възраст на пациентите с NHL е 70.8 г. (±7.8), значимо по-висока от тази на нередидивиралите по отношение на NHL болни 61.0 г. (±13.34, респ. **p = 0.034**). Анализът позволи единствено дескриптивни сравнения между качествените параметри на пациентите с и без NHL. (табл. 17)

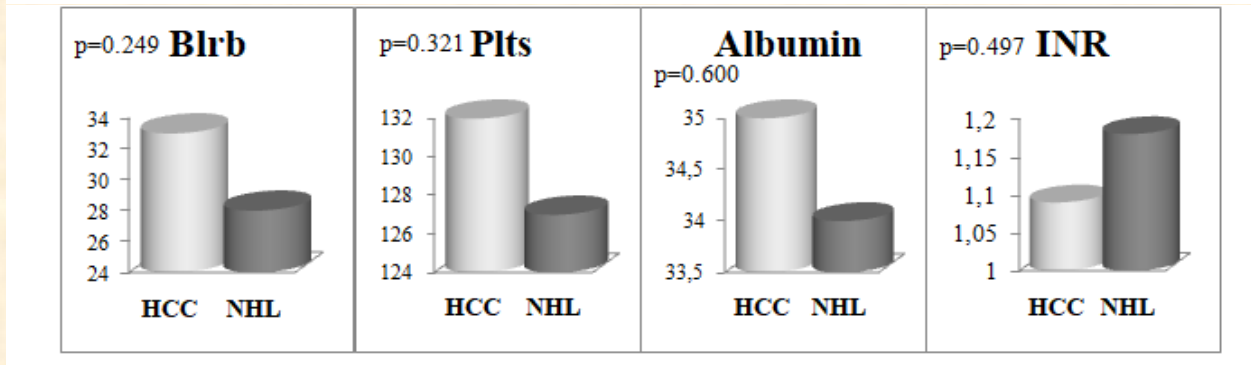
Табл. 17 Дескриптивен анализ на болните без и с NHL

Фактор	Пациенти без прогресия с NHL (n = 18)	Пациенти с NHL (n = 8)
Възраст	±13.34, 60.93 г.	±7.81, 70.8 г.
Терапия с IFN		
да	33.3% (n = 5)	25% (n = 2)
не	66.7% (n = 13)	75.0% (n = 6)
Лечение на СНС		
– свободен от RBV	66.6% (n = 12)	62.5% (n = 5)
– комбиниран с RBV	33.3% (n = 6)	37.5% (n = 3)
Лечение на НСС		
RFA+RFA и други методи*	27.8% (n = 5)	33.3% (n = 2)
MWA+MWA и други методи*	44.4% (n = 8)	55.5% (n = 2)
EA	22.2% (n = 4)	11.1% (n = 3)
LR	-----	6.3% (n = 1)
Симптоматично лечение +TKI	5.6% (n = 1)	-----
BCLC статус		
0	11.1% (n = 2)	-----
A	72.2% (n = 13)	50.0% (n = 4)
B	22.2% (n = 2)	50.0% (n = 4)
D	11.1% (n = 1)	-----
Брой лезии		
1	77.7% (n = 14)	50.0% (n = 4)
2	11.1% (n = 2)	25% (n = 2)
3	-----	12.5% (n = 1)
4	5.6% (n = 1)	12.5% (n = 1)
5	5.6% (n = 1)	-----
Размер на тумора		
до 3.0 см	61.1% (n = 11)	37.5% (n = 3)
от 3-5.0 см	33.3% (n = 6)	25.0% (n = 2)
> 5.0	5.5% (n = 1)	37.5% (n = 3)
Без ЗД тип II	50.0% (n = 9)	87.5% (n = 7)
Със ЗД тип II	38.9% (n = 7)	12.5% (n = 1)

* TKI, EA, TACE

Приложеният тест на Wilcoxon за зависими извадки не откри значимост на разликите между показателите, оценяващи авансиралата чернодробна болест при болните без и с NHL. (фиг. 22)

Фиг. 22

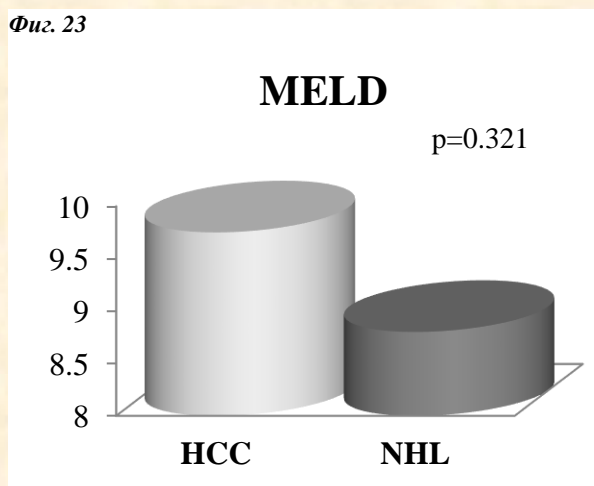


Средната стойност на MELD на пациентите при диагнозата на NHL (8.80 ± 3.76) е по-ниска в сравнение със средната стойност на MELD при първоначалната диагноза на HCC (9.75 ± 3.82) но разликата е с несигнификантен характер, $p = 0.197$. (фиг. 23)

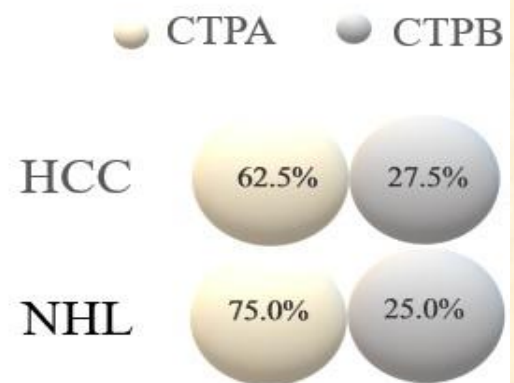
СТР Pugh скорът при диагнозата на NHL е: А при 6 пациенти и В при 2 пациенти, а при първоначалната диагноза на HCC е: А при 5 пациенти и В – при трима. (фиг. 24)

Това означава, че при нашите болни не се отчита влошаване на чернодробните параметри по време на диагнозата на NHL в сравнение с изходните им нива при диагнозата на HCC.

Фиг. 23



Фиг. 24



6.4.2.1 Анализ на променливите при NHL

Стадий на BCLC: Честотата на NHL при болните в стадий BCLC A е 23.5% (4/17), почти три пъти по-висока от честотата на тези в стадий BCLC B 66.6% (4/6).

Според броя лезии: Пациентите, при които НСС представлява само една лезия при първоначалната диагноза, развиват NHL по-рядко в сравнение с пациентите с повече от 1 лезия (4/17 или 23.5% срещу 4/8 или 50.0%, респ.).

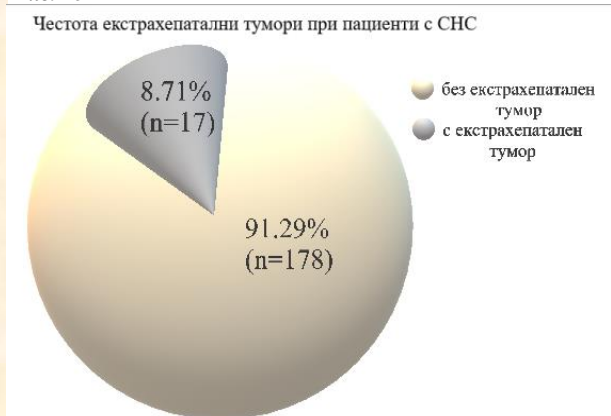
Размера на тумора: Честотата на NHL е най-ниска при болните с малък НСС: 23.1% (n = 3/13), повишава се до 25.0% при тези със среден размер на лезията (n = 2/8) и достига до 75.0% (n = 3/4) при пациентите с голям НСС.

6.5 Екстрахепатални неоплазии при пациенти с СНС

Анализира се потенциалната асоциация между инфекцията с HCV и появата на екстрахепатална неоплазия. За целта към авансиралите до цироза болни с СНС (n = 85) се добавиха и неавансиралите (n = 110). Характеристиките на неавансиралите болни са представени в **таблица 12**. Екстрахепатални неоплазии (ЕНН) се установиха при 8.71% от всички пациенти с СНС (n = 17/195). (**фиг. 25**) Необходимо е да се отбележи, че в проучването са включени само пациенти, при които диагнозата на ЕНН е поставена при вече съществуваща СНС инфекция.

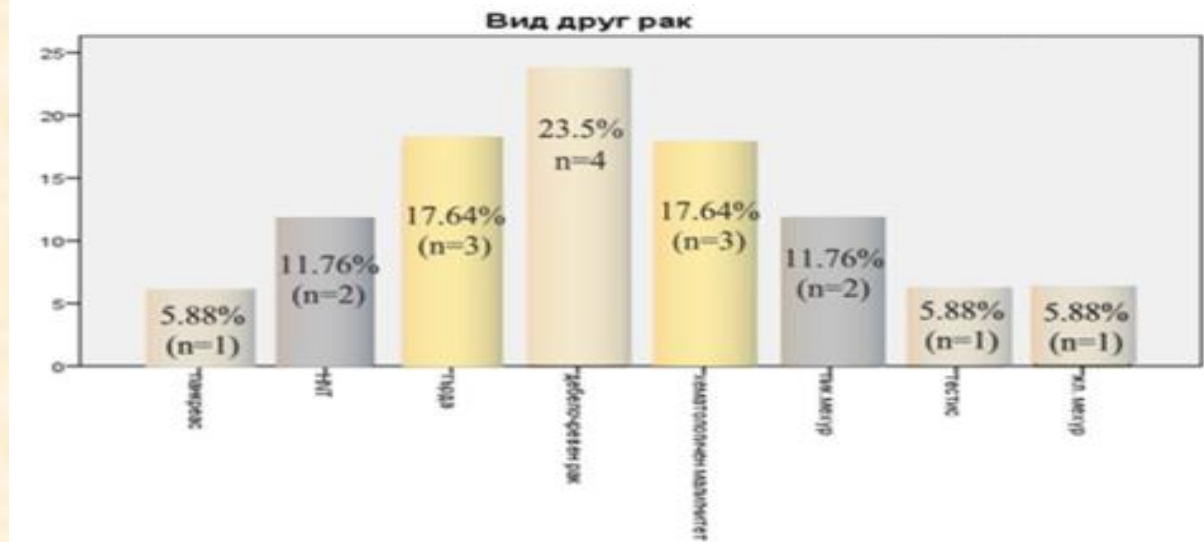
С най-висока честота сред ЕНН е дебелочревният рак (23.5% или n = 4/17), следван от карцинома на млечната жлеза (17.6% или n = 3/17) и хематологичния малигнитет (17.6% или n = 3/17). По-редки са туморите на глава и шия (11.76%, n = 2/17) и карциномът на пикочния мехур (11.76%, n = 2/17).

Фиг. 25



При трима от пациентите с СНС се установиха съответно: рак на панкреаса, на жлъчния мехур и на тестиса (5.88%, n = 1), **фиг. 26**.

Фиг. 26



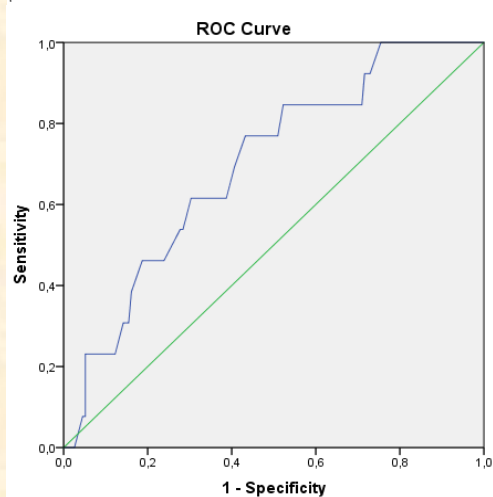
Четирима от пациенти с ЕНН имат и НСС. Средният интервал между диагнозата на СНС и диагнозата на ЕНН е 81.28 м. (CI 95% 74.25-88.30 м.)

6.5.1 Сравнителен анализ между пациентите с СНС без ЕНН и с СНС и ЕНН

Съпоставиха се пациентите с СНС без неоплазия (80% или 156/195) и тези с СНС и екстрахепатална неоплазия (6.6% или n = 13/195). За да се прецизира конкретното влияние на HCV върху извънчернодробен рак, от анализа се изключиха болните с НСС, в това число и тези с НСС+ЕНН (13.3% или n = 26/195).

Откриват се значими разлики между средната възраст на болните без и с екстрахепатален тумор (респ. 54.2 ± 15.39 срещу 62.82 ± 12.39 , $p = 0.021$). На **фиг. 27** е изобразена зависимостта между появата на не-чернодробен тумор и възрастта при болните с СНС (AUROC: 0.697, $p = 0.019$)

Фиг. 27



Анализът на параметрите, характеризиращи HCV инфекцията не открива сигнификантни различия между двете групи пациенти. (**табл. 18**)

Табл. 18 Сравнителен анализ между болните с СНС без и със ЕНН

Фактор	Пациенти с СНС		
	само с СНС (n = 80%, 156/195)	с СНС и ЕНН (6.6%, n = 13/195)	Р
Изходна НСVRNA	1 581 990.3 ± 3 042 960.8	1 494 434. 5 ± 1 482 102.8	0.912
Генотип	GT 1: (11.5%, n = 18) GT1a: (11.8%, n = 23) GT1b: (66.0%, n = 103) GT3: (7.1%, n = 11) GT4: (0.6%, n = 1)	GT 1: (23.0%, n = 3) GT1a: (7.6%, n = 1) GT1b: (69.4%, n = 9) GT3: ----- GT4: -----	0.249
Лечение на СНС *	генотип-специфичен режим: (82.7%, n = 129) пангенотипен режим: (17.3%, n = 27) свободен от RBV: (82.7%, n = 129) комбиниран с RBV: (17.3%, n = 27) PrOD: (44.2%, n = 69) SOF+LDV: (18.6%, n = 29) EBV+GRZ: (3.9%, n = 6) GLE+PIB: (12.8%, n = 20) SOF+LDV+RBV: (9.7%, n = 15) PrOD+RBV: (5.8%, n = 9) SOF+VEL: (3.2%, n = 5) SOF+VEL+RBV: (1.3%, n = 2) SOF+RBV: (0.6%, n = 1)	генотип-специфичен режим: (92.3%, n = 12) пангенотипен режим: (7.7%, n = 1) свободен от RBV: (84.6%, n = 11) комбиниран с RBV: (15.4%, n = 2) PrOD: (38.5%, n = 5) SOF+LDV: (23.1%, n = 3) EBV+GRZ: (15.4%, n = 2) GLE+PIB: (7.7%, n = 1) SOF+LDV+RBV: (15.4%, n = 2) PrOD+RBV: ----- SOF+VEL: ----- SOF+VEL+RBV: ----- SOF+ BV: -----	
Лечение с IFN	не: (88.5%, n = 138) да: (11.5%, n = 18)	не: (84.6%, n = 11) да: (15.4%, n = 2)	0.790
MetS	не: (81.4%, n = 127) да: (17.9%, n = 28)	не: (84.6%, n = 11) да: (15.4%, n = 2)	0.809
ЗД тип II	не: (85.3%, n = 133) да: (14.7%, n = 23)	не: (84.6%, n = 11) да: (15.4%, n = 2)	0.950

* При 3.6% (7/195) от болните ЕНН възниква след лечението с DAAs. Малкият брой пациенти не позволи да се оцени влиянието на приложения режим с DAAs върху честотата ЕНН.

Допълнително между двете групи се сравниха и следните фактори: пол, FIB 4, наличие и тежест на цирозата, средни стойности на MELD score, клас по СТР, проява на портална хипертония и изразеност на вариците, съпътстващ или отсъстващ MetS и ЗД тип II, прием на алкохол и тютюнопушене. При всички тях не се откри връзка с появата на ЕНН.

6.5.2 Влияние на вариабилните върху появата на ЕНН при пациенти с СНС

Възраст: При болните до 40 г. честотата на ЕНН е 2.2% (1/45), съизмерима с честотата на ЕНН при тези на възраст между 40 и 59 г.: 7.0% (4/57), $p = 0.268$. При пациентите над 60 г. се установяват най-много случаи на ЕНН.: 12.2 % (8/66). Екстрахепаталните неоплазии се проявяват еквивалентно в трите възрастови категории ($p > 0.05$ за всяко от сравненията), въпреки че разликата при анализа на болните под 40 г. и над 60 г. е близка до сигнификантния праг ($p = 0.068$).

Пол: Факторът пол не се асоциира с появата на ЕНН: няма разлики между диагностицираните с екстрахепатални тумори мъже и жени с СНС (респ. 7.5% или 7/93 срещу 7.9% или 6/76, $p = 0.929$).

Според честотата на MetS и ЗД тип II: Не се доказва потенциращият ефект на MetS върху появата на ЕНН при нашите болни: диагностицираните с MetS и тези без синдрома не се различават по честотата ЕНН (респ.: 6.6% или 2/30 срещу 8.7% или 11/127, $p = 0.809$). Аналогични са резултатите и по отношение на ЗД тип II (8.0% или 2/25 за болните със ЗД тип II и 7.6% или 11/144 за тези без ЗД тип II, $p = 0.957$).

Според вредните навици: Статистическият анализ не установи разлики между приемащите алкохол и въздържателите ($p = 0.110$), както и между пушачите и непушачите по честота на ЕНН ($p = 0.814$).

Изследва се също корелацията между появата на ЕНН и факторите: наличие на цироза и наличие на портална хипертония без да се открива тяхното влияние върху честотата на ЕНН.

6.5.3 Сравнителен анализ между пациентите с СНС и ЕНН и СНС и НСС

Обективността на анализа наложи изключването на болните с коекзистентни ЕНН+НСС. Беше направен анализ на пациентите с СНС и ЕНН (6.6% или 13/195) и СНС и НСС (11.3% или 22/195) и се съпоставиха следните параметри:

Възраст: Средната възраст на болните с СНС, при които възниква само извънчернодробна неоплазия е средно с 2.5 г. по-ранна (± 18.39 , 62.8 г. 3-78) в сравнение с

възрастта на болните само с чернодробен малигнитет (± 12.27 , 65.2 г. 42-82). Разликата е незначима, $p = 0.771$. Появата на двата типа неоплазии е с със сходна честота и в отделните възрастовите категории: $> 40 < 59$ г. (респ. 30.8 % или $n = 4/13$ срещу 31.8%, $n = 7/22$, $p = 0.873$) и над 60 г. (61.5% или $n = 8/13$ срещу 68.2% или $n = 15/22$, $p = 0.788$). В групата < 40 г. попада само 1 пациент с ЕНН и в нея не се откриват болни с НСС за сравнение.

Пол: Липсва значимост на разликата между честотата на ЕНН и на НСС спрямо пола. Мъжете с ЕНН са 53.8% ($n = 7/13$), а тези с НСС са 59.1% ($n = 13/22$, $p = 0.723$). Подобна тенденция се открива и при жените (респ. 46.2% или $6/13$ и 40.1% или $9/22$, $p = 0.712$).

Фамилност: Липсва сигнификантна разлика между болните с ЕНН и НСС по отношение честотата на фамилната онкологична анамнеза (респ. 53.8% или $7/13$ срещу 46.2% или $12/26$, $p = 0.364$).

HCV RNA преди лечението на HCV инфекцията: Разликите в средните стойности по този показател между двете групи са незначими: ($1\ 494\ 434.5 \pm 1\ 482\ 102.4$ IU/ml за болните с ЕНН срещу $1\ 119\ 738.0 \pm 1\ 087\ 108.5$ IU/ml, $p = 0.634$).

Генотип и субгенотип: И в двете групи преобладават пациентите с GT1b (69.4% или $9/13$ за ЕНН и 54.5% или $12/22$ за НСС, $p = 0.209$). Няма разлика в разпределението на двата типа онкологично болни и според принадлежността им към не-субгенотипирания GT1 (респ. 23.0% или $3/13$ срещу 45.5% или $10/22$, $p = 0.534$). В групата с ЕНН се открива единствен пациент, определен с GT1a (7.6% или $1/13$), липсват болни за сравнение с този генотип в групата с НСС.

Според честотата на MetS: Честотата на MetS е незначимо по-висока при изследваните по този показател болните с НСС: 36.8% ($7/19$, спрямо тази при болните с ЕНН: 15.4% ($2/13$), $p = 0.176$). ЗД тип II също се представя без разлика при пациентите с ЕНН и с НСС: респ.: 15.4% ($n = 2/13$) срещу 31.8% ($n = 7/22$), $p = 0.398$.

Пациентите с НСС употребяват *алкохол* по-често (46.2% или $n = 10/22$), отколкото пациентите с ЕНН (23.5% или $n = 3/13$), но разликата не достига сигнификантния праг ($p = 0.079$). Двете групи остават еквивалентни по количество и продължителност на етаноловия прием.

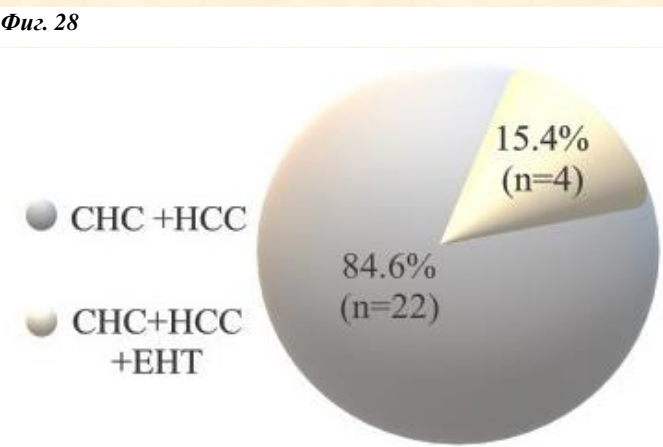
Тютюнопушенето като вреден фактор се открива при относително по-голям дял болни в ЕНН групата (53.8% или $7/13$) в сравнение с тази с НСС: 36.3% ($8/22$), разликата е незначима ($p = 0.097$). Болните са еквивалентни по изпушени цигари на ден и давност на табакизма.

Изследва се наличието на връзка между екстрахепаталната и хепаталната онкогенност с други променливи – приложение на IFN базиран режим в миналото, FIB4 score, наличие и тежест на цирозата, средни стойности на MELD score, клас по СТР, проява на портална хипертония и степен на варици. Не се установиха значими разлики, както между променливите така и между средните стойности на двете групи пациенти.

6.5.4 Ко-екзистентна онкогенност (НСС и ЕНН)

Едновременното съществуване на НСС и извънчернодробен тумор се открива при 2.1% от всички болните с СНС (4/195), при 4.7% от циротиците с СНС (4/85) при 15.4% от тези с НСС (4/26) (фиг. 28)

Фиг. 28



Малкият брой пациенти позволява единствено дескриптивен анализ. Екстрахепаталната неоплазия при тези болни е представена от: хематологичен малигнитет: NHL (n = 1/4), колоректален рак (n = 1/4), карцином на млечната жлеза (n = 1) и HNT (n = 1). НСС предшества ЕНН при двама. При другите двама ЕНН възниква метакронно. Средното време между появата на двете неоплазии е 6.5 г. (± 7.85 г., 1-18.). Средната възраст при поставянето на диагнозата ЕНН е 62.0 г. (50-74 ± 13.29), а тази на НСС – 63.3 г. (42-71 ± 14.19). Изходните средни стойности на HCV RNA при болните със симултантна онкогенност са 3 803 667.5 IU/ml $\pm 1 352 458.3$ (2 847 335.0-4 760 032 IU/ml) Всички с НСС+ЕНН са с GT1b и са лекувани съответно със: SOF+LDV (n = 1), SOF+LDV+RBV (n = 1) и с PrOD (n = 1). Един от пациентите е провел успешно лечение на HCV инфекцията с IFN (n = 1). Всички пациенти с НСС и ЕНН постигат траен вирусологичен отговор. Претерапевтичните средни стойности на ALT са 60.5 IU (45.0-100.0 ± 26.43). При двама от болните цирозата е декомпенсирана (СТР В, MELD: 12-18). По-честата неавансирала неоплазия (BCLC A, n = 3) и солитарните лезии с размер до 5 см. (n = 3) позволиха локално аблативно лечение на НСС (n = 2 за RFA и n = 2 за MWA). Рецидиви се установиха при двама (LTP). Етилизмът е вредност, за която съобщиха всички с ЕНН и НСС, пушачите са трима.

НСС не се асоциира с повишен риск за ЕНН (и vice versa). Болните с ко-екзистентни неоплазии: НСС с ЕНН са еквивалентни на болните, проявили само ЕНН

($p = 0.632$). Наличието на ЕНН не повлиява честотата на НСС – пациентите със симултантна онкогенност са сигнификантно по-малко от тези само с НСС ($p = 0.042$).

6.6 Преживяемост при пациенти с СНС цироза и СНС НСС

6.6.1 Екзитус при пациенти с СНС

Средното време на проследяване при пациентите с СНС Сi и СНС НСС е 38.89 м. ± 20.10 (9-96 м.). При болните с СНС Сi е 37.81 м. ± 20.46 (9-96 м.), а при тези с СНС НСС – 41.50 м. ± 19.39 (12-73 м.). В **таблица 19** е представено разпределението на екзитиралите според причината за смъртта.

Табл. 19 *Разпределение на екзитиралите с СНС Сi и СНС НСС според причината за смъртта*

Обща смъртност:		Хепатална смъртност:		Нехепатална смъртност:	
15.3% (n = 13/85)		10.6% (n = 9/85)		4.7% (n = 4/85)	
СНС Сi	СНС НСС	СНС Сi	СНС НСС	СНС Сi	СНС НСС
8.5% (5/59)	30.7% (8/26)	3.4% (2/59)	26.9% (7/26)	5.1% (3/59)	3.8% (1/26)

Регистрираните случаи на екзитус за периода на проследяване са 13/85 или средното ниво смъртност е 15.3%. Пациентите с СНС НСС са с по-висока честота на екзитус леталис (30.7% или 8/26) в сравнение с тази на болните с СНС Сi (8.5% или 5/59). Хепаталният (орган-специфичен) леталитет сред болните с СНС Сi и СНС НСС достига 10.6 % (**табл. 19**). Чернодробната смъртност е водеща в НСС групата, по-рядка е сред пациентите с СНС Сi (**табл. 19**).

Отсъствието и присъствието на придружаваща патология е еквивалентно между групите. Съпътстващ морбидитет се открива при 61.5% от пациентите с СНС НСС (16/26) и при 69.5% (n = 41/59) от болните със СНС Сi, $p = 0.895$. Най-честа сред пациентите с СНС е ендокринологичната ко-патология, установена при общо 20.0% (17/85), следвана от кардиоваскуларната: при 14.1% (12/85), 10.6% от болните (9/85) са с гастроинтестинални немалигнени заболявания, двама в групата без НСС са диагностицирани с мозъчно-съдова болест. Липсват значими разлики в разпределението по типа заболявания между пациентите в двете групи ($p = 0.328$).

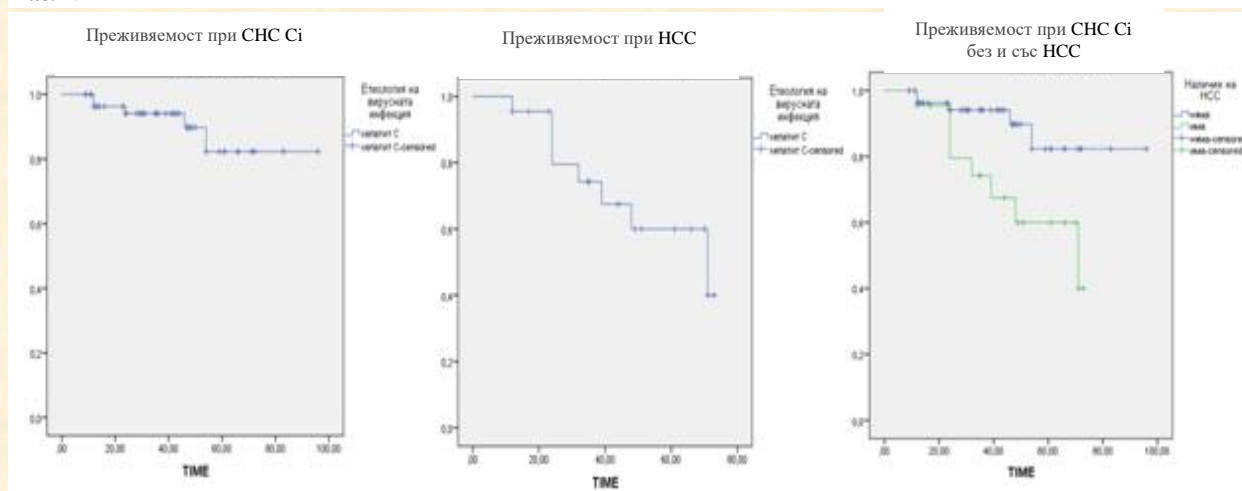
Несвързаният с чернодробни причини леталитет е 4.7% (4/85), честотата му е по-висока сред пациентите с СНС Сi. (**табл. 19**) При двама от болните причина за смъртта е кардио-васкуларна патология, при също толкова - мозъчно-съдова болест. Регистрираха се двама пациенти с екзитуси от екстрахепатални тумори (CRC, млечна жлеза).

6.6.2 Обща преживяемост при пациентите с СНС

Общата преживяемост е проследена при 85 от болните: от тях 3-ма са отпаднали от проследяване, 13 са екзитиралите пациенти. Средната обща преживяемост при болните с СНС Сi и СНС НСС е 78.5 м. (CI 95% 69.9-87.0 м.). Минималната обща преживяемост е 9 м., максималната е 96 м.

Кривата на кумулативната преживяемост на пациентите с хроничен С вирусен хепатит асоциирана цирроза с или без НСС е показана на **фиг. 29**.

Фиг. 29



Малките прекъсвания, перпендикулярни спрямо хоризонталния ход на кривата отразяват т.нар. „цензурирани случаи“ – пациентите, отпаднали от проучването по различни причини и тези останали живи до края на изследвания период. Стъпаловидният ход на кривата демонстрира честотата на настъпилите екзитуси във времето, които се проследяват до първите 70 м. След този период кривата се изравнява и се задържа на ниво обща преживяемост ~ 65.0%.

Кумулативната преживяемост на 1-ва, 2-ра, 3-та, 4-та и 5-та година е: 96.3%, 91.5%, 90.2%, 86.6%, 85.4%. В групата СНС Сi е респ.: 96.6%, 94.8%, 94.8%, 93.3%, 90.8%, а при болните с НСС: 95.8%, 83.4%, 79.2%, 70.9%, 69.0%. На **фиг. 30** се открива анализът на преживяемостта по Kaplan-Meier при пациентите с СНС Сi и с СНС НСС.

Сравнителният анализ показва еквивалентна преживяемост

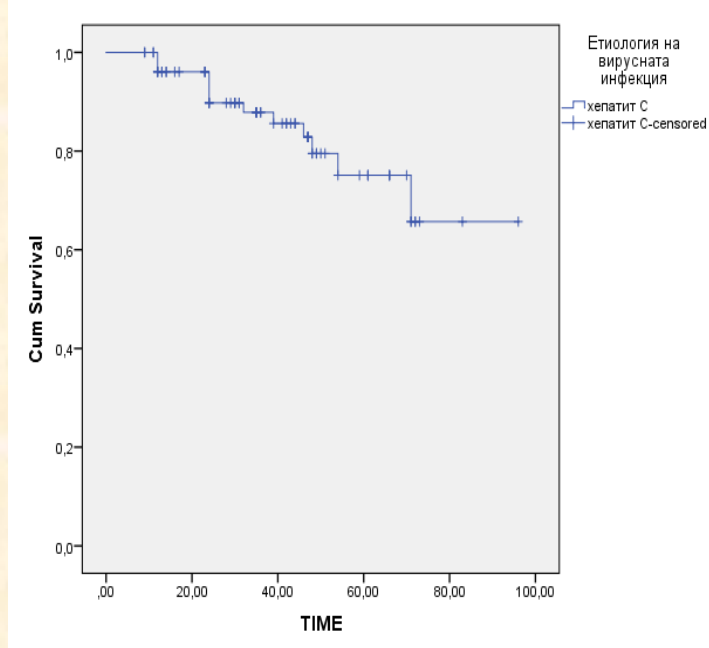
между двете групи в периода до 30-тия месец от проследяването (демонстрирана с успоредния ход в двете функции на преживяемостта, Log Rank $p = 0.200$). След този период се наблюдава постепенната дивергенция на двете функции (Log Rank $p = 0.032$). Отстоянието между кривите става все по-изразено във времето (Tarone-Ware $p = 0.008$). Така при болните с НСС средната преживяемост е: 55.6 м. (S. E.5.08, CI 95% 45.71-65.62), значимо по-ниска от тази при болните с СНС Сi: 85.9 м. (S. E 4.34, CI 95% 77.47-94.51). Разликата се потвърждава от тестовите Log Rank, g Wilcoxon и Tarone-Ware ($p < 0.001$ за всички). **фиг. 30**

6.6.3 Фактори, асоциирани с общата преживяемост при пациентите с СНС

Анализираха се факторите с потенциално влияние върху преживяемостта при пациентите с СНС Сi и СНС НСС. Приложи се методът на Kaplan-Meier, който определя наличието и силата на влияние на тези фактори чрез тестовите Log Rank, g. Wilcoxon и Tarone-Ware. Логистичният регресионен анализ даде възможност за търсене на връзка между дихотомните променливи с един или повече фактори (качествени или количествени). Анализът на преживяемостта при болните с СНС разглежда два аспекта. Първият открива влиянието на факторите, свързани с общата преживяемостта като сравнява двете групи пациентите: без и със НСС. Вторият етап детайлизира преживяемостта единствено при болните с СНС НСС.

В анализа на преживяемостта се включиха следните качествени показатели: пол, генотип (и субтип), лечение на вирусната инфекция, предшестваща терапия с IFN,

Фиг. 30 Обща преживяемост болните с СНС ци-роза със и без НСС



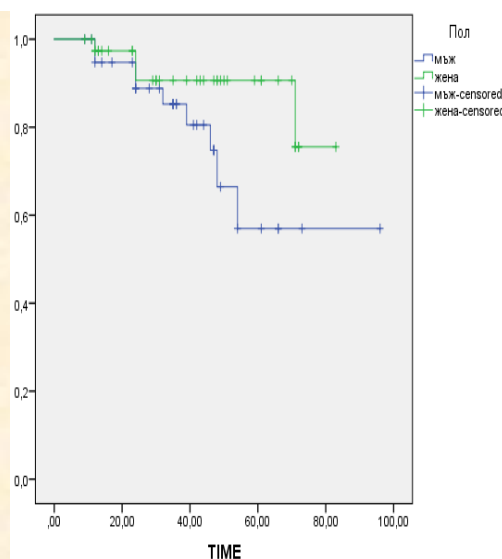
тежест на цирозата по СТР, наличие или отсъствие на MetS и ЗД тип II, придружаващи заболявания (вкл. екстрахепатална онкогенност), вредни фактори (алкохол, табакизъм).

Пол: Средната преживяемост при мъжете е 71.49 м., несигнификантно по-ниска от тази на жените: 75.39 м., Log Rank $p = 0.311$. (фиг. 31) Няма разлика в преживяемостта между мъжете и жените нито в СНС Сi (77.8 м. срещу 80.6 м., $p = 0.114$), нито в НСС групата (52.8 м. срещу 57.7 м., $p = 0.687$). Преживяемостта на мъжете е съизмерима и в двете групите (77.75 м. за СНС Сi срещу 52.78 м. за СНС НСС, $p = 0.197$), Жените с НСС живеят средно с 23 м. по-кратко от жените с СНС Сi, но с разлика, недостигаща значимост (респ. 57.5 м. срещу 80.63 м., $p = 0.059$).

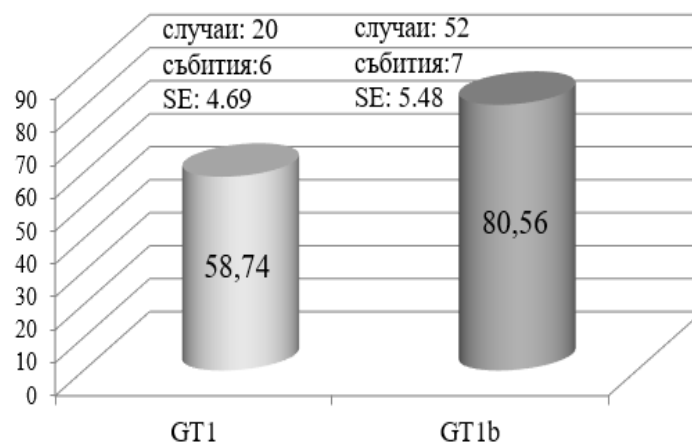
Генотип: GT1a, GT3 и GT4 не участват в анализа поради липса на изследваното събитие в групите. Не се установи

разлика между обща преживяемост на пациентите с GT1 (58.7 м.) и с GT1b (80.6 м.), $p = 0.363$. (фиг. 32) Демонстрираното раздалечаване във функциите на преживяемостта на двата генотипа, започнало в средата на обсервативния период не се потвърди статистически (g. Wilcoxon $p = 0.654$, Tarone-Ware $p = 0.492$). (фиг. 33) Болните с несубтипирани GT1 в групата с СНС Сi и СНС НСС имат съизмерима преживяемост ($p = 0.342$). Сред болните с GT1b тя е значимо по-висока за циротиците без НСС (91.37 м. срещу

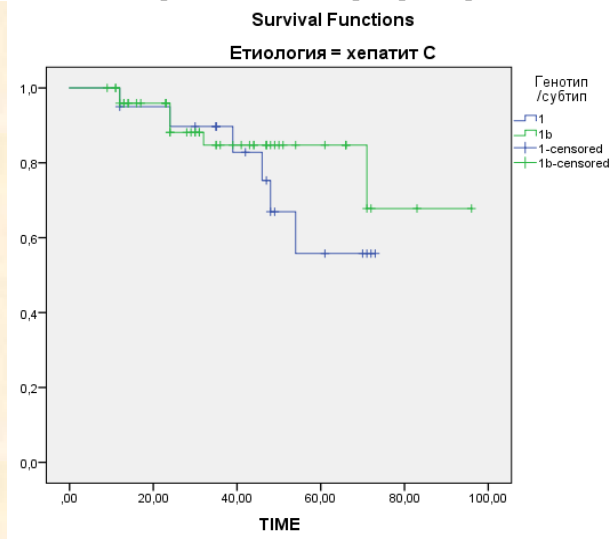
Фиг. 31 Обща преживяемост според фактора пол



Фиг. 32 Обща преживяемост според фактора генотип



Фиг. 33 Обща преживяемост според фактора генотип



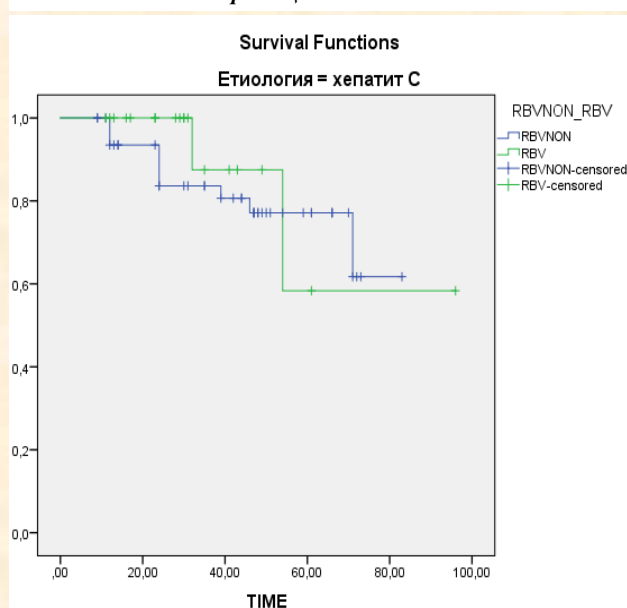
50.52 м., Log Rank $p = 0.001$, g. Wilcoxon $p = 0.012$, Tarone Ware $p = 0.005$). Резултатът вероятно е следствие от сигнификантната превалентност на GT1b в СНС С1 спрямо СНС НСС групата, ($p = 0.001$) и отразява тенденцията в общите нива на преживяемост.

Лечение на вирусната инфекция: Пангенотипните комбинации отпадат от анализа, поради липса на изследваното събитие в групите, лекувани с тях. Средната преживяемост на приемалите генотип-специфични режими (PrOD ±RBV, SOF+LDV ±RBV и EBR+GRZ) е 77.05 м.

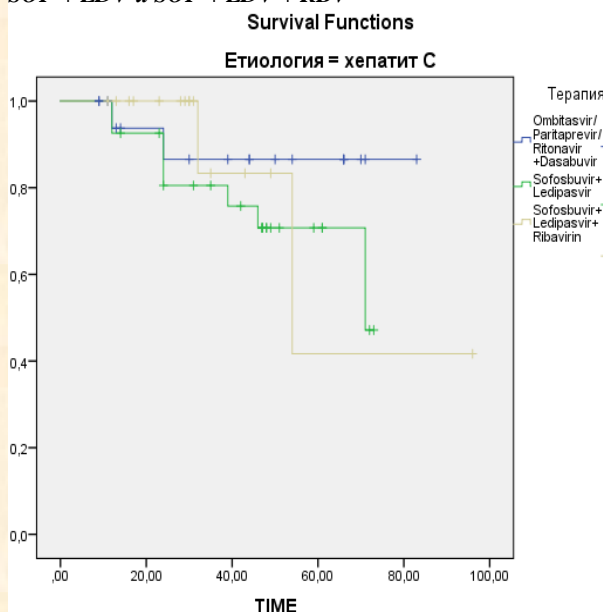
Анализът не показва статистическо различие в преживяемостта между лекуваните пациенти със свободен от RBV и със съдържащ RBV режим (68.10 м. срещу 75.75 м., $p = 0.583$). (фиг. 34) Сходни са резултатите и в сравненията по групи. Анализът на лекуваните без RBV открива с 20 м. подълга преживяемост за болните с СНС С1 спрямо СНС НСС (74.26 срещу 54.81, $p = 0.083$). При сравненията между лекуваните с RBV-комбинирани режими тази числова разлика достига до 48.5 м. (82.0 м. срещу 33.5 м., $p = 0.063$).

От анализа на преживяемостта по конкретно прилагани DAAs комбинации отпаднаха лекуваните с PrOD+RBV ($n = 14$) и EBR+GRZ ($n = 3$), поради липса на изследваното събитие. На **фиг. 35** е представена кривата на кумулативната преживяемост на лекуваните с тези DAAs, при които се регистрира събитие (PrOD: 74.3 м., SOF+LDV: 59.1 м.; SOF+LDV+RBV: 67.8 м.) Трите режима постигат еквивалентна обща преживяемост, ($p > 0.05$ за всяко от сравненията).

Фиг. 34 Обща преживяемост на болните, лекувани с RBV свободни и RBV съдържащи GSR



Фиг. 35 Обща преживяемост на лекуваните с PrOD, SOF + LDV и SOF + LDV + RBV



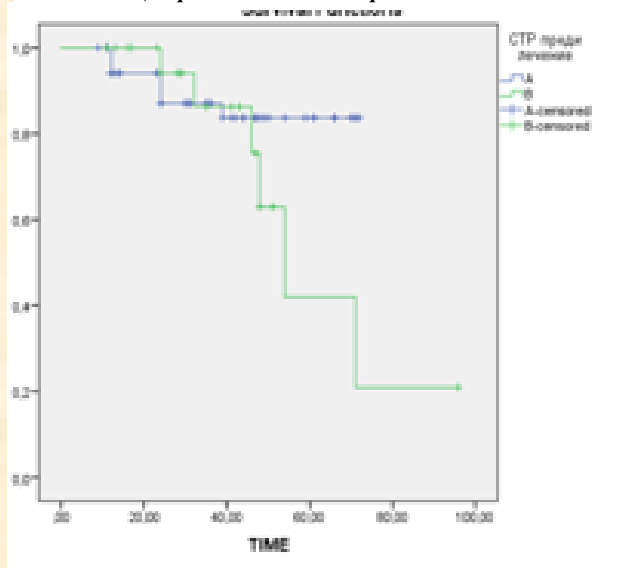
Необходимо е да се отбележи, че с PrOD са лекувани единствено пациенти с компенсирана цирроза (с GT1b), и то преди предупреждение на FDA от м. октомври 2015 г. за потенциалния неблагоприятен ефект на комбинацията при декомпенсирани циротици. Не се регистрира събитие при лекуваните с PrOD пациенти с СНС Сi. Това не позволи да се направи сравнение на преживяемостта между лекуваните с PrOD в групите без и с НСС. Междугрупов анализ на преживяемостта беше възможен единствено за лекуваните със SOF+LDV без RBV (60.7 м. за СНС Сi срещу 55.9 м. за СНС с НСС) и със SOF+LDV+RBV (респ. 72.1 м. срещу 60.2 м.). Не се откриха значими разлики и при двата режима (респективно, $p = 0.437$, $p = 0.157$). Видно е, че на фона на лечение с DAAс преживяемостта на лекуваните от нас пациенти с НСС се изравнява с тази на пациентите без НСС. Този факт подчертава приложимостта и необходимостта от анти-вирусна терапия и при болните с НСС.

Предшестващо лечение с IFN: Пациентите, провели терапия с IFN (независимо от нейния успех) имат по-дълга преживяемост от нелекуваните с IFN, но разликата е незначима (85.42 м. срещу 68.45 м., $p = 0.267$)

Исходен СТР: Болните с цирроза, класирана в СТР С ($n = 2$) не участват в анализа, поради отсъствие на изследваното събитие в съответните групи. Средната преживяемост при пациентите в клас СТР А и СТР В не се различава (63.9 м. срещу 61.3 м., $p = 0.168$). Прави впечатление значимото раздалечаване на кривите на преживяемостта на двата циротични класа в средата на проследяването, тестът на Tarone-Ware обаче не доказва значимост на разликата, $p = 0.589$. (фиг. 36) Преживяемостта не се повлиява от класа на цирозата по

СТР (А или В) нито в СНС Сi (респ. 67.2 м. срещу 69.2 м. $p = 0.324$), нито в НСС групата (респ. 55.1 м. срещу 49.2 м., $p = 0.211$) Междугруповият анализ на класираните с СТР А показва по-дълга преживяемост в групата без НСС. Разликата е с гранична сигнификантност (67.2 м. за СНС срещу 55.1 м. за СНС с НСС, $p = 0.062$). Болните с СТР В в двете групи са със съизмерима преживяемост (69.2 м. за СНС срещу 49.2 м. за СНС с НСС, $p = 0.289$).

Фиг. 36 Обща преживяемост според стадия на болестта



MetS: Пациентите с MetS са с по-кратка преживяемост в сравнение с тези без синдрома, но анализът не намира разлики (67.3 м. срещу 80.5 м. $p = 0.538$). Съпоставянето на пациентите без MetS показва с 34.0 м. по-дълга преживяемост в полза на болните без НСС спрямо тези с НСС (респ. 86.5 м. срещу 51.9 м.), разликата е с гранична сигнификантност, $p = 0.048$. Анализът установи съизмерима преживяемостта на диагностицираните с MetS пациентите без и с НСС (80.25 м. срещу 60.77 м., $p = 0.147$).

ЗД тип II: Не се доказва асоциация на фактора захарен диабет със средната преживяемост (без ЗД тип II: 79.3 м. срещу ЗД тип II: 64.9 м., $p = 0.775$). Резултатите от междугруповите сравнения са аналогични с получените от анализа на MetS: преживяемостта на болните със ЗД II е еквивалентна, независимо дали ЗД тип II съпътства цироза или цироза с НСС (66.0 м. срещу 62.4 м., $p = 0.343$). Отсъствието на ЗД тип II осигурява значимо по-висока преживяемост за болните в СНС C_i спрямо НСС групата (86.6 м. срещу 48.3 м., $p = 0.011$).

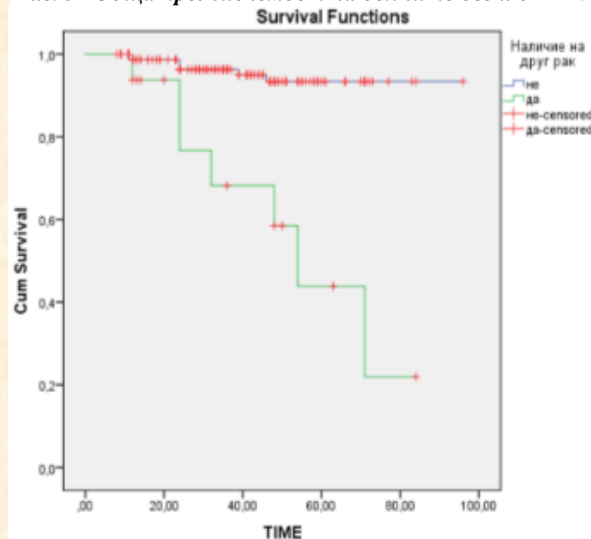
Наличие на EHN: Анализът показва сигнификантно по-висока кумулативна преживяемост в полза на пациентите без EHN спрямо тези с EHN (86.6 м. срещу 42.0 м., $p = 0.0001$ (фиг. 37)). Такива са резултатите и вътре в групата с СНС C_i: (СНС без EHN: 90.3 м. срещу СНС с EHN: 45.6 м., $p = 0.003$). Онкологично болните са с еквивалентна преживяемост, независимо дали неоплазията е само една: НСС (60.48 м.) или EHN (62.28 м.), или ко-екзистират двете неоплазии: НСС и EHN (43.7 м.), $p > 0.05$ за всяко от сравненията)

Вредни навици:

Алкохол: Общата преживяемост на пациентите с етилизъм не се различава от тази на въздържателите (72.3 м. срещу 76.2 м., $p = 0.658$). При въздържателите с СНС обаче се наблюдава различна от общата тенденция в преживяемостта: въздържателите с НСС живеят толкова, колкото въздържателите без НСС (59.25 срещу 75.16, $p = 0.246$). Приемът на етанол заличава това равенство и създава разлика в средната преживяемост между групите, която съответства на тенденцията в общата преживяемост (за СНС C_i: 87.6 м. срещу: 53.22 м. СНС НСС), $p = 0.030$.

Тобакизъм: средната преживяемостта на пушачите и непушачите е еквивалентна (61.7 м. срещу 81.32 м., $p = 0.897$). По-дълга е преживяемостта на пушачите с СНС C_i

Фиг. 37 Обща преживяемост на болните без и с EHN



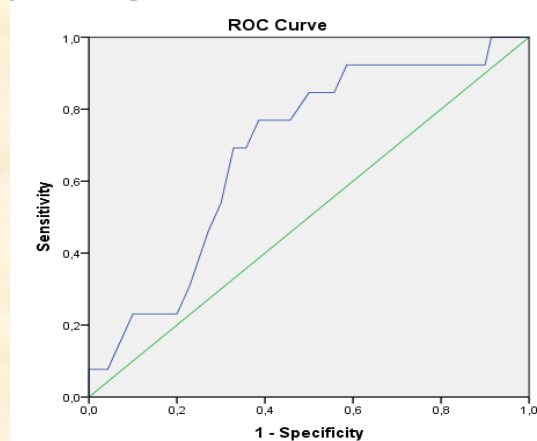
спрямо пушачите с СНС НСС (91.05 м. срещу 55.67 м.), но разликата не достига сигни-
фикантност ($p = 0.093$). Резултатите при непушачите в двете групи са сходни (респ.
73.67 м. срещу 55.6 м., $p = 0.073$).

Като следващ етап от анализа се приложи логистична регресия, която не установи
сигнификантно влияние на нито един от качествените фактори, идентифицирани като
асоциирани с общата преживяемост.

Изследва се влиянието и на следните числени показатели: възраст, претерапев-
тични: HCV RNA, ALT, FIB 4 score, MELD
score, Plts, albumin, Bilirubin, INR, AFP, върху
преживяемостта. Сигнификантно влияние се
установи единствено за фактора възраст.

На **фигура 38** е изложена ROC кривата
на зависимостта между възрастта и преживя-
емостта (AUROC: 0.685, $p = 0.035$) От зна-
чимата количествена променлива в ROC ана-
лиза, възрастта се трансформира в качествена
и се подложи на логистична регресия. Не се
установи статистически значимото ѝ влияние
върху преживяемостта.

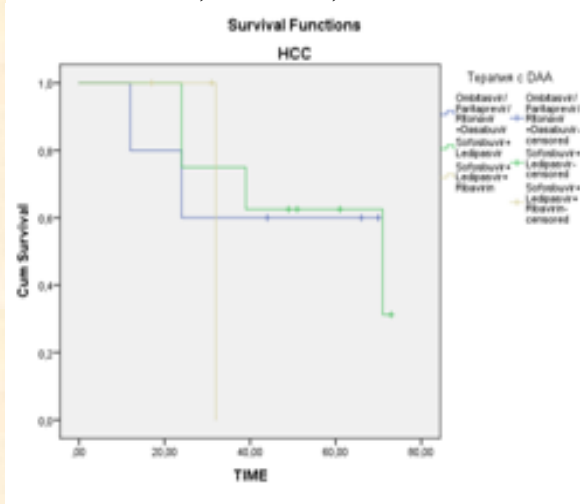
Фиг. 38 ROC крива на зависимостта между въз-
растта и преживяемостта



6.6.4 Фактори, свързани с преживяемостта при пациенти с СНС НСС

Антивирусно лечение. Липсват па-
циенти с НСС, лекувани с PrOD+RBV и с
EBR+GRZ, при които настъпи изследва-
ното събитие, поради което режимите от-
паднаха от анализа. Преживяемостта на
болните с НСС, лекувани с PrOD е
69.2 м., тази на приемалите SOF+LDV е
55.9 м., при ерадикираните със
SOF+LDV+RBV е 60.2 м. Няма разлика за
всяко от сравненията между режимите,
 $p > 0.05$. (**фиг. 39**)

Фиг. 39 Обща преживяемост на болните с НСС според
лечението с PrOD, SOF + LDV, SOF + LDV + RBV



Рецидив след лечение на НСС: Анализът по Kaplan-Meier не намира разлика в
преживяемостта между пациентите без рецидив и тези с рецидивирали след лечение
тумори (58.5 м. срещу 53.7 м., $p = 0.402$). Факт, който се обяснява с редовното просле-
дяване на пациентите и възможността за своевременно третиране на възникналите

рецидивни лезии. Допълнително обстоятелство в тази посока е, че преживяемостта при НСС не се повлиява от типа рецидив: LTR (58.5 м.), NHT (31.5 м.) или LTR + NHT (55.3 м.), $p > 0.05$ за всяко от сравненията. Наличието на рецидив не се асоциира с преживяемостта при пациентите с НСС. (фиг. 40)

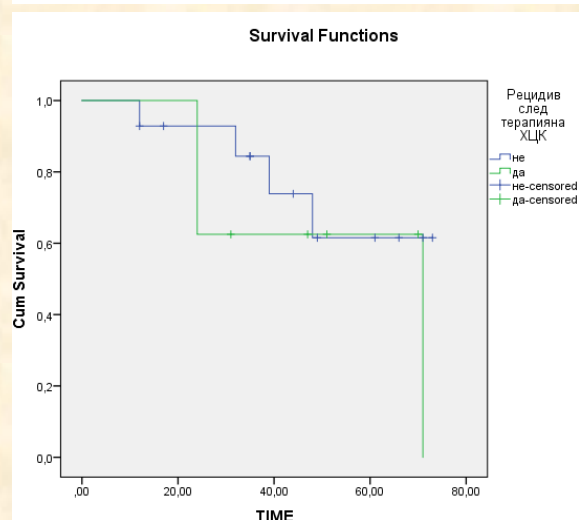
BCLC статус: На фиг. 41 е представен анализът по Карпан-Мейер на болните с СНС НСС според стадия по BCLC. В проучването не участват пациенти в стадий BCLC C. Не се установиха разлики в преживяемостта между класираните в: BCLC 0: 41.5 м., BCLC A: 60.93 м.; BCLC B: 45 м. ($p > 0.05$ за всяко от сравненията). Преживяемостта на единствения пациент в стадий BCLC D е 9 м. и тя е сигнификантно по-ниска от тази на класираните в останалите стадии ($p = 0.0001$ за всяко от сравненията).

Размер на лезията: Преобладават болните с размер на НСС до 3.0 см. Преживяемостта при болните с тази големина на тумора е 58.8 м., незначимо по-висока от преживяемостта при болните с по-големи лезии: от 3.0-4.9 см: 43.16 м. ($p = 0.850$) и от 5.0-9.9 см: 50.33 м. ($p = 0.991$).

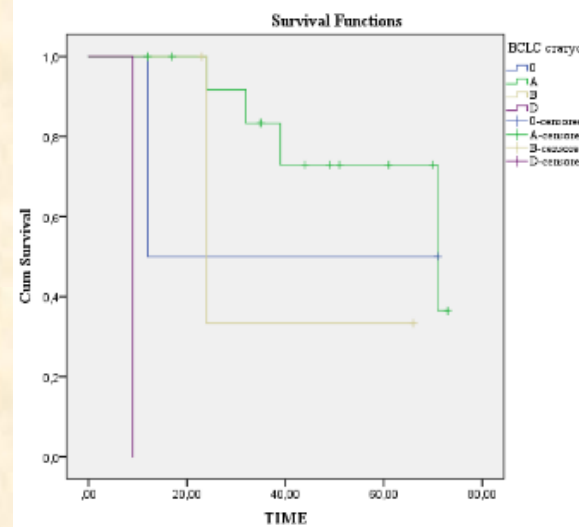
Брой лезии: Преживяемостта на пациентите с НСС с единствен нодул е 61.13 м. и е съответно с 20 и с 35 месеца по-дълга от тази на болните с мултиплен НСС, ако лезиите са 2 (39.3 м., $p = 0.453$) или 3 (24 м.) Разликата е незначима ($p = 0.173$), тя придобива сигнификантност, само ако броят на туморите е 4 (13 м., $p = 0.041$).

Прием на алкохол: Преживяемостта на употребляещите етанол пациенти с НСС е по-ниска от тази на въздържателите, но разликата е незначима (53.22 м. срещу 59.25 м., $p = 0.627$).

Фиг. 40 Преживяемост на болните с НСС според фактора рецидив



Фиг. 41 Преживяемост на болните с НСС според BCLC статуса



Тобакизъм: Анализът не откри сигнификантна асоциация на фактора тютюнопушене с преживяемостта на пациентите с НСС (непушачи: 55.60 м. спрямо пушачи: 55.67 м., $p = 0.984$).

Изследва се влиянието и на следните числени показатели върху преживяемостта на болните с НСС: възраст, претерапевтични: HCV RNA, FIB 4 score, изходни ALT, MELD score, Plts, albumin, общ Bilirubin, INR и AFP. При нито един от тях не се установи статистически значимо влияние.

6.7 Пациенти с СНВ, лекувани с NAs

За периода януари 2015 – март 2020 г. в Клиниката по Гастроентерология на УМ-БАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ с NAs са лекувани **85 пациенти с СНВ цироза**, от които 40 (47.1%) нямат карцином (група СНВ Сi) и 45 (52.9%) имат НСС (група СНС НСС)

6.7.1 Пациенти с СНВ Сi

Клиничните характеристики на пациентите със СНВ цироза са представени в **таблица 20**.

Табл. 20 Основни характеристики на пациентите с СНВ Сi

Параметър	Стойност
Брой пациенти	40
Възраст	55.0 г. \pm 13.55 г. (26-78 г.)
< 40 г.	10% (n = 4)
> 40 г. \leq 59 г.	60% (n = 24)
> 60 г.	30.0% (n = 12)
Пол	Мъже: 80% (n = 32) Жени: 20% (n = 8)
HBеAg позитивност	7.5% (n = 3)
HBsAg количество	4 879. 28 IU/ml \pm 4 879.3 (2.46-13 483.0 IU/ml)
Изходна HBV DNA	7 489 304 IU/ml \pm 20 883 940 (356-109 352 411.0 IU/ml)
Изходна HBVDNA до 2000 IU/ml	25.0% (n = 10)
Изходна HBVDNA > 2000 IU/ml	75.0% (n = 40)
NA's терапия	Високобарьерни NA's: 65% (n = 26) TDF: 55.0% (n = 22)

Параметър	Стойност
	ETV: 10.0% (n = 4) Нискобарьерни NA's: 35% (n = 14) LMV: 35% (n = 14)
Предшестваща терапия с IFN	8% (n = 2)
СТР А	77.5% (n = 31)
СТР В	15.0% (n = 6)
СТР С	7.5% (n = 3)

Средното време на лечение в групата е 46.87 м. \pm 34.06 м. (12-120 м.)

Средният FIB 4 score е 3.52 ± 3.12 (0.25-23.8). Повечето пациенти в групата: 71.8% са в категория FIB 4 < 3.25 (n = 28), с FIB 4 > 3.25 са 28.2% (n = 11). Средният MELD score е 8.91 (5-17). Мнозинството болни (78.4%) са с MELD < 12. Портална хипертония се доказва при 72.5%, при 11 от тях (27.5%) е високостепенна (VO gr. III-IV). Средните стойности на AFP са $26.91 \text{ ng/ml} \pm 48.69$ (1.2-211 ng/ml). Метаболитен синдром (MetS) съпътства 25.0% от пациентите със СНВ Сi (10/40). Диагностицирани със ЗД тип II са седем от тези болни (17.5%), един от които приема Metformin (14.0%) и четирима (57.1%) – Insulin mixture.

Близо половината (42.5%) от пациентите в групата са с анамнеза за алкохолен прием (n = 17), предимно мъже (94.1%, n = 16). Най-разпространената употреба е > 2 стандартни питиета (СП) дневно при 64.7% от консумиращите (n = 11/17). Пушачите са 37.5% (n = 15), най-много са тези с > 20 годишна давност на табакизма (80.0%). По-голямата част от тях пушат повече от 20 цигари дневно (60.0%, n = 9).

6.7.2 Пациенти с СНВ НСС

Сред болните с СНВ НСС се обособяват две подгрупи пациенти: при първите НСС се диагностицира преди старта на терапията с NAs, а при вторите НСС се развива в хода на лечението с NAs. За краткост в дисертационния труд тези подгрупи ще бъдат наричани: „лекувани след НСС“ и „лекувани преди НСС“ пациенти с СНВ НСС.

Основните характеристики на тумора при пациентите в групата СНВ НСС са представени в **табл. 30**.

Сравнителен анализ между клиничните характеристики на болните с СНВ лекувани след НСС, на лекуваните преди НСС и на болните без НСС е представен в **таблица 21**. Съпоставянето между трите групи се извърши с Fisher's exact test, Student's T test, Perason Chi-Square test, Kolmogorov – Smirnov, Shapiro-Wilk с цел откриването на различия със статистическа значимост между трите групи.

Табл. 21 Основни характеристики и сравнителен анализ между пациентите без НСС, лекуваните след появата на НСС и лекуваните преди появата на НСС

Параметър	Стойност			
	СНВ Сi без НСС (n = 40)	СНВ Сi Лекувани след НСС (n = 27)	СНВ Сi Лекувани преди НСС (n = 18)	p
Възраст	54.5 г. ±8.8 (19-78 г.)	60.9 г. ±13.07 (19-78 г.)	60.5 г. ±8.83 (45-74)	*0.019&0.020
< 40 г.	10.0% (n = 4)	7.4% (n = 2)	11.1% (n = 2)	0.889
> 40 г. ≤ 59 г.	60.0% (n = 24)	37.0% (n = 10)	38.9% (n = 7)	*0.021&0.030
> 60 г.	30.0% (n = 12)	55.5% (n = 15)	50.0% (n = 9)	*0.019&0.025
Пол	Мъже: 80.0% (n = 32) Жени: 20.0% (n = 8)	Мъже: 85.2% (n = 23) Жени: 14.8%(n = 4)	Мъже: 94.4% (n = 17) Жени: 5.6%(n = 1)	0.313
НВеAg +	12.5% (n = 5)	3.7% (n = 1)	11.1% (n = 2)	0.496
Изходна HBV DNA	7 489 304 IU/ml ±2 083 940 (356-445788999 IU/ml)	10 350 927 IU/ml ±8 918 010 (168-34566789 IU/ml)	17 515 212 IU/ml ±59 544 539 (128-445788990 IU/ml)	0.302
Изходна HBVDNA до 2000 IU/ml Изходна HBVDNA > 2000 IU/ml	25.0% (n = 10) 75.0% (n = 30)	29.6% (n = 8) 70.4% (n = 19)	11.1% (n = 2) 88.8% (n = 16)	0.150
НВsAg коли- чество	4 879 IU/ml ±4 144.4 (66.0-28 047)	9 364 IU/ml ±9 888.0 (66-28 047)	6 752 IU/ml ±219.88 (6 544-6 989)	0.700
Терапия с NA's	Високо барьерни NA's: 65.0% (n = 26)	Високо барьерни NA's: 25.9% (n = 7)	Високо барьерни NA's: 50% (n = 9)	* 0.035 \$ 0.040

Параметър	Стойност			
	CHB C _i без НСС (n = 40)	CHB C _i Лекувани след НСС (n = 27)	CHB C _i Лекувани преди НСС (n = 18)	p
	TDF: 62.7 % (n = 22)	TDF: 25.9% (n = 7)	TDF: 33.3% (n = 6)	* 0.026 & 0.033
	ETV: 10.0% (n = 4)	ETV: -----	ETV: 16.7% (n = 3)	-----
	Нискобари- ерни NA's: 35.0% (n = 14)	Нискобари- ерни NA's: 74.1% (n = 20)	Нискобари- ерни NA's: 50.0% (n = 9)	* 0.020 & 0.032 \$ 0.045
	LMV: 30.0% (n = 12)	LMV: 74.1% (n = 20)	LMV: 38.9% (n = 7)	* 0.019 \$ 0.026
	LdT: 4.4% (n = 2)	LdT: -----	LdT: 11.1% (n = 2)	-----
Предшестваща ТН с IFN	4.4% (n = 2)	7.4% (n = 2)	-----	-----
СТР А	77.5% (n = 31)	51.2% (n = 14)	66.6% (n = 12)	0.695
СТР В	15.0% (n = 6)	40.1% (n = 11)	33.3% (n = 6)	*0.018&0.033
СТР С	7.5% (n = 3)	7.4% (n = 2)		-----
AFP	352.01 ±21.43 (1.1-8530)	590.53±19.89 (1.1-8530.0)	211.76±19.41 (3.2-5700.4)	0.313

* статистическа разлика между циротиците без НСС и лекуваните след появата на НСС
& статистическа разлика между циротиците без НСС и лекуваните преди появата на НСС
\$ статистическа разлика между лекуваните след и преди появата на НСС

Средното време на лечение с NAs в цялата група с НСС е 43.2 м. ±36.55 (12-192 м.). Най-дълго продължава лечението в подгрупата на болните с НСС, възникнал на фона на лечението (68.77 м. ±43.48 м.). Разликите спрямо циротиците без НСС (46.87 м. ±34.06 м.) и спрямо лекуваните след диагнозата на НСС (26.14 м. ±16.42 м.) са сигнификантни (респ. **p<0.001**, **p = 0.043**).

Пациентите с СНВ НСС попадат най-често във възрастовата група над 60 г. (53.3%, n = 24) като и лекуваните преди, и след появата на НСС са в значимо по-напреднала възраст от циротиците без НСС. (табл. 21)

Високобарьерните NAs са прилагани по-често при пациентите без НСС и при лекуваните преди появата му в сравнение със започналите лечението след диагнозата. Независимо от това кога стартира терапията, болните с НСС не се различават по приложението на TDF. Тенофовир дизопроксил обаче е използван значимо по-рядко и в двете подгрупи с НСС в сравнение с групата без НСС. Обратно – нискобарьерните NAs са преобладаващият терапевтичен избор при болните с НСС (64.4% или 29/45), като те са прилагани значимо по-често в подгрупата на нелекуваните преди появата на НСС в сравнение с останалите. Разликата се дължи на LMV – използван най-много при болните в подгрупата на нелекувани преди появата на НСС спрямо другата НСС подгрупа и спрямо болните само с цироза. (табл. 21)

Компенсираниите циротици са представени еквивалентно в трите групи. Декомпенсираната цироза е по-честа при болните с НСС (без разлика в подгрупите: респ. 48.2% за нелекуваните преди НСС срещу 33.4% за лекуваните при появата му, $p = 0.108$) в сравнение с пациентите без НСС. Лекуваните преди или след диагнозата на НСС са равномерно разпределени в клас В по СТР. Болните с НСС в клас В (и лекуваните, и нелекуваните) значимо превалират над циротиците без НСС в същия клас. При болните с възникнал в хода на лечението НСС, няма класирани в СТР С. (табл. 21)

Средните стойности на MELD в цялата НСС група са 11.23 ± 3.45 (6-19), съизмерими между лекуваните след (11.27 ± 3.26) и преди появата на НСС (11.16 ± 3.66), $p = 0.519$. Циротиците без НСС са с по-нисък MELD скор: 8.91 ± 3.29 и от двете подгрупи болни с НСС (респ. $p = 0.010$, $p = 0.05$). Портална хипертония се открива при 74.1% (n = 63) от всички с СНВ, представена еквивалентно в трите подгрупи (циротици без НСС: 72.5% срещу лекувани преди НСС: 72.2%, срещу нелекувани преди НСС: 77.8%, $p > 0.05$ за всяко от сравненията).

MetS е придружаваща патология при 32.6% (14/43) от оценените по този параметър болни с НСС. Циротиците с MetS са 25.0% (10/40). Липсва разлика в трите подгрупи по MetS ко-екзистенция ($p > 0.05$ за всяко от сравненията). ЗД тип II се установява при 27.3% в групата на НСС (n = 12/44), без разлика между лекуваните преди и след НСС. Повече от половината болни с НСС прилагат Insulin mixture (7/12). Честотата на ЗД тип II не се различава между циротиците без НСС (17.5%, 7/40) и тези с НСС в двете подгрупи. ($p > 0.05$ за двете сравнения).

Пациентите с анамнеза за алкохолна консумация сред болните с НСС са 45.5% ($n = 20/45$) като при четирима от тях тя е с над 20 годишна давност. Най-често съобщаваният прием е 1 СП дневно (60%, $n = 12/20$). Трайно абстинентни по време на проследяването останаха 45.0% (9/20). Пушачите със СНВ НСС са 37.8% (17/45), повечето от които пушат < 20 цигари дневно за период, ненадхвърлящ 20 години (64.7%, 11/17). Етилиците и пушачите в трите подгрупи са с равномерно разпределение.

Единствените сигнификантни разлики, които анализът установява между болните с НСС според старта на терапия: преди или след появата на НСС касаят: 1. По-продължителното лечение при първите 2. Вида режим с NAs: лекуваните преди НСС получават по-често високобарьерни спрямо нискобарьерни NAs (LMV), при нелекуваните е обратното. (табл. 21)

Болните с НСС (и в двете подгрупи) се различават от тези без НСС по: 1. Значимо по-напредналата средна възраст 2. Превалентната декомпенсирана болест. Високобарьерните NAs са прилагани без разлика между циротиците без НСС и тези, при които той се появява на фона на лечение. Болните, диагностицирани с НСС преди лечението са приемали значимо по-често нискобарьерни NAs (LMV) спрямо другите две групи. (табл. 21)

6.7.3 Сравнителен анализ между групата СНВ Сi и цялата група СНВ НСС

NA's терапия: Високобарьерните NAs са прилагани по-често в СНВ Сi групата, докато нискобарьерните NAs преобладават сред пациентите с СНВ НСС. Разликите имат сигнификантен характер. При високобарьерните NAs те се дължат на по-често приемания TDF в групата СНВ Сi спрямо групата СНВ НСС (приложението на ETV остава еквивалентно сред двата типа болни). Нискобарьерният LMV е най-честата терапия в СНВ НСС групата, докато в СНВ Сi групата лекуваните с LMV са по-малко. Няма пациенти със СНВ Сi, приемали LdT, което не позволи сравнения. (табл. 22)

Стадий на цирозата по СТР: Сред изследваните пациенти, тези с компенсирана цироза сигнификантно доминират над декомпенсираните (67.1% или 57/85 срещу 32.9% или 28/85). Компенсираните циротици в двете групи са еквивалентни. (табл. 23) Почти двойно повече са декомпенсираните (СТР В+С) в СНВ НСС спрямо СНВ Сi групата (19/45 или 42.2% срещу 9/40 или 22.5%), разликата е сигнификантна, $p = 0.040$.

Портална хипертония се проявява без разлики в двете групи (72.5% или $n = 29$ за СНВ Сi и 75.6% или $n = 34$ за СНВ НСС, $p = 0.807$). Пациентите с нискостепенна портална хипертония (VO gr. I) са повече в СНВ Сi с в сравнение с НСС групата (48.3% или 14/29 срещу 18.2 % или 6/34) с разлика, близка до значимата ($p = 0.080$). Няма

разлики по останалите степени, отразяващи тежестта на порталната хипертония.(VO gr. II, III, IV).

MetS и ЗД тип II: MetS, заедно със ЗД са разглеждани като независими рискови фактори за появата на НСС и действат синергично с СНВ. В двете групи MetS се проявява със съизмерима честота (25.0%, n = 10 за СНВ без НСС срещу 32.6%, n = 14 за СНВ с НСС, p = 0.447). Сходни са резултатите и при пациентите със ЗД тип II (17.5% или n = 7 за СНВ без НСС срещу 27.3% или n = 12 за СНВ с НСС, p = 0.310). Групите са еквивалентни по отношение на лечението, прилагано при ЗД тип II.

Консумация на алкохол и табакизъм: Онкогенният ефект на вредните фактори при пациентите със СНВ е все още дискусатилен, факт мотивиращ необходимостта от анализ. Не се доказват разлики в честотата на етаноловата употреба между двете групи пациенти: СНВ Сi: 42.5%, (n = 17/40) спрямо СНВ НСС (44.4%, 20/45), p = 0.828. Давността на консумацията и количествата етанолов прием се различават несъществено. Относителният дял на пациентите с анамнеза за предходна употреба, които поддържат трайна абстиненция обаче е значимо по-голям в СНВ Сi спрямо СНВ НСС групата (респ. 70.0% или 14/20 срещу 17.7% или 3/17, p = 0.029). Няма сигнификантни различия по показателя *табакизъм* между пациентите.

Сравнителният анализ демонстрира известни статистически различия в двете групи, които се отнасят до лечението на СНВ и тежестта на подлежащата чернодробна болест.

Табл. 22 Сравнителни характеристики на пациентите със СНВ Сi и СНВ НСС

Параметър	СНВ Сi	СНВ НСС	p
Брой пациенти	40	45	
Възраст	26-78 г. ±13.55 (55.0 г.) < 40 г. 10% (n = 4) > 40 г. ≤ 59 г. 60% (n = 24) > 60 г. 30.0% (n = 12)	18-82 г. ±16.43 (51.1 г.) < 40 г. 8.9% (n = 4) > 40 г. ≤ 59 г. 38% (n = 17) > 60 г. 53.3% (n = 24)	0.072
Пол	Мъже: 80% (n = 32) Жени: 20% (n = 8)	Мъже: 88.9% (n = 40) Жени: 11.1% (n = 5)	0.261
НВеAg позитивност	7.5% (n = 3)	6.7% (n = 3)	0.847

Параметър	СНВ Сi	СНВ НСС	p
Изходна HBV DNA	7 489 304 IU/ml ±20 883 940.1 (356.0-110 254 345 IU/ml)	14 781 314 IU/ml ±61 087 499 (77.0-445 788 999 IU/ml)	0.345
Изходна HBVDNA до 2000 IU/ml	25.0% (n = 10)	22.2% (n = 10)	0.766
Изходна HBVDNA >2000 IU/ml	75.0% (n = 30)	77.8%(n = 35)	
Количество HBsAg	4879.28 IU/ml ±4879.3 IU/ml (2.46-13 483.0)	8761.74IU/ml ±8640.4 IU/ml± (66.0-28 047.0)	0.068
Терапия с NA's	Високобарьерни NA's: 65.0% (n = 26) TDF 55.0%(n = 22) ETV:10.0% (n = 4) Нискобарьерни NA's: 35% (n = 14) LMV: 35% (n = 14) -----	Високобарьерни NA's: 35.6% (n = 16) TDF 28.9% (n = 13) ETV:6.7% (n = 3) Нискобарьерни NA's: 64.4% (n = 29) LMV: 60% (n = 27) LdT: 4.4% (n = 2)	0.0001
Терапия с IFN	8% (n = 2)	4.4% (n = 2)	0.884
СТР А	77.5% (n = 31)	57.8% (n = 26)	0.289
СТР В	15.0% (n = 6)	37.8% (n = 17)	0.035
СТР С	7.5% (n = 3)	4.4% (n = 2)	0.687
MELD score	8.91 (5-17)	11.23 (6-19)	0.005
AFP	26.91±48.69 (1.2-211)	352.01 ±1524 (1.1-8530)	0.064

6.8 Ефективност на антивирусното лечение при пациенти с СНВ

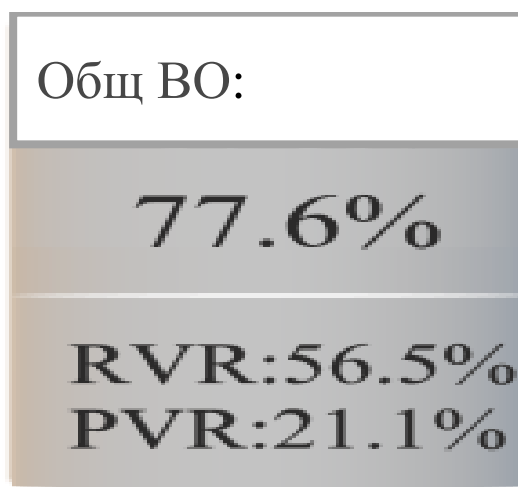
6.8.1 Вирусологичен отговор

Общият ВО при болните с авансирал СНВ е 77.6% (66/85). Бърз ВО (RVR) реализират общо 56.5% от пациентите (48/85). Закъснелият отговор (PrVR) настъпва в рамките на обсервативния период, но се очаква едва след 12-тия месец от старта на антивирусното лечение. PrVR се проследи при общо 21.1% (18/85). (фиг. 42) В края на изследвания с откриваема вiremия бяха общо 22.4% (19/85) от пациентите. Те започват лечението с високостепенна репликация: 16 962 945 IU/ml \pm 28 632 822 (168-120 234 654 IU/ml), снишавайки виремията до средно 379.3 IU/ml \pm 713.2 IU/ml (21-2 311 IU/ml). Това са пациентите с частичен ВО. Тези болни са лекувани значимо по-кратко от постигналите ВО (RVR, PrVR): 25.2 м. \pm 17.0 срещу 50.6 м. \pm 37.1 м., $p = 0.005$. Необходимо е да се отбележи, че интерпретацията на ВО в дисертационния труд удовлетворява изцяло постулираната от EASL дефиниция за отговор към антивирусното лечение: HBVDNA <10 IU/ml на 12-ти м. от терапията. По-висок лимит на детекция (20-200 IU/ml), какъвто е използван в повечето публикации, би повишил честотата на общия ВО (RVR и PrVR) и понижил пропорцията субоптимално отговорили. Освен това графиката на Kaplan-Meier (фиг. 43) демонстрира прогресивното понижаване в честотата на частично отговорилите, пропорционално на терапевтичната продължителност.

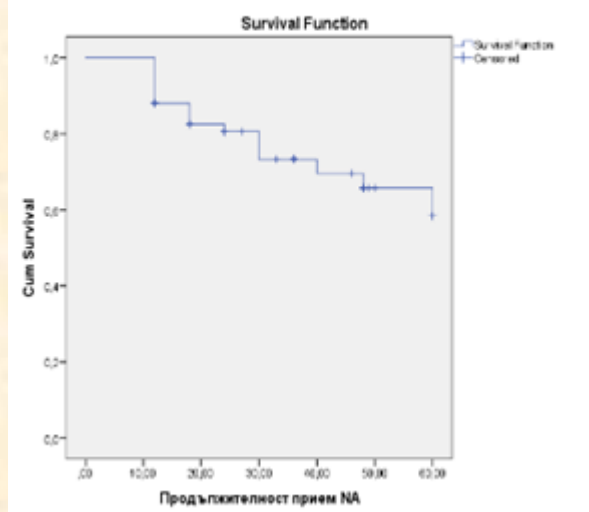
6.8.1.1 Влияние на променливите върху ВО при болни с авансирал СНВ, лекувани с NAs

Възраст: ВО е постигнат при 85.7% (7/8) от пациентите във възрастовата група < 40 г. еквивалентен на ВО, реализиран при болните във възрастова група < 59 г.:

Фиг. 42



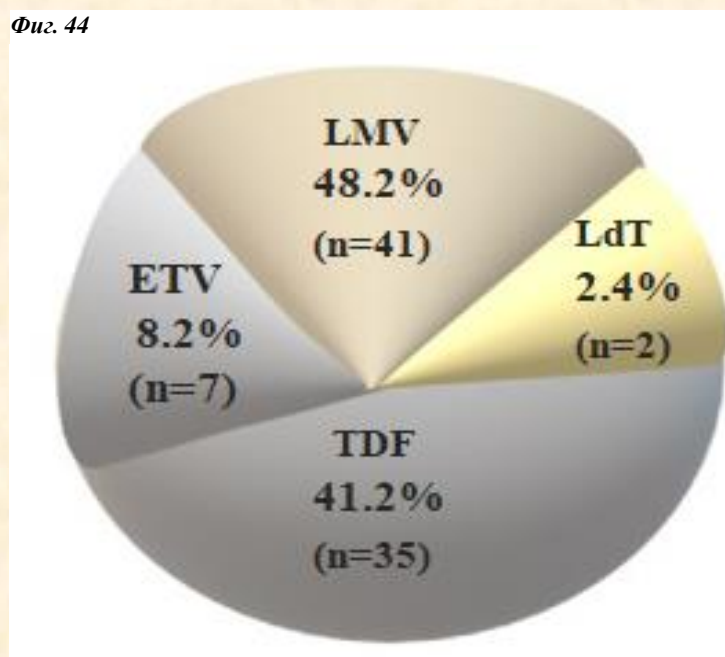
Фиг. 43 Графиката по Kaplan-Meier, демонстрираща прогресивното понижаване на субоптимално отговорилите с продължителността на лечението



85.4% (35/41), $p = 0.878$. Нивото ВО е по-ниско при болните > 60 г. възраст: 66.7% (24/36). Така, въпреки съществуващата тенденция за по-висока честота на ВО при болните < 59 г. в сравнение с тези > 60 г., анализът не намира сигнификантна разлика ($p > 0.05$).

Бариерност на NAs: Не се откри разлика в нивата ВО между лекуваните с ниско и високобариерни NAs респ.: 72.1% (31/43) и 83.3% (35/42), $p = 0.299$.

Фиг. 44



Терапия с NAs: На **фиг. 44** е представено разпределението на пациентите, лекувани с NAs. Продължителността на терапията с LdT е 54.5 м. ± 9.19 (48-61). Терапевтичният период при болните, приемали ETV е: 81.71 м. ± 37.67 (24-120 м.) и е значимо по-дълъг, в сравнение с този период при лекуваните с TDF: 42.74 м. ± 21.89 (12-96 м., $p = 0.001$) и с LMV: 40.04 м. ± 41.42 (12 – 192 м., $p = 0.017$.) Не

се откриват разлики във времето на лечение при сравненията между останалите нуклеоанализи ($p > 0.05$).

Анализът на общия ВО с приложените NAs показва еквивалентната ефективност на четирите медикамента ($p > 0.05$ за всяко от сравненията). Резултатите са следните: за TDF: 80% (28/35); за LMV: 70.7% (29/41); за ETV: 100% (7/7) и за LdT: 100% (2/2). Между нуклеоанализите няма разлика и според възможността за индукция на RVR. При терапия с TDF нивата RVR достигат до 60.0% (21/35), малко по-ниски са те с ETV: 42.9% (3/7) и с LMV: 53.6% (22/41). RVR реализират и всички (2/2), лекувани с LdT ($p > 0.05$ за всяко от сравненията).

TDF и LMV постигат еквивалентни нива PrVR (20.0% срещу 17.1% $p = 0.721$). Сигнификантно по-продължителното лечение с ETV вероятно оказва влияние върху значимо по-високите нива PrVR (57.1%, 4/7) в сравнение с тези нива при лекуваните с LMV (17.1%, 7/41), $p = 0.019$ и с TDF (20.0%, 7/35), $p = 0.042$.

Интерпретацията на резултатите, касаещи ВО изисква съобразяване с факта, че с ETV и LdT са лекувани значимо по-малък относителен дял болни.

Пациентите с частичен отговор или отговорилите субоптимално на терапията с NAs ($n = 19/85$) са лекувани с TDF: 20.0% (7/35) и с LMV: 29.3%, ($n = 12/41$), $p = 0.335$. При тях е важно е да се подчертае краткото време на лечение. От началото до края на обсервативния период то е: 33.42 м. ± 21.31 (12-66 м.) за лекуваните с TDF и 20.33 м. ± 12.61 за LMV (12-48), $p = 0.108$. Освен това в края на периода стойностите на HBV DNA при тези болни са ниски, но недостатъчно, за да удовлетворят дефиницията за ВО (62.42 IU/ml ± 41.71 за TDF срещу 564.08 ± 854.0 за LMV, $p = 0.144$). Непостижимостта на пълен ВО при лекуваните с LMV се дължи и на ВР, възникнала при 38.5% (5/12) от частично отговорилите. Краткото обсервативно време след подмяната на LMV при тези болни (18.4 м. ± 7.3) не позволи коректна оценка на потенциалния ВО.

Според HBeAg серостатуса: ВО е реализиран при 6/8 (75.0 %) от HBeAg серопозитивните, а при негативните: 60/77 (77.9%), $p > 0.05$.

Според претерапевтичните нива HBV DNA: ВО е несигнификантно по-висок при пациентите, започнали лечението с ниво HBV DNA < 2000 IU/ml спрямо тези с ниво > 2000 IU/ml (90.0% или 18/20 срещу 73.8% или 48/65), $p = 0.213$.

Стадий на цирозата по СТР: Няма разлика в нивата ВО между компенсираниите и декомпенсираните болни с СНВ (респ.: 80.7% или 46/57 срещу 20/28 или 71.4%, $p = 0.409$). Открива се тенденция за понижаването в нивото на ВО с напредването на стадия по СТР: 80.7% за СТР А срещу 78.3% за СТР В. Двама от общо петимата болни с СТР С имат ВО.

Стадий на цирозата по MELD: Болните с MELD ранг < 12 и тези с MELD ранг: 12-18 са със съизмерими нива ВО: респ. 77.8% (49/63) и 80.0% (16/20), $p = 0.352$. Пациентите с MELD ранг > 18 са двама и само един реализира ВО.

Наличие и тежест на портална хипертония: Липсва разлика в честотата на ВО при болните без едноскопски прояви на портална хипертония (81.8% или 18/22) и тези с налични варици (76.2% или 48/63, $p = 0.769$). С прогресията на порталната хипертония обаче се установява отслабване на вирусологичния успех, респ.: VO gr. I: 90.0% (18/20); VO gr. II: 77.3% (17/22); VO gr. III: 57.1% (4/7); VO gr. IV: 61.5% (8/13). Анализът не откри статистическа достоверност на разликите ($p > 0.05$ за сравненията между всяка от подгрупите). Болните с нискостепенни варици (gr. I-II) реализират по-високи нива ВО в сравнение с болните с високостепенни варици (gr. III-IV) като разликата е близка до сигнификантния праг (респ. 83.3% или 35/42 срещу 60.0% 12/20, $p = 0.060$).

Консумация на алкохол: Пациентите, които приемат алкохол представят по-ниски нива ВО спрямо въздържателите: (67.6% или 25/37 срещу 85.1% или 40/47), но с разлика, недостигаща значимостта ($p = 0.075$).

С оглед установяване на асоциация с ВО при лекуваните с NAs пациенти, допълнително бяха анализирани следните показатели: пол, предшестващо или не лечение с IFN, наличие/отсъствие на MetS и ЗД тип II, наличие/отсъствие на екстрахепатални неоплазии, табакизъм. Анализът не откри влияние на тези фактори върху честотата на ВО.

6.8.1.2 Сравнителен анализ между ВО на пациентите с СНВ Сі и СНВ НСС

При пациентите с СНВ Сі нивата ВО достигат до 87.5% (35/40), а при болните с СНВ НСС до 68.9% (31/45). Разликата е близка до сигнификантна, $p = 0.066$, при еквивалентна продължителност на лечението с NAs в двете групи (46.87 ± 34.06 за СНВ Сі срещу 43.2 ± 36.55 за СНВ НСС, $p = 0.634$)

RVR реализират 62.5% от болните в СНВ Сі групата (25/40) и 51.0% в СНВ НСС (23/45), $p = 0.267$. При болните с СНВ Сі нивата на закъснелия ВО (PrVR) са незначимо по-високи спрямо тези нива при болните с СНВ НСС (25% или 10/40 срещу 17.8% или 8/45, $p = 0.439$). В **таблица 23** е представена липсата на разлика между разпределението на отговорилите към терапия пациенти в СНВ Сі и СНВ НСС групата.

Табл. 23 Сравнителен анализ между ВО в СНВ Сі и СНВ НСС групата

	Общо: n = 66	СНВ Сі: n = 35/40	СНВ НСС: n = 31/45	p
Общ ВО:	77.6% (n = 66/85)	87.5% (n = 35/40)	68.9% (n = 31/45)	0.066
RVR:	56.5% (n = 48/85)	62.5% (n = 25/40)	51.1% (n = 23/45)	0.381
PrVR:	21.1% (n = 18/85)	25.0 % (n = 10/40)	17.8% (n = 8/45)	0.439

Относителният дял на частично отговорилите пациенти е 2.5 пъти по-голям в СНВ НСС спрямо СНВ Сі групата (31.1% или 14/45 срещу 12.5% или 5/40, $p = 0.066$), без значима разлика в продължителността на лечението между тях респ.: $28.8 \text{ м.} \pm 21.7$ срещу 23.8 ± 15.7 , $p = 0.593$. Болните със субоптимален отговор в СНВ НСС групата са с по-високи средни нива на последно измерената HBV DNA в сравнение с болните със субоптимален отговор в СНВ Сі групата, но анализът не открива разлика (респ.: 493.2 ± 806.6 срещу 60.2 ± 38.3 , $p = 0.151$).

Според бариерността на NAs: Нискобариерните NAs (LMV и LdT) са с малко по-висока ефективност в потискането на вирусната репликация при болните с СНВ Сі спрямо тези с СНВ НСС (респ. 85.7% или 12/14 срещу 65.5% или 19/29), но разликите

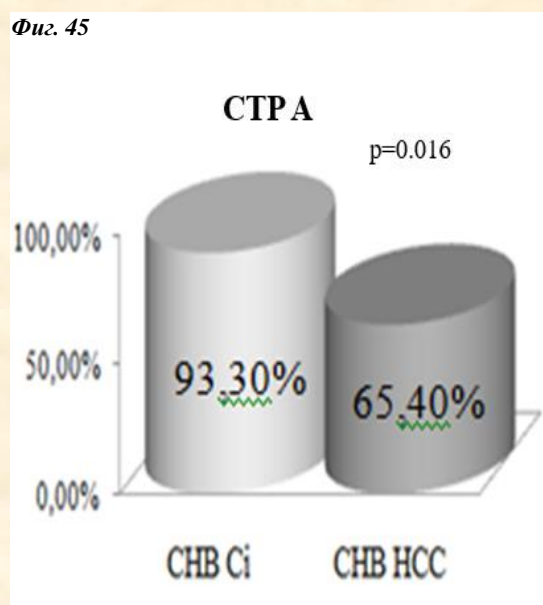
не са сигнификантни: $p = 0.209$. Резултатът е валиден и за високобарьерните NAs (респ.: 88.5% или 23/26 за СНВ Сі срещу 75.0% или 12/16 за СНВ НСС, $p = 0.236$).

Според терапията с конкретен NAs: болните с СНВ Сі и с СНВ НСС са със статистически еквивалентни нива ВО, които не се повлияват от избора на конкретен NA. Лечението с TDF постига 86.4% нива ВО при болните с СНВ Сі (19/22) срещу 69.2% (9/13) при тези с СНВ НСС, $p = 0.383$. ВО е реализиран при всички пациенти, приемали ETV (100% или 4/4 в групата СНВ Сі и 100.0% или 3/3 в групата СНВ НСС). ВО с нискобарьерния LMV в СНВ Сі групата е 85.7% (12/14) спрямо 63.0% (17/27) за болните с СНВ НСС, $p = 0.114$. С LdT са лекувани успешно двама болни с НСС. Не се установява разлика в ефективността на различните NAs между болните с цироза без и с НСС.

Според претерапевтичното ниво на HBV DNA: (под и над 2000 IU/ml) В групата СНВ Сі вирусологичен отговор реализират всички болни с нискостепенна претерапевтична виремия (HBV DNA < 2000 IU/ml, 10/10), докато в групата с СНВ НСС те са 80.0% (8/10), $p = 0.474$. Съизмерими между тях са и нивата RVR (респ. 80.0% или 8/10 за СНВ Сі спрямо 70.0% или 7/10 за СНВ НСС, $p = 1.000$) и PrVR (20.0% или 2/10 срещу 10.0% или 1/10, $p = 1.000$). Двете групи остават еквивалентни и при сравненията на ВО между болните с виремия > 2000 IU/ml (респ. 25/30 или 83.5% за СНВ Сі срещу 23/35 или 65.7% за СНВ НСС, $p = 0.158$). Няма разлики в честотата RVR и PrVR според ранга на HBV DNA (< 2000 и > 2000 IU/ml) респ. 56.7% срещу 45.7%, $p = 0.459$; 26.7% срещу 20.0%, $p = 0.527$.

Според стадия по СТР: Пациентите в клас СТР А с СНВ Сі демонстрират сигнификантно по-висока честота общ ВО в сравнение с болните в същия клас с СНВ НСС (93.3% или 29/31 срещу 65.4% или 17/26, $p = 0.016$. (фиг. 45). Разликата най-вероятно се отдава на значимо по-продължителното лечение при първите (53.4 vs. 27.5 м., $p = 0.037$). Няма разлика във ВО на болните в клас СТР В в двете групи (респ. 66.7% или 4/6 за СНВ Сі срещу 82.4% или 14/17 за СНВ НСС, $p = 0.576$). ВО при пациентите в клас СТР С в СНВ Сі групата е 66.7% (2/3). Двамата болни с СТР С с НСС са със

Фиг. 45



субоптимален отговор на терапията с NAs със средно ниво 232.0 IU/ml \pm 282.8 IU/ml. последно измерена виремия.

Наличие и тежест на портална хипертония: Болните без прояви на портална хипертония в двете групи са с еквивалентен ВО (90.9% или 10/11 за СНВ Сі и 72.7% или 8/11 СНВ НСС, $p = 0.291$). ВО при пациентите с ПХ в СНВ Сі спрямо СНВ НСС групата е съответно: 86.2% (25/29) срещу 66.7%, (29/34), $p = 0.087$. С прогресията на порталната хипертония се наблюдават все по-ниски нива ВО и в двете групи: (респ.: за СНВ Сі: VO gr I: 92.9%, 13/14; VO gr II: 100%, 7/7; VO gr III 66.7%, 2/3; VO gr IV: 60.0%, 3/5 и за СНВ НСС: VO gr I: 83.3% 5/6; VO gr II: 66.7%, 10/15; VO gr III: 50.0%, 1/2; VO gr IV: 62.5%, 5/8). Разликите не срещат сигнификантния праг ($p > 0.05$ за сравненията между всяка от подкатегиите по групи).

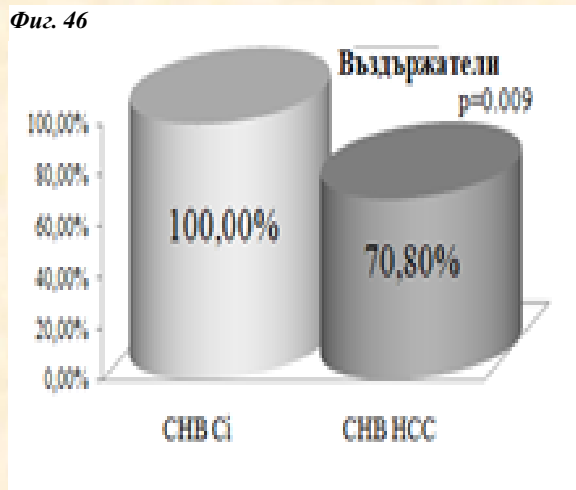
Според наличието на MetS и ЗД тип II:

MetS: Болните с MetS в СНВ Сі групата имат по-високо ниво ВО (100%, 10/10) в сравнение с тези в СНВ НСС групата (71.4%; 10/14). Разликата е значима ($p = 0.027$) и вероятно отново се дължи на по-продължителното лечение при циротиците с MetS без НСС: 60.2 м. vs. 35.6 м. за НСС болните, $p = 0.05$

ЗД тип II: Сходни са резултатите във ВО и при диабетиците между двете групи (респ.: 100.0% или 7/7 срещу 66.7% или 8/12), но разликите остават без статистическа верификация ($p = 0.126$).

Прием на алкохол: Успехът на терапията е сигнификантно по-голям сред въздър-

Фиг. 46



ждателите в групата с СНВ Сі спрямо въздържателите с СНВ НСС (респ.: 100%, $n = 23/23$ срещу 68.0% или 17/25, $p = 0.009$), при сигнификантно по-кратък терапевтичен период за въздържателите с НСС спрямо тези в Сі групата: (58.5 м. срещу 33.2 м., $p = 0.05$). Нивата ВО се понижават и в двете групи и разликата се заличава, ако сравнението се прави между пациентите, които употребяват алкохол (респ.: 70.6% или 12/17 за СНВ Сі и 65.0% или 13/20 за СНС

НСС, $p = 0.498$). (фиг. 46)

Табакизъм: Непушачите с компенсирана болест са значимо повече в СНВ Сі (92.0%) спрямо СНВ НСС групата (47.3%). Вероятно този факт обяснява максималният ВО при първите (100%, 25/25), превалиращ сигнификантно над този при непушачите с

СНВ НСС (67.9% 19/28), $p = 0.002$. Отново, както бе анализирано и при етилизма, тютюнопушенето се асоциира със съпоставимо понижаване в нивата на ВО в двете групи (66.7%, 10/15 срещу 54.5% 12/17, $p = 0.342$).

6.8.1.3 Сравнителен анализ между ВО на пациентите с НСС, лекувани с NAs преди и след появата на НСС

Нивата на общия ВО са значимо по-високи при лекуваните преди спрямо лекуваните след появата на НСС (94.4% или 17/18 срещу 51.9% или 14/27), $p = 0.002$. Постигнатият RVR остава еквивалентен (респ. 61.2% или 11/18 срещу 44.4% или 12/27, $p = 0.223$). Двете субгрупи пациенти с СНВ НСС се различават и по реализиран PrVR (респ. 33.3%, 6/18 спрямо 7.5%, 2/27, $p = 0.045$). Необходимо е интерпретацията на резултатите да се съобрази с факта, че времето на лечение с NAs при започналите терапията след появата на НСС е значимо по-кратко от това време при лекуваните преди диагнозата му (26.14 \pm 16.42 срещу 68.77 \pm 43.48, $p = 0.05$).

Според терапията с NAs: Лекуваните преди появата на НСС са с оптимални нива ВО: 100.0% (6/6) с TDF; 100.0% (3/3) с ETV; 100.0% (2/2) с LdT и 85.7% (6/7) с LMV. Лекуваните след появата на НСС болни са приемали само TDF и LMV, с които постигат респ. 42.9% (3/7) и 55.0% (11/20) ВО. Двама медикамента реализират значимо по-високи нива ВО при лекуваните преди появата на НСС, респ.: $p = 0.024$ и $p = 0.05$. Резултатите вероятно се дължат на разликите в продължителността на терапията в субгрупите.

Според стадия на цирозата по СТР и MELD: Пациентите, започнали лечението преди диагнозата на НСС са с по-високи нива ВО в сравнение със започналите терапия след диагнозата и според класа по СТР: респ.: за СТР А: 11/12 (91.7%) срещу 6/14 (42.9%); за СТР В: 6/6 (100.0%) срещу 8/11 (72.7%), Разликите обаче са само числови ($p > 0.05$ за всяко от сравненията). В клас СТР С попадат двама болни от подгрупата на лекуваните след диагнозата, които до края на обсервативния период не реализираха ВО. Пациентите от двете подгрупи са с равномерно разпределение по СТР. Затова разликите в нивата на ВО между тях отново бяха отдадени на по-краткия терапевтичен период при нелекуваните. Сходни са и резултатите във ВО по показателя MELD в сравненията.

Вирусологична резистентност (ВР): Общата честота на ВР при пациенти с СНВ Сi и СНВ НСС е 15.3% (13/85). Кумулативните нива ВР на 1-ва, 2-ра, 3-та, 4-та и 5-та година са: 9.75%, 26.8%, 48.8%, 53.7%, 75.6%. Всички резистирали на терапията са лекувани с LMV (13/41). Така общите нива ВР на медикамента достигат 31.7%. Средното време до появата на ВР при лечение с LMV е 31.38 м. \pm 15.9 (12-65). При всички резистирали се установи вирусологичен пробив, двама са и с биохимичен пробив. Лечението

с LMV е заменено с TDF при 92.3% (12/13) и с ETV при 7.7% (n = 1/13) от проявилите ВР пациенти.

Вирусологична резистентност и честота общ ВО: Не се установява значима разлика в честотата на ВО между проявили вирусологична резистентност и нерезистиралите (61.5% или 8/13 срещу 80.6% или 58/72, $p = 0.154$) в края на обсервативния период. Еквивалентността в нивата на ВО между двата типа болни се обяснява със своевременната замяна на довелия до резистентност NA при първите.

Вирусологична резистентност и претерапевтично ниво HBV DNA (под и над 2000 IU/ml). Липсва разлика в честотата на резистиралите към LMV с претерапевтична HBV DNA < 2000 IU/ml (10.0% или 2/20) и HBV DNA > 2000 IU/ml (16.9% или 11/65), $p = 0.524$.

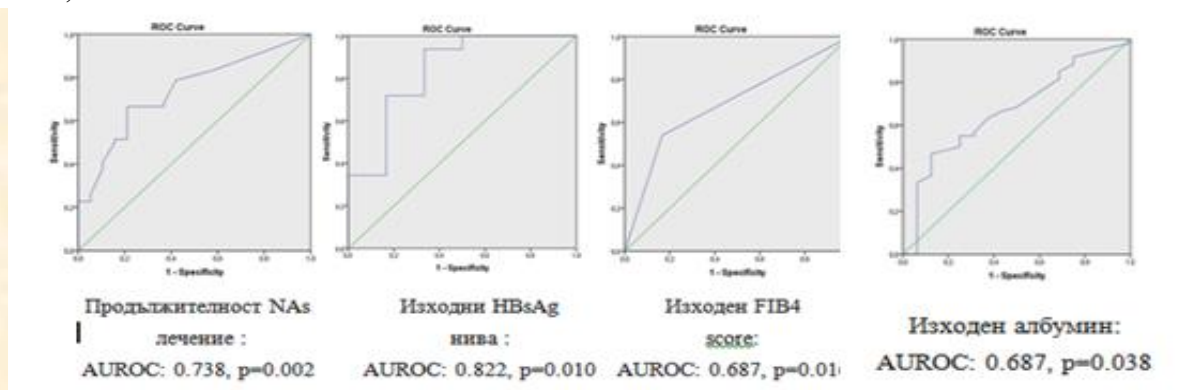
Вирусологична резистентност и ВО между групите CHB Сi и CHB НСС: Относителният дял проявили ВР болни е по-голям сред циротиците с НСС в сравнение с тези без НСС (20.0% или 9/45 срещу 10.0% или 4/40), но без значимост на разликата, $p = 0.240$. След подмяната на LMV трима от болните с CHB Сi и петима с CHB НСС реализираха вирусологичен отговор в рамките на обсервативното време.

Вирусологична резистентност и ВО в CHB НСС групата: Няма разлика в относителния дял резистирали между лекуваните след и преди появата на НСС (5/27 или 18.5% за срещу 4/18 или 22.2%, $p > 0.05$). Замяната на LMV индуцира ВО при четирима в първата група и при един във втората. Малкият брой болни не позволява сравнения. Важно е да се уточни, че коригиращата терапия след проява на ВР към LMV е прилагана за по-кратко време при болните, стартирали NAs след появата на НСС спрямо започнатите лечението преди диагнозата. (34.0 м. ± 28.56 срещу 89.0 м. ± 46.53) Разликата е близка до сигнификантната, $p = 0.069$.

6.8.1.4 Анализ на сигнификантните фактори с влияние върху ВО

Изследва се влиянието на следните показатели: възраст; претерапевтични нива: HBV DNA, HBsAg, ALT, FIB4 score, MELD score, Plts, albumin, общ Bilirubin, INR, AFP и продължителност на лечението. Прагови стойности се установиха за продължителността на лечението; изходните нива на HBsAg и albumin, както и за FIB 4 score. На **фиг. 47** са изложени ROC кривите на зависимостта между тези показатели и ВО.

Фиг. 47 ROC криви на зависимостта между ВО и продължителността на лечението, изходните HBsAg, FIB 4 score, albumin



Значимите количествени променливи от ROC анализа се трансформираха в качествени и се подложиха на логистична регресия. Продължителността на лечение е единственият фактор с влияние върху ВО и ако тя е > 24 м. шансът за реализиране на ВО се повишава с 3 пъти. (табл. 24)

Табл. 24 Логистичен регресионен анализ на количествените факторите с влияние върху ВО

Т лечение (< 24 м.)	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
	1.099	0.540	4.138	1	0.042	3.000	1.041	8.646
Constant	-1.792	0.408	19.262	1	0.000	0.167		

Единственият качествен фактор с независимо влияние върху ВО е наличието на НСС, но въздействието му не е силно ($p = 0.046$). Циротиците без НСС са с 3 пъти по-голям шанс да отговорят на лечението в сравнение с циротиците с НСС. (табл. 25) Резултатът изисква предпазлива интерпретация, поради факта, че 60.0 % от болните с НСС са започнали лечение с NAs след диагнозата. Тези болни са лекувани значимо по-кратко ($26.14 \text{ м.} \pm 16.4$) спрямо останалите ($53.67 \text{ м.} \pm 38.5$), $p = 0.033$, време за което едва половината от тях реализират ВО (51.9% или 14/27). След извеждането на тези болни от анализа факторът НСС губи влиянието си върху ВО. (табл. 26)

Табл. 25 Логистичен регресионен анализ на качествените факторите с влияние върху ВО

НСС* – наличие	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
	1.151	0.576	3.987	1	0.046	3.161	1.021	9.784
Constant	-3.097	1.009	9.421	1	0.002	0.045		

* Болни с диагноза НСС преди и след NAs индукцията

Табл. 26 Логистичен регресионен анализ на качествениите факторите с влияние върху БО

НСС** – наличие	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
	0.887	1.135	0.612	1	0.434	2.429	0.263	22.447
Constant	-2.833	1.029	7.581	1	0.006	0.059		

** Болни с диагноза НСС след NAs индукцията

6.8.2 Биохимичен отговор (БО)

Групите са еквивалентни, както по изходните средни стойности, така и по съотношенията на пациентите с повишена и неповишена ALT (< 40 IU/l и > 40 IU/l) (табл. 27)

Табл. 27 Средни стойности на ALT и разпределение на пациентите с изходно повишена/понижена ALT в СНВ Сi и СНС НСС групите

Параметър	СНВ Сi	СНС с НСС	p
Средни стойности	68.6 IU/l ±70.3 (16-396)	77.4 IU/l ±48.23 (9-237)	0.132
Изходен ALT	< 40 IU/l: 45.5% (n = 15)	< 40 IU/l: 24.4% (n = 11)	0.152
степен	>40 IU/l: 55.5% (n = 25)	> 40 IU/l: 75.5% (n = 34)	

Лечението при болните с изходен ALT > 40 IU/l е провеждано с: TDF при 52.9% (31/59), с LMV при 38.9% (23/59), с ETV при 6.8% (4/59), един болен е получил LdT. БО е постигнат при 52.5% (31/59) от всички пациенти с изходна ALT > 40 IU/l (69.4%, 59/85). Пациентите, стартирали терапията с нива ALT < 40 IU/l (31.6%, 26/85) останаха с референтни стойности в края на проследяването. TDF реализира сигнификантно по-високи нива БО от LMV (64.5% или 20/31 срещу 47.8% или 11/23, **p = 0.04**) като с TDF са лекувани значимо по-голям дял болни с надреферентна ALT в сравнение с LMV, **p = 0.019**. Биохимичен отговор постигат двама от лекуваните с ETV, както и единственият пациент с повишен ALT, приемал LdT.

Няма разлика в нивата БО между СНВ Сi и СНВ НСС групата (респ. 60.0%, 15/25 срещу 47.1%, 16/34), p = 0.139. Биохимичният отговор е анализиран чрез съпоставяне

на стойностите на ALT в три различни измервания по време на проучването: преди терапията; на 12-я м. в хода на терапията и при последната хоспитализация в рамките на изследването. (фиг. 48)

На 12-тия месец от старта на лечението ALT се понижава спрямо изходните си стойности и в двете групи, но редукцията ѝ е сигнификантно по-изразена при болните с СНВ Сі: 36.5

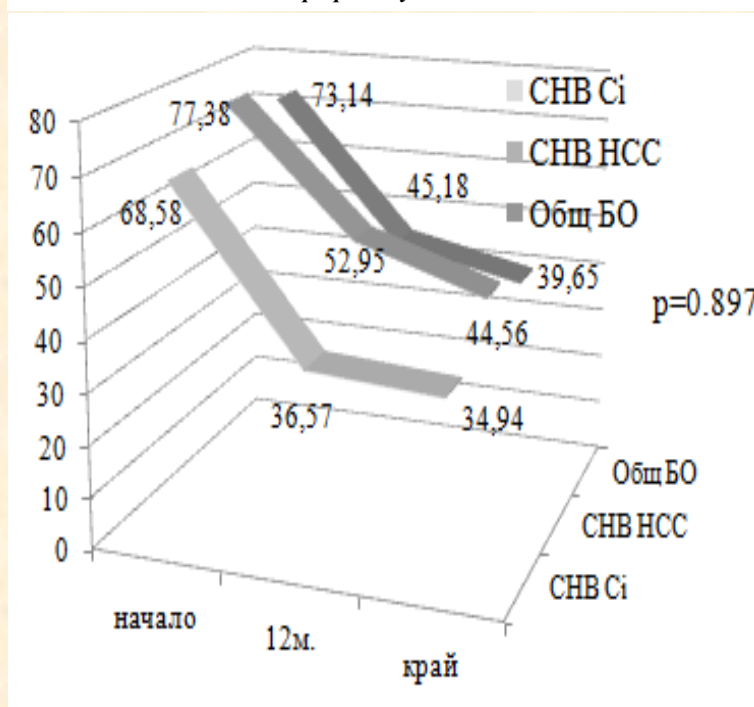
IU/l (± 21.56) спрямо тези с СНВ НСС: 52.95 IU/l (± 35.57), $p = 0.018$. Понижаването на ALT продължава и в края на обсервативния период при болните с СНВ Сі достига до средна стойност 34.94 IU/l (± 19.33) и до 44.56 IU/l (± 26.16) при тези с СНВ НСС, като разликата губи сигнификантност ($p = 0.055$). (фиг. 48) Пациентите в двете групи са еквивалентни и по отношение кумулативното понижаване в средните стойности на ALT (респ. 33.6 IU/l срещу 32.9 IU/l, $p = 0.897$). (фиг. 48)

Така, би могло да се заключи, че терапията с NAs постига еквивалентни нива БО в двете групи, като при болните без НСС понижението на ALT е значимо по-бързо.

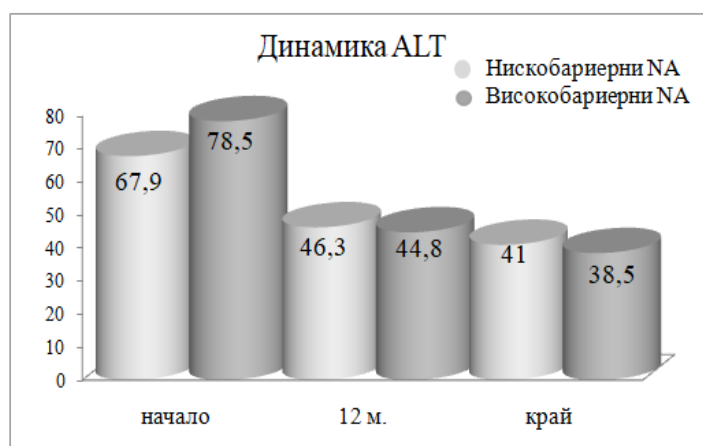
Като следваща стъпка от анализа се изследва динамиката на ALT при лечение с ниско и високобарьерни NAs.

И двата NAs демонстрират бързо понижаване в стойностите на ALT. В контраст с нискобарьерните обаче, редукция на ALT е по-изразена с високобарьерните (при които разлика между изходните и последно измерени ALT нива е сигнификантна: $p = 0.045$ и е незначима при нискобарьерните NAs: $p = 0.231$). Освен това, за

Фиг. 48 Биохимичен отговор при лекуваните с NAs болни с СНВ



Фиг. 49 Динамика ALT при лечение с ниско и високобарьерни NAs



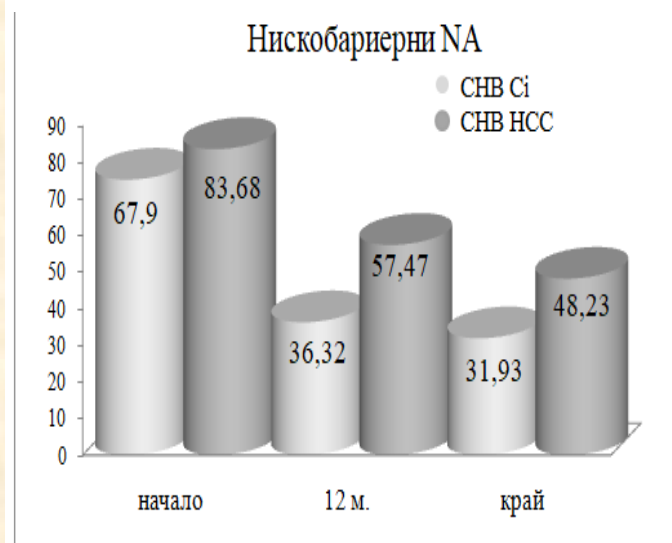
разлика от нискобарьерните NAs, високобарьерните успяват да индуцират БО (ALT < 40). (фиг. 49)

Нискобарьерните NAs реализират БО само при пациентите с СНВ Сi. (фиг. 50) Според данните в литературата с авансирането на подлежащата цироза се ограничава ефективността на нискобарьерните NAs. Затова е възможно разликата да се отдава на сигнификантно по-високите средни стойности на MELD при лекуваните с нискобарьерен NAs в групата с НСС спрямо тези стойности на MELD в групата с Сi (респ. 12.21 ± 3.62 срещу 8.03 ± 2.52 , $p = 0.001$).

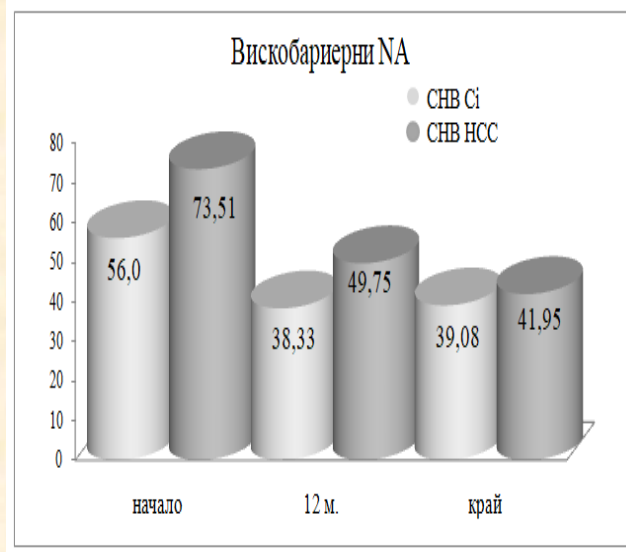
Високобарьерните NAs осигуряват значимо понижение на ALT и в двете групи, проследено с разликите между претерапевтичните и последно измерените стойности ($p = 0.014$ за СНВ Сi и $p = 0.045$ за СНВ НСС). Показателят се понижава и в трите измервания, без разлика между болните с Сi и с НСС ($p > 0.05$ за всяко от сравненията). (фиг. 51)

На фона на терапията с NAs анализирани и сравнени бяха също наличието на промяна и динамиката в биохимичните параметри, оценяващи авансиралата чернодробна болест.

Фиг. 50 Динамика ALT при болни с СНВ Сi без и с НСС, лекувани с нискобарьерни NAs

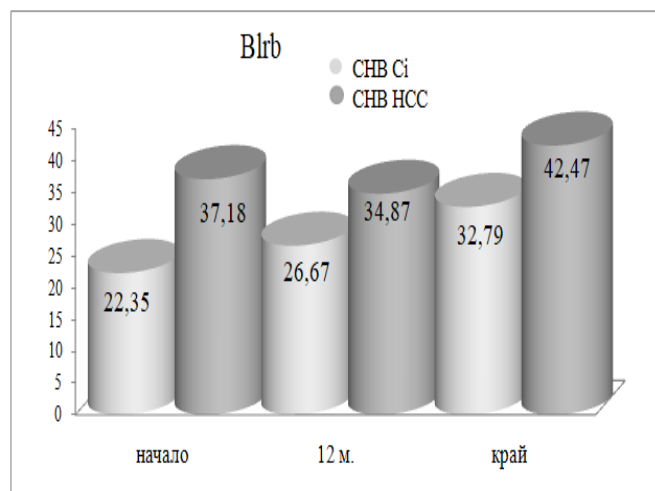


Фиг. 51 Динамика ALT при болни с СНВ Сi без и с НСС, лекувани с високобарьерни NAs



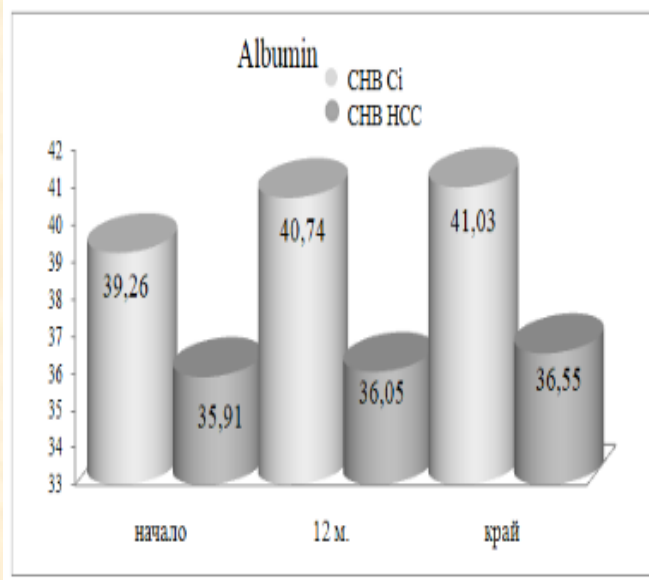
И в двете групи се установява повишаване в нивата на Bilirubin. При болните с СНВ НСС това повишение е незначително и стойностите на Bilirubin остават близки до изходните (респ. 42.5 mmol/l срещу 37.2 mmol/l, $p = 0.324$). В контраст, при пациентите с СНВ Сi нарастването е сигнификантно и се проследява с разликите между стойностите в началото и в края на периода (респ. 22.4 mmol/l – 32.8 mmol/l, $p = 0.010$). Така, въпреки значимо по-ниските претерапевтични стойности на Bilirubin при циротиците без НСС (22.4 mmol/l срещу 37.2 mmol/l за тези с НСС, $p = 0.021$), последното измерване показва приравняването им със стойностите на болните с НСС (32.8 срещу 42.5, $p = 0.231$). (фиг. 52)

Фиг. 52 Динамика Bilirubin при болни с СНВ Сi без и с НСС, лекувани с NAs



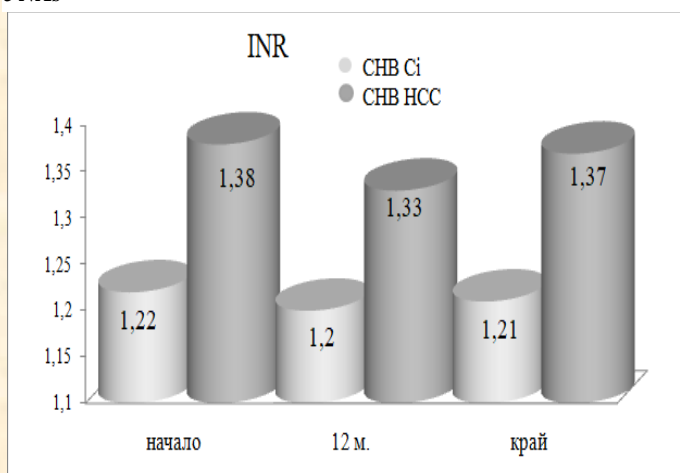
Анализът показва общо нарастване в средните стойности на albumin. При болните с СНВ Сi има значимо повишаването от претерапевтични до последно измерени стойности ($p = 0.04$). Освен това кумулативното повишение на показателя при тях е с 1.77 g/l (от изходни 39.26 g/l до последно измерени 41.03 g/l), сигнификантно по-високо от повишението при циротиците с НСС: 0.63 g/l (от изходни 35.91 g/l до последно измерени 36.55 g/l, $p = 0.016$). (фиг. 53)

Фиг. 53 Динамика Albumin при болни с СНВ Сi без и с НСС, лекувани с NAs



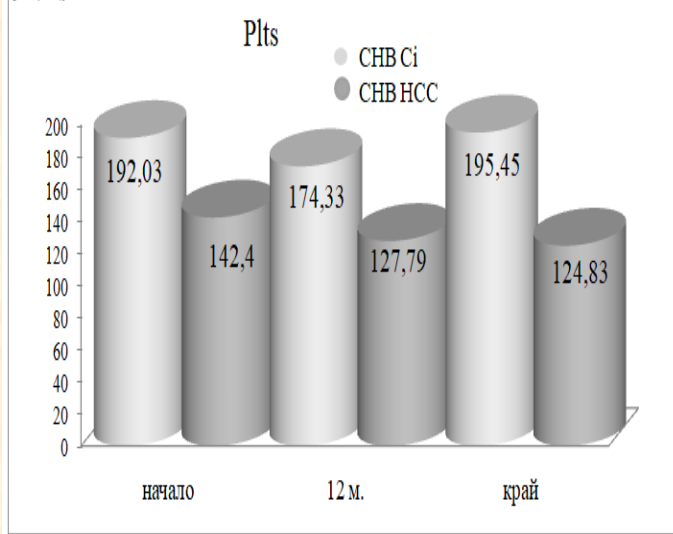
Лечението с NAs повлиява слабо нивата на INR. Средните стойности на показателя в групата СНВ Сі са по-ниски спрямо тези в групата НСС и персистират такива от началото на терапията до края на изследвания период (респ. $p = 0.04$; $p = 0.022$, $p = 0.01$). Липсват сигнификантни разлики, както в отделните измервания между групите, така и в общото понижение на INR. (фиг. 54)

Фиг. 54 Динамика INR при болни с СНВ Сі без и с НСС, лекувани с NAs



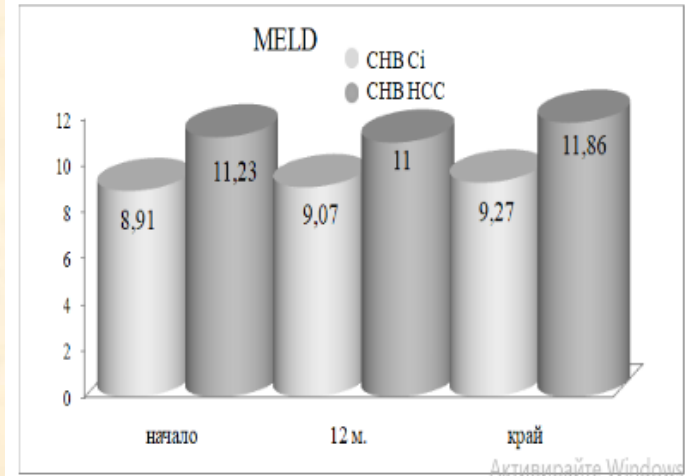
Пациентите с СНВ Сі са без съществена промяна в стойностите на Plts. В групата СНВ Сі се откриват персистентно повишени нивата на Plts в трите сравнения спрямо групата НСС (респ. $p = 0.034$; $p = 0.004$; $p = 0.002$) Кумулативното повишение при първите е с 3.42 G/l. (от 192.1 до 195.5, $p = 0.782$). В контраст, при болните с СНВ НСС се установи общо понижаване на показателя с 18.4 G/l. Разликата е сигнификантна, но е без клинично значение, $p = 0.05$. (фиг. 55)

Фиг. 55 Динамика Plts при болни с СНВ Сі без и с НСС, лекувани с NAs



Ефектът на терапията с NAs се оцени и според класификациите MELD и СТР. Общо подобрение на MELD се установи при 25.8% от пациентите (22/85) като сред тях значимо доминират болните с СНВ Сi (42.5% или 17/40 срещу 11.1% или 5/45, $p = 0.032$). В хода на лечението с NAs MELD остана неповлиян при общо 51.8% от болните (44/85), без значимост на разликата между групите ($p = 0.562$). Влошаване в стойностите на показателя се оцени при общо 22.4% (19/85), еквивалентно разпределени в СНВ Сi и СНВ НСС групата (респ. 22.5% или 9/40 срещу 22.2% или 9/45, $p = 0.876$). В края на изследвания период не се регистрира промяна на средни MELD нива спрямо изходните: 10.64 (5-25 \pm 4.58) срещу 10.02 (5-19 \pm 3.5), $p = 0.365$. Повишаването е с 0.36 т. при циротиците без НСС (от изходен 8.91 до последно измерен 9.27) и с 0.63 т. при тези с НСС (от изходен 11.23 до последно измерен 11.86), $p = 0.765$. (фиг. 56)

Фиг. 56 Динамика MELD при болни с СНВ Сi без и с НСС, лекувани с NAs



Повечето пациенти принадлежат към клас СТР А и са разпределени равномерно между групите. Болните с СТР В са по-малко и значимо доминират в СНВ НСС групата. (табл. 23) Промяна в класа по СТР спрямо претерапевтичния се регистрира при общо 24.7% (21/85) от лекуваните с NAs. Техният относителен дял е по-голям в СНВ НСС групата: респ. 31.1% ($n = 14/45$) срещу 17.5% ($n = 7/40$) в СНВ Сi групата. Разликата е сигнификантна ($p = 0.04$) и отразява по-честата тенденция за негативиране на показателя при болните с СНВ НСС. Миграция от СТР С – СТР А или позитивна динамика се наблюдава при общо 10.6% от променилите скората по СТР (9/85), съизмерими в групите (4/40 или 10.0% в СНВ Сi срещу 5/45 или 11.1% в СНВ НСС, $p = 0.829$). Обратна е миграция или

Фиг. 57 Динамика СТР при болни с СНВ Сi без и с НСС, лекувани с NAs



динамиката е негативна при 14.1% от всички с променен скор по СТР (13/85). Сред тях значимо преобладават тези СНВ НСС (спрямо болните с СНВ Сi: респ. 20.0% или 9/45 срещу 7.5% или 3/40), **p = 0.041**. В края на изследвания период се установи: понижаване в относителния дял пациенти с СТР А и с СТР В: респ. с 2.5% (от 67.1% или n = 57 до 64.7% или n = 55) и с 2.4% (27.1% или n = 23 до 24.7% или n = 21) и повишаване на циротиците в клас СТР С с 4.7% (от 5.9% или n = 5 до 10.6% или n = 9). Разликите са несигнификантни. Болестта остава стационарирана при 75.1% от болните (64/85), които на фона на лечението с NAs не промениха изходния си клас по СТР (повечето са в клас СТР А). (фиг. 57)

6.8.3 Серологичен отговор (СО)

НВеАg загуба настъпи при петима (62.5%) от осемте НВеАg позитивни пациенти с авансирал СНВ. Трима от тях са лекувани с TDF и двама – с LMV. Двама от загубилите НВеАg (40%) постигнаха сероконверсия. До края на наблюдението не бе регистрирана серореверсия.

6.8.4 Функционално излекуване

Загуба на НВsАg постигна един от пациентите (8.5%). Това бе НВеАg позитивна жена в групата СНВ Сi, лекувана с TDF. Функционалното излекуване се регистрира на 43-тия месец в хода на терапията.

6.9 Безопасност на лечението с NAs

НЛР се установиха при 30.6% от лекуваните с NAs болни с СНВ Сi, от които 16.8% са приемали високобарьерни NAs (14/85) и 14.1% (12/85) – нискобарьерни NAs, $p = 0.818$. В **таблица 28** са представени най-честите НЛР с потенциална (най-малкото възможна) връзка с лечението, проявени без разлика между болните в двете групи.

Табл. 28 Нежелани лекарствени реакции при болни с СНВ Сi без и с НСС, лекувани с NAs

НЛР	СНВ Сi, 35.0% (n = 14/40)	СНВ НСС, 26.6% (n = 12/45)	p = 0.472
Главоболие	15.0% (6/40)	9.0% (4/45)	p = 0.527
Астено-адинамия	10.0% (4/40)	11.1% (5/45)	p = 0.739
Гадене	10.0% (4/40)	6.7% (3/45)	p = 0.705

Не се установиха СНЛР (сериозни нежелани лекарствени реакции), асоциирани с лечението. При един болен (в групата на високобарьерните NAs) възникна необходимост от промяна в дозовия режим. Не се доказа събитие, налагащо трайно прекъсване на терапията.

Миалгия и мускулна слабост в областта на десен м. делтоидеус, с горно-гранично ниво на креатин киназата (КК) се регистрира при пациент на 48-ми м. в хода на терапията с TDF. Промените възникват след известно физическо натоварване и се развиват при съхранена ренална функция (референтни серумен креатинин и CrCl, нормофосфатемия). Консултациите с ортопед-травматолог и невролог констатираха разтежение в областта на залавното място на травмирания мускул, като симптоматиката не се свързва с приемания медикамент. Реши се лечението с TDF да продължи. На следващата визита се оцени пълен регрес на оплакванията при нормални нива на КК.

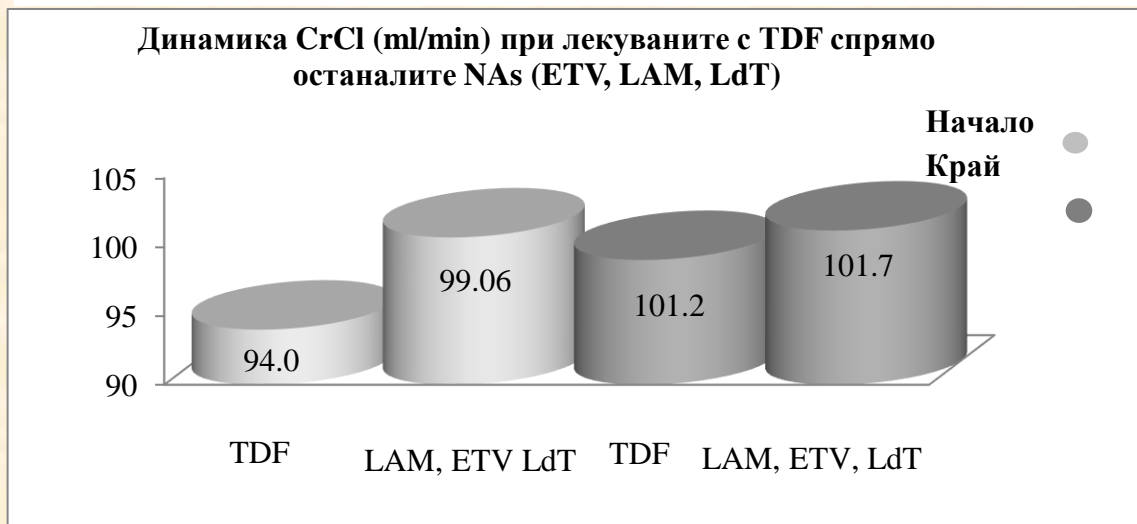
При приемалите LMV (39.2%, 16/41) се установи незначимо по-висока честота НЛР от тази при лекуваните с TDF (25.7%, 9/35), $p = 0.234$. Регистрира се астено-адинамия при един от двамата пациенти на терапия с LdT, седемте болни, приемали ETV не проявиха НЛР. Анализът показва, че появата на НЛР се асоциира с възрастта, стадия на цирозата и наличието на съпътстващи болести. Пациентите над 60 г. са със сигнификантно по-висок риск от НЛР спрямо останалите (47.2% или 17/36 срещу 22.0% или 9/41, $p = 0.006$). Сред декомпенсираните циротици честотата на проявили НЛР (42.9% или 12/28) е значимо по-висока в сравнение с компенсираниите циротици (24.5% или 14/57), $p = 0.046$. Пациенти с отсъстваща ко-патология презентират НЛР по-рядко от тези с придружаващи заболявания (17.6% или 6/34 срещу 40.4% или 19/47, $p = 0.02$).

Съществуващите в литературата противоречиви данни за ефекта на лечението с TDF върху бъбречната функция мотивираха сравнителен анализ за оценката на реналните параметри при приемалите NAs.

При всички болни с СНВ се съпоставиха претерапевтичните нива на CrCl с изменените на последната визита и се сравни ефекта върху реналната функция при лекуваните с TDF ($n = 35$) и с останалите NAs: ETV, LMV, LdT ($n = 50$) за среден период от 41.3 м. ± 31.82 .

Липсва разлика в претерапевтичните нива на параметъра между започналите лечение съответно с и без TDF (респ. 94.0 ml/min \pm 16.39 срещу 99.06 ml/min \pm 18.69). Такава не се откри и в стойностите на CrCl при последната визита (респ. 101.2 ml/min \pm 19.73 срещу 100.7 ml/min \pm 21.18, $p = 0.235$). (фиг. 58)

Фиг. 58 Динамика на CrCl при лекувани с TDF и с ETV, LMV, LdT болни с CHB Ci без и с HCC



Регистрира се общо повишаване на CrCl: 77.6% подобряват стойността и 22.4% – я влошават. Малко по-голям е относителният дял на подобрилите показателя в TDF групата, но без значима разликата спрямо приемалите останалите NAs (респ. 85.7% или 30/35 срещу 72.0% или 36/50, $p = 0.187$).

При подобрилите показателя болни установяваме, че приемалите TDF са със сигнификантно числено повишение на CrCl: разлика от 10.5 ml/min \pm 7.7 (изходни: 95.8 \pm 15.3 спрямо последно измерени нива 106.3 ml/min \pm 13.4, $p = 0.0001$). При подобрилите показателя с ETV, LMV или LdT това повишение е незначимо: разлика от 5.0 ml/min \pm 4.2 (изходни 102.1 ml/min \pm 15.63 и последно измерени нива 107.1 ml/min \pm 13.2, $p = 0.064$). Така, при болните с подобрен CrCl ($n = 66$), регистрираното повишение на стойността е с общо 7.2 ml/min \pm 6.1 (от изходни до последно измерени стойности, съответно: 98.3 ml/min \pm 15.66 спрямо 105.5 ml/min \pm 13.14, $p = 0.0001$).

При деветнадесет болни се отчете влошаване на CrCl. Стойностите се понижават по-често при лекуваните с ETV, LMV или LdT, но без разлика с приемалите TDF (респ.: 28.0% или 14/50 срещу 14.3% или 5/35, $p = 0.187$). Кумулативното числено понижаване на CrCl при лекуваните с NAs циротици е с – 14.1 ml/min \pm 14.03 и то е сигнификантно (от изходни: 89.05 ml/min \pm 22.76 до последно измерените средни стойности: 74.94 ml/min \pm 20.41, $p = 0.0001$). Тази сигнификантност се дължи на лечението с ETV, LMV, Ldt, на фона на което се отчита значима редукция на CrCl: с – 14.6 ml/min (от изходни стойности 91.2 ml/min \pm 23.8 $p = 0.002$). При приемалите TDF тази редукция е

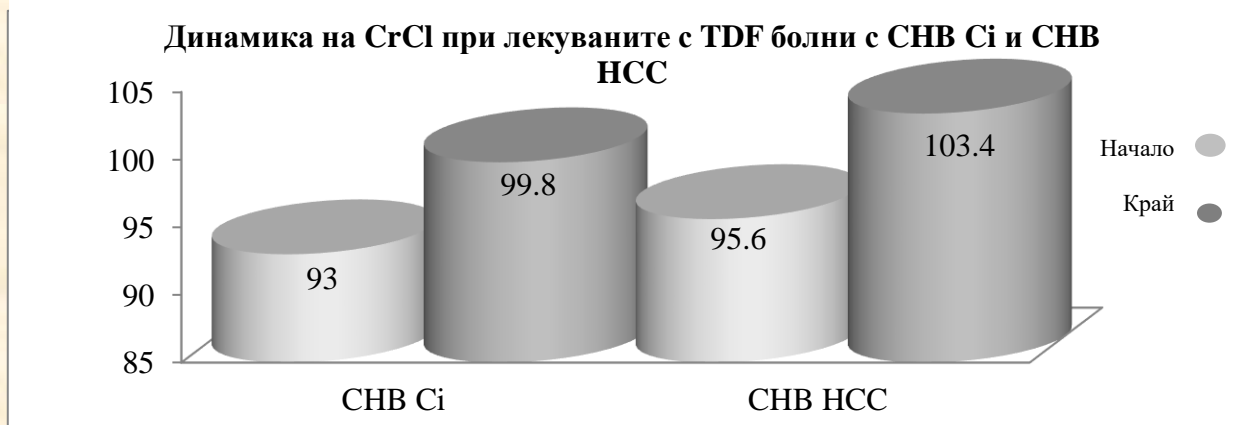
несъществена: $s = 12.6 \text{ ml/min} \pm 15.5$ (от изходни стойности $83.00 \text{ ml/min} \pm 20.6$ до измерени при последна визита: 70.4 ± 26.4 , $p = 0.143$).

При пациентите с понижен CrCl се изследва и sPh. При двама болни (2/19 или 10.5%) се установи преходна флукуация до подреферентни стойности ($sPh < 2.5 \text{ mg/dL}$). Те са лекувани съответно с ETV и с TDF – и двамата с компенсирана нефропатия.

Болните с НСС, редуцирали стойностите на CrCl в хода на терапията с NAs са толкова, колкото са и тези с СНВ Сi (10/45 или 22.2% срещу 9/40 или 22.5%, $p = 0.976$).

При болните без НСС, лекувани с TDF, подобрението на реналната функция се демонстрира със значимата разлика между претерапевтичните и изследваните в края на периода нива на CrCl ($p = 0.025$). При пациентите с НСС абсолютната стойност на тази разлика дори се увеличава ($p = 0.011$). (фиг. 59) Възможно е резултатите да се дължат

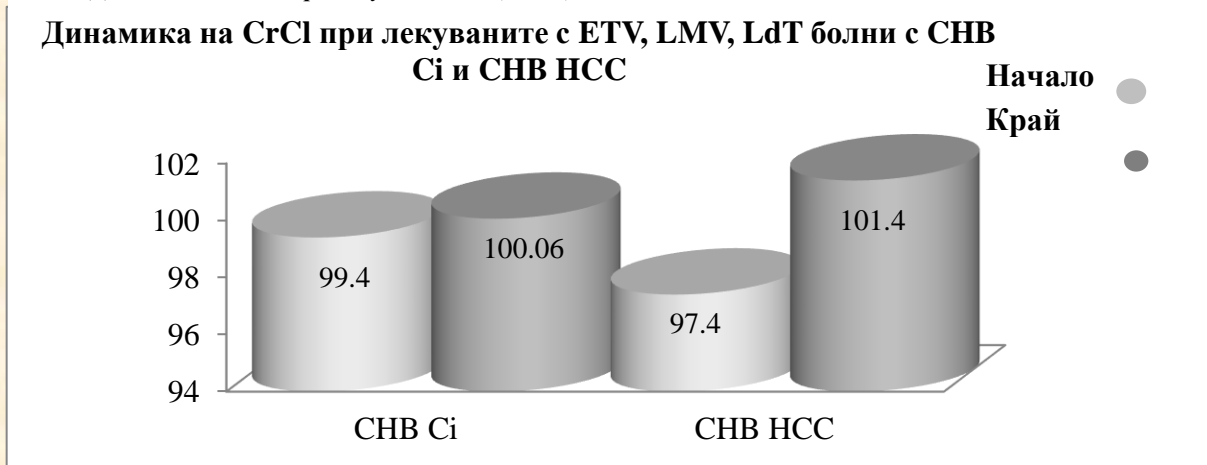
Фиг. 59 Динамика на CrCl при лекувани с TDF болни с СНВ Сi без и с НСС



и на факта, че с TDF са лекувани сигнификантно повече болни с компенсирана цироза (28/35), с рег се по-съхранена бъбречна функция спрямо тази на декомпенсирани циротици (7/35), $p = 0.001$. Освен това, в сравнение с останалите нуклеозиди, TDF е прилаган при по-малко пациенти с нефропатия (12.5% или $1/8$ срещу 87.5% или $7/8$).

При сравними изходни нива на CrCl между лекуваните с ETV, LdT и LMV в групите без и с НСС (респ. 99.40 ± 22.7 срещу 97.4 ± 16.34 , $p = 0.618$), повишаването на CrCl в края на изследвания период е: респ. с 2.16 ml/min и с 1.37 ml/min , $p = 0.850$. Показателят се подобрява в двете групи: без и с НСС, но несигнификантно спрямо изходни нива (респ. $p = 0.450$, $p = 0.752$). (фиг. 60)

Фиг. 60 Динамика на CrCl при лекувани с ETV, LMV, LdT болни с СНВ Сi без и с НСС



Лекуваните с TDF в групата СНВ Сi показват по-голямо подобрене на CrCl спрямо приемалите други NAs (6.86 ml/min срещу 2.16 ml/min), но разликата е незначима, $p = 0.192$ (при сравними изходни стойности на показателя между лекуваните с TDF и с останалите NAs, $p = 0.839$). Налице е съизмеримо подобрене на показателя и в групата с СНВ НСС, макар и то да е по-изразено при лекуваните с TDF, отколкото с останалите NAs (7.76 ml/min срещу 1.37 ml/min, $p = 0.082$).

Промяна в дозовия режим на NAs се наложи само при един от пациентите, поради регистрирано понижаване на CrCl с > 50 ml/min. Това е пациентка, която започва лечение с TDF при формирана компенсирана цироза (СТР А, MELD 11), преекзистираща бъбречна болест (левостранна отливъчна литиаза, наложила няколко ЕКЛТ намеси), с нормални серумен креатинин (0.78 mg/dl) и CrCl (74 ml/min). Пациентката постига ВО и БО на 12-ти м. На 24-ти м. се установи остро бъбречно увреждане от постренален тип (остро настъпила десностранна литиаза, двустранна хидронефроза – хирургична фиксация с DJ стент). Серумният креатинин се повиши с >0.50 mg/dl (от 0.78 mg/dl до 1.35 mg/dl), серумният фосфат бе 0.30 mg/dl., а CrCl се редуцира до < 50 ml/min (от 74 ml/min до 46 ml/min). Това наложи понижаване на дозата на TDF с 50.0%. Проследеното ниво CrCl при така модифицирания режим (между 35-45 ml/min) не бе индицирано за понататъшна редукция, но и не позволи възстановяване на първоначалната терапевтична доза. При изследваните от нас не се откриха ренални нежелани ефекти, които налагат преустановяване на лечението с NAs.

Проведе се анализ на факторите с потенциално влияние върху понижаването на CrCl при лекуваните с NAs болни с СНВ. Асоциация с подобен ефект върху реналната функция се откри за:

Стадият на чернодробната болест: При декомпенсираните циротици установяваме значимо по-често понижени нивата на серумния креатинин, отколкото при компенсираниите (10/28 или 35.7% срещу 9/57 или 15.8%, **p = 0.050**).

ЗД тип II: Относително по-голям дял болни с понижен CrCl се открива сред диабетичите (9/19 или 47.4%) в сравнение с болните без ЗД тип II (10/65 или 15.4%), **p = 0.010**, но кумулативната редукцията в двете групи е съизмерима (-14.11 ±4.79 срещу -14.1 ±4.66, p = 0.911).

Съпътстващи болест: От болните без съпътстващи болести само четирима понижиха нивата на CrCl (11.8%) и близо 1/3 от тези с друга (освен СНВ) ко-патология (31.9%), **p = 0.048**. Стойностите на CrCl се понижиха (спрямо изходните) при половината от пациентите с известна нефрологична болест (4/8), но с разлика без клинично значение (изходен: 97.25 ±17.67 срещу последно измерен: 94.12 ±30.56, p = 0.681).

Наличието на НСС не е фактор, свързан с намаляване на CrCl при лекуваните с NAs болни. Понижилите стойности на фона на терапията не се различават в СНВ НСС и СНВ Сi групите (10/45 или 22.2% срещу 9/40 или 22.5%, p = 0.976).

Болните с редукция на CrCl са еквивалентни по конкретно приеман NAs: TDF (14.3% или 5/35); LMV 26.8% (11/41); ETV (28.6%, 2/7), един от двамата лекувани с LdT пациенти понижава CrCl (p>0.05 за всяко от сравненията).

Бинарната еднофакторна логистична регресия показва, че рискът от понижени нива на CrCl при лекуваните с NAs е с близо 5 пъти по-голям при диабетичите спрямо пациентите без ЗД тип II. Декомпенсираната болест увеличава шанса за ренална супресия почти 3 пъти в сравнение с компенсираниата болест. (**табл. 29**)

Табл. 29 Логистична регресия за оценка на факторите, понижаващи CrCl при лекувани с NAs болни СНВ Сi без и с НСС

СТВ В+С	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
	1.086	0.536	4.104	1	0.043	2.963	1.036	8.475
	-2.760	0.827	11.149	1	0.001	0.063		
ЗД тип II	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
	1.599	0.574	7.768	1	0.005	4.950	1.608	15.243
	-1.705	0.344	24.591	1	0.000	0.182		

6.10 Хепатоцелуларен карцином при пациенти с СНВ

НСС се установи при 21.2% от изследваните болни в хода на лечението с NAs (18/85). Тези болни представляват 40.0% от всички с НСС (18/45). (**фиг. 61**) Средното време от старта на терапията до диагнозата на НСС е 55.36 м. ±39.45 (25-182). Инцидентността на НСС при лекуваните с NAs циротици на 1-ва, 2-ра, 3-та, 4-та и 5-та година

е респ.: 0.00%, 1.7%, 5.2%, 10.3% и 22.4%. Средната стойност на HBV DNA при диагностицираните с НСС е 12.88 ± 54.68 (0.00-232) като 88.9% от тях (16/18) са с неоткриваема HBV DNA. Няма разлика в честота на НСС между лекуваните с нискобарьерни и високобарьерни NAs (9/23 или 39.1% срещу 9/35 или 25.7%), $p = 0.385$. НСС е незначимо по-чест при приемалите LMV: 33.3% ($n = 7/21$) спрямо TDF: 21.4% ($n = 6/28$), $p = 0.289$. Времето, свободно от НСС не се различава между лекуваните с TDF и с LMV (респ. 44.66 ± 15.83 срещу 67.14 ± 61.0 , $p = 0.402$). Прогресия до НСС се установи при трима от циротиците, приемали ETV ($n = 7$) и двамата от болните на терапия с LdT.

Фиг. 61 Поява на НСС според времето на NAs индукцията



Пациентите с НСС, диагностициран при нелекувана инфекция са 31.8% (27/85) или това са 60.0% от болните с НСС (27/45). (фиг. 61)

Сравнителният анализ между болните с СНВ Сi и СНВ НСС е представен в таблици 22 и 23.

При изследваните от нас болни (независимо дали започват лечението преди или след появата на тумора) НСС се представя най-често като солитарна лезия, с големина > 5 см, стадирана в клас А по BCLC. Болните в двете субгрупи са еквивалентни по среден брой лезии, големина на тумора, средна стойност на AFP. (табл. 30)

Таблица 30 Характеристики на тумора при болните с СНВ НСС

Параметър	НСС в хода на лечението с NAs ($n = 18$)	НСС преди лечението с NAs ($n = 27$)	p
Брой лезии			0.683
1 лезия:	55.5% ($n = 10$)	55.5% ($n = 15$)	
2 лезии:	33.3% ($n = 6$)	22.2% ($n = 6$)	
3 лезии:	16.6% ($n = 1$)	14.8% ($n = 4$)	
4 лезии:	-----	7.2% ($n = 2$)	
5 лезии:	16.6% ($n = 1$)	-----	
Размерна НСС			0.160
до 3.0 см	27.8% ($n = 5$)	7.4% ($n = 2$)	
от 3 до 5.0 см	27.8% ($n = 5$)	37.1% ($n = 10$)	
над 5 см	44.4% ($n = 8$)	55.5% ($n = 15$)	

Параметър	НСС в хода на лечението с NAs (n = 18)	НСС преди лечението с NAs (n = 27)	p
АФР средна стойност	20.51 ng/ml ±19.24 (3.2-57.4)	590.53 ng/ml ±1989.32 (1.1-8 530)	0.313

6.10.1 Анализ на променливите, асоциирани с установяването на НСС при болни, лекувани с NAs

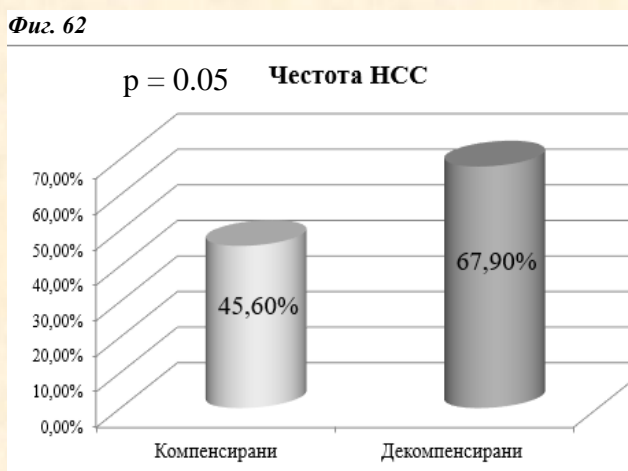
Изследва се влиянието на следните променливи върху честотата на НСС при болни с авансирал СНВ:

Възраст: В хода на лечението с NAs НСС се установи при 3.4% (2/58) от болните във възрастова група < 40 г.; при 12.1% (7/58) от тези между 40-59 г. и при 15.5% от пациентите > 60 г. (9/58), $p > 0.05$ за всяко от сравненията. При лекуваните с NAs пациенти НСС се установява в значимо по-напреднала възраст (60.5 г. ±8.83), сравнявайки с неавансиралите до НСС (54.5 г. ±8.83), $p = 0.020$. Анализът на всички болни с НСС (вкл. и тези с НСС при нелекувана СНВ Сi) показва, че неоплазията е 1.5 пъти по-честа при пациентите > 50 г. спрямо тези < 50 г. (респ. 38/66 или 57.6% срещу 7/19 или 36.8%, $p = 0.123$).

Пол: Сред изследваните от нас пациенти мъжете с НСС значимо преобладават спрямо жените (84.7% или 72/85 срещу 15.3% или 13/85, $p = 0.001$). Мъжете са четири пъти повече от жените в групата с СНВ Сi и са съответно осем пъти повече от жените в СНВ НСС групата (респ. 32:8 срещу 40:5). Прогресиралите до НСС мъже са 55.6% (40/72), а жените – 38.5% (5/13), $p = 0.213$. Честота на НСС е 1.4 пъти по-висока за мъжкия спрямо женския пол, но без сигнификантност на разликата в отношението мъже/жени ($p = 0.376$).

Тежест на цирозата: Независимо дали НСС възниква при лекувана или нелекувана HBV инфекция, декомпенсираниите циротици авансират до НСС по-често спрямо компенсираниите, разликата е значима (респ.: 19/28 или 67.9% срещу 26/57 или 45.6%, $p = 0.05$). (фиг. 62) Декомпенсираниите циротици с НСС, които са били лекуваните преди появата му са: 40.1% (6/15), сигнификантно повече от компенсираниите: 27.9% (12/43), $p = 0.045$ Абсолютната стойност на тази разлика дори се увеличава в подгрупата на нелекуваните преди НСС: пациентите с DeCi са 59.9% (13/22) срещу 31.1% (14/45) за тези с CСi, $p = 0.018$. НСС

Фиг. 62



се установява при сигнификантно по-голям относителен дял болни в клас СТР В в сравнение с тези болни в клас СТР А: респ. 73.9% (17/23) срещу 45.6% (26/57), $p = 0.022$. НСС имат двама от общо петимата пациенти, класирани в СТР С (40.0%).

Липсват разлики в честотата на НСС по MELD подкатегории: до 12 (респ. 32/63 или 50.8%) и над 12: (13/22 или 59.1%), $p = 0.324$.

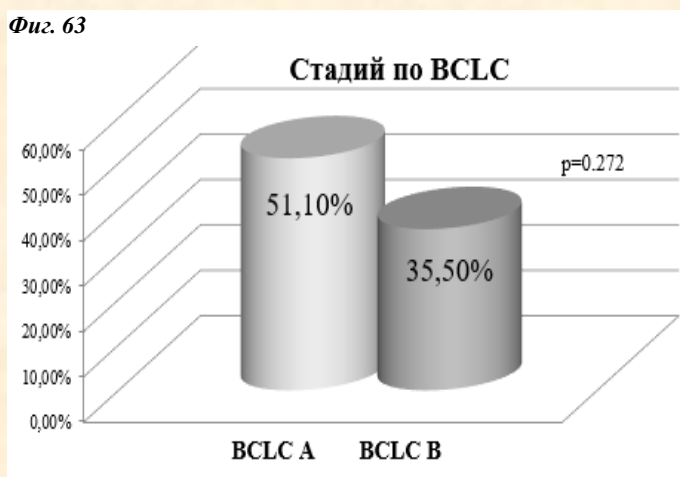
Анализът не открива асоциация между честотата на НСС и нивото на вирусната репликация, количествените нива на HBsAg, вредните фактори, наличието и тежестта на порталната хипертония, присъствието или отсъствието на придружаващи болести.

Според стадирането на НСС по BCLC: Сред изследваните пациенти с НСС преобладават стадираните в клас А по BCLC (51.1 % или 23/45), еквивалентни на болните в клас В по BCLC (35.5% или 16/45), $p = 0.272$. (фиг. 63)

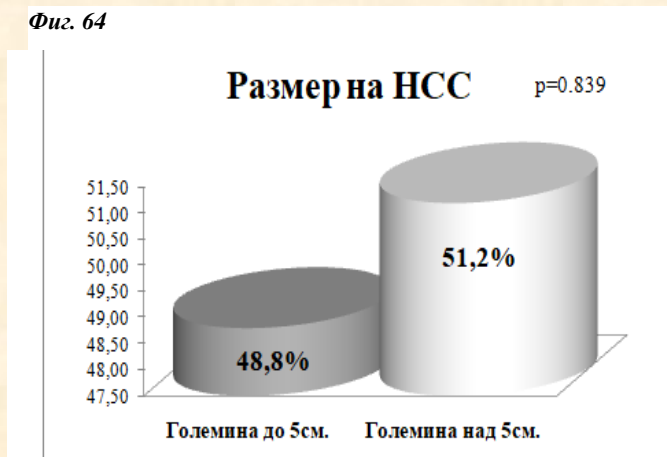
Сигнификантно по-малко са болните с неоплазии в клас С по BCLC (13.3% или 6/45), $p < 0.05$ за всяко от сравненията с BCLC А и BCLC В.

Според големината на лезията: Пациентите с малки лезии (до 3 см) са 15.5% (7/45) и са значимо по-малко от пациентите със средни по големина (от 3.0 до 5.0 см) и с големи НСС (> 5.0 см), респ.: 33.3% (15/45 $p = 0.03$) и 51.1% (23/45, $p < 0.001$). При разделянето на пациентите в подкатегории по размер на НСС до 5 см и над 5 см няма разлики в честотата на НСС (респ. 48.8% или 22/45 срещу 51.2% или 23/45, $p = 0.839$). (фиг. 64)

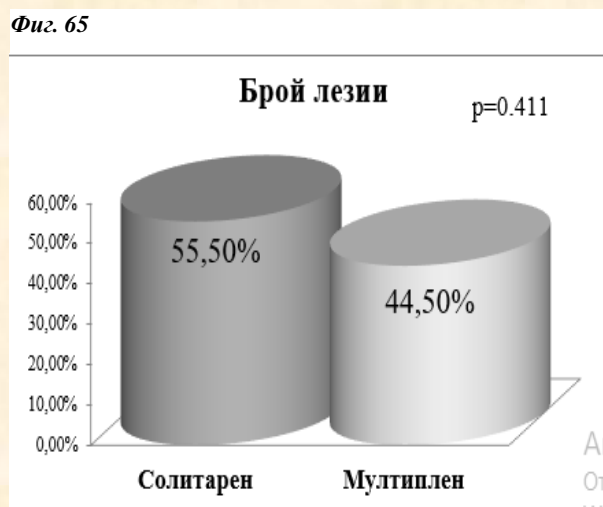
Фиг. 63



Фиг. 64



Фиг. 65



Брой лезии: Липсват статистически разлики между пациентите със солитарен и мултиплен НСС, въпреки числовата превалентност на първите (респ. 55.5% или 25/45 срещу 44.6% или 20/45, $p = 0.411$). (фиг. 65)

Захарният диабет тип II и метаболитният синдром не са фактори, асоциирани с появата на НСС. Болните с и без ЗД тип II, диагностицирани с НСС са еквивалентни (респ. 12/19 или 63.2% срещу 33/65 или 49.0%, $p = 0.568$). Резултатите са сходни и по отношение на MetS.

Анализът на болните в подгрупите според поставянето на диагнозата НСС (след или преди NAs индукцията) спрямо методите за лечение на НСС е представен в **табл. 31**. Пациентите с СНВ НСС са лекувани предимно с LAT: RFA, MWA, комбинирани или не с EA, TACE и TKI спрямо стадия по BCLC.

Табл. 31 Методи на лечение на НСС според стадия по BCLC

Метод на лечение	BCLC клас						Общо
	BCLC A НСС след NAs НСС преди NAs		BCLC B НСС след NAs НСС преди NAs		BCLC C НСС след NAs НСС преди NAs		
	37.5% (n = 12)	24.4% (n = 11)	8.8% (n = 4)	26.7% (n = 12)	4.4% (n = 2)	8.8% (n = 4)	n = 45
EA	6.6% (n = 3)	4.4% (n = 2)	-----	2.2% (n = 1)	-----	-----	n = 6
eRFA	4.4% (n = 2)	6.6% (n = 3)	-----	-----	-----	-----	n = 5
eRFA+други методи*	2.2 % (n = 1)	4.4% (n = 2)	2.2 % (n = 1)	11.1 % (n = 5)	-----	-----	n = 9
MWA	8.8% (n = 4)	4.4% (n = 2)	-----	----	-----	-----	n = 6
MWA+ други методи*	2.2% (n = 1)	-----	4.4% (n = 2)	11.1% (n = 5)	-----	-----	n = 8
LR		2.2% (n = 1)	-----	-----	-----	-----	n = 1
Нелекуван	2.2 % (n = 1)	2.2% (n = 1)	2.2% (n = 1)	2.2% (n = 1)	-----		n = 4
Симптоматично+TKI					4.4 % (n = 2)	8.8 % (n = 4)	n = 6

* TKI, EA, TACE

Проведе се логистична регресия на откритите от анализа сигнификантни фактори за появата на НСС при пациенти с авансирал СНВ. Определи се отношението на шансовете, или мярката за силата на действие на фактора, асоцииран с НСС. Качествените фактори с рисково въздействие, асоциирани с НСС са отговорът към терапията с NAs и стадият на цирозата по СТР (**таблица 32**). Нереализираните пълен терапевтичен

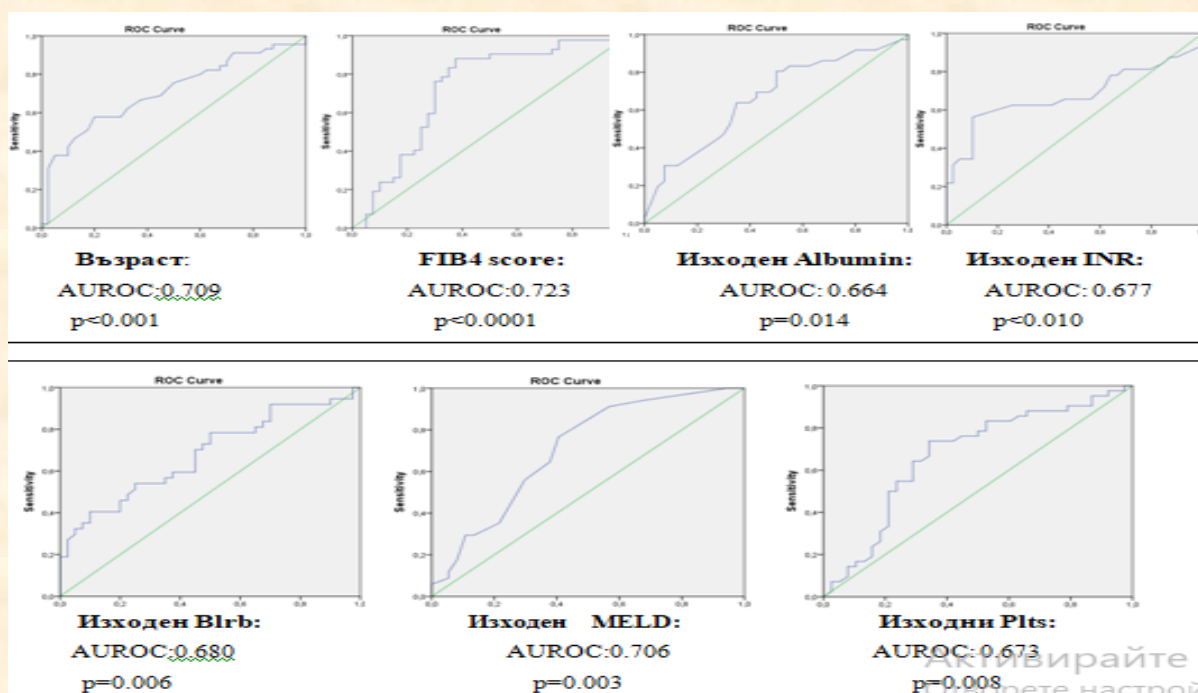
отговор в края на обсервативния период са с 3.16 пъти по-голям риск от поява на НСС спрямо постигналите ВО, но въздействието не е силно. При болните в клас СТР В рискът нараства с повече от 3 пъти (спрямо СТР А). (табл. 32)

Табл. 32 Логистична регресия на качествени фактори за поява на НСС при болни с СНВ Сi

Фактор	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95.0% C.I. за OR
Стадий В по СТР	1.217	0.544	5.003	1	0.025	3.378	1.163-9.816
Частичен ВО	1.151	0.576	3.987	1	0.046	3.161	1.021-9.784

Изследва се влиянието и на следните числени показатели: възраст, претерапевтични: HBV DNA, HBsAg (количествено определяне), ALT, FIB4 score, MELD score, Plts, albumin, общ Bilirubin, INR, AFP, продължителност на лечението за асоциацията с НСС. Достоверни прагови стойности се установиха за показателите възраст, Bilirubin, FIB4 score, Plts, albumin, INR, MELD score. На **фиг. 66** са изложени ROC кривите на зависимостта между съответните показатели и риска от НС

Фиг. 66 ROC криви на зависимостта между изходните показатели: възраст, FIB4 score, albumin, INR, общ Bilirubin, MELD score, Plts за поява на НСС



Следващият етап от проучването продължи с трансформирането на значимите количествените променливи от ROC анализа в качествени чрез логистичен регресионен анализ. Рисково значение за наличие на НСС имат: Bilirubin и MELD score. Така според установените праговете стойности се формираха две групи пациенти: с повишен или

понижен шанс за наличие на НСС. Изчисленото OR даде възможност за количествено определяне на този шанс. (табл. 33)

Табл. 33 Логистична регресия на количествените фактори за поява на НСС при болни с СНВ Сi

Фактор	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95.0% C.I. за OR
Изходен Bilirubin > 28.00	0.451	0.016	7.924	1	0.005	1.461	1.014-1.079
MELD > 8.5	0.211	0.087	7.106	1	0.008	1.235	6.427-140.361

Шансът за наличие на НСС при болните със стойност на Bilirubin > 28.00 mmol/l е с 46.0% по-висок спрямо тези с Bilirubin < 28 mmol/l, MELD >8.5 повишава този шанс с 23.0%.

Методът не позволи синтезирането на достатъчно обективен статистически модел, който да определи експоненциалния риск от поява на НСС при всички пациенти с СНВ (с и без цироза).

6.11 Рецидиви при пациенти с СНВ НСС

Анализираха се двата типа рецидив, възникнали след лечение на НСС: LTP, която определя активна онкогенеза в третирания НСС и NHL, израз на de novo карциногенеза при вече съществуващ първичен НСС. От анализа бяха изведени симптоматично лекуваните болни (n = 6 или 13.3%) и нелекуваните (n = 4 или 12.9%), което позволи оценката на LTP след LRT и LR.

Така честотата на LTP при проведеното лечение с LRT и LR болни с СНВ НСС е 40.0% (14/35). Средното време от лечението на НСС до появата на LTP е 16.64 м. ±7.11 (10-30).

6.11.1 Сравнителен анализ между непрогресиралите и болните с LTP

Всички случаи на LTP възникват след 40 г. възраст. Средната възраст на болните с LTP е 63.14 г. (±7.86) и тя не се различава от тази на нередидивиралите пациенти: 59.3 г. (±14.67), p = 0.378. (табл. 34)

Анализът не открива статистически различия между двете групи, както спрямо бариерността на режимите за лечение на СНВ, така и спрямо конкретно приложените NAs. Няма разлики между болните с и без ранен рецидив според нивата на HBVDNA (< 2000 IU/ml и >2000 IU/ml) Двете групи са еквивалентни и по методите за терапия на НСС. (табл. 34)

Честотата на прогресиралите и непрогресиралите според BCLC стадия е съизмерима. Двете групи болни останаха еквивалентни също по брой и среден размер на лезиите (табл. 34).

Табл. 34 Сравнителен анализ между лекуваните с LRT болни с HCC без прогресия и с LTP

Фактор	Пациенти с HCC		
	без прогресия (n = 21)	с LTP (n = 14)	p
Възраст	59.31 г. ±14.67	63.14 г. ±7.86	0.378
Високобарьерен NAs	38.1% (n = 8)	42.9% (n = 6)	0.324
Нискобарьерен NAs	61.9% (n = 13)	57.2% (n = 8)	
TDF	28.6% (n = 6)	35.7% (n = 5)	0.664
ETV	9.5% (n = 2)	7.1% (n = 1)	
LMV	52.4% (n = 11)	57.2% (n = 8)	
LdT	9.5% (n = 2)	-----	
HBV DNA при диагноза на HCC*			0.117
< 2 000 IU/ml	47.6% (n = 10)	64.3% (n = 9)	
>2000 IU/ml	52.4% (n = 11)	35.7% (n = 5)	
Лечение на HCC			0.313
RFA+RFA и други методи	33.2% (n = 7)	50.0%(n = 7)	
MWA+MWA и други методи	42.8%(n = 9)	35.7%(n = 5)	
EA	19.0% (n = 4)	14.3%(n = 2)	
LR	4.8% (n = 1)	-----	
BCLC статус			0.608
A	57.1% (n = 12)	64.3% (n = 9)	
B	42.9 % (n = 9)	35.7% (n = 5)	
Размер на тумора			
До 3.0 см	14.3% (n = 3)	14.3% (n = 2)	
От 3.0-5.0 см	38.1% (n = 8)	35.7% (n = 5)	
Над 5.0 см	47.6% (n = 10)	50.0% (n = 7)	
Брой лезии			0.317
1	52.4% (n = 11)	64.3% (n = 9)	
2	33.3% (n = 7)	28.6% (n = 4)	
3	9.5% (n = 2)	7.2% (n = 1)	
4	4.7% (n = 1)	-----	
5	-----	-----	

*54.3% (19/35) са със стойности на HBVDNA < 100 IU/ml при диагнозата на НСС (84.0 IU/ml \pm 68.0).

Болните, при които НСС възниква на фона на лечението: 18/45 са със значимо по-високо ниво общ ВО и продължителност на терапията спрямо лекуваните след диагнозата: 27/45, (респ.: 94.4% срещу 51.9%, $p = 0.001$ и 68.77 ± 10.24 срещу 26.14 ± 16.42 , $p = 0.03$). Въпреки това двата типа болни не се различават по честота ЛТР (респ.: 5/14 или 35.7% срещу 9/21 или 42.9%, $p = 0.642$). Времето, свободно от рецидив обаче, е сигнификантно по-дълго за първите (17.8 м. ± 5.16 срещу 9.00 м. ± 8.29 , $p = 0.032$). Болните с ЛТР, започнали лечението с NAs преди и след диагнозата на НСС не се различават спрямо приложения NAs – респ.: TDF ($n = 1/5$ срещу $4/9$), LMV ($n = 3/5$ срещу $5/9$), един болен с ЛТР, лекуван преди появата на НСС е получил ETV.

Непрогресиралите пациентите с НСС и впоследствие рецидивиралите постигат съизмерими нива ВО (67.7% срещу 71.4%, $p = 1.000$), като терапията при последните е продължила значимо по-дълго (63.0 м. ± 54.88 срещу 34.4 м. ± 19.5), $p = 0.013$. (фиг. 67)

При болните с ЛТР се установиха повече случаи на ВР: 35.7% (5/14) спрямо нере-

Фиг. 67 Сравнителен анализ на ВО при непрогресиралите и болните с ранен рецидив (ЛТР)

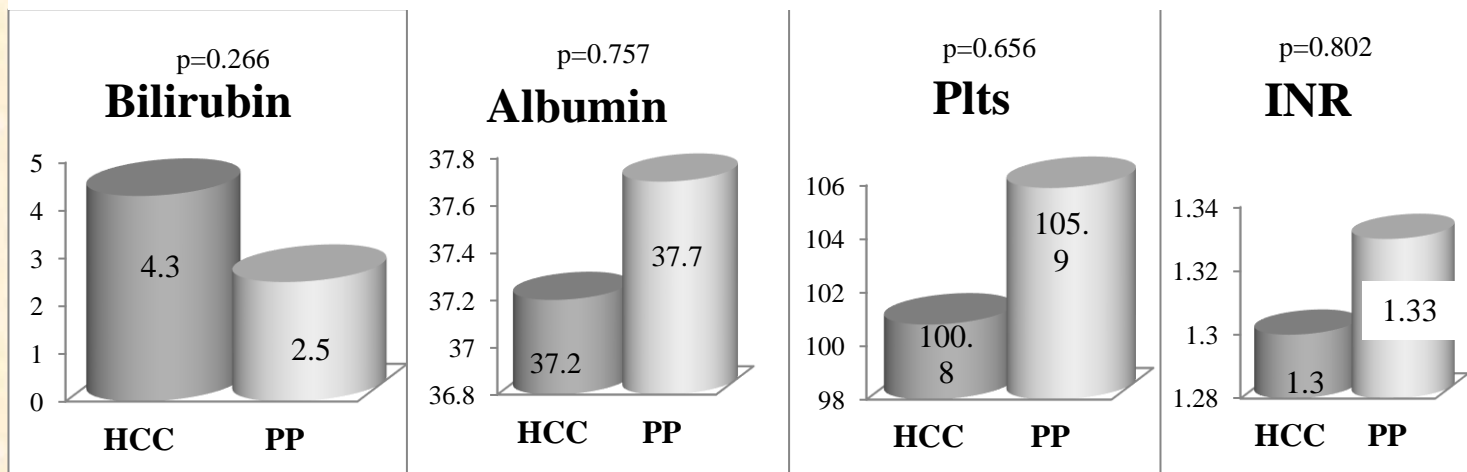


цидивиралите: 9.5% (2/21), без тенденцията да достига статистическо потвърждение, $p = 0.080$.

Анализът не доказва асоциация между болните с и без ЛТР по пол, стойности на HBsAg при появата на НСС, наличие и тежест на ендоскопските белези на портална хипертония, средни стойности на AFP (изходни спрямо рецидивни), прояви на MetS и ЗД тип II, наличие и вид на съпътстващи заболявания (вкл. екстрахепатални онкологични) и вредни навици.

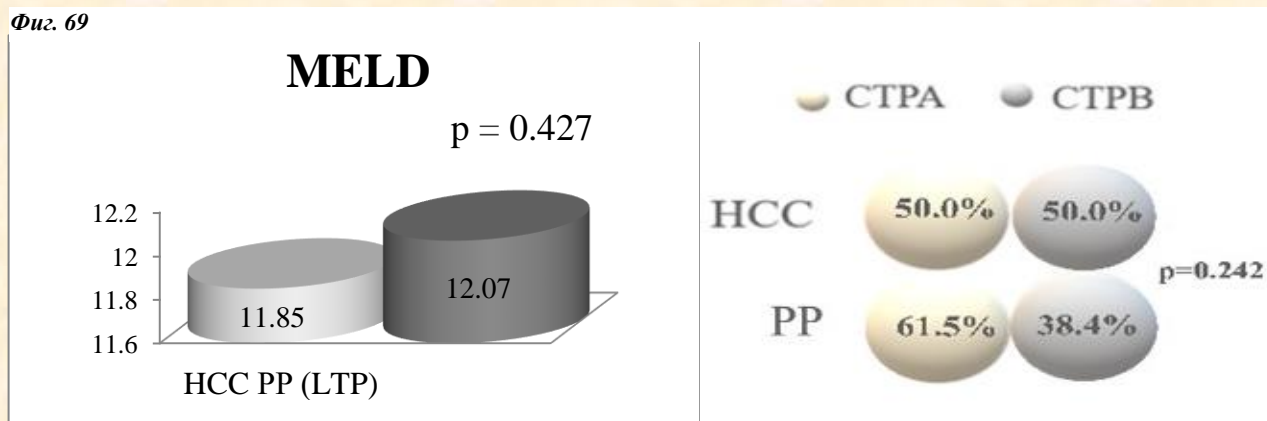
Допълнително при пациенти с LTP се анализира наличието и степента на промяна в биохимичните параметри, оценяващи авансиралата чернодробна болест. За целта средните стойности на общия Bilirubin, albumin, Plts и INR при диагнозата на HCC се съпоставиха с тези при диагнозата на LTP. Приложеният тест на Wilcoxon за зависими извадки (всяка двойка стойности е измерена върху един и същи пациент) не откри значимост на разликите (фиг. 68)

Фиг. 68 Сравнителен анализ между чернодробните параметри при диагнозата на HCC и при диагнозата на LTP



Статусът на чернодробната болест при диагнозата на HCC по MELD (11.9 ± 3.56) не се различава от този, оценен при настъпилния рецидив (12.07 ± 3.62), $p = 0.427$. (фиг. 69) Лекуваните с ниско и високобарьерни NAs са със съизмерими средни стойности на MELD, измерени при диагнозата на HCC (12.25 ± 1.98 срещу 11.3 ± 2.58), $p = 0.465$ При появата на LTP, лекуваните с нискобарьерни NAs са с незначимо по-висок скор по MELD спрямо оценените при диагнозата на HCC (13.42 ± 5.25 срещу 12.25 ± 1.98), $p = 0.673$. Приемалите високобарьерни NAs са с по-нисък MELD скор при рецидива (10.5 ± 2.88) в сравнение със средната му стойност при появата на HCC (11.3 ± 2.58). Разликата е несъществена ($p = 0.141$). Ниско и високобарьерните NAs са със съизмеримо влияние върху динамиката на MELD в периода от диагнозата на HCC до възникналата рекурентност, респективно: $+1.17$ срещу -0.80 ($p = 0.251$).

По време на диагнозата на НСС разпределението на впоследствие рецидивиралите пациенти по показателя СТР е еквивалентно (респ. СТР А: 50.0% срещу СТР В 50.0%). (фиг. 69) Всички болни с НСС в клас СТР А (7/14) остават с компенсирана



болест, въпреки развитието на локален рецидив. Освен това - един от болните с НСС в стадий СТР В (1/7) по време на рецидива мигрира в стадий СТР А. Така възникналият рецидив не води до промяна в чернодробната функция в сравнение с оценената при диагнозата на НСС (класирани в СТР А 8/14 срещу СТР В 6/14, $p = 0.235$). От получените резултати би могло да се заключи, че появата на LTP не повлиява чернодробната функция, което позволява своевременното третиране на рецидивиралите лезии, без да ограничава терапевтичния избор. Възможно е тези благоприятни ефекти да се дължат на провежданото лечение с NAs.

6.11.1.1 Изследване на променливите с влияние върху LTP (PP)

Според стадия по BCLC. Липсва разлика в честотата на PP между изследваните болни в двата класа: BCLC А (42.9% или 9/21) и BCLC В (35.8% или 5/14), $p = 0.303$, при по-голям дял болни, стадираны в BCLC А (спрямо BCLC В), лекувани с LRT (респ. 64.3% или $n = 21/35$ срещу 35.7% или 14/35).

Според броя лезии – Анализът не установява сигнификантна разлика по честота на LTP при пациентите със солитарен НСС и тези с мултиплен тумор, респ.: 45.0% или 9/20 срещу 33.3% или 5/15, ($p = 0.256$).

Според размера на тумора: Не се откриха разлики в честотата на LTP между болните по размер на НСС: честотата на LTP при тези с малък НСС (до 3.0 см) е 40.0% ($n = 2/5$), срещу 38.5% (5/13) за болните със среден размер (от 3.0 до 5.0 см) и 41.2% (7/17) при пациентите с голям НСС (> 5 см).

Претерапевтичните нива на HBVDNA: са най-често цитираният в литературата фактор, независимо свързан с възникването на ранен рецидив. LTP се установява при 31.3% от пациентите (5/16) в групата с високостепенна виремия: HBVDNA > 2000

IU/ml, а в групата с нискостепенна вирусемия HBVDNA < 2000 IU/ml – при 47.3% (9/19). Разликите са незначими, $p = 0.230$.

Според терапията с NAs: Лекуваните с TDF, ETV и LMV болни са еквивалентни по нива РР (респ. 5/11 или 45.4% срещу 1/2 или 50.0% срещу или 8/19 или 42.1%), $p > 0.05$ за всяко от сравненията. Двамата лекувани с LdT пациенти не проявиха РР до края на изпитвания период. Интерпретацията на резултатите изисква уточнението, че нискобарьерните NAs са прилагани при значимо по-голям дял от болните с НСС (29/45, 64.4% спрямо високобарьерните: 35.6%, 16/45), $p = 0.006$.

Според наличието на MetS и ЗД тип II: РР се установи при 16.7% от диабетичите с НСС (27.3%) и при 27.5% от болните без ЗД тип II (72.7%), $p = 0.282$. Наличието на MetS също не се асоциира с възникването на РР – честотата на релапсиралите болни с MetS е съизмерима с тази на болните без синдрома (респ. 26.7% срещу 32.1%), $p = 1.000$.

Допълнително беше анализирано влиянието на следните променливи върху честотата на ЛТР: проява на ВР, терапия на НСС, наличие и тежест на порталната хипертония, наличие и тип на съпътстващи заболявания (вкл. екстрахепатални онкологични) и вредни навици. Анализът не доказва асоциацията на нито един от тях с появата на ЛТР.

6.11.2 Нови хетеротопни лезии или късни рецидиви (de novo туморогенеза)

Късни рецидиви (КР) се установяват при 17.8% (8/45) от пациентите с НСС или при 19.5% от изследваните по този показател (8/41). Четирима от болните, които не проведоха лечение на НСС отпаднаха от анализа. КР възникват като единствена форма на рецидив при 12.2% (5/41) и се откриват при 21.4% (3/14) от пациентите с проявен РР. Средното време от лечението на НСС до появата на КР е 30.4 м. ± 6.61 (25-39).

Анализът позволи единствено дескриптивна оценка на болните без и с КР. (табл. 36)

Табл. 36 *Дескриптивен анализ на болните с НСС без и с NHL*

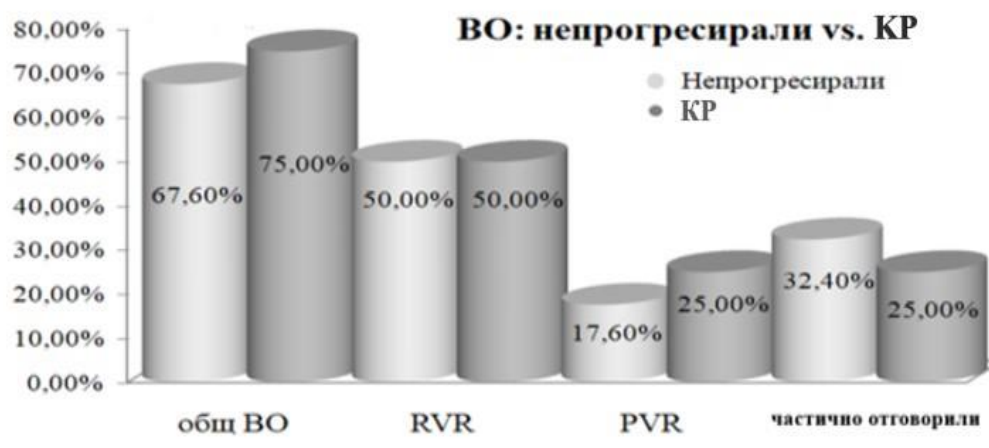
Фактор	Пациенти с НСС	
	без NHL (n = 33)	с NHL (n = 8)
Възраст	59.6 г. ±2.66	64.6 г. ±13.75
Високобарьерен NA	42.4% (n = 14)	12.5% (n = 1)
Нискобарьерен NA	57.6% (n = 19)	87.5% (n = 7)
TDF	33.3% (n = 11)	12.5% (n = 1)
ETV	9.0% (n = 3)	-----
LMV	54.5% (n = 18)	75.0% (n = 6)
LdT	3.0% (n = 1)	12.5% (n = 1)
Лечение на НСС		
RFA + RFA и други методи	39.4% (n = 13)	12.5% (n = 1)
MWA + MWA и други методи	33.3% (n = 11)	37.5% (n = 3)
EA	9.1% (n = 3)	37.5% (n = 3)
LR	3.0% (n = 1)	-----
Симптоматично	15.2% (n = 5)	12.5% (n = 1)
HBsAg при диагноза на НСС	4 452 IU/ml (±3 221)	7 899 IU/ml (±5 421)
BCLC статус		
A	57.6% (n = 19)	25.0% (n = 2)
B	27.3% (n = 9)	62.5% (n = 5)
C	15.2% (n = 5)	12.5% (n = 1)
Брой лезии		
1	63.6% (n = 21)	25.0% (n = 2)
2	21.2% (n = 7)	37.5% (n = 3)
3	9.1% (n = 3)	25.0% (n = 2)
4	6.1% (n = 2)	-----
5	-----	12.5%(n = 1)
Размер на тумора		
до 3.0 см	9.1% (n = 3)	12.5% (n = 1)
от 3-5.0 см	36.3% (n = 12)	25.0% (n = 2)
над 5 см	54.6% (n = 18)	62.5% (n = 5)

Появата на NHL не повлиява ефективността на NAs терапията. При пациентите с де ново карциногенеза нивото ВО е 75.0%, а при тези без – 67.6%.

На **фиг. 70** са представени болните, реализирали общ ВО (RVR, PrVR), както и частично отговорилите в двете групи.

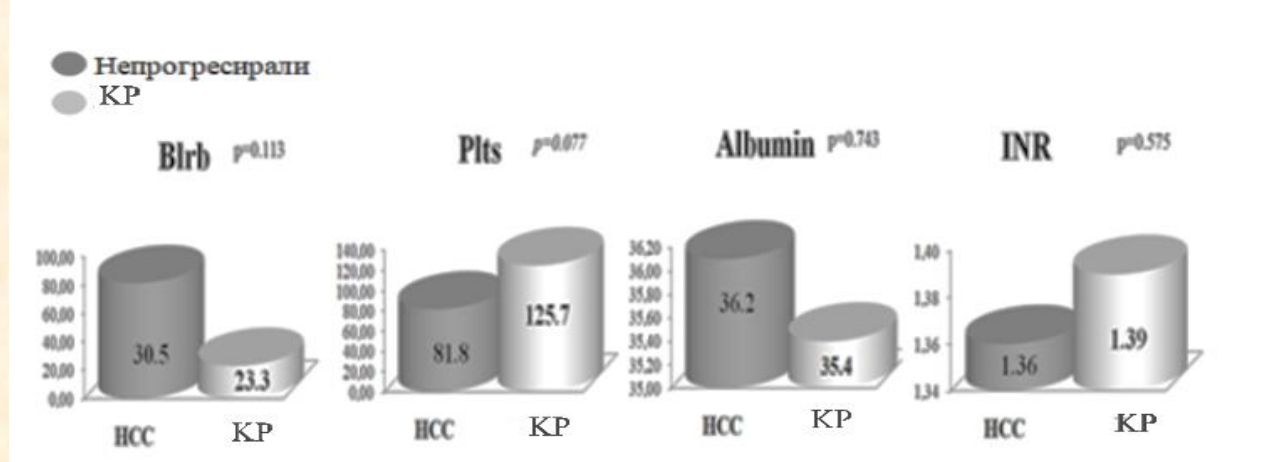
Болните, които започват лечението с NAs преди появата на НСС (18/45) са с 16.6% честота на NHL (3/18), а при стартиралите терапията след диагнозата на НСС тя е 18.5% (5/27).

Фиг. 70 Вирусологичен отговор при непрогресиралите и болните с КР



Допълнително при пациентите с КР се анализира наличието и степента на промяна в биохимичните параметри, оценяващи авансиралата чернодробна болест. За целта средните стойности на общия Bilirubin, albumin, Plts и INR при диагнозата на НСС се съпоставиха с тези при диагнозата на КР. Приложеният тест на Wilcoxon за зависими извадки не откри значимост на разликите. Измерените стойности на Plts по времето на рецидива са дори по-високи в сравнение с оценените при диагнозата на НСС. Разликата е близка до сигнификантната. (**фиг. 71**)

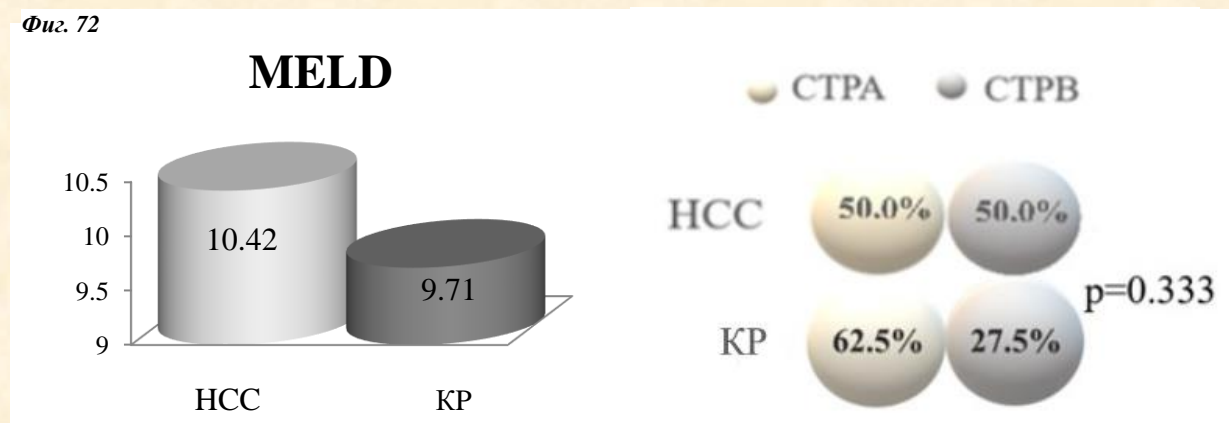
Фиг. 71 Сравнителен анализ между чернодробните параметри при диагнозата на НСС и при диагнозата на КР



От получените резултати би могло да се направи извода, че появата на КР не повлиява чернодробната функция, което дава възможност за своевременното третиране на де ново карциногенезата без да ограничава терапевтичния избор.

Статусът на чернодробната болест при диагнозата на НСС не се различава от този, оценен при настъпилния рецидив и според MELD класификацията (10.4 ± 3.50 срещу 9.7 ± 2.59 , $p = 0.427$). (фиг. 72)

Фиг. 72



По времето на диагнозата на НСС проявилите впоследствие КР болни са били еквивалентни по СТР (СТРА: $n = 4$ или 50.0% срещу СТРВ: $n = 4$ или 50.0%) (фиг. 72) Всички, класирани в СТРА при диагнозата на НСС (4/8) остават с компенсирана болест, въпреки появата на NHL. Освен това – по време на рецидива един от болните в стадий СТРВ (1/4) оптимизира хепаталната си функция, преминавайки в стадий СТРА. Възможно е стационарирането на чернодробна функция да се дължи на продължителното лечение с NAs.

6.11.2.1 Анализ на променливите при NHL

Според стадия по BCLC. Честотата на NHL при болните с BCLC A е 9.5% (2/21); при класираните в стадий B по BCLC е 33.3% (5/15) и в стадий C по BCLC е 16.6% (1/6).

Според броя лезии – Нивото КР при пациентите със солитарен тумор е 8.7% (2/23), по-ниско от това при болните с мултиплен НСС: 33.3% (6/18).

Според размера на тумора: Появата на КР е фактор, асоцииран с размера на НСС. Късен рецидив проявява само един от болните (1/4) с малък НСС (до 3 см). Късен рецидив се установи при 14.3% от пациентите със среден размер на тумора (от 3.0 до 5.0 см) и при 21.7% (5/23) от болните с голям първичен НСС (> 5 см).

Според проявите на ПХ: При болните без портална хипертония честотата на късен рецидив достига до 9.1% (1/11), докато при болните с ПХ тя нараства повече от два пъти: 20.6% (7/34).

6.12 Екстрахепатални неоплазии при пациенти с СНВ

Анализът на ЕНН включи пациенти с СНВ, лекувани в ГЕК „Царица Йоанна – ИСУЛ“ за периода м. януари 2015 г. – м. март 2020 г. като към болните с СНВ цироза (n = 85) се добавиха и тези без цироза (n = 102). Характеристиките на пациентите с СНВ без цироза са представени в **таблица 37**.

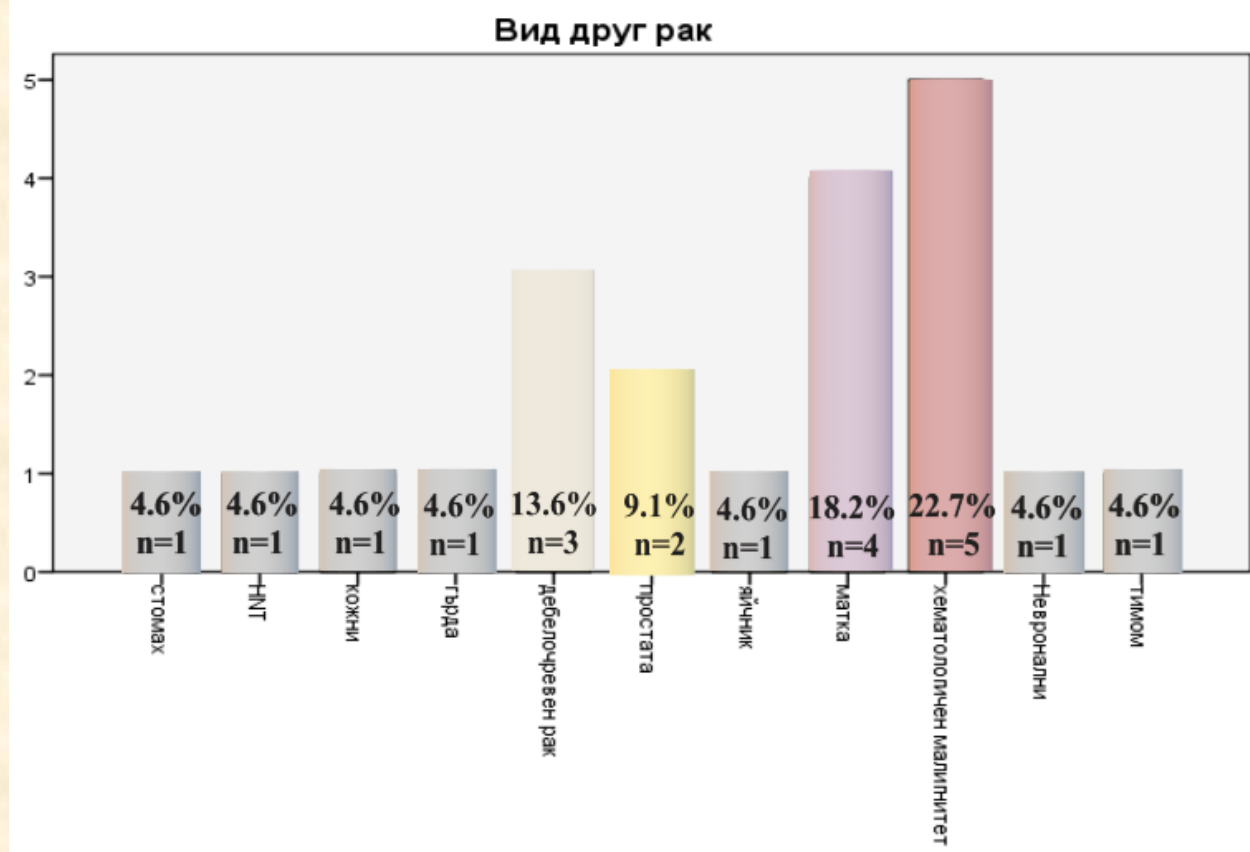
Табл. 37 Характеристика на пациентите с СНВ без цироза

Фактор	Пациенти с СНВ без цироза 54.5% (n = 102/187)
Изходна HBV DNA	66 174 264.3 IU/ml ±210 857 531.2 IU/ml
Изходен HBsAg	11 508.3 IU/ml± 25 303.7 IU/ml
HBeAg+серостатус	12.7% (n = 13)
Лечение на СНВ	Високобарьерни NAs: 84.5% (n = 86) TDF: 81.5% (n = 83) ETV: 3.5% (n = 3) Нискобарьерни NAs: 18.5% (n = 16) LMV: 6.9% (n = 6) LdT: 11.6% (n = 10)
ВО:	Общ ВО: 95.1 % (n = 97) RVR: 77.4% (n = 79) PrVR: 17.7% (n = 18) Частичен отговор: 4.9% (n = 5)
FIB 4 ранг	< 3.25: 98.0% (n = 100) > 3.25: 12.0% (n = 2)
MetS	10.8% (n = 11)
ЗД тип II	7.8% (n = 8)
Табакизъм	24.5% (n = 25)
Прием на етанол	22.5% (n = 23)

Екстрахепатални неоплазии (ЕНН) се откриха при 11.2% от всички болни с СНВ (n = 21/187). Необходимо е да се отбележи, че в проучването са включени само пациентите с достатъчно анамнестични и документални данни, доказващи развитието на неоплазиите при вече съществуваща СНВ инфекция.

Най-висока е честотата на хематологичния малигнитет (22.7% или $n = 5/22$), следван от карцинома на матката (18.2% или $n = 4/22$) и CRC (13.6% или $n = 3/22$). По-рядък е карциномът на простата (9.1% или $n = 2$). При седем от пациентите с СНВ се установиха съответно: рак на стомаха, HNT, меланом, рак на млечната жлеза, на яйчника, тимом и тумор на гръбначния мозък. (фиг. 73) Петима от болните с ЕНН имат и НСС. Средното време от диагнозата хроничната В вирусна инфекция до установяването на извънчернодробен тумор е 157.5м.(S. E.8.84; CI 95% 140.16-174.84).

Фиг. 73 Честота на ЕНН при пациенти с СНВ



6.12.1 Сравнителен анализ между пациентите с СНВ без ЕНН и СНВ и ЕНН

Анализира се възможната асоциация между инфекцията с HBV и появата на екстрахепатална неоплазия. Обективността в търсенето на конкретна връзка между HBV и ЕНН наложи изключването от анализа на болните с НСС (24.1% или $n = 45/187$), в това число и на тези с ЕНН+НСС ($n = 5/45$).

Съпоставиха се пациентите с СНВ без онкологична болест ($n = 87.9\%$ или $125/142$) и тези с СНВ, при които се откри ЕНН (11.9% или $n = 17/142$). (таблица 38)

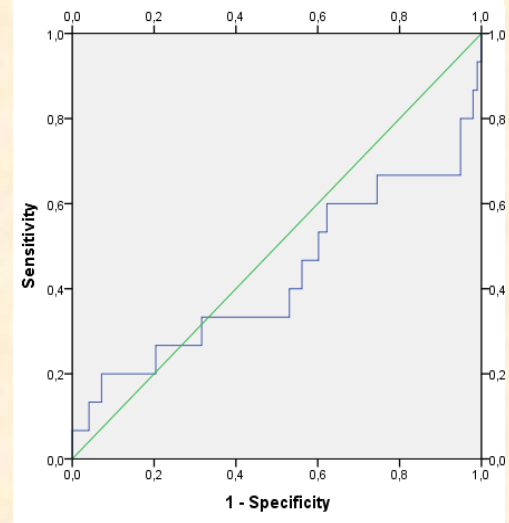
Табл. 38 Сравнителен анализ между пациентите с СНВ без ЕНН и СНВ и ЕНН

Фактор	Само с СНВ (88.1%) n = 125/142	С СНВ и ЕНН (11.9%) n = 17/142	p
Изходна HBVDNA	35 433 784.02 IU/ml ±120 867 591.2	144 701 620.6 IU/ml ±409 428 009.5	0.035
Изходен HBsAg	7 555.24 IU/ml ±16 121.25	26 894.66 IU/ml ±47 646.15	0.029
HBеAg+ серостатус	9.6% (n = 12)	23.5% (n = 4)	0.094
Лечение на СНВ	Високобарьерни NAs 78.4% (n = 98)	Високобарьерни NAs 82.4% (n = 14)	0.621
	TDF: 72.8% (n = 91)	TDF: 82.4% (n = 14)	0.171
	ETV: 5.6% (n = 7)	ETV: -----	
	Нискобарьерни NAs: 21.6% (n = 27)	Нискобарьерни NAs: 17.6% (n = 3)	0.536
	LMV: 14.4% (n = 18)	LMV: 11.8% (n = 2)	0.617
	LdT: 7.2% (n = 9)	LdT: 5.9% (n = 1)	0.837
ВО:	Общ ВО: 93.6% (n = 117)	Общ ВО: 88.2% (n = 15)	0.330
RVR	RVR: 73.6% (n = 92)	RVR: 70.6% (n = 12)	0.792
PrVR	PrVR: 20.0% (n = 25)	PrVR: 17.6% (n = 3)	0.698
Частичен отговор	Частичен отговор: 6.4% (n = 8)	Частичен отговор: 11.8% (n = 2)	0.213
FIB4 ранг	< 3.25: 88.0% (n = 110)	< 3.25: 87.5% (n = 14)	0.666
	> 3.25: 12.0% (n = 12)	> 3.25: 12.5% (n = 2)	
Сформирана цирроза	34.3% (n = 38)	4.7% (n = 1)	0.025

Не се установиха разлики в сравненията между средната възраст на болните без и с екстрахепатален тумор (46.24 г. ±12.35 срещу 47.64 г. ±13.27, p = 0.663). Пациентите в двете групи са с равномерно разпределение по възрастови категории (< 40 г.; > 40 < 59 г. и > 60 г., p > 0.05 за всяко от сравненията).

При болните с ЕНН се откриха сигнификантно по-високи претерапевтични стойности на HBV DNA, преваляващи с повече от 4 пъти над измерените при пациентите без неоплазии (табл. 38). Приложеният ROC анализ обаче не откри достоверни прагови стойности на зависимостта между появата на ЕНН и изходните HBV DNA нива (AUROC: 0.429, $p = 0.379$). (фиг. 74) Сходни са резултатите и по отношение на измерения преди лечението количествен HBsAg (табл. 38) Въпреки значимото му повишение при пациентите с ЕНН, отново не се доказва асоциация между изходния HBsAg и възникването на извънчернодробни тумори.

Фиг. 74 ROC крива на зависимостта между изходните HBV DNA нива и появата на ЕНН



НВеАг позитивните пациенти са повече в ЕНН групата, разликата е с гранична сигнификантност. (табл. 38)

Продължителността на лечението с NAs в групата без ЕНН (51.59 м. ± 34.93) не се различава от тази в групата с ЕНН (46.82 ± 32.46), $p = 0.595$. Пациентите са еквивалентни по бариерност на прилаганите нуклеоанализи. Доминират високобариерните като с тях са лекувани близо 80.0% от болните в двете групи. Най-често използваният нуклеоаналог е TDF, а най-рядко – LdT, липсват разлики. (табл. 38)

И при двата типа пациенти се проследиха високи нива общ ВО, съизмерими са RVR и PrVR. Болните с екстрахепатални тумори са с незначимо по-висока честота на частично отговорилите. (табл. 38)

Пациентите в двете групи са с нискостепенна фиброза. По-голямата част от анализираниите са без цироза, циротиците са по-малко ($p < 0.001$) Цирозата е по-честа сред пациентите без неоплазии (34.3%), докато цироза има само един от болните с ЕНН (4.7%). Разликата е сигнификантна ($p = 0.025$). (табл. 38)

Допълнително се изследва възможната връзка между не-чернодробната онкогенност и HBV инфекцията спрямо следните фактори: пол, прояви на ВР, ендоскопска проява на портална хипертония, наличие и тип морбидитет, ендокринологичен статус: съпътстващ или отсъстващ MetS и ЗД тип II, вредни навици. При всички тях не се откри връзка с появата на ЕНН.

6.12.2 Влияние на вариабилните върху появата на ЕНН при пациенти с СНВ

Възраст: Честотата на ЕНН при болните с СНВ е най-ниска при пациентите под 40 г.: 6.4% (3/47), повишава се до 13.9% във възрастова група 40-59 г.(10/72) и е най-

висока: 17.4% (4/23) при болните над 60 г. възраст. Разликите са несигнификантни за всяко от сравненията ($p > 0.05$).

Пол: При жените се установиха повече случаи на ЕНН в сравнение с мъжете, но без сигнификантност на разликата (респ. 19.4% или 7/36 срещу 9.4% или 10/106), $p = 0.111$.

Лечение на СНВ: Липсва разлика по честота на ЕНН между лекуваните с високобарьерни и нискобарьерни нуклеоаналози (респ.: 12.5% или 14/112 срещу 3/30 или 10.0%, $p = 0.577$).

Според честотата на MetS и ЗД тип II: Липсва разлика между пациентите с и без метаболитен синдром по проява на екстрахепатални тумори (респ.: 2/19 или 10.5% срещу 11.5% или 14/122, $p = 0.932$). Сред болните с ЕНН няма диагностицирани със ЗД тип II.

Според вредните навици: Употребата на алкохол не се асоциира с възникването на ЕНН. Болните с ЕНН с продължаващ прием са дори по-малко, отколкото въздържателите с ЕНН: 5.3% (2/38) срещу 14.9% (14/94), $p = 0.153$. Аналогични са резултатите и по отношение на изследваните по показателя тютюнопушене ($n = 129$). ЕНН се установява при 5.3% (2/38) от пушачите и при 13.7% (13/95) от непушачите, $p = 0.228$. Резултатите са вероятно следствие от превалентността на въздържателите и на тонепушачите сред изследваните.

Анализира се корелацията между появата на ЕНН и с други вариабилни: пол, продължителност на медикацията с NAs, прояви на ВР, наличие/отсъствие на ко-морбидитет. Не се откри влиянието на тези фактори върху честотата на ЕНН.

6.12.3 Сравнителен анализ между пациентите с СНВ и ЕНН и СНВ и НСС

Потърси се наличието на асоциация между двата типа онкогенност: екстрахепаталната и хепаталната. За целите на обективната интерпретация, от анализа бяха изведени болните с коекзистентни ЕНН и НСС ($n = 5$). Съпоставиха се пациентите с СНВ и ЕНН (9.3% или 17/182) и с СНВ и НСС (22.0% или $n = 40/182$). Изследваха се потенциалните проявления на възможна връзка със следните фактори:

Възраст: Извънчернодробният малигнитет при болните с СНВ възниква средно с 12 г. по-рано спрямо възрастта, в която се развива НСС (47.6 г. ± 13.27 , 18-68 срещу 59.57 г. ± 11.44 , 19-78). Разликата е значима ($p = 0.025$). Двата типа неоплазии се проявяват еквивалентно при болните до 40 г. (респ. 17.6% или 3/17 срещу 10.0% или 4/40, $p = 0.356$) и при тези между 40 и 59 г. (респ. 58.8%, $n = 10/17$ срещу 40.0% или $n = 16/40$, $p = 0.151$) При болните над 60 г. се наблюдава сигнификантно понижение в честотата

на ЕНН спрямо тази на НСС (респ. 23.5% или $n = 4/17$ срещу 50.0% или $n = 20/40$, $p = 0.002$).

Пол: Мъжете с ЕНН са 58.8% ($n = 10/17$), а тези с НСС са 90.0% ($n = 36/40$). Разликата е значима ($p = 0.001$) и показва по-изразения полов диспарат за мъжкия пол при СНВ НСС.

Фамилност: Не се установиха сигнификантни разлики между съобщилите за фамилна онкологична анамнеза болни с ЕНН и с НСС, (респ. 47.1% или $8/17$ срещу 35.0% или $14/40$, $p = 0.396$).

Изходна HBV DNA: Болните с екстрахепатални тумори имат значимо по-високи изходни средни стойности на HBV DNA ($144\ 701\ 620.6\ IU/ml \pm 409\ 428\ 009$) в сравнение с тези при пациентите с НСС ($13\ 422\ 121.8\ IU/ml \pm 76\ 399\ 608.3$), $p = 0.002$.

Изходен HBsAg: Нивата му са три пъти по-високи в ЕНН спрямо НСС групата: $26\ 894\ IU/ml$ ($10\text{-}12\ 321 \pm 47\ 646.45\ IU/ml$) срещу $8\ 761\ IU/ml$ ($68\text{-}28\ 047.0 \pm 9001.78\ IU/ml$), $p = 0.031$. Възможно е разликите във вирусологичните параметри да се обяснят с по-голямото присъствие на *HBsAg позитивни* в ЕНН групата (17.64% или $3/17$ срещу 4% или $1/40$). При тях се очакват по-високи изходни средни стойности на HBV DNA и HBsAg, които са съответно: $721\ 940\ 844.7\ IU/ml$ ($\pm 740\ 711\ 368.3$) и $65\ 181.5\ IU/ml$ ($\pm 82\ 064.7$).

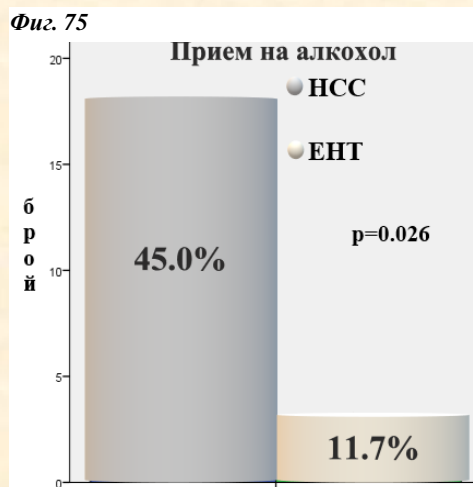
Лечение на СНВ: Високобарьерните NAs са прилагани значимо по-често в ЕНН групата ($14/17$ или 82.3% срещу $13/40$ или 32.5%, $p < 0.001$), а нискобарьерните NAs – при пациентите с НСС ($3/17$ или 17.7% срещу $27/40$ или 67.5%, $p < 0.001$). Лекуваните с LMV в НСС групата съществено доминират над ЕНН групата: 62.5% ($25/40$) срещу 11.8% ($2/17$), $p < 0.001$. LdT е прилаган по-рядко (при $n = 2/40$ за НСС срещу $1/17$ за ЕНН).

Според ВО: Липсват разлики в реализирания общ ВО между болните по тип неоплазия. Нивата ВО в ЕНН групата достигат до 81.0% ($13/16$) срещу 83.0% ($26/31$) в НСС групата, $p = 0.500$. Съизмерима е и постижимостта на RVR (респ. 43% или $7/16$ срещу 64.0% или $20/31$, $p > 0.05$) и PrVR (12.0% или $2/16$ срещу 19.0% или $6/31$, $p > 0.05$).

Според MetS и 3Д тип II статуса: MetS е по-чест при болните с НСС спрямо тези с ЕНН (27.5% или $11/40$ срещу 11.7% или $2/17$), но разликата не е значима ($p > 0.05$). В групата с ЕНН няма болни със 3Д тип II, докато той е ко-патология при $1/4$ от пациентите с НСС ($n = 10/40$).

Според вредните навици: Открива се сигнификантно по-голям дял употребяващи алкохол пациенти в НСС в сравнение с ЕНН групата (45.0% или 18/40 срещу 11.7% или 2/17, **p = 0.026**) (фиг. 75) Не се установи разлика по количество и време на етаноловия прием.

Тютюнопушене: има при относително по-малък дял болни с ЕНН: 5.8% (1/17) в сравнение с този дял сред болните с НСС: 25.0% (10/40). Разликите са несигнификантни (p = 0.533). Пациентите в двете групи са съизмерими по изпушени цигари на ден и давност на табакизма.



Изследва се наличието на връзка между екстрахепаталната и хепаталната онкогенност с други променливи: продължителност на лечението с NAs, прояви на ВР, средни стойности на FIB 4 score, наличие и тип ко-морбидитет. Не се установиха значими разлики, както между променливите и техните подвариабилни, така и по средни стойности между двете групи пациенти.

6.12.4 Ко-екзистентна онкогенност (НСС и ЕНН)

НСС съществува съвместно с ЕНН при 2.7% от болните с СНВ (5/187) или 11.1% от болните с НСС имат и екстрахепатален тумор.

Екстрахепаталната неоплазия при тези болни е представени от: карцином на простатата (n = 2/5), колоректален рак (n = 1/5), карцином на матката (n = 1/5) и меланом (n = 1/5). НСС възниква метахронно при четирима, а НСС и ЕНН се развиват симултантно при един от тях. Средното време между диагнозата на двете неоплазии е 10.4 г. (± 11.28 , 1-30 г.). Средната възраст при, която се поставя диагнозата ЕНН е 61.2 г. ± 11.45 (43-71), а при НСС – 71.3 г. (± 4.5 , 67-76). Един от болните е HBsAg позитивен. Средните изходни стойности на HBV DNA са 73 609 485.2 IU/ml $\pm 103 073 252.6$ IU/ml. Двама души са лекувани с TDF, двама с ETV. При единствения лекуван с LMV се регистрира ВР. Всички реализират ВО (RVR: n = 4, PrVR: n = 1). Претерапевтичните стойности на ALT са 88.6 U/l (± 45.96 , 44.0-162.0). Всички постигат БО. При четирима пациенти цирозата е СТР А, при четирима – туморният стадий е BCLC А, при трима лезиите са солитарни с размер до 5 см (n = 3). НСС е лекуван предимно с локална аблация (n = 2 за RFA и n = 2 за MWA). Рецидив се установи при един болен (LTP). Етилизмът е вредност, за която съобщиха трима с ЕНН и НСС, пушачите са също толкова.

НСС не се асоциира с проявата на ЕНН. Честотата на болните с ко-екзистентни неоплазии: ЕНН и НСС не се различава от честотата на пациентите само с ЕНН

($p = 0.163$). Наличието на EHN не повлиява проявата на НСС – болните с EHN+НСС са дори по-малко от тези само с НСС (2.7% или 5/187 срещу 21.4% или 40/187).

6.13 Преживяемост при пациенти с СНВ Сі без и с НСС

6.13.1 Екзитус при пациенти с СНВ

Средното време на проследяване при всички болни е 47.37 м. ± 34.93 (10-195 м.), в групата с СНВ Сі е 51.02 м. ± 34.57 (5-192 м.) и е 43.20 м. ± 36.55 (11-192 м.) в групата с СНВ НСС.

За периода на проследяване се регистрираха 28/85 случаи на екзитус или нивото морталитет при пациентите с авансирал СНВ достигна до 32.9%. Средната възраст при настъпването на леталния изход е 57.9 г. ± 13.2 (20-79 г.). По-голям е относителният дял на екзитиралите в СНВ НСС: 44.4% (20/45) спрямо СНВ Сі групата: 20.0% (8/40), **$p = 0.021$** . В **таблица 39** се открива разпределението на екзитиралите според причината за смъртта.

Хепаталният леталитет (орган-специфичният) достига до 24.7% (21/85). Смъртността от чернодробна патология преобладава в СНВ НСС спрямо СНВ Сі групата, но разликата е незначима (12.5% или 5/40 за СНВ Сі срещу 35.5% или 16/45 за СНВ Сі, $p = 0.229$).

Отсъствието и присъствието на придружаващи заболявания е еквивалентно между групите. Съпътстващи заболявания се откриват при 57.5% от пациентите със СНВ Сі ($n = 23/40$) и при 59.5% от тези с СНВ НСС ($n = 25/42$), $p = 0.981$. При изследваните болни хроничният СНВ е най-често съпътстван от ендокриологична заболяемост (17.1% или 14/82). Кардиологична патология се установи при 11.0% от пациентите (9/82), такава е честотата и на болните с немалигнени гастро-интестинални болести. При 9.6% (8/82) се регистрира нефрологичен ко-морбидитет. Липсват значими разлики в разпределението по типа придружаваща патология между пациентите в двете групи ($p = 0.532$).

Несвързаният с черния дроб леталитет е 8.2% (7/85) – регистрира се при трима от пациентите без НСС (7.5%) и при четирима с НСС (15.4%). (**табл. 39**) Причина за смъртта при тях е: кардиоваскуларна болест ($n = 3$), нефрологична авансирала болест ($n = 3$), мозъчно-съдов инцидент ($n = 1$).

Табл. 39 Екзитус леталис при пациенти с СНВ Сi без и с НСС

Обща смъртност: 32.9% (n = 28/85)		Хепатална смъртност: 24.7% (n = 21/85)		Нехепатална смъртност: 8.2% (n = 7/85)	
СНВ Сi	СНВ НСС	СНВ Сi	СНВ НСС	СНВ Сi	СНВ НСС
20.0%	44.4%	12.5%	35.5%	6.6%	10.0%
(8/40)	(20/45)	(5/40)	(16/45)	(3/45)	(4/40)

6.13.2 Обща преживяемост при пациентите с СНВ

Средната обща преживяемост при болните с СНВ Сi и СНВ НСС е 115.5 м. (Сi 95% 93.6-137.2). Минималната обща преживяемост е 10 м., максималната е 195 м.

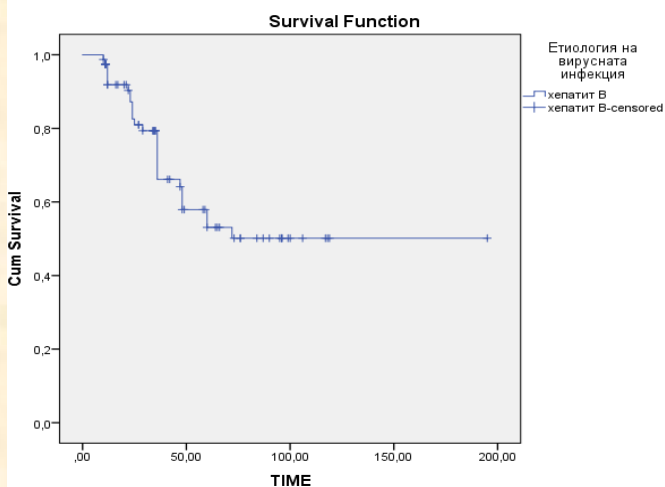
Кривата на кумулативната преживяемост на пациентите с СНВ е представена на **фиг. 76**.

Честотата на настъпилите екзитуси във времето е демонстрирана със стъпаловидния ход на кривата,

който се проследява до първите 60 м. След този период тя се изравнява и се задържа на ниво обща преживяемост ~ 50.0%.

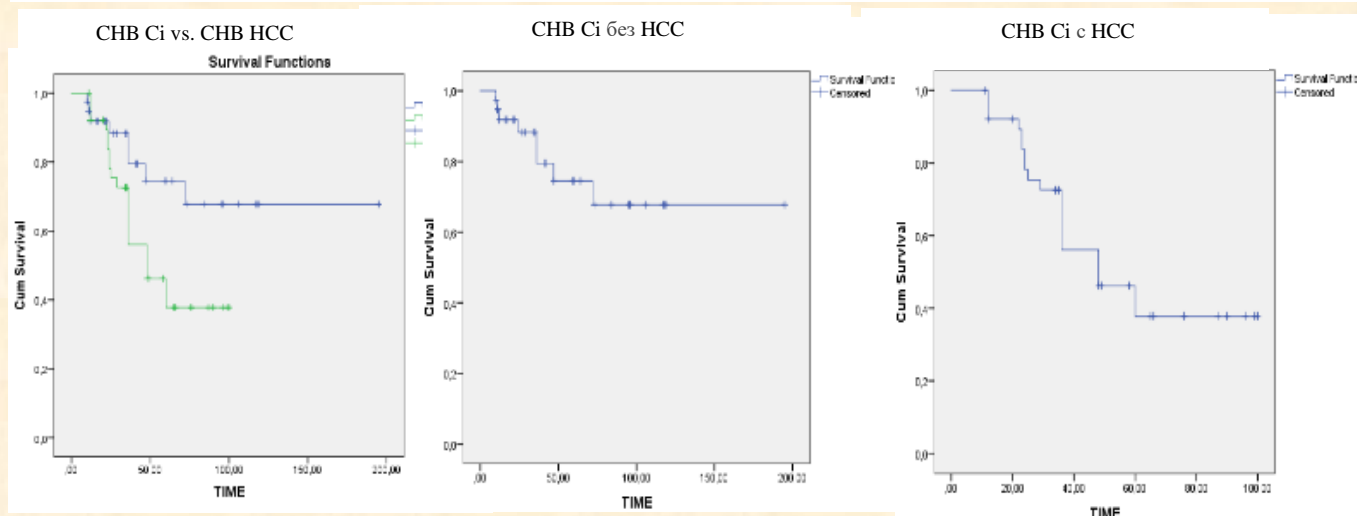
Кумулативната преживяемост на болните с СНВ на 1-ва, 2-ра, 3-та, 4-та и 5-та година е: 92.9%, 85.9%, 75.3%, 70.6%, 68.3%. При пациентите с СНВ Сi е респ.: 92.5%, 90.0%, 85.0%, 82.5%, 82.5% а при тези с НСС: 93.5%, 82.2%, 66.7%, 60.0%, 55.6%.

Фиг. 76 Обща преживяемост на болните с СНС цироза със и без НСС



На **фиг. 77** е отразен анализът на преживяемостта при пациентите с СНВ Сi и с СНВ НСС.

Фиг. 77 Крива на кумулативната преживяемост на болните с СНС Сi без и със НСС



В групата с СНВ Сi преживяемостта се понижава до около 70%. При пациентите с НСС ходът на кривата е подчертано по-стръмен като изравняването ѝ започва едва след спад в преживяемостта под 40%. (**фиг. 77**) Този анализ онагледява сигнификантно по-високата средна преживяемост на болните с СНВ Сi: 144.3 м. (S. E. 15.49; CI 95% 113.08-174.60) спрямо тази на болните с СНВ НСС: 59.2 м. (5.96, CI 95% 47.51-70.89), Log Rank $p = 0.036$.

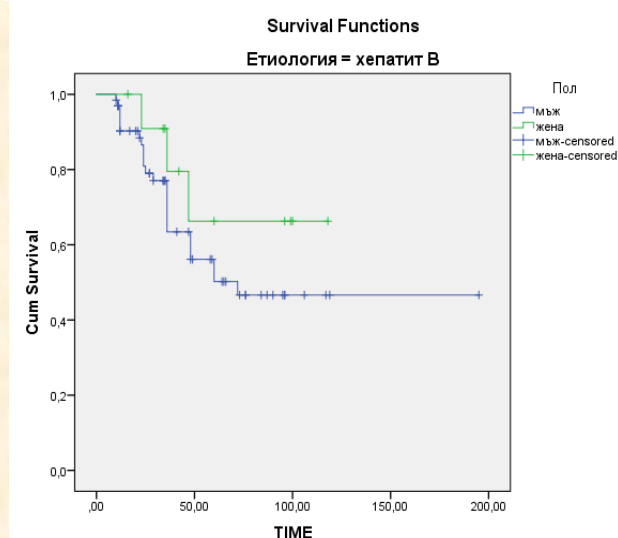
Проследиха се факторите с възможно влияние върху преживяемостта. Анализът на преживяемостта разглежда два аспекта. Първият открива влиянието на факторите, свързани с общата преживяемост като сравнява болните СНВ без НСС и с НСС. Втори етап от анализа детайлизира преживяемостта единствено при пациентите с СНВ НСС.

6.13.2.1 Сравнителен анализ на преживяемостта между болните с СНВ Сi и СНВ НСС

Изследваните качествени показатели са: пол, лечение на вирусната инфекция, HBeAg серостатус, наличие и тежест на цирозата по СТР, проява на резистентност, наличие или отсъствие на придружаващи заболявания (вкл. на екстрахепатална онкогенност), вредни навици (етилизъм, табакизъм).

Пол: Кумулативната преживяемост при мъжете е 109.8 м. и е по-висока от тази на жените: 90.6 м., но разликата е несигнификантна (Log Rank $p = 0.285$) (**фиг. 78**)

Фиг. 78 Обща преживяемост според фактора пол



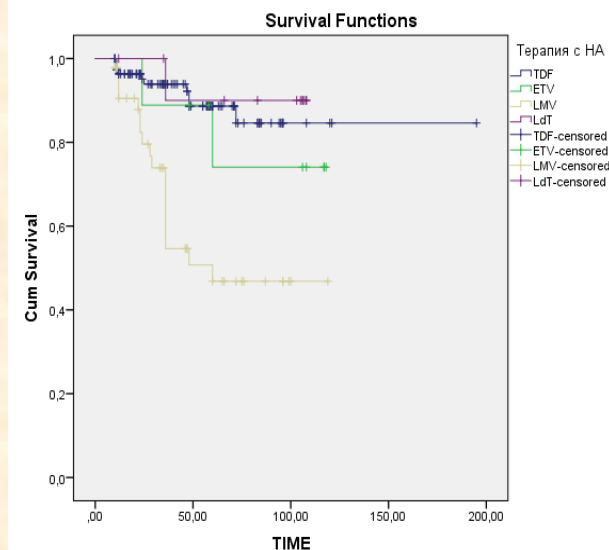
$p = 0.089$) и с 35.5 м. при жените (респ. 64.7 срещу 100.3 м., $p = 0.263$).

Лечение на вирусната инфекция:

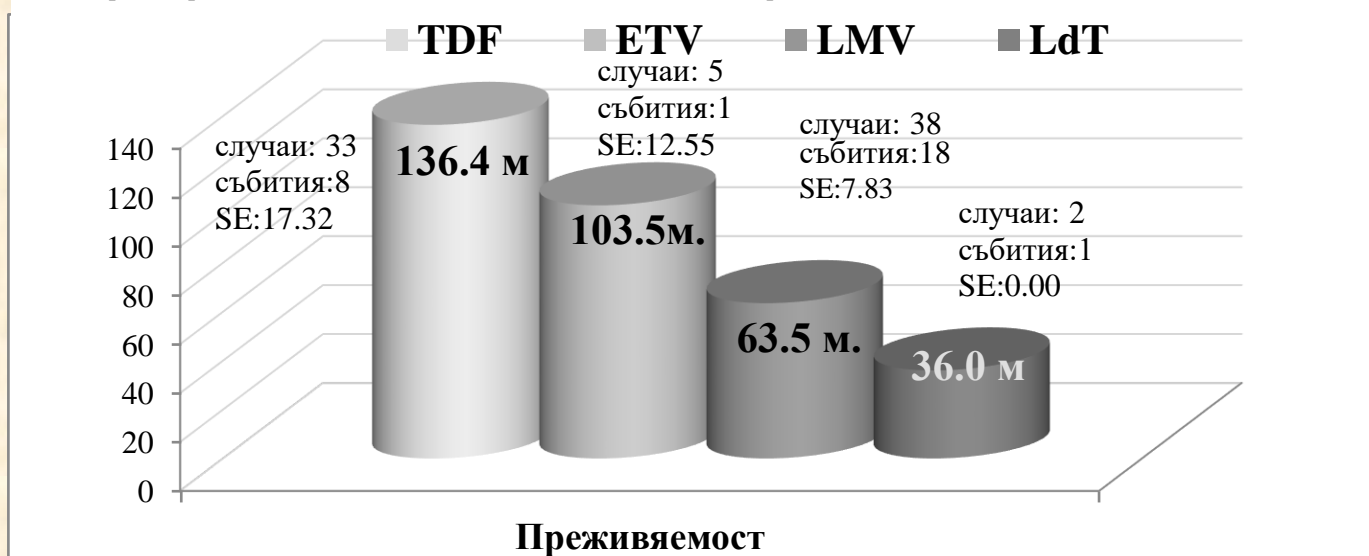
На **фиг. 79** е представена средната преживяемостта на болните с СНВ, а на **фиг. 80** – кумулативната преживяемост спрямо отделните нуклеоаналози. Въпреки че високобарьерните NAs постигат по-високи нива обща преживяемост: TDF: 136.4 м., ETV: 103.5 м., анализът по Kaplan-Meier не

тенденцията продължава в групата СНВ Сi (мъже: 139.6 м. срещу жени: 100.5 м., $p = 0.462$). В групата СНВ НСС преживяемостта при мъжете е по-ниска, но разликата е незначима (58.8 м. срещу 64.7 м., $p = 0.709$). В групата СНВ Сi преживяемостта е незначимо по-висока от тази в НСС групата: с 83 м. при мъжете (респ. 56.8 м. срещу 139.6 м.,

Фиг. 80 Обща преживяемост на болните с СНВ, лекувани с TDF, ETV, LMV, Ldt



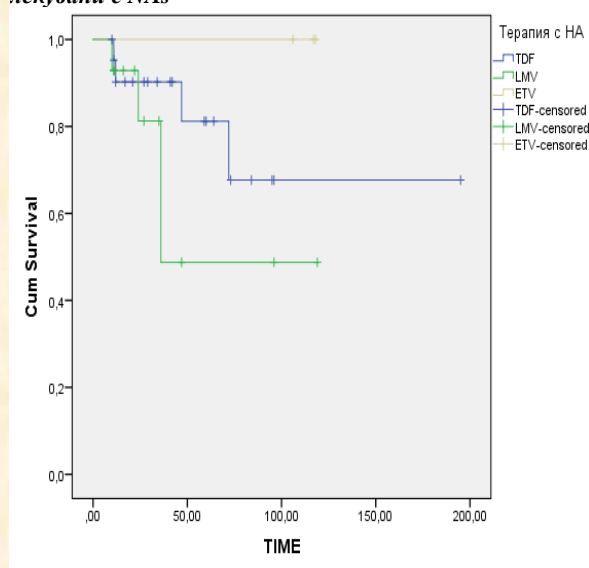
Фиг. 79 Средна преживяемост на болните с СНВ Сi без и със НСС според лечението



установява разлики с нискобарьерните NAs: LMV: 63.5 м. и LdT: 36.0 м. (Log Rank $p = 0.069$).

В СНВ Сi групата липсват болни, лекувани с LdT, а при лекуваните с ETV в същата група няма пациенти с изследваното събитие. Затова тези медикаменти отпаднаха от междугруповите сравнения като TDF и LMV остават единствените NAs в анализа. Високобарьерният TDF постига по-висока обща преживяемост спрямо нискобарьерния LMV, но без сигнификантност на разликата (Log Rank $p = 0.315$, g. Wilcoxon $p = 0.411$,

Фиг. 81 Преживяемост на болните с СНВ Сi без НСС, лекувани с NAs



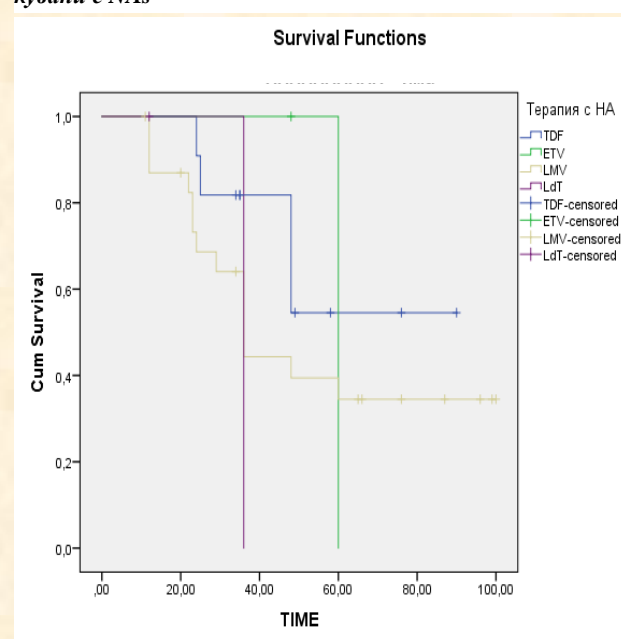
Tarone-Ware $p = 0.350$). (Фиг. 81) Сходни са резултатите от анализа в групите. Въпреки, че при болните с СНВ Сi TDF реализира по-високи нива преживяемост спрямо LMV, разликата е несъществена (147.06 срещу 73.21 м., $p = 0.242$). (Фиг. 81). Групата с НСС даде възможност за сравнение на четирите NAs като не се установи разлика в преживяемостта на лекувани с тях: 66.63 м. с TDF, 54.02 м. с LMV, 60.00 м. с ETV; 36.00 м. с LdT ($p > 0.05$ за всяко от сравненията). (Фиг. 82)

В междугруповите сравнения TDF показва незначимо по-дълга преживяемост в групата с СНВ Сi (147.6 м.) спрямо тази с СНВ НСС (66.6 м.), $p = 0.439$. Не се откриха разлики при приемалите LMV (респ. 73.2 м. срещу 58.49 м., $p = 0.245$).

Интерпретацията на резултатите, касаещи бариерността на NAs изисква съобразяване с факта, че TDF е прилаган по-често в СНВ Сi, а LMV – в НСС групата. ($p = 0.005$).

НВеАg серостатус: Преживяемостта е по-висока при НВеАg негативните спрямо НВеАg позитивните пациенти (118.5 м. срещу 61.62). Разликата е незначима ($p = 0.218$). Сходни са резултатите и между групите.

Фиг. 82 Преживяемост на болните с СНВ Сi с НСС, лекувани с NAs



Предшестващо лечение

с IFN: Пациентите, провели терапия с IFN имат по-дълга преживяемост в сравнение с нелекуваните, но без сигнификантност на разликата (152.9 м. срещу 111.6 м. $p = 0.196$)

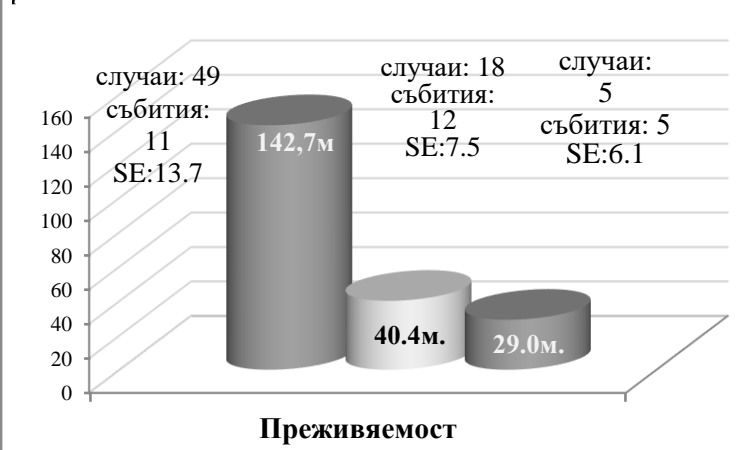
Исходен СТР: На **фиг. 83** е изложена графиката на средната преживяемост

спрямо стадия по СТР, а на **фиг. 84** кривата на кумулативната преживяемост по този показател. Най-висока е тя при пациентите с СТР А: 142.7 м., сигнификантно по-висока от преживяемостта при болните с СТР В: 41.5 м. и с СТР С: 29 м. ($p < 0.001$ за всяко от сравненията). Разликата е най-осезаема в групата СНВ Сi: (СТР А: 168.0 м. срещу СТР В: 27.6 м. и СТР С: 31.3 м., $p < 0.05$ за двете сравнения). При болните с НСС разликата отслабва, но не губи значимост: (СТР А: 68.8 м. срещу СТР В: 27.6 м. и с СТР С: 22.0 м., $p < 0.05$ за двете сравнения). Общата преживяемост в стадиите СТР В и СТР С е еквивалентна ($p = 0.207$). Значими разлики в междугруповите сравнения се откриха само при болните в клас А по СТР (168 м. за СНВ Сi срещу 68.8 м. за СНВ НСС, $p = 0.042$). Декомпенсираните циротици са с еквивалентна преживяемост, независима от това дали цирозата е усложнена с НСС или не (респ. за СТР В: $p = 0.756$; за СТР С: $p = 0.276$).

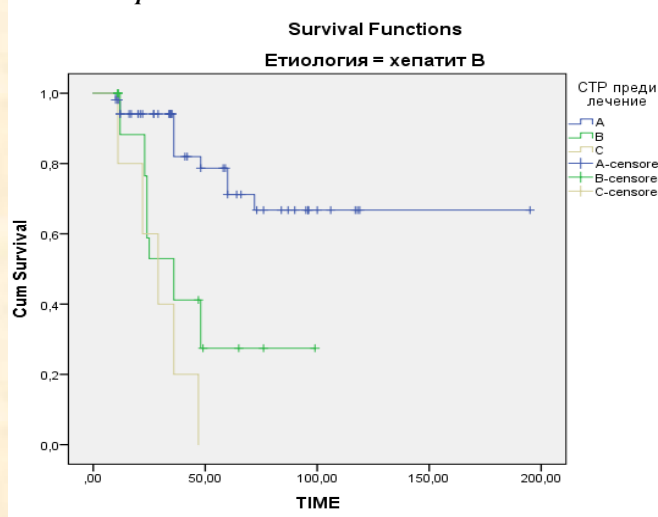
Вирусологичен отговор – Анализът установи съизмерими нива

обща преживяемост при отговорилите на лечението пациенти, независимо от времето до постигане на авиремичност: RVR или PrVR (162.7 м. срещу 111.6 м. $p = 0.352$).

Фиг. 83 Средна преживяемост на болните с СНВ Сi без и със НСС според СТР



Фиг. 84 Кумулативна преживяемост на болните с СНВ Сi без и с НСС според СТР



Общата преживяемост при тях е сигни-
 фикантно по-дълга от тази на болните,
 останали с частичен ВО в края на про-
 учването (респ. 143.3 м. срещу 42.2 м.,
 $p < 0.001$).

Този факт подчертава важността
 на ВО. (фиг. 85)

Резистентност: Общата прежи-
 яемостта на нерезистиралите към те-
 рапията е по-висока от тази на прояви-
 лите вирусологична резистентност
 (113.2 м. срещу 81.1 м.), но разликата е

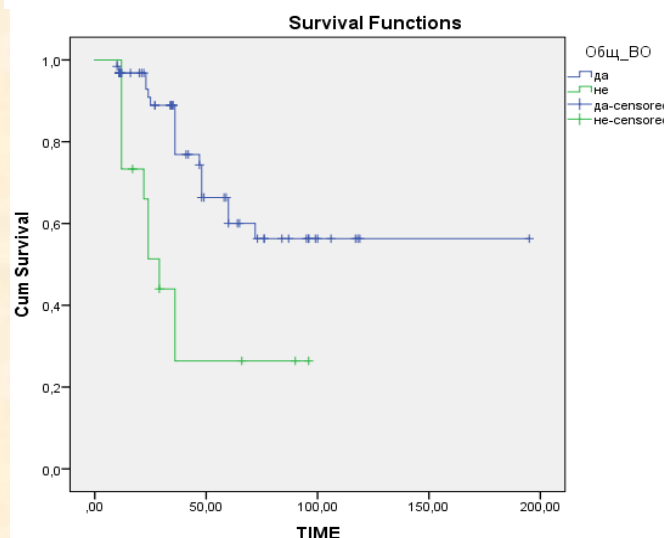
несъществена, $p = 0.623$ (фиг. 86) Резултатът е валиден за двете групи (респ.: 176.5 м.
 срещу 107.0 м. за СНВ Сi, $p = 0.941$ и 68.0 срещу 55.6 за СНВ НСС, $p = 0.367$). Така при
 болните с СНВ факторът резистентност
 към антивирусното лечение няма влия-
 ние върху преживяемостта. Този факт,
 вероятно се дължи на навременното ле-
 чение на ВР и последвалия ВО при по-
 вечето резистирали пациенти.

Наличие на друг рак: Липсва сиг-
 нификантна разлика между преживяе-
 мостта на пациентите с ЕНН и тези без
 ($p = 0.830$). Става ясно, че екстрахепа-
 талната неоплазия не афектира прежи-

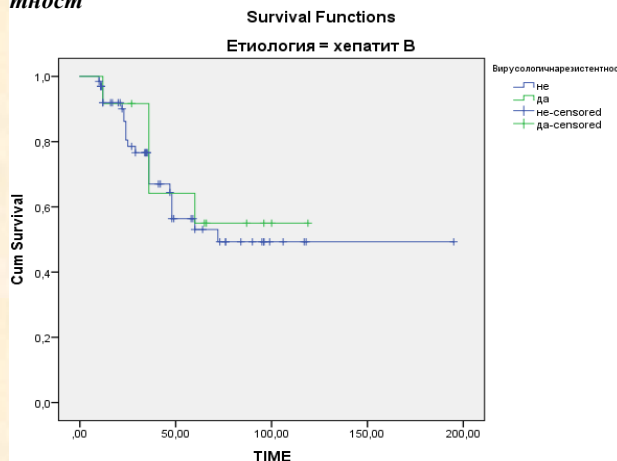
яемостта при пациентите с СНВ. От друга страна, няма разлика в нивата обща прежи-
 яемост между болните с ЕНН (87 м.), с НСС (57.3 м.) и с ЕНН и НСС (симултантна
 онкогенност: 44.67 м.), $p > 0.05$ за всяко от сравненията. Това означава, че асоциацията
 на първичния чернодробен с друг малигнитет не влошава болестната прогноза. За-
 това наличието на друг (освен НСС) тумор не следва да се разглежда като изключващ
 критерий, дори когато изборът на лечение е агресивна куративна модалност.

Морбидитет: Анализът показва почти двойно по-високи нива на преживяемост
 при болните без придружаващи заболявания, но тестовете Log Rank, g. Wilcoxon
 и Tarone-Ware не намират сигнификантна разлика ($p > 0.05$ за всеки). Сходна е

Фиг. 85 Обща преживяемост според фактора ВО



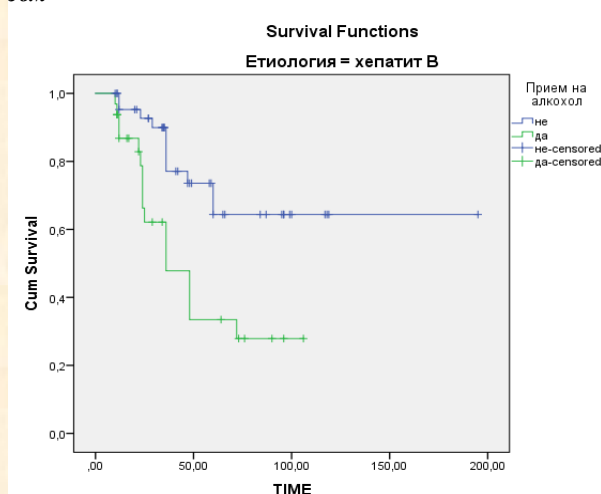
Фиг. 86 Обща преживяемост според фактора резистентност



тенденцията и в сравненията между групите. Не се установиха разлики в преживяемостта по тип ко-морбидитет.

Етанол: Общата преживяемост при консумиращите алкохол пациенти е 2.5 пъти по-кратка в сравнение с тази на въздържателите (139.3 м. срещу 52.9 м. $p = 0.002$). Етилиците в СНВ С_i и в СНВ НСС групата имат съответно: 110.0 м. и 26.0 м. по-кратка преживяемост спрямо въздържателите в групите. Разликите са статистически сигнификантни и за двете сравнения ($p = 0.031$; $p = 0.019$) (фиг. 87)

Фиг. 87 Обща преживяемост според фактора етилизъм



Тобакизъм: пушачите и непущачите с СНВ са с еквивалентна преживяемост (129.1 м. срещу 102.1 м. $p = 109$).

Като следващ етап от анализа се приложи логистична регресия за установяване наличието и силата на влияние на факторите, асоциирани с общата преживяемост. (табл. 40)

Табл. 40 Качествени фактори със сигнификантно влияние върху преживяемостта

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Общ ВО	1.086	0.536	4.104	1	0.043	2.963	1.036	8.475
Constant	-0.981	0.276	12.594	1	0.000	0.375		
Изходен СТР (В)	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Constant	1.518	0.536	8.029	1	0.005	4.562	1.597	13.034
	-1.431	0.336	18.172	1	0.000	0.239		
Алкохол (да)	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Constant	1.023	0.477	4.601	1	0.032	2.782	1.092	7.085
	-1.186	0.345	11.844	1	0.001	0.306		

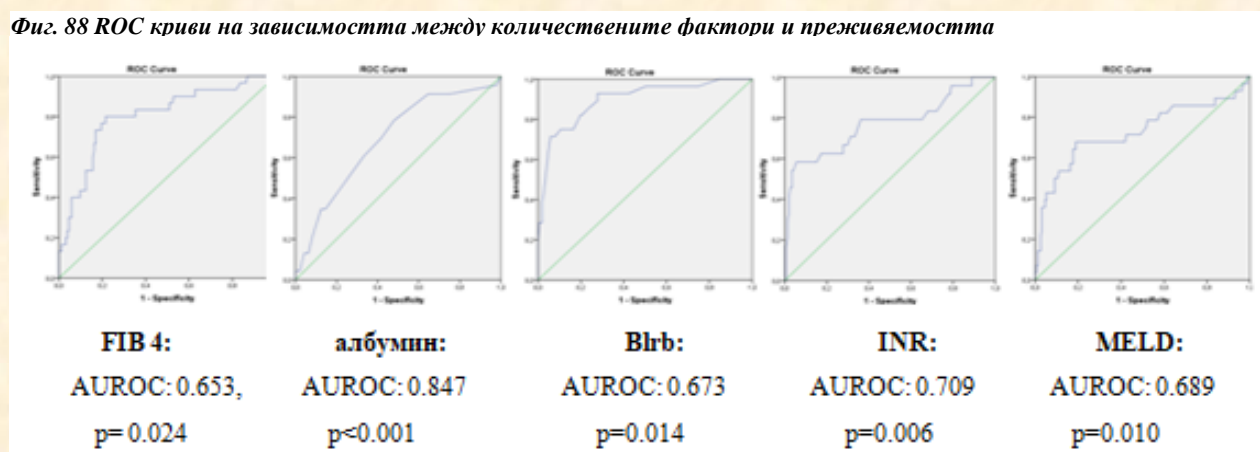
Частично отговорилите на лечението пациенти са с с близо 3 пъти по-висок риск от екзитиране в сравнение с постигналите авиремия болни. Логистичният регресионен анализ доказва почти 5 пъти по-високо рисково влияние за екзитиране при класираните в СТР В (сравнението е с СТР А). Анализът не позволи сравнения между болните в клас СТР С (Hosmer Lemeshow несигнификантност). Съществува директна зависимост

между преживяемостта и етилизма, като при продължаващите приема пациенти рискът от летален изход нараства с 2.7 пъти в сравнение с въздържателите.

Изследва се влиянието и на следните числени показатели: възраст, претерапевтични: HBV DNA, количествени нива HBsAg, ALT, FIB4 score, MELD score, Plts, albumin, общ Bilirubin, INR, AFP, върху преживяемостта.

Статистически прагови стойности се установиха за FIB 4 score, общия Bilirubin, albumin, INR, MELD score. На **фиг. 88** са изложени ROC кривите на зависимостта между тези показатели и преживяемостта.

Фиг. 88 ROC криви на зависимостта между количествените фактори и преживяемостта



Значимите количествени променливи от ROC анализа се трансформираха в качествени и се подложиха на логистична регресия. Статистически значимо влияние върху преживяемостта показаха: albumin, FIB4 score и MELD score. Така според изчислената праговата стойност на тези показатели възникнаха групи пациенти: с повишен или понижен риск от екзитиране. (**табл. 41**)

Табл. 41 Количествени фактори със сигнификантно влияние върху преживяемостта

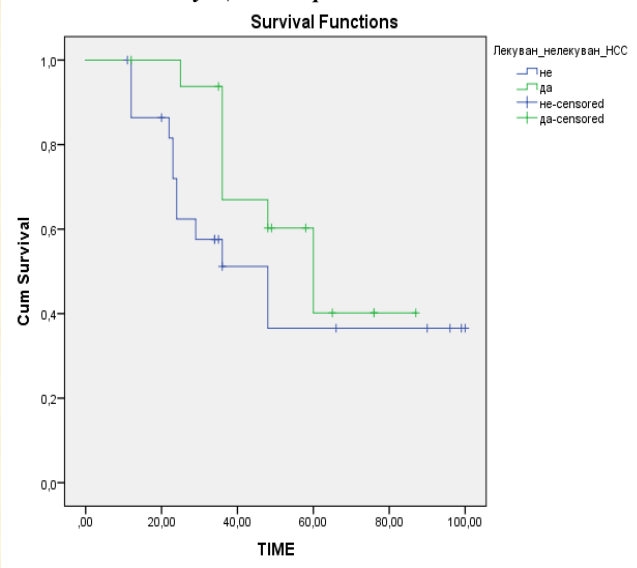
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Изходен FIB4 > 3.25	0.181	0.078	5.410	1	0.020	1.198	1.029	1.395
Constant	-1.484	0.436	11.564	1	0.001	0.227		
MELD score > 8.5	0.191	0.078	6.072	1	0.014	1.211	1.040	1.410
Constant	-2.718	0.866	9.840	1	0.002	0.066		

Леталният риск се повишава с ~ 20.0% при скориранияте по FIB 4 > 3.25 и при болните с MELD > 8.5 в сравнение с пациентите с по-ниски от тези стойности. Факторите: възраст, наличие и тежест на ПХ, ендокринологичен ко-морбидитет не показаха значимо влияние върху преживяемостта при болните с авансирал СНВ.

6.13.3 Фактори, свързани с преживяемостта при пациенти с СНВ НСС:

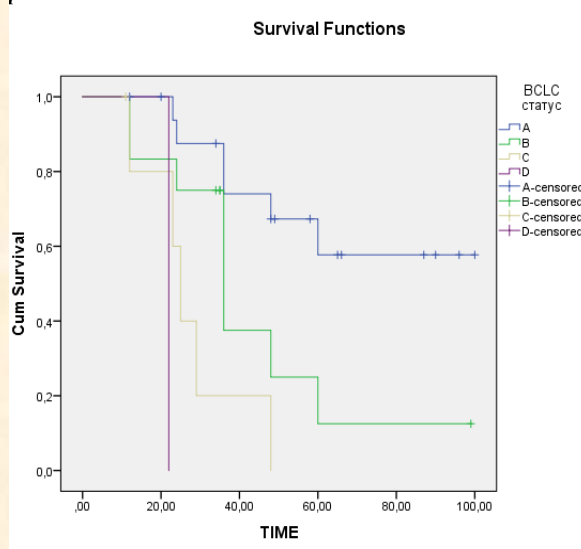
Време NA индукция: Обективна оценка за ефекта на терапията върху преживяемостта при пациентите с авансирал СНВ, прогресирал до НСС предостави сравнението между тези, които не са били лекувани с NAs до диагнозата на НСС и тези, при които НСС възниква в хода на терапията (при всички лечението започва при формирана цироза). (фиг. 89) Анализът на преживяемостта по Kaplan-Meier установява разлика в полза на лекуваните, но тя не достига сигнификантност (респ. 61.4 м. срещу 54.4 м. Log Rank $p = 0.285$, g. Wilcoxon $p = 0.054$, Tarone-Ware $p = 0.095$). Това означава, че ако лечението започва при вече авансирала болест времето, в което започва терапията, не оказва значимо влияние върху преживяемостта.

Фиг. 89 Обща преживяемост при болните с НСС според времето на NAs индукцията: преди и след появата на НСС



BCLC статус: На фиг. 90 е представена преживяемостта на болните с СНВ НСС според стадия по BCLC. В посока от стадий А към D се наблюдава все по-стръмния ход на кривите, по-бързото и ранно изчерпване на двете функции. Преживяемостта при болните с BCLC А е 74.47 м., значимо по-висока от тази на пациентите с BCLC В: 43.37 м., ($p = 0.028$). Абсолютната стойност на разликата в сравненията нараства с напредване на стадия: BCLC С: 27.66 м., ($p = 0.017$); BCLC D: 22.00, ($p = 0.001$). Пациентите с BCLC В, BCLC С и BCLC D не се различават по преживяемост ($p > 0.05$ за всяко от сравненията).

Фиг. 90 Обща преживяемост на болните с НСС според стадия по BCLC



Брой лезии: Преживяемостта на пациентите с НСС с единствен нодул не се различава от тази на болните с мултиплен, ако лезиите са 2 (69.8 м., $p = 0.453$) или 3 (47.6 м., $p = 0.431$). Разликата придобива значимост, само ако броят на туморите, съставлящи НСС е 4 (36 м., $p = 0.042$).

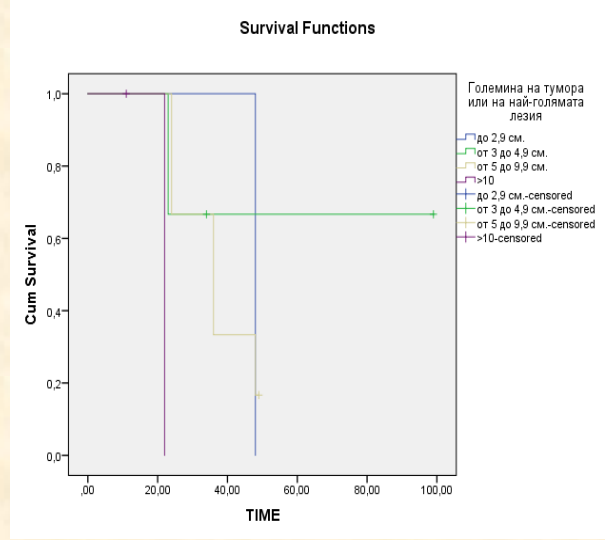
Размер на лезията: Преобладават пациентите с голям размер на лезията, при които преживяемостта е значимо по-кратка от тази при болните със средно големи ($p = 0.02$) и с малки тумори ($p = 0.01$) и значимо по-дълга от преживяемостта на болните с големи лезии: (над 5см., $p = 0.007$). (фиг. 91)

Рецидив след терапия на НСС: Не се открива разлика в преживяемостта между пациентите без прогресия и с рецидивирал след лечение тумор (56.3 м. срещу 63.3 м.,

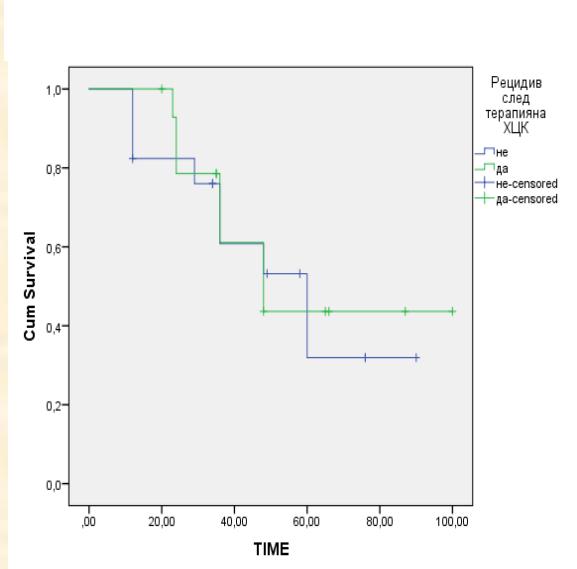
$p = 0.907$). Тази еквивалентност може да се дължи на ранното откриване и своевременно повлияване на рецидивните лезии. Допълнително обстоятелство в тази посока е, че преживяемостта при НСС не се повлиява от типа рецидив : LTP (74.3 м.), NHT (32 м.) или LTP+NHT (42 м., $p > 0.05$ за всяко от сравненията. (фиг. 92)

Преживяемостта на рецидивиралите след лечение на НСС е съизмерима, независимо от времето, в което започва антивирусното лечение – преди или след диагнозата на НСС (66.6 м. срещу 55.2 м., $p = 0.235$) Наличието на рецидив не се асоциира с преживяемостта при пациентите с НСС. (фиг. 93)

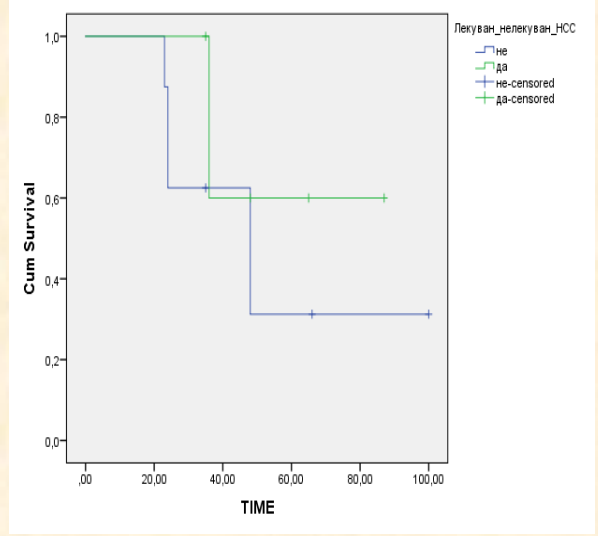
Фиг. 91 Обща преживяемост на болните с НСС според размера на тумора



Фиг. 92 Обща преживяемост на болните с НСС според фактора рецидив

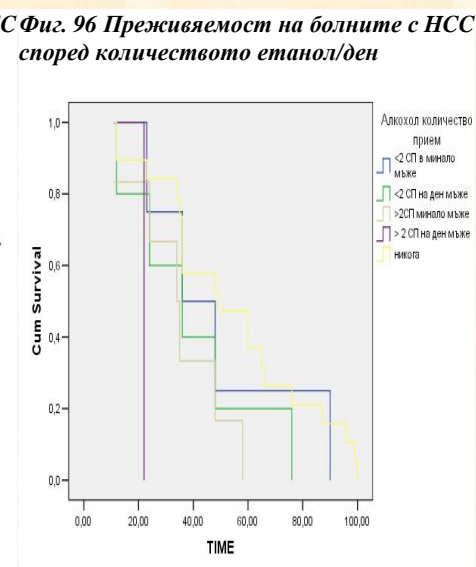
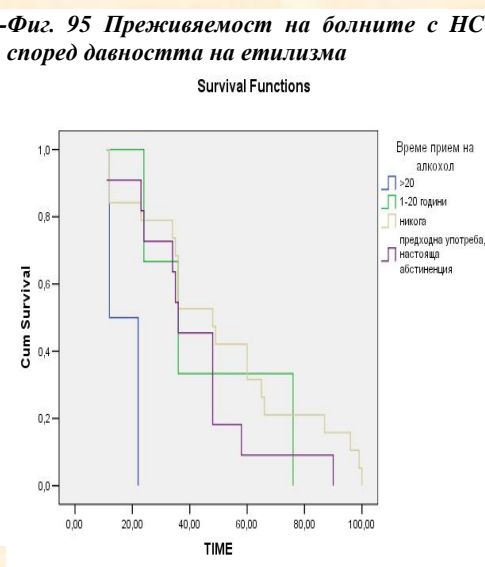
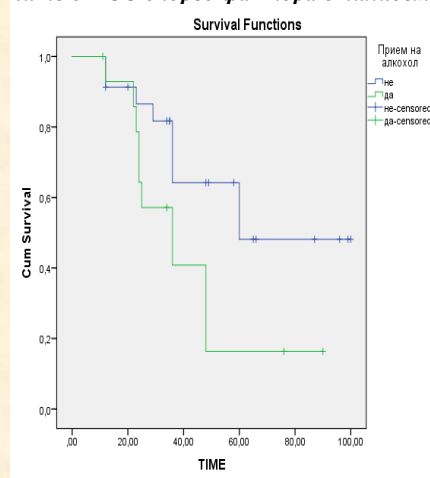


Фиг.93 Обща преживяемост на болните с НСС рецидив според времето на терапевтичната индукция: преди или след появата на НСС



Прием на алкохол: В групата СНВ НСС преживяемостта на употребяващите етанол пациенти е сигнификантно по-ниска от тази на въздържателите (41.61 м. срещу 67.63 м., $p = 0.032$). (фиг. 94) Пациентите, при които консумацията продължава повече от 20 г. живеят значимо по-кратко (17 м.) от неупотребяващите (65.5 м., $p = 0.008$); от болните в трайна абстиненция (52.7 м., $p = 0.007$) и от тези с давност на употребата до 20 г. (40.25 м., $p = 0.038$). (фиг. 95) Преживяемостта на болните с НСС, които консумират > 2 СП дневно (22 м.) не се различава от преживяемостта на тези, които пият < 2 СП дневно (39.2 м.), $p = 0.342$. (фиг. 96)

Фиг. 94 Обща преживяемост на болните с НСС според фактора етилизъм според давността на етилизма



Табакизъм: Приложеният анализ не открива сигнификантно влияние на фактора тютюнопушене при пациентите с СНВ НСС (непушачи: 61.7 м. спрямо пушачи: 46.2 м., $p = 0.563$).

7 ОБСЪЖДАНЕ

7.1 Хепатит С

7.1.1 Вирусологичен отговор

Общият ВО при лекуваните с DAAs (GTS и PGR ±RBV) пациенти с СНС цирроза е 97.5% (80/82), еквивалентен между циротиците без и с НСС: респ.: 96.8% (2 релапса) и 100.0%. Данните ни са в противовес с тези на Zamor et Russo, Prener et al., Beste et al., които установяват по-ниски нива ВО при циротиците с НСС спрямо тези без НСС. Възможно е различията в резултатите да се дължи на факта, че лечението с DAAs при нашите болни е започнало след ерадикиран HCV. Така бяха избегнати негативните ефекти на НСС върху разпределението на DAAs в хепаталната тъкан (промени в циркулацията,

задържане на HCV вириони в НСС). При пациентите с НСС постигнахме оптимален SVR, близък до този в кохортите с НСС на Pol et al. и Conti et al. Трима от изследваните са с успешна вирусна ерадикация след приложение на IFN базиран режим. По този начин кумулативният отговор към антивирусното лечение (IFN+DAAs) при лекуваните от нас пациенти достига 97.6% (83/85). При > 80.0% от болните са прилагани генотип-специфичните режими, комбинирани или не с RBV. Анализирани в двете групи са предимно с ССi (69.4%), мнозинството от които – с HCV GT1b (67.1%). Това позволи > 70.0% от пациентите да бъдат лекувани със свободни от RBV комбинации, независимо от статуса на подлежащата цироза – със или без прогресия до НСС. Така при болните с НСС не се наложи по-често добавяне на RBV към терапията (спрямо тези без). (195) (194) (191) (190) (192)

Биохимичен отговор постигат 85.9% от всички пациенти с претерапевтично повишена ALT > 40 IU/ml (82.5%), еквивалентен в СНС Сi: 86.0% и в СНС НСС групата: 85.7%. Въпреки това, при болните без НСС понижението на показателя е 1.5 по-голямо като разликата между болните с НСС започва да се проявява след 12-тия месец от края на лечението. Единственият сигнификантно асоцииран фактор с реализацията на БО е стадият на чернодробната болест (оценен по СТР и MELD). Пациентите с DeCi в проучването (по-малко от 1/3 от изследваните) постигат значимо по-ниско ниво БО от пациентите с ССi. (63.6% срещу 95.9%). По същия начин пациентите с по-изразена чернодробна дисфункция (MELD $\geq 12 \leq 18$) имат значимо по-нисък БО (68.7%) спрямо болните с релативно съхранена чернодробна функция: MELD < 12 (89.5%). Също като нас, редица автори откриват по-малък клиничен ефект от приложението на DAAs при болните с DeCi спрямо тези с ССi. Подобни резултати насърчават ранното лечение с DAAs – преди влошаването на чернодробната функция да е станало непреодолимо за тях. И комбинирани, и свободните от RBV генотип-специфични режими индуцират значимо понижение на ALT от изходни нива, съизмеримо между болните със и без НСС. Постигането на БО не се повлиява от вирусния GT, претерапевтичните стойности на HCV RNA, възрастта, пола, предшестващата или отсъстваща терапия с IFN, липсата или наличието на придружаващи заболявания, на ЗД тип II и MetS, както е независимо и от проявата или не на вредните навици (тютюнопушене, етилизъм). (187) (188) (189) (184) (199)

На фона на терапията с DAAs показателите, оценяващи чернодробната функция (Bilirubin, INR, Plts) се подобриха и в двете групи, но несъществено спрямо изходни нива. Единственият показател, който значимо се оптимизира бе Albumin (+4.0 g vs. изходно ниво), и то само при пациентите с цироза без НСС. Стойностите на albumin се

повишиха също и при болните с НСС (с +1.0 g. vs. изходно ниво), но без статистическа значимост. При 79.3% от пациентите се установи понижаване на MELD score. И в двете групи се наблюдаваше сигнификантна редукция на параметъра спрямо претерапевтичните му стойности (с 1.64 т. за СНС Сi и с 2.0 т. за СНС НСС). Динамика в класа по СТР показва 28.4% от пациентите с цироза, лекувани с DAAs. Тя е позитивна при 18.9% от тях и е негативна при 9.9%. При пациентите с НСС се проследява по-изразена флуктуация на показателя (подобряване/влошаване), докато пациентите с цироза без НСС остават с по-скоро стационарна болест по СТР. Клиничната полза от лечението с DAAs върху стадия на цирозата се прояви с повишаването на пациентите в клас А с 8.9% (резултат от понижаването на тези с СТР В с 8.3% и преминаването на един от двамата болни с СТР С в СТР В) в края на изследвания период. (189) (198) (187) (197)

7.1.2 Хепатоцелуларен карцином

При нелекувани с DAAs пациенти с хроничен С вирусен хепатит (болни без и с цироза) установихме 13.3% честота на НСС (26/195). При нелекуваните с DAAs пациенти с цироза тази честота е 30.7% или 26/85 (12.9% от тях са с предхождаща IFN терапия). Болните с цироза, които не са приемали никакви антивирусни средства (DAAs или IFN) прогресират до НСС в 24.3% от случаите (18/74). Резултатите ни са сходни с тези на други изследователи, анализирали честотата на НСС при нелекувани болни с СНС. (219) (225).

Морфологичните характеристики на НСС, диагностициран при нелекувана с DAAs цироза не се различават от тези, описвани в литературата при възникнал след лечение НСС: предимно солитарни нодули, повечето от които с малък размер (до 3 см), в болшинството от случаите класирани в стадий А по BCLC. Тези данни дават свобода на терапевтичния избор в третирането на НСС, независимо от времето на появата му (преди или след индукцията на DAAs). (209) (211)

Подобно на резултатите от повечето изследователи и ние установихме, че честотата на НСС е по-висока при нелекуваните пациенти с цироза със стигми за по-авансирана подлежаща болест. Сред нелекуваните циротици, прогресиралите до НСС се различават от непрогресиралите по: 1. Сигнификантно по-напредналата чернодробна дисфункция по MELD: 57.6% от болните с НСС са с MELD score > 12 (vs. 30.5% за тези без НСС $p = 0.023$). Честотата на НСС се повишава пропорционално с нарастване ранга по MELD: от 21.2% до 45.5% за подкатегории MELD ≤ 12 и MELD > 12, респ. ($p = 0.028$). 2. НСС е по-чест в декомпенсация, отколкото в компенсацията на цирозата, въпреки несигнификантността на разликата (СТР А: 27.1% vs. СТР В + С: 38.5%, $p = 0.239$). 3. Болните с напреднала фиброза по FIB 4 > 3.25 са повече в групата с НСС

(88.5%) в сравнение с тези болни в групата на непрогресиралите (64.9%), $p < 0.05$. 4. Ендоскопски данни за варици на хранопровода (VO) установихме при 92.0% от случаите с НСС (срещу 69.5% от болните без НСС, $p = 0.022$.) Установихме независимото влияние на VO за предсказване на риска от НСС. Той се повишава над 5 пъти при пациентите с VO (95% CI 1.074-23.729, $p = 0.040$) в сравнение с тези без VO. Подобни резултати показват Giannini et al. и Lok et al. Те не са изненадващи, тъй като клинично значимата портална хипертония (ПХ) или VO при циротици е важен прогностичен фактор при цироза, а НСС почти винаги възниква при циротично променен черен дроб. Всичко това подчертава необходимостта от оценка на ПХ при пациенти с чернодробна болест. (223) (219) (208) (211)

Етилизъмът е другият (освен VO) фактор, със сигнификантно влияние върху риска от възникване на НСС като го повишава около 3 пъти. Данните ни подкрепят тези на Peters et al. и Kanwal et al., и на редица други изследователи като още веднъж утвърждават адитивния онкогенен ефект на етанола към този на вируса. (211) (232) Някои автори смятат, че леката и умерена употреба на алкохол не влошават изхода на болестта от HCV (234) (235). В нашето проучване обаче, по-голямата част от етилиците консумират > 2 СП дневно ($> 23g$. абсолютен етанол), някои от които са с над 20 годишна продължителност на употребата.

Преди да започнем лечението с DAAs направихме сравнителен анализ между нелекуваните болни със и без прогресия до НСС и не установихме влиянието на възрастта, пола или изходните нива HCV RNA за възникването на НСС. Честотата на НСС не се асоциира също с наличието или липсата на MetS, ЗД тип II и табакизм. Не се откриха разлики в числовите показатели, определящи чернодробната функция (Albumin, Bilirubin, Plts, INR), както и в стойностите на AFP между болните с и без НСС, вероятно защото всички изследвани са с подлежаща цироза.

За целите на по-мощна регресионна оценка на асоциираните с появата на НСС рискови фактори при пациенти с HCV етиология, към изследваните в проучването 85 циротици (26 от които с НСС) се включи и група от пациенти с хроничен С-вирусен хепатит без цироза ($n = 110$).

Анализът откри рисково въздействие за развитие на НСС на следните фактори (качествени и количествени): 1. *Цироза* (OR: 33.69 vs. CHC \leq F3) 2. *ЗД тип II* (OR: 3.84 vs. липса на ЗД тип II) 3. *Етилизъм* (OR:2.55 vs. неупотребяващи). 4. *FIB4* > 3.25 (OR: 13.41 vs. FIB4 < 3.25) 5. *Възраст* > 67.5 г. (OR: 4.13 vs. възраст < 67.5 г.) 6. *Bilirubin* > 28.25 mmol/l. (OR: 14.15 vs. Bilirubin < 28.5) 7. *INR* > 1.23 (OR: 30.03 vs. INR < 1.23) 8. *Albumin* < 34.5 g/L (OR: 15.57 vs. albumin > 34.5 g/l.)

Терапията с *IFN* (неуспешна), която предшества терапията с DAAs се оказва про-тективен фактор като понижава шанса от поява на НСС с 3.3 пъти спрямо пациенти, които никога не са били експозирани към *IFN*. Редица автори разкриват ефективността на *IFN* в редуцията на риска от НСС, която вероятно се отдава на неговите имунно-модулаторни свойства. (217) (218) (219)

Преди започване на лечението с DAAs при болните с HCV бяха анализирани всички сигнификантни за възникването на НСС променливи (качествени или количес-твени). Създаде се модел, предсказващ експоненциалния риск за поява на НСС. Въз-растта, приемът на алкохол и FIB 4 score се оказаха комбинацията от фактори, които осигуряват най-висока предиктивна стойност на модела. Пациентите, при които тези три фактора съществуват едновременно са с най-висок риск от НСС, нарастващ до 27.9 пъти. Предсказващата възможност на модела за появата на НСС при нелекувани болни с СНС е 95.5%. (Nagelkerke R Square = 0.784).

Анализирахме пациентите с цироза, които започнаха лечение с DAAs и бяха прос-ледени за средното време от 33.3 м. (± 20.23 , 4-93 м.) от отчитането на SVR 12 до края на обсервативния период. Не установихме нито един случай на НСС след терапията DAAs. Данните ни са в противовес с тези на група от автори, които за дори по-кратко обсервативно време от нашето (~ 24 м.) откриват по-висока честота на НСС след лече-ние с DAAs (3.0-7.4%). (203) (195) (206) Резултатите ни подкрепят тези на други колек-тиви, които напротив – доказват понижена честота на НСС след успешна терапия с DAAs (с проследяем период, близък до нашия). (214) (212) (216) (215) (204) (209) (205). Бихме могли да заключим, че при изследваните от нас пациенти лечението с DAAs по-нижава риска от НСС и се съгласяваме с Waziry et al. и Ioannou et al., които установяват респективно 63.0% и 71.0% понижение в индивидуален риск след лечение. (217) (208)

7.1.3 Рецидиви

Приложението на DAAs при нашите болни започна средно 8.8 м. след лечението на НСС, при доказана липса на туморна виталност (CEUS и/или CE-CT). За да избегнем ефекта на кохортата, за стартова точка приехме лечението на тумора и проследихме честотата на рецидивите за среден период от 29.7 м. (238) (239) (240). Средното време от лечението на НСС до поява на LTP и NHL е респ. 13.5 м. ± 10.53 и 14.86 м. ± 14.91 . Установихме 65.4% рецидивни лезии (34.7% за LTP и 30.7% за NHL). Пациентите с рецидив са 53.9%. Тази честота е по-висока от цитираната в други сравнителни проуч-вания с приемали DAAs: 36.0%-43.0% (с обсервативен период, близък до нашия). (238) (209). Изследванията, при които честота е по-ниска (3.2%-38.0%) са с поне три пъти по-кратко проследяемо време от нашето (3-12 м.). Например, само 8 м. след лечението на

НСС рекурентното ниво в кохортата на Musa et al. достига 38.0%. (241) (239). Още едно обяснение за по-високата честота на рецидиви в нашата кохорта е по-високата честота на болните с големи тумори (> 5 см) – всички от които са с активна HCV инфекция при появата на НСС, докато останалите публикации разглеждат предимно болни с малки и средни тумори (голяма част от тях с ерадикиран HCV при появата на НСС). От друга страна, честотата на релапсите при лекуваните от нас с DAAs не е по-висока от цитираната при нелекуваните в сравнителни проучвания (62.0% -66.0%). Нашите данни се противопоставят на изказаната теза от El Kassas et al. и други автори, че рискът от рецидив при лекувани с DAAs се повишава четирикратно в сравнение с нелекувани. (227) (241) (242) Бихме могли да заключим, че честотата на релапсите на НСС в нашето проучване е по-висока от установената до момента в други проучвания при лекувани с DAAs, но не и от тази честота при нелекуваните болни. DAAs не понижават риска от рецидив на НСС, но и не го повишават. Най-висока честота на рецидивите регистрирахме през първите 12 м. след лечението на НСС (55.5%). Тези резултати са в подкрепа на хипотезата, че елиминацията на HCV индуцира временна имуносупресия – подходяща среда за пролиферацията на клетки с онкогенен потенциал.

– Локална туморна прогресия

Локално прогресират предимно мултиплените тумори, с размер > 3 см, стадиранни в клас BCLC B. Откриваме тенденция за по-честа LTP при по-възрастните пациенти (70.2 г.) Асоцииран фактор с възникването на LTP беше размерът на лезията, като пациентите с НСС > 3 см са с по-висока честота LTP спрямо тези с тумори < 3 см. Подобни са резултатите на европейски, включително български изследователи. (226), IX, X, XI. Не се откри връзка между класа по СТР и MELD и възникването на локален рецидив. При появата на LTP стойностите на показателите, разкриващи хепаталната функция (Albumin, Bilirubin, INR, Plts, MELD) останаха без съществена промяна в сравнение с оценените при диагнозата на НСС. При възникването на LTP относителният дял болни в клас СТР В се понижи и сред локално рецидивиралите преобладаваха пациентите с компенсирана болест (в сравнение с диагнозата на НСС). Това означава, че при LTP чернодробната функция по СТР значимо се подобрява в сравнение с оценената при появата на НСС. Този факт най-вероятно се дължи на успешната ерадикация на HCV с DAAs при пациентите с НСС, възникнал при нелекувана инфекция. Би могло да се заключи, че появата на LTP, най-малкото не компрометира чернодробна функция, което позволява своевременното третиране на рецидивиралите лезии без да ограничава терапевтичния избор. (209)

– Нови хетеротопни лезии

NHL се установиха при общо 30.7% от пациентите с НСС – при 19.2% като единствена форма на рецидив и при 11.5% от тези с вече проявена LTP.

Средната възраст на пациентите с NHL е 70.8 г., значимо по-висока от тази на нередидивиралите по отношение на NHL болни: 61.0 г. Анализът позволи единствено дескриптивни сравнения между качествените параметри на болните с NHL и тези без. Очертават се следните тенденции: честотата на NHL в стадий BCLC A е 23.5%, почти три пъти по-ниска от честотата в стадий BCLC B 66.6% (4/6). Няма случаи на NHL сред болните, класирани в стадии BCLC 0 и BCLC D. Появата на NHL е най-рядка при малък НСС: 23.1%, повишава се до 25.0% при среден размер на лезията и достига до 75.0% при голям НСС. Честотата на NHL е по-малка е при болните с единствен НСС: 23.5%, а NHL се откриват при половината от тези с мултиплен тумор. При нашите болни стойностите на чернодробните показатели по време на диагнозата на NHL бяха съизмерими с тези при диагнозата на НСС.

7.1.4. Екстрахепатални тумори. Симултантна онкогенност: хепатоцелуларен карцином и екстрахепатални тумори

Някои изследователи установяват по-висока честота на EHN при инфектираните с HCV в сравнение със серонегативните и утвърждават каузалната роля на вируса за възникването на EHN. Други не намират подобна асоциация. (252) (253)

Без да разполагаме със сравнително рамо от серонегативни, анализирахме само пациенти с HCV и установихме 8.7% обща честота на EHN (n = 17/195). Средният интервал между диагнозата на СНС и диагнозата EHN е 81.28 м. (CI 95% 74.25-88.30). При 3.6% от тези болни (7/195) EHN се прояви след лечението с DAAs. Малкият брой пациенти не позволи установяването на асоциация между типа лечение на инфекцията с HCV и възникването на екстрахепатална онкогенност.

Най-висока е честотата на дебелочревния рак (23.5% или n = 4/17). Други изследователи също свързват инфекцията с HCV с повишен риск от CRC. Според Rustagi et al. честотата на CRC е двукратно по-висока при HCV-позитивните спрямо HCV-негативните пациенти. Повечето случаи с EHN се откриват при пациенти > 60.0 г., които са в значимо по-напреднала възраст от тази на болните без EHN (съответно: 62.82 ±12.39 спрямо 54.2 ±15.39).

Установихме едновременното съществуване на НСС и извънчернодробни тумори при 2.1% от всички болните с СНС (4/195) и при 15.4% от тези с НСС (4/26). Подобна честота се съобщава в италиански и корейски мащабни проучвания. (204) (249) Според нашия анализ хепатоцелуларният карцином не повишава риска от поява на EHN и не повлиява прогнозата (и vice versa). (131) (201) (202) (253) Наличието на EHN обаче

значимо понижава общата преживяемост на пациентите с HCV цирроза. Освен това появата на ЕНН предупреждава за съществуващ онкогенен терен, потенциращ развитието и на НСС. Тези данни налагат активен скрининг и своевременно лечение на ЕНН при болни с СНС, което би подобрило прогнозата.

7.1.5. Преживяемост

7.1.5.1 Морталитет

Установихме 15.3% смъртност. По-висока е честота на леталния изход при пациентите с цирроза и НСС (30.7%) спрямо тази при болните само с цирроза (8.5%). Средното време на проследяване при всички болните с СНС Сi (с и без НСС) е 38.89 м. \pm 20.10 (9-96 м.). При болните с СНС Сi е 37.81 м. \pm 20.46 (9-96 м.), а при тези с СНС НСС - 41.50 м. \pm 19.39 (12-73 м.). Хепаталният (орган-специфичен) леталитет е 10.6% – водещ в групата на циротиците с НСС, по-рядък в групата на циротиците без НСС. Несвързаният с чернодробни причини леталитет е 4.7% и честотата му е по-висока при пациентите с HCV цирроза без НСС.

7.1.5.2 Обща преживяемост при пациентите с СНС

Средната обща преживяемост при болните с HCV Сi (с и без НСС) е 78.5 м. Минималната обща преживяемост е 9 м., максималната е 96 м.

Кумулативната преживяемост на 1-ва, 2-ра, 3-та, 4-та и 5-та година е: 96.3%, 91.5%, 90.2%, 86.6%, 85.4%. В групата с HCV Сi е респ.: 96.6%, 94.8%, 94.8%, 93.3%, 90.8%, а при болните с HCV НСС: 95.8%, 83.4%, 79.2%, 70.9%, 69.0%. При болните с НСС средната преживяемост е: 55.6 м., значимо по-ниска от тази при болните с HCV Сi: 85.9 м. ($p = 0.038$)

Преживяемостта между лекуваните пациентите със свободен от RBV и със съдържащ RBV режим е еквивалентна (68.10 м. срещу 75.75 м.) Сходни са резултатите и в сравненията по групи. Трите типа DAAs (PrOD, SOF+LDV; SOF+LDV+RBV) постигат съизмерима преживяемост, независимо от това дали болните са със или без НСС. Видно е, че на фона на лечение с DAAs преживяемостта на пациентите с и без НСС се изравнява. Този факт подчертава приложимостта и необходимостта от антивирусна терапия при СНС. Сред изследваните от нас (всички с цирроза) факторът стадий на цирозата по СТР не повлиява преживяемостта – нито на циротиците без НСС, нито на тези с НСС. Отсъствието на MetS и ЗД тип II осигурява значимо по-високи нива за болните с СНС Сi спрямо тези с НСС, резултати, следващи общия тренд (по-кратка преживяемост за болните с НСС). При сравненията на пациентите с MetS и със ЗД тип II обаче, тази разлика се заличава и преживяемостта на циротиците без и със НСС се изравнява.

Кумулативна преживяемост на болните с ЕНН е 42 м., значимо по-ниска в сравнение с тази на пациентите без ЕНН: 86.6 м. Тенденцията е същата в групата с цирозите: без и със ЕНН. Преживяемостта на онкологично болните обаче не се различава, независимо дали неоплазията е само една: НСС или ЕНН, или ко-екзистират двете неоплазии: НСС и ЕНН. Не доказахме влиянието на етанола в преживяемостта. Не открихме асоциация също с пола, генотипа, табакизма, наличието или отсъствието на коморбидитет. Логистичният регресионен анализ не установи сигнификантно влияние на нито един от качествените фактори, идентифицирани като асоциирани с общата преживяемост.

7.1.5.3 Фактори, свързани с преживяемостта при пациенти с СНС НСС

Не установихме влиянието на конкретно приложения терапевтичен режим върху преживяемостта на болните с HCV-НСС (PrOD, SOF+LDV или SOF+LDV+RBV). Рецидивът също не е свързан с преживяемостта в тази група пациенти (58.5 м. за болните с рецидив, съпоставени с 53.7 м. при нересидивиралите пациенти), факт, който отдава на редовното проследяване на пациентите и възможността за своевременно третиране на възникналите рецидивни лезии. Допълнително обстоятелство в тази посока е, че преживяемостта при НСС не се повлиява от типа рецидив: LTP, NHT, или LTP+NHT. Пациентите със солитарен НСС имат по-висока преживяемост от тези с мултиплен НСС, но разликата придобива статистическа значимост, само ако броят на туморите е ≥ 4 . Стадият по BCLC и размера на тумора не са фактори, повлияващи преживяемостта.

Числените показатели: възраст, претерапевтични нива на HCV RNA, FIB 4 score, изходни стойности на ALT, MELD score, Plts, серумен albumin, общ Bilirubin, INR и AFP не бяха свързани с преживяемостта на изследваните от нас болни с СНС.

7.2 Хепатит В

7.2.1 Вирусологичен отговор

Изследваните от нас болни с НСС се различават от останалите пациенти с цироза по сигнификантно по-напредналата възраст, по-честото приложение на нискобарьерни NAs, значимо по-големия относителен дял болни в декомпенсиран стадий на болестта и по-изразената чернодробна дисфункция, оценена по MELD.

Общият ВО при всички тях е 77.6% (RVR: 56.5% и PVR: 21.1%), еквивалентен между болните без и със НСС. Повлияването от терапията е частично при 1/5 от пациентите. Резултатите ни са близки до тези на европейски и азиатски автори, въпреки че

те използват по-висока граница на откриваемост за оценка на ВО (20-2000 IU/ml) в сравнение с нас (< 10 IU/ml).

Сред повечето изследователи съществува единомислие, че високобарьерните нуклеоаналози постигат по-високи нива ВО от нискобарьерните. Основна причина за това е възникването на ВР. Тя обикновено се проявява при лечение с нискобарьерни NAs и обяснява техния по-слаб вирусологичен успех. Според нашите резултати LMV проявява най-слаба антивирусна активност (70.7% ВО), докато тази на TDF и ETV е почти оптимална (80-100.0% ВО). Въпреки това, анализът не показва статистически разлики. Vabrahamoodi et al., също като нас, установяват съизмеримия антивирусен ефект на LMV, LdT и TDF. Отдаваме еквивалентността на стриктното вирусологично мониториране с възможност за навременна диагноза и корекция на възникналата ВР. (258)

Стадият на болестта не влияе върху нивото ВО, компенсирани и декомпенсирани болни са със съизмерим общ ВО. Такива са и данните от повечето публикации.

Не открихме разлика в постигането на ВО между HBeAg-негативните и HBeAg-позитивните, макар че мнозинството изследвани от нас пациенти са HBeAg-негативни. Резултатите ни не се различават от тези в други кохорти с подобно разпределение според HBeAg. (44)

Претерапевтичните HBVDNA нива са известен, сигнификантно асоцииран фактор с ефективността на антивирусното лечение. Висока изходна вiremия предполага по-бавен, затруднен или непостигнат отговор. При HBeAg-негативни обаче, влиянието на претерапевтичната вiremия отслабва, вероятно заради бързото понижаване на вирусната репликация на фона на терапията. (43) (67) (259) Резултатите ни подкрепят тези данни – при нашите предимно HBeAg-негативни пациенти не открихме разлика във ВО между болните с изходна високостепенна и нискостепенна вiremия, включително и във вътрегруповия анализ на пациентите с и без НСС.

Сходно с Barciela et al. установихме тенденция за по-ниски нива ВО при болни над 60 годишна възраст в сравнение с останалите пациенти. (36)

MetS, ЗД тип II и тютюнопушенето не бяха идентифицирани като фактори с влияние върху ВО. Етилизъмът също не повлиява ВО. Не са установени разлики във ВО между абстинентни болни и такива с умерен или с рисков модел на алкохолна консумация според китайско изследване. (260) Нито алкохолната консумация, нито тютюнопушенето са били свързани с прогресията на подлежащия СНВ в голямо мултицентрично американско проучване (261). Макар и несигнификантно обаче, етилизъмът и табакизмът понижават вирусологичния успех и в двете групи наши болни (СНВ С1 и СНВ НСС).

Вирусологична резистентност бе регистрирана единствено сред приемалите LMV. Общото ниво на резистиралите в рамките на обсервативния период бе 31.7% или това са $\frac{1}{3}$ от лекуваните с LMV. Честотата на 5-та година достигна 75.6%, която съвпада с честотата LMV – ВР, цитирана в литературата. Проявилите ВР и нерезистиралите са със съизмерими нива на ВО, включително и между групите. Тази еквивалентност може да се обясни: първо - с факта, че проявената ВР е установявана съевременно и второ - в мнозинството от случаите LMV е бил заменян с високобарьерния TDF. Един от най-мощните до момента метаанализи разглежда ефекта на ре-лечението след възникнала LMV – ВР и утвърждава TDF като медикамент със сигнификантно по-висока, маркантна ефективност за преодоляване на ВР (93.5% ВО) от която и да е друга коригираща терапия: ETV; LMV+ADV; ADV (срещу 14.8% срещу 88/9% срещу 36.4% ВО). (150)

Претерапевтичните нива на HBV DNA са основният предиктор за възникването на ВР. В нашето изследване обаче те не се асоциираха с честотата на ВР, вероятно заради високоефективните NAs и бързата редукция на HBVDNA при предимно HBeAg негативните болни.

Биохимичен отговор постигнаха 52.5% от пациентите с претерапевтично повишена ALT, а стойността ѝ остана непроменена при 31.6% от тези с изходно нормални нива. Така, в края на проследяването 84.1% от изследваните пациенти бяха с референтни граници на ALT. Високобарьерните NAs имат еквивалентна ефективност при пациенти с СНВ Сi и СНВ НСС като осигуряват сигнификантно понижение на ALT от изходните ѝ нива и индуцират БО (ALT < 40). Нискобарьерните NAs имат по-слабо изразен ефект при пациентите с СНВ НСС, без да постигат БО при тях, а само при болните с СНВ Сi. Ето защо, болните с СНВ НСС, лекувани по-често с нискобарьерни NAs (LMV) са с по-нисък БО от тези в групата с СНВ Сi. Макар и разликата да не достига значимост, тя се обяснява с по-слабия ефект на нискобарьерните NAs при декомпенсирани циротици (каквито са повечето болни с НСС). (139) Освен това TDF е значимо по-ефективният медикамент за постигането на БО от LMV, независимо от стадия на болестта.

Miquel et al. доказват, че нормализирането на ALT при декомпенсирани болни се постига сигнификантно по-бавно и на 12-тия месец от началото на лечението настъпва при едва 42.0% от тях (спрямо компенсирани, при които е 80.0%). Ние също откриваме подобно забавяне в групата с НСС (представена предоминантно от DeCi) спрямо групата с СНВ Сi (предимно компенсирани) и можем да заключим, че резултатите ни са сходни. (26)

Установихме подобрене на синтетичната чернодробна функция при пациентите с цироза без НСС, проявена със значимото повишаване на albumin спрямо изходните му нива. При болните с НСС нямаше съществено подобрене, което отново се отдаде на тяхната по-изразена изходна чернодробна дисфункция. Наблюденията на европейски автори сочат, че чернодробните показатели се подобряват при малка част декомпенсираните пациенти. При болни с декомпенсирана цироза не винаги настъпва клинично подобрене, дори и ако вирусната репликация е супресирана. Резултатите се потвърждават от проучвания с ниско и високобарьерни NAs. (45) (26)

Малко са изследователите, анализирали влиянието на NAs върху чернодробната функция по утвърдените системи MELD и CTP. Според тях, подобренето по MELD е по-изразено при декомпенсираните болни и не се променя чувствително при компенсираниите. (45) В контраст, Fontana et al., Shim et al., Goyal et al. констатират влошаване на изходния CTP при близо 1/3 от болните с DeCi, включително и при лекуваните с високобарьерни нуклео(з)тидни аналози. Показателят CTP не се промени чувствително и в нашата извадка, предоминантно представена от пациенти с компенсирана цироза. Мнозинството от болните в изследването са с изходен клас А по CTP, който на фона на лечението с NAs остана непроменен при 75.0% от тях. (45) (44) (38) По-честа тенденция за негативиране на показателя се установи при болните с НСС (повечето с декомпенсирана болест).

7.2.2 Безопасност на лечението с NAs

Установихме леки НЛР при 30.6% от болните, лекувани с NAs. Най-често се проявиха: галвоболние, астено-адинамия и гадене. Не открихме разлика в честотата НЛР между лекуваните с ниско и високобарьерни NAs пациенти, включително и между групите. Не се доказа събитие, налагащо трайно прекъсване на терапията. Приемалите LMV бяха с незначимо по-висока честота на НЛР спрямо лекуваните с TDF. Установи се асоциация между появата на НЛР и възрастта над 60 години, декомпенсираната болест и наличието на съпътстващи заболявания. Резултатите ни са сходни с тези на други европейски автори. (40) (47)

В хода на терапията с NAs креатининовият клирънс се влоши при 22.4% от болните и се подобри при 77.6% от тях. Установеното от нас общо повишаване на креатининовия клирънс, бе еквивалентно за пациентите с цироза с и без НСС. Този факт доказва, че лечението с нуклеоаналози при пациенти с СНВ цироза благоприятства реналното функциониране. При диабетичите, лекувани с NAs шансът за ренална супресия се повишава с 5 пъти, а при пациентите с декомпенсирана цироза – с 3 пъти. Качественото влияние на TDF върху бъбречната функция (подобряване/влошаване) не се различава

от това на останалите NAs: ETV, LMV, LdT. Сред подобрите показатели пациенти обаче, сигнификантно числено повишение на CrCl бе регистрирано единствено при лекуваните с TDF, докато тази количествена промяна бе незначима при пациентите, приемали други NAs. Такива са резултатите и в анализа между групите с и без НСС. Възможно е разликите да се дължат на факта, че с TDF са лекувани повече компенсирани, отколкото декомпенсирани болни (с рег се компрометирана бъбречна функция). Според някои автори лечението с NAs, по-специално това с TDF, има супресиращ ефект върху бъбречната функция, но той може да се очаква само при съществуваща нефропатия. Ето защо е възможно благоприятният ефект на TDF в нашето изследване да се дължи и на факта, че при пациенти с бъбречна патология той е прилаган рядко. Бихме могли да заключим, че при пациенти с СНВ С1 без бъбречна патология TDF има ренопротективен ефект. (51)

7.2.3 Хепатоцелуларен карцином

НСС възникна при 21.2% от циротиците в хода на лечението с NAs. Средното време от старта на терапията до появата му е 55.36 м. \pm 39.45. Установихме, че по време на диагнозата на НСС 88.9% от болните са постигнали и поддържат ВО. Този факт доказва, че рискът от НСС продължава да съществува, въпреки потиснатата вирусна репликация. НСС възниква по-рядко при пациентите с цироза, които провеждат лечение с NAs в сравнение с нелекуваните (21.2% срещу 31.8%). Става ясно, че антивирусното лечение понижава, но не премахва риска от поява на НСС. Сходни са резултатите и на мнозинството изследователи, анализирали СНВ карциногенезата при лекувани с NAs.(14) (38)(64) (71)

Повечето автори доказват съизмеримата ефективност на различните NAs за превенцията на НСС, като водещ фактор в тази посока е постижимостта на ВО, а не конкретно прилагания NA. Ние също не установихме разлика в честотата на НСС между лекуваните с ниско и високобарьерни NAs (9/23 или 39.1% срещу 9/35 или 25.7%, $p = 0.385$). Според някои автори LMV има субоптимален ефект в превенцията на НСС поради честата ВР, компрометираща ВО. Ние също откриваме по-висока честота на НСС при лекуваните с LMV пациенти: 33.3% ($n = 7/21$), но без значимост на разликата в сравнение с честотата при приемалите TDF: 21.4% ($n = 6/28$), $p = 0.289$. Отдаваме тази еквивалентност на своевременно разпознатата и коригирана ВР при приемалите LMV болни. Резултатите ни съответстват с тези на повечето колегии, които коментират риска от НСС след приложено (и навременно индуцирано) лечение на ВР. (12) (14) (15) (18) (39) (65)

Доказахме възрастта като независим предиктор за развитието на НСС. Установихме появата му при болни в по-напреднала възраст (60.5 г. за пациентите с НСС срещу 54.5 г. за тези без НСС, $p = 0.006$). НСС е 1.5 пъти по-чест при пациенти над 50 годишна възраст (спрямо тези под 50 годишна възраст). Сред изследваните от нас пациенти мъжете с НСС са 88.9%. Това потвърждава съобщаваната в литературата преобладаваща на мъжкия пол при НСС. Въпреки че проявлението на НСС при мъжете спрямо жените е в отношение 3.2:1, разликата е несигнификантна и според нашето изследване жените са с не по-малък риск от възникване на НСС. Данните ни кореспондират с тези на азиатски изследователи и подчертават необходимостта от тясно проследяване на болните с СНВ цирроза, независимо от пола. (72)

Повечето пациенти с НСС попадат в стадите А и В по BCLC, вероятно поради тяхната по-дълга преживяемост спрямо болните в стадий BCLC C, D.

Вирусологичният отговор има сигнификантно въздействие за появата на НСС. При пациентите, които останаха със субоптимален отговор до края на обсервативния период се установи 3.2 пъти по-голям риск от появата на НСС спрямо отговорилите на лечението. Въздействието на ВО обаче е слабо и обяснението за това е следното: първо: частично отговорилите на терапията са лекувани значимо по-кратко от постигналите ВО; второ: с анализ по Kaplan-Meier доказваме, че с продължителността на лечението прогресивно се понижава честотата на субоптимално отговорилите пациенти, а с нея и рискът от НСС. Редица изследователи, в това число и ние, установяваме, че декомпенсираната чернодробна болест оказва силно влияние върху честотата на НСС. Стадираната в клас В по СТР цирроза носи трикратно по-висок риск от поява на НСС в сравнение с цирозата, стадирана в клас А. Установихме, повишаване в честотата на НСС със задълбочаването на чернодробната дисфункция – при болните с MELD > 8.5 рискът нараства с 23.0%, при тези с Bilirubin > 28.0 mmol/l – с 46.0%. (71) (72)

7.2.4 Рецидиви

7.2.4.1 Локална туморна прогресия (ранен рецидив)

Установихме 40.0% честотата на ранни рецидиви при болните с НСС, лекувани с LAT и LR.

Относителният дял на РР е числено по-голям при болните с интермедиерен и голям размер на тумора в сравнение с пациентите с малък НСС.

Нивата на HBV DNA при диагнозата на НСС не бяха асоциирани с възникването на РР сред изследваните от нас пациенти. Някои автори наблюдават предимно нелекувани до появата на НСС пациенти, които имат високостепенна репликация и напротив – утвърждават репликативното ниво на HBV като манифестен предиктор за РР.

При 40.0% от нашите болни лечението с NAs започва преди развитието на НСС като до появата му терапията е осигурила ВО при 94.4 % от тях. Освен това малкото сред тях болни с частичен отговор са били с ниски средни стойности на HBV DNA (12.88 IU/ml \pm 54.68) при диагнозата на НСС. В същото време, лечението при болните, започнали приема на NAs след диагнозата на НСС осигурява бързо понижаване на HBV DNA до ниски средни стойности при диагнозата на РР (246.11 IU/ml \pm 263.00). При това, преди да започнат лечението, 29.6% от тази група болни са били с ниски изходни репликативни нива (< 2000 IU/ml). Именно нискостепенната виремичност сред нашите изследвани обяснява разликите с цитираните в литературата резултати. Възможно е нивото на HBV DNA да губи предсказващата си сила за поява на РР при пациенти с нискостепенна виремия при диагнозата на НСС. Подобни твърдения се потвърждават от европейски и азиатски изследователи, разглеждали нисковиремични болни.

Някои автори намират високобарьерните NAs за по-ефективни в превенцията на РР от нискобарьерните. Отдават това на по-бързото понижаване в нивата на HBV DNA при лечение с високобарьерни NAs. В нашата ниско виремична кохорта не установихме разлики в честотата на РР между лекуваните с високо и нискобарьерни NAs.

НСС е тумор с изразена рекурентност, която след терапия може да достигне до 70%, дори при лекувани болни, с оптимално супресирана репликация. (263) Това показват и нашите резултати – постигнатият ВО и продължителността на лечението не повлияват нивото РР, но удължават RFT. ВО не предпазва от появата на рецидив, но може да го отложи.

Лечението с NAs при пациентите с РР продължава сигнификантно по-дълго от лечението при непрогресиралите, което от своя страна експоненциално повишава риска от възникването на ВР. Действително, при прогресиралите се наблюдава по-висока, близка до значимата честота ВР (спрямо непрогресиралите). Тези наблюдения са сходни с установените от Cho et al. по-чести РР след допуснатата ВР (която е per se онкогенен индуктор). Своевременното купиране на възникналата ВР при нашите пациенти (почти при всички с TDF, който има известен антионкогенен ефект), вероятно не позволи статистическото потвърждение на това наблюдение. (93) (107) (108) (109) (113)

Не се откриха проучвания, които сравняват влиянието на различните NAs върху чернодробната функция, съпоставяйки чернодробните показатели при диагнозата на НСС с тези при възникването на РР. Според показателя MELD ниско и високобарьерните NAs са със съизмерима ефективност в поддържането на хепаталната функция. При лекуваните от нас болни с NAs не установихме разлика между стойностите на чернодробните показатели, оценени при диагнозата на НСС и тези стойности при появата на

РР. В периода между диагнозата на НСС и релапса нашите резултати показаха стационарна чернодробна болест. Появата на РР не повлиява чернодробната функция. Това позволи своевременното третиране на рецидивните лезии без да ограничава терапевтичния избор.

Метаболитният синдром, ЗД тип II, тютюнопушенето и приемът на етанол не бяха идентифицирани като фактори с влияние върху появата на РР, подобни са резултатите на редица други авторски колегии. (109-113)

7.2.4.2 Късни рецидиви

Късни рецидиви възникнаха при 19.5% (8/41) от болните с НСС.

Малкият брой пациенти с КР не позволи статистически анализ, но се проследиха няколко тенденции. Късните рецидиви са по-чести при лекуваните с нискобарьерни NAs (при уточнението, че болните с НСС са лекувани значимо по-често с нискобарьерни vs. високобарьерни NAs). Повече КР се установяват при пациенти с НСС в клас BCLC B спрямо тези в клас BCLC A. Късно релапсиралите са действително с по-високи средни стойности на количествено измерения HBsAg от нерелапсиралите (каквито са наблюденията на повечето изследователи). (109) (110) (113). С напредването в тежестта на порталната хипертония се повишава и честотата на КР, наблюдение, което отново индиректно обвързва появата на КР с прогресията на самата цироза. Вирусологичният отговор не повлиява нивата на КР. Появата на КР не променя хепаталната функция в сравнение с оценената при диагнозата на НСС. Налице е дори тенденция за подобряване в броя на Plts, което се отдаде на продължителното лечение с NAs до възникването на КР. Диагнозата КР при лекувани с NAs болни позволява курабилност.

7.2.5 Екстрахепатални неоплазии при пациенти с СНВ

Екстрахепатални неоплазии (EHN) се откриха при 11.9% от всички болни с СНВ (n = 22/187) с честота, близка до съобщаваната в литературата (264) Най-висока е честотата на хематологичния малигнитет (22.7%), следвана от тази на карцинома на матката (18.2%) и на CRC (13.6%). Съществуващата силна асоциация между HBV и NHL е описвана и от други европейски и азиатски автори (118) (126) Средното време от диагнозата на хроничната В вирусна инфекция до установяването на извънчернодробния тумор е 157.5 м. (S. E. 8.84; CI 95% 140.16-174.84). Честотата на EHN е най-висока при болните над 60 годишна възраст, еквивалентна за двата пола.

При пациентите с EHN установихме сигнификантно по-високи претерапевтични стойности на HBV DNA и на количествения HBsAg в сравнение с болните без неоплазии. Резултатът вероятно се дължи на почти сигнификантното доминиране на

пациентите с позитивен HBeAg, които имат EHN спрямо тези без EHN. Серопозитивността на HBeAg се асоциира с появата на екстрахепатална онкогенност и според някои от малкото автори, разглеждали подобна връзка. (116) Въпреки това ние не доказахме асоциацията на вирусологичните фактори с появата на извънчернодробни тумори при HBV инфектираните.

Екстрахепаталната онкогенност при болните с СНВ възниква в значимо по-ранна възраст в сравнение с тази, в която възниква НСС.

Не намираме пряка връзка между СНВ и появата на екстрахепатален малигнитет, дори и при прогресиралите до цироза пациенти (които вече са с пренеопластичен терен). Данните ни съвпадат с тези на европейски колегии и се противопоставят на резултатите на шведски автори, които установяват 3 пъти по-висок риск от EHN при болни с цироза. В изследваната от тях кохорта обаче, циротиците с HBV етиология са били едва 3.0%. (264) (121) (120)

НСС се проявява съвместно с EHN при 2.7% от всички болни с СНВ. Липсват разлики в нивото на общия ВО в EHN и НСС групите.

При 11.1% от изследваните наши болни с НСС установихме и EHN. НСС обаче не корелира с проявата на EHN. Честотата на болните с ко-екзистентни неоплазии: EHN и НСС не се различава от честотата на пациентите само с EHN ($p = 0.163$). Наличието на EHN не повлиява честота на НСС – болните с EHN и НСС са дори по-малко от тези само с НСС (2.7% или 5/187 срещу 21.4% или 40/187). Това означава, че асоциацията на първичния чернодробен с друг малигнитет не влошава болестната прогноза. Затова наличието на друг (освен НСС) тумор не следва да се разглежда като изключващ критерий дори когато изборът е агресивна куративна модалност. Резултатите ни са сходни с тези на американски изследователи. (131)

7.2.6 Преживяемост

7.2.6.1 Морталитет

Установихме 32.9% случаи на летален изход при пациентите с авансирал СНВ, като относителният дял на екзитиралите е сигнификантно по-голям в групата на НСС: 44.4% спрямо групата СНВ Сi: 20.0%. Средната възраст при настъпването на леталния изход е 57.9 г. ± 13.2 (20-79). Хепаталната смъртност достига до 24.7%, а несвързаната с черния дроб – до 8.2%.

7.2.6.2 Обща преживяемост при пациентите с СНС

Средната обща преживяемост при болните с СНВ е 115.5 м. Едногодишната, 3 и 5 годишната преживяемост е: 92.9%, 75.3% 68.3%. При пациентите с СНВ Сi е респ.:

92.5%, 85.0%, 82.5%, сигнификантно по-висока от тази на болните с СНВ НСС: 93.5%, 66.7%, 55.6%.

Не открихме влиянието на възрастта, пола, тютюнопушенето, както и наличието на екстрахепатална неоплазия върху общата преживяемост. Такава липсва и по отношение бариерността на NAs или конкретно приложения NA. Сравнение между преживяемостта с четирите NAs бе възможно единствено при пациентите с НСС, между които не се откри разлика: 66.63 м. с TDF, 54.02 с LMV, 60.00 м. с ETV; 36.00 м. с LdT. Резултатите ни са сходни с тези от редица други изследвания. (96) (147) (148) (149)

Факторите с независимо влияние върху преживяемостта при болните с СНВ са: стадият на цирозата, ВО и алкохолната употреба. Преживяемостта при пациентите с СТР А: е 142.7 м., сигнификантно по-висока от тази на болните с СТР В: 41.5 м. и с СТР С: 29.0 м. Тази разлика се проявява и в двете групи като отслабва при пациентите с НСС, но без да губи значимост. В сравненията между групите сигнификантни разлики в преживяемостта се установиха само за пациентите в клас А по СТР, като тези без НСС са със значимо по-дълга преживяемост от прогресиралите до НСС. Болните с DeCi са с еквивалентна преживяемост, независимо дали цирозата е усложнена с НСС или не. Логистичният регресионен анализ доказва почти 5 пъти по-високото рисково въздействие за екзитиране при класираните в СТР В (сравнението е с СТР А). (140) (44) (89) (26) Общата преживяемост при пациентите с ВО (RVR, PrVR) е значимо по-дълга от тази на болните с частичен ВО в края на проучването (респ. 143.3 м. срещу 42.2 м.). Този факт подчертава важността на ВО. Шансът за екзитиране се повишава с близо 3 пъти при частично отговорилите на лечението в сравнение с постигналите авиремия болни. Факторът резистентност към антивирусната терапия не повлиява преживяемостта. Отдаваме този резултат на своевременното лечение на ВР и последвалия ВО при повечето резистирали пациенти. (44) (96) (147)

Установихме сигнификантно по-кратка преживяемостта при консумиращите алкохол болни и в двете групи, като при тези, които продължават приема рискът от летален изход нараства с 2.7 пъти в сравнение с въздържателите. Автори, анализирали подобна връзка, доказват дори още по-осезаемото влияние на алкохола в понижаването на преживяемостта – с над 6 пъти. (60) (151) (146)

7.2.6.3 Фактори, определящи преживяемостта при болни с СНВ НСС

Пациентите, започнали терапията с NAs преди появата на НСС имат по-дълга, но съизмерима преживяемост с тази на нелекуваните до възникването му пациенти. Това означава, че лечението има еднакво влияние върху преживяемостта, ако започва при вече авансирала болест. Тези наблюдения са окуражаващи и за клиницистите, и за

пациентите, демонстрирайки, че въпреки наличието на НСС никога не е късно за започване на лечение. Резултатите ни са близки до тези на азиатски автори, изследвали преживяемостта според времето, в което започва лечението с NAs и се проявява НСС. Болните с тумор, стадиран в клас В, С, D по BCLC имат съизмерима преживяемост. Болните в клас А по BCLC имат значимо по-висока преживяемост от тази на пациентите в останалите стадии: (BCLC В, С, D). Преобладават болните с големи тумори (над 5 см), които имат значимо по-кратка преживяемост от тази на болните със средно големи (между 3-5 см) и с малки тумори (под 3 см). Разлика в преживяемостта между пациентите с единствен нодул и тези с мултиплен се открива само ако лезиите са > 3. Пациентите без прогресия и с рецидивирал след лечение тумор имат съизмерима преживяемост (56.3 м. срещу 63.3 м.) Възможно е липсата на асоциация между рецидивите и преживяемостта да се дължи на ранното откриване и своевременно третиране на рецидивните лезии. Допълнително обстоятелство в тази посока е, че преживяемостта при болните с НСС не се повлиява от типа рецидив (LTP: 74.3 м., NHT: 32 м. или LTP+NHT: 42 м.). (89) (142) (144) (145) (147) (150)

8 ИЗВОДИ

1. Лечението с NAs при болните с чернодробна цироза с HBV-етиология е високо-ефективно, безопасно, със съизмерима ефективност при пациентите с и без НСС. Нежеланите лекарствени реакции са леки, асоциирани с възрастта, стадия на цирозата и съпътстващите заболявания. Приложението на NAs подобрява бъбречната функция.

2. При пациенти с HBV-цироза антивирусното лечение понижава, но не премахва риска от поява на НСС. Различните NAs предпазват от появата на НСС с еквивалентна ефективност. Възникването на НСС зависи от ВО и стадия на цирозата. Постигнатият ВО не предотвратява настъпването на рецидив, но може да го отложи. Съхранената чернодробната функция при болните с рецидив, лекувани с NAs позволява своевременното третиране.

3. Едногодишната, 3 и 5 годишната средна преживяемост при болните с HBV-цироза е респ.: 92.9%, 75.3%, 68.3%, по-висока при пациентите с цироза без НСС. Общата преживяемостта зависи от стадия на цирозата, вирусологичния отговор и алкохолната употреба, а допълнителни фактори при пациенти с НСС са стадият на тумора по BCLC-класификацията, големината и броят на лезиите.

4. Лечението с DAAs при болните с чернодробна цироза с HCV-етиология е ефективно и постига висока честота на вирусологичен отговор, съизмерим между пациентите с и без НСС.

5. Появата на НСС при нелекувани с DAAs пациенти с HCV етиология е по-честа при сформирания чернодробна цироза с белези на хепатална дисфункция, напреднала възраст, захарен диабет II тип и употреба на алкохол. Предикторите за НСС при нелекувани пациенти с HCV цироза са наличието на варици на хранопровода и алкохолната употреба. Терапията с DAAs понижава риска от първичната поява на НСС, но не повлиява риска от рецидиви след успешното му лечение. Честотата на рецидивите при лекуваните с DAAs съответства на класа на тумора по BCLC, размера и броя на лезиите. Появата на рецидив не променя чернодробната функция, което позволява своевременно третиране.

6. Едногодишната, 3 и 5 годишната средна преживяемост при болните с HCV-чернодробна цироза е респ.: 96.3%, 90.2% и 85.4%, като е по-висока при пациентите с цироза без НСС. Общата преживяемост на болните с HCV-цироза се повлиява от наличието на екстрахепатална неоплазия, а допълнителен фактор при болните с НСС са броят лезии.

7. Нито СНВ, нито СНС се асоциират с развитието на екстрахепатална онкогенност. При пациенти с СНВ тя се проявява най-често с хематологичен малигнитет, а при пациенти с СНС – с коло-ректален рак. Наличието на екстрахепатална неоплазия не повлиява честота на НСС (и *vice versa*). Едновременното съществуване на хепатоцелуларен карцином и друг извънчернодробен малигнен тумор не влошава прогнозата на пациенти с HBV и HCV-асоциирана цироза.

9 ПРИНОСИ

1. Оцени се честотата на възникване на НСС при лекувани с нуклео(з)тидни аналози пациенти с HBV- цироза. Установиха се факторите със значимо влияние за появата на НСС.

2. Оценени се ефективността и безопасността на антивирусното лечение с нуклео(з)тидни аналози при пациенти с HBV- цироза с и без НСС.

3. Установи се честотата на рецидивите на НСС и влиянието им върху чернодробната функция при пациенти с HBV-цироза, лекувани с нуклео(з)тидни аналози.

4. Установиха се факторите със значимо влияние върху преживяемостта на пациенти с HBV-цироза с и без НСС, лекувани с нуклео(з)тидни аналози.

5. Оцени се честотата на възникване на НСС при пациенти с HCV- цироза, лекувани с директно действащи антивирусни средства. Установиха се факторите със значимо влияние за появата на НСС.

Предложен бе модел за оценка на риска от появата на НСС при пациенти с хроничен хепатит С, които не са били лекувани с директно действащи антивирусни средства.

6. Оцени се ефективността на антивирусното лечение с директно действащи средства при пациенти с HCV-цироза с и без НСС.

7. Установи се честотата на рецидивите на НСС и влиянието им върху чернодробната функция при пациенти с HCV-цироза, лекувани с директно действащи антивирусни средства.

8. Установиха се факторите със значимо влияние върху преживяемостта на пациенти с HCV-цироза с и без НСС, лекувани с директно действащи средства.

9. Анализира се асоциацията между хроничния В и С вирусен хепатит и възникването на извънчернодробни тумори. Установи се честотата на едновременната хепатална и екстрахепатална онкогенност при пациентите с хроничен В и С вирусен хепатит и нейното влияние върху прогнозата.

10 ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. К. Герджикова, Й. Генов, Р. Митова, Т. Комитова, К. Павлов, Б. Владимиров, П. Гецов, И. Терзиев, м. Колева, Д. Сотиров. Екстрахепатални първични тумори при пациенти с HCV/HBV асоцииран хепатоцелуларен карцином. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 2018;26(2):65-72

2. К. Герджикова, И. Донков, Й. Генов, Б. Владимиров, К. Павлов, Т. Комитова, м. Четирска, Б. Асенова, А. Бедран, И. Терзиев. Ренални ефекти при пациенти с СНВ С_i и СНВ НСС, лекувани с NAs (TDF, ETV, LMV, LdT). Българска медицина, 2021; 11(1):49-57

3. Pavlov K., Jordan Genov, R. Mitova, B. Vladimirov, D. Sotirov, G. Taneva, I. Boeva, R. Hristova, T. Komitova, K. Gerdzhikova, Pl. Getsov, I. Terziev, N. Grigorov. Microwave ablation: monocentric results in treatment of liver malignancy. Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences. C. R. Acad. Bulg. Sci. 2020, 73(2):271-281

4. Комитова Т., Р. Митова, К. Павлов, К. Герджикова, И. Терзиев, Б. Владимиров, Й. Генов. "A new combined non-invasive method for assessment of liver steatosis and fibrosis in NAFLD patients - pilot study" Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences. C. R. Acad. Bulg. Sci. 2020 (протокол № 6/30.06.2020 г.)

5. Комитова Т., Й. Генов, Р. Митова, Б. Владимиров, К. Герджикова, И. Терзиев. Двумерна Shear Wave еластография (2D-SWE) за оценка на фиброзата при пациенти

с хроничен С-вирусен хепатит. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 2020; 28(1), стр. 51-58

6. Павлов К., Р. Митова, Й. Генов, Б. Владимиров, Т. Комитова, К. Герджикова, Д. Сотиров, П. Гецов, И. Терзиев, Н. Григоров. Primum non nocere – моноцентрично изпитване на безопасността на перкутанната MWA в лечението на пациенти с малигнени чернодробни тумори. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 2018;26(2):49-56

11 НАУЧНИ ДОКЛАДИ

1. К. Герджикова, Й. Генов, К. Павлов, Р. Митова, Т. Комитова, П. Гецов, Ив. Терзиев, Б. Владимиров. Риск от рецидив на НСС при пациенти с HCV, лекувани с DAAs, III национален конгрес за млади гастроентеролози, Анатомична аудитория на МУ – София, 24-25 III. 2017 г.

2. К. Герджикова, Й. Генов, К. Павлов, Р. Митова, Т. Комитова, П. Гецов, Ив. Терзиев, Б. Владимиров. Риск от рецидив на НСС при пациенти с HCV, лекувани с DAAs, XX Национален конгрес по Ултразвук в медицината, конгресен център на хотел Фламинго Гранд, к.к. Албена 14-17. 09.2017 г.

3. К. Герджикова, Й. Генов, Р. Митова, Т. Комитова, К. Павлов, Б. Владимиров, П. Гецов, И. Терзиев, М. Колева, Д. Сотиров. Конкомитантна екстрахепатална неоплазия при пациенти HCV/HBV-асоцииран хепатоцелуларен карцином XXI Национален конгрес по Ултразвук в медицината, конгресен център на клуб Ривиера, к.к. Златни пясъци, 13-16 септември 2018 г.

4. К. Герджикова и сътрудници. HIV и ART хепатотоксичност, IV национална конференция по хепатология, Национален дворец на културата, гр. София, 07-08. 12. 2018 г.

5. К. Герджикова, Й. Генов, Р. Митова, Т. Комитова, П. Гецов, Ив. Терзиев, Б. Владимиров. Хепатит В вирус-асоциирана хепатална и екстрахепатална канцерогенеза XXII Национален конгрес по Ултразвук в медицината, конгресен център на клуб Ривиера, к.к. Златни пясъци, 12-15 септември 2019 г.

6. Й. Генов, К. Герджикова. Чернодробна енцефалопатия при цироза, V национална конференция по хепатология, Национален дворец на културата, гр. София, 29-30. 11. 2019 г.

7. К. Герджикова, Р. Митова, Й. Генов, Б. Владимиров и сътр. Антивирусно лечение при пациенти с НСС и портална хипертония, V национална конференция по хепатология, Национален дворец на културата, гр. София, 29-30. 11. 2019 г.

8. К. Герджикова и сътрудници. Хипонатриемия и чернодробна болест VI национална конференция по хепатология, конгресна зала на ЦУМ, гр. София, 27-28. 11. 2020 г., онлайн провеждане
9. К. Герджикова, Й. Генов, Р. Митова, Т. Комитова, Б. Владимиров, М. Четирска, Б. Асенова, П. Гецов, И. Терзиев, А. Бедран. Антивирусно лечение и прогноза при СНС НСС. VI национална конференция по хепатология, конгресна зала на ЦУМ, гр. София, 27-28.11.2020 г., онлайн провеждане.
10. К. Герджикова и сътрудници, Чернодробни прояви при COVID- 19, I научна конференция COVID-19 през 20-21, Национален дворец на културата, зала 3, гр. София, 09-12.09.2021 г
11. К. Герджикова и сътрудници, Ваксиниране срещу COVID-19 при пациенти с хронични чернодробни заболявания, I научна конференция COVID-19 през 20-21, Национален дворец на културата, зала 3, гр. София, 09-12.09.2021 г.

БИБЛИОГРАФИЯ

Български автори:

- (I) Petrunov B, Kojouharova M, Teoharov P et al. Seroepidemiology study on Hepatitis C and B viral infections prevalence in Bulgaria and Northern Greece. *J Hepatol* 2002; 36: 138-139.
- (II). Kevorkyan A, Teoharov P, Lernout T et al. Prevalence of HBV and HCV among outpatients in the Plovdiv region of Bulgaria. *J Med Virol.* 2015;87(3): 401-406.
- (III) Jelev D. Chronic HBV infection: characteristics, natural course and options for treatment. DMSc thesis, Sofia 2010
- (IV) Krasteva, D., Boyanova, Y., et al. (2018) 'Demographics of the chronic HBV infection suitable for antiviral treatment – 20 years of experience in a single Bulgarian centre', *Journal of Medical and Dental Practice*, 5(2), pp. 853–687. doi: 10.18044/medinform.201852.853.
- (V). Krasteva, D., Jelev, D., et al. (2018) 'LMVivudine today: Experience in a single Bulgarian center', *Journal of Medical and Dental Practice*, 5(2), pp. 831–836. doi: 10.18044/medinform.201852.831.
- (VI) Krastev, Z. et al. (2016) 'Telbivudine vs tenofovir in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients: OPTIMA roadmap study', *World Journal of Hepatology*, 8(32), pp. 1402–1413. doi: 10.4254/wjh.v8.i32.1402.
- (VII) Nikolova N. et al. (2015) 'The decrease of HBsAg during nucleos(T)ide analogues (NUC) therapy in bulgarian patients', *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 29(4), pp. 746–752. doi: 10.1080/13102818.2015.1036773.
- (VIII) Генов Й., Н. Григоров, Р. Митова, Б. Големанов, Л. Динков, М. Донов. Перкутанно

- етанолово инжектиране при големи хепатоцелуларни карциноми и последващо локално лечение с Interferon-alfa. Диагностичен и терапевтичен ултразвук. 2004;12(1):3-9
- (IX) Генов Й., Н. Григоров. Морфологична характеристика на хепатоцелуларния карцином. Диагностичен и терапевтичен ултразвук. 2008;(2):18-24
- (X). Pavlov K., et al. Microwave ablation: monocentric results in treatment of liver malignancy. *Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences. C. R. Acad. Bulg. Sci.*2020, 73 (2):271-281
- (XI) Генов Й., Н. Григоров, Р. Митова, Б. Големанов, Л. Динков, М. Донов. Фактори, влиящи върху постигането на пълна туморна деструкция при пациенти с хепатоцелуларен карцином. Диагностичен и терапевтичен ултразвук. 2010;(1) :25-31
- (XII) Antonov, K. (2011) 'Metabolic Face of Chronic Hepatitis B and C in Bulgaria', *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)*, 17, 1(2011), pp. 193–196. doi: 10.5272/jimab.2011171.193.
- (XIII) Иванова, И. 'Лечение на хепатит С в стадий на напреднало чернодробно заболяване', 2016)
- (XIV) Valerianova, Z., Atanasov, T. and Vukov, M. (2017) 'Cancer Incidence in Bulgaria, 2014 and 2015', *Bulgarian National Cancer Registry*, XXV.
- (XV) Петрова, Д., Р. Црънчева, И. Банкова, Н. Станчев, Г. Христова, М.Станчева, Д. Стоянов – Криоглобулинемичният васкулит в ерата на директно действащите антивирусни средства. Диагностичен и терапевтичен ултразвук. 2017;(1) :34-3
- (XVI) Petrova M., Kamburov V. Nikolovska D.,(2010) 'Epstein-Barr virus: Is there any contribution to chronic hepatitis B and C?', *Liver International*, 30(3), pp. 488–489. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02138.x.
- (XVII) Кръстев, Н.Г. Хронични вирусни хепатити. Монография. Пловдив: ВАП, 2011.

Чуждестранни автори:

1. Dienstag JL. Benefits and risks of nucleoside analog therapy for hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(SUPPL. 5):112–21.
2. Liu L. Clinical features of hepatocellular carcinoma with hepatitis B virus among patients on Nucleos(t) ide analog therapy. *Infect Agent Cancer*. 2020;15(1):6–9.
3. Allweiss L, Dandri M. The role of cccDNA in HBV maintenance. *Viruses*. 2017;9(6).
4. Raziorrouh B, Heeg M, Kurkschiev P, Schraut W, Zachoval R, Wendtner C, et al. Inhibitory phenotype of HBV-specific CD4+ T-cells is characterized by high PD-1 expression but absent coregulation of multiple inhibitory molecules. *PLoS One*. 2014;9(8):7–9.
5. Schurich A, Pallett LJ, Lubowiecki M, Singh HD, Gill US, Kennedy PT, et al. The Third Signal Cytokine IL-12 Rescues the Anti-Viral Function of Exhausted HBV-Specific CD8 T Cells. *PLoS Pathog*. 2013;9(3).
6. Idilman R. The summarized of EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Turkish J Gastroenterol*. 2017;28(5):412–6.
7. LMVpertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370–98.

8. chih-Lin Lina J-HK. Hepatitis B viral factors and treatment responses in chronic hepatitis B Elsevier Enhanced Reader. 2012.
9. Haleboua-De Marzio D, Hann HW. Then and now: The progress in hepatitis B treatment over the past 20 years. *World J Gastroenterol*. 2014;20(2):401–13.
10. Liaw YF, Sung JJY, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. LMVivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1521–31.
11. Liaw YF, Leung NWY, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, et al. Effects of extended LMVivudine therapy in asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2000;119(1):172–80.
12. Liaw YF, Sung JJY, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. LMVivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1521–31.
13. Khan S, Khalid SR, Shah K. LMVivudine as an initial treatment for chronic hepatitis B. *Pakistan J Med Heal Sci*. 2012;6(1):39–42.
14. Köklü S, Tuna Y, Gülşen MT, Demir M, Köksal A şeref, Koçkar MC, et al. Long-term Efficacy and Safety of LMVivudine, Entecavir, and Tenofovir for Treatment of Hepatitis B Virus-Related Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(1):88–94.
15. Coffin CS, Rezaeeaval M, Pang JX, Alcantara L, Klein P, Burak KW, et al. The incidence of hepatocellular carcinoma is reduced in patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogue therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(11–12):1262–9.
16. Yue-Meng W, Li YH, Wu HM, Yang J, Xu Y, Yang LH, et al. Telbivudine versus LMVivudine and entecavir for treatment-naïve decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Exp Med*. 2017;17(2):233–41.
17. Lok ASF, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016;63(1):284–306.
18. Lim YS, Han S, Heo NY, Shim JH, Lee HC, Suh DJ. Mortality, liver transplantation, and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir vs Lamivudine. *Gastroenterology* 2014;147(1):152–61.
19. Paran R, Kay A, Miguel J, Lobato C, Molinet E, Tauli I, et al. *Journal of Clinical Virology* 2006,. 2006;36(suppl 2):164–5.
20. Seto WK, Wong DKH, Fung J, Huang FY, Lai CL, Yuen MF. Reduction of hepatitis B surface antigen levels and hepatitis B surface antigen seroclearance in chronic hepatitis B patients receiving 10 years of nucleoside analogue therapy. *Hepatology*. 2013;58(3):923–31.
21. Kobashi H, Miyake Y, Ikeda F, Yasunaka T, Nishino K, Moriya A, et al. Long-term outcome and hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B or cirrhosis patients after nucleoside analog treatment with entecavir or Lamivudine. 2011;(ccc):405–16.
22. Krasteva D, Jelevev D, Antonov K, Spassova Z, Nikolov R, Mihailov G, et al. Lamivudine today: Experience in a single Bulgarian center. *J Med Dent Pract*. 2018;5(2):831–6.
23. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus Lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2576–88.
24. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE Trial Results: Telbivudine Is Superior to Lamivudine in Patients With Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136(2):486–95.

25. Liang X, Fan R, Sun J, Shaikh J, Taneja A, Gupta S, et al. Effect of Telbivudine Versus Other Nucleos(t)ide Analogs on HBeAg Seroconversion and Other Outcomes in Patients with Chronic Hepatitis B: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2016;33(4):519–31.
26. Miquel M, Núñez Ó, Trapero-Marugán M, Díaz-Sánchez A, Jiménez M, Arenas J, et al. Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir in hepatitis B compensated and decompensated cirrhotic patients in clinical practice. *Ann Hepatol.* 2013;12(2):205–12.
27. Idilman R, Gunsar F, Koruk M, Keskin O, Meral CE, Gulsen M, et al. Long-term entecavir or tenofovir disoproxil fumarate therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients in the real-world setting. *J Viral Hepat.* 2015;22(5):504–10.
28. Schiff E, Simsek H, Lee WM, Chao YC, Sette H, Janssen HLA, et al. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(11):2776–83.
29. Lee KS, Kweon YO, Um SH, Kim BH, Lim YS, Paik SW, et al. Efficacy and safety of entecavir versus Lamivudine over 5 years of treatment: A randomized controlled trial in Korean patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol.* 2017;23(4):331–9.
30. Wang X, Liu X, Dang Z, Yu L, Jiang Y, Wang X, et al. Nucleos(t)ide Analogues for Reducing Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver.* 2020;14(2):232–47.
31. Weeks DPCCLEYN to K in 20. 濟無No Title No Title. Vol. 53, Dk. 2015. 1689–1699 p.
32. Schildgen O, Sirma H, Gerlich W. Hepatitis B virus with primary resistance to adefovir [12]. *N Engl J Med.* 2006;355(3):323.
33. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years-of therapy. *Hepatology.* 2009;49(5):1503–14.
34. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HLY, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1(3):196–206.
35. Yegin EG, Ozdogan OC. Partial virological response to three different nucleotide analogues in naive patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014;13(6):602–11.
36. Riveiro-Barciela M, Tabernero D, Calleja JL, Lens S, Manzano ML, Rodríguez FG, et al. Effectiveness and Safety of Entecavir or Tenofovir in a Spanish Cohort of Chronic Hepatitis B Patients: Validation of the Page-B Score to Predict Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci.* 2017;62(3):784–93.
37. Petersen J, Heyne R, Mauss S, Schlaak J, Schiffelholz W, Eisenbach C, et al. Effectiveness and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Chronic Hepatitis B: A 3-Year Prospective Field Practice Study in Germany. *Dig Dis Sci.* 2016;61(10):3061–71.
38. Goyal SK, Dixit VK, Shukla SK, Ghosh J, Behera M, Tripathi M, et al. Prolonged use of tenofovir and entecavir in hepatitis B virus-related cirrhosis. *Indian J Gastroenterol.* 2015;34(4):286–91.
39. Papatheodoridis G V., Dalekos GN, Idilman R, Sypsa V, Van Boemmel F, Buti M, et al. Similar risk of hepatocellular carcinoma during long-term entecavir or tenofovir therapy in Caucasian patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*,2020;
40. Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, Yurdaydin C, Idilman R, Papatheodoridis GV, et al. 731 Effectiveness and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Field Practice:

- a Multicenter European Cohort Study of 302 Nuc-Naive Patients With Chronic Hepatitis B. *J Hepatol*. 2011;54:S293–4.
41. Lampertico P, Soffredini R, Yurdaydin C, Idilman R, Papatheodoridis GV, Margariti A, et al. Four years of tenofovir monotherapy for NUC naïve field practice European patients suppresses HBV replication in most patients with a favorable renal safety profile but does not prevent HCC in patients with or without cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2014;46(2014):e14.
 42. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Long-term safety and efficacy of nucleo(t)sid analogue therapy in hepatitis B. *Liver Int*. 2018;38(November 2017):84–9.
 43. Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Lim SG, DiBisceglie A, Buti M, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51(1):11–20.
 44. Fontana RJ, Hann HWL, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology*. 2002;123(3):719–27.
 45. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52(2):176–82.
 46. СНМР. ПРИЛОЖЕНИЕ I КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА.
 47. Kearney BP, Yale K, Shah J, Zhong L, Flaherty JF. Pharmacokinetics and dosing recommendations of tenofovir disoproxil fumarate in hepatic or renal impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(11):1115–24.
 48. СНМР. ПРИЛОЖЕНИЕ I КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА.
 49. Характеристика К, Продукта НА. Приложение i кратка характеристика на продукта 1. :1–296.
 50. СНМР. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.
 51. Gish RG, Clark MD, Kane SD, Shaw RE, Mangahas MF, Baqai S. Similar Risk of Renal Events Among Patients Treated With Tenofovir or Entecavir for Chronic Hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(8):941–6.
 52. Discussion S. Ic in a L P Ro Du Ct Lo Ng Er Au Th or Is Ic in a L P Ro Ct Er. 2005;44(July).
 53. Gane EJ, Deray G, Liaw YF, Lim SG, Lai CL, Rasenack J, et al. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis b. *Gastroenterology* 2014;146(1).
 54. Tsai MC, Chen CH, Tseng PL, Hung CH, Chiu KW, Wang JH, et al. Comparison of renal safety and efficacy of telbivudine, entecavir and tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: Real world experience. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(1):95.e1-95.e7.
 55. Papatheodoridis G V., LMVpertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: A systematic review. *J Hepatol* 2010;53(2):348–56.
 56. Ayub A, Ashfaq UA, Haque A. HBV induced HCC: Major risk factors from genetic to molecular level. *Biomed Res Int*. 2013;2013.
 57. Valerianova Z, Atanasov T, Vukov M. Cancer Incidence in Bulgaria, 2014 and 2015. *Bulg Natl Cancer Regist*. 2017;XXV.
 58. Colombo M, Lleo A. The impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma epidemiology. Available from: www.futuremedicine.com
 59. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2019;156(2):477-491.e1.
 60. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B virus infection: a systematic

- review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2015;47:e25.
61. Chien J, Liu J, Lee MH, Jen CL, Batrla-Utermann R, Lu SN, et al. Risk and predictors of hepatocellular carcinoma for chronic hepatitis B patients with newly developed cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(12):1971–7.
 62. Wong GLH, Chan HLY, Mak CWH, Lee SKY, Ip ZMY, LMV ATH, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients With liver cirrhosis. *Hepatology*. 2013;58(5):1537–47.
 63. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2013;58(1):98–107.
 64. Papatheodoridis G V., Manolakopoulos S, Touloumi G, Nikolopoulou G, Raptopoulou-Gigi M, Gogos C, et al. Hepatocellular carcinoma risk in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with or without cirrhosis treated with entecavir: HepNet.Greece cohort. *J Viral Hepat*. 2015;22(2):118–25.
 65. Tsai MC, Chen CH, Hung CH, Lee CM, Chiu KW, Wang JH, et al. A comparison of efficacy and safety of 2-year telbivudine and entecavir treatment in patients with chronic hepatitis B: A match-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(2).
 66. An J, Lim YS, Kim GA, Han S bong, Jeong W, Lee D, et al. Telbivudine versus entecavir in patients with undetectable hepatitis B virus DNA: A randomized trial. *BMC Gastroenterol* 2017;17(1):1–7.
 67. Lee SW, Kwon JH, Lee HL, Yoo SH, Nam HC, Sung PS, et al. Comparison of tenofovir and entecavir on the risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B in Korea: A large-scale, propensity score analysis. *Gut*. 2020;69(7):1301–8.
 68. Zhang Z, Zhou Y, Yang J, Hu K, Huang Y. The effectiveness of TDF versus ETV on incidence of HCC in CHB patients: A meta analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1–9.
 69. Choi J, Kim HJ, Lee J, Cho S, Ko MJ, Lim YS. Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients Treated with Entecavir vs Tenofovir for Chronic Hepatitis B: A Korean Nationwide Cohort Study. *JAMA Oncol*. 2019;5(1):30–6.
 70. Yip TCF, Wong VWS, Chan HLY, Tse YK, Lui GCY, Wong GLH. Tenofovir Is Associated With Lower Risk of Hepatocellular Carcinoma Than Entecavir in Patients With Chronic HBV Infection in China Vol. 158, *Gastroenterology*. The American Gastroenterological Association; 2020. 215-225.e6
 71. Papatheodoridis G V., Dalekos GN, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, Arends P, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol* 2015;62(2):363–70.
 72. Hung TH, Liang CM, Hsu CN, Tai WC, Tsai KL, Ku MK, et al. Association between complicated liver cirrhosis and the risk of hepatocellular carcinoma in Taiwan. *PLoS One*. 2017;12(7):1–9.
 73. Hsu YC, Wu CY, Lane HY, Chang CY, Tai CM, Tseng CH, et al. Determinants of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients treated with nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(7):1920–7.
 74. Kim GA, Lim YS, An J, Lee D, Shim JH, Kim KM, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis b: Clinical outcomes and durability. *Gut*. 2014;63(8):1325–32.
 75. Zhou TC, Lai X, Feng MH, Tang Y, Zhang L, Wei J. Systematic review and meta-analysis: Development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with hepatitis e antigen seroconversion. *J Viral Hepat*. 2018;25(10):1172–9.
 76. Lee P-L, Chen J-J, Tung H-D, Cheng C-T, Chuang T-W, Wang S-J, et al. Serum hepatitis B surface antigen level might predict cirrhosis and hepatocellular carcinoma

- in older patients with chronic hepatitis B. *Adv Dig Med* 2015;2(3):102–7.
77. Jarčuška P, Janičko M, Kružliak P, Novák M, Veselíny E, Fedáčko J, et al. Hepatitis B virus infection in patients with metabolic syndrome: A complicated relationship. Results of a population based study. *Eur J Intern Med.* 2014;25(3):286–91.
 78. Yan LB, Liao J, Han N, Zhou LY, Wang XE, Wang YJ, et al. Association between Hepatitis B Virus Infection and Metabolic Syndrome in Southwest China: A Cross-sectional Study. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–7.
 79. Hassan MM, Curley SA, Li D, Kaseb A, Davila M, Abdalla EK, et al. Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2010;116(8):1938–46.
 80. Fujiwara N, Friedman SL, Goossens N, Hoshida Y. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine. *J Hepatol* 2018;68(3):526–49.
 81. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: A prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol.* 1998;28(6):930–8.
 82. Wang LY, You SL, Lu SN, Ho HC, Wu MH, Sun CA, et al. Risk of hepatocellular carcinoma and habits of alcohol drinking, betel quid chewing and cigarette smoking: A cohort of 2416 HBsAg-seropositive and 9421 HBsAg-seronegative male residents in Taiwan. *Cancer Causes Control.* 2003;14(3):241–50.
 83. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Samet JM. Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(24):1851–6.
 84. Brahmania M, Liu S, Wahed AS, Yim C, Hansen BE, Khalili M, et al. Alcohol, tobacco and coffee consumption and liver disease severity among individuals with Chronic Hepatitis B infection in North America. *Ann Hepatol.* 2020;1–9.
 85. Chuang SC, Lee YCA, Hashibe M, Dai M, Zheng T, Boffetta P. Interaction between cigarette smoking and hepatitis B and C virus infection on the risk of liver cancer: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(5):1261–8.
 86. Wu CJ, Chau GY, Lee IC, Huo TI, Su CW, Hou MC, et al. Early and late recurrence of surgically resected hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma on nucleos(t)ide analogues therapy. *J Formos Med Assoc* 2020;(xxxx).
 87. Singal AK, SaLMVeh H, Kuo YF, Fontana RJ. Meta-analysis: The impact of oral antiviral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(2):98–106.
 88. Wu CY, Chen YJ, Ho HJ, Hsu YC, Kuo KN, Wu MS, et al. Association between nucleoside analogues and risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2012;308(18):1906–13.
 89. Sohn W, Kang TW, Choi SK, Jung SH, Lee MW, Lim HK, et al. Effect of oral antiviral treatment on long-term outcomes of radiofrequency ablation therapy for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7(30):47794–807.
 90. Zhang L, Xie X, Chen Y, Ge N, Chen R, Gan Y, et al. Hepatitis B surface antigen predicts recurrence after radiofrequency ablation in patients with low hepatitis B virus loads. 2000;1–8.
 91. Goto T, Yoshida H, Tateishi R, Enooku K, Goto E, Sato T, et al. Influence of serum HBV DNA load on recurrence of hepatocellular carcinoma after treatment with percutaneous radiofrequency ablation. *Hepatol Int.* 2011;5(3):767–73.
 92. Wang M, Li C, Liang L, Xing H, Sun L, Quan B, et al. Early and Late Recurrence of Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Oncologist.* 2020;25(10).

93. Choi J, Jo C, Lim Y. Tenofovir vs. Entecavir on Recurrence of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma after Surgical Resection. *Hepatology*. 2020;0–2.
94. Chong CCN, Wong GLH, Wong VWS, Ip PCT, Cheung YS, Wong J, et al. Antiviral therapy improves post-hepatectomy survival in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: A prospective-retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(2):199–208.
95. Lao XM, Luo G, Ye LT, Luo C, Shi M, Wang D, et al. Effects of antiviral therapy on hepatitis B virus reactivation and liver function after resection or chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2013;33(4):595–604.
96. Wong GLH, Tse YK, Chan HLY, Yip TCF, Tsoi KKF, Wong VWS. Oral nucleos(t)ide analogues reduce recurrence and death in chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(7):802–13.
97. Murata K, Asano M, Matsumoto A, Sugiyama M, Nishida N, Tanaka E, et al. Induction of IFN- λ 3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues: A new potential target for HBV infection. *Gut*. 2018;67(2):362–71.
98. Lim YS, Ko MJ. Notice of Retraction and Replacement. Choi et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients treated with entecavir vs tenofovir for chronic hepatitis B: A Korean nationwide cohort study. *JAMA Oncol*. 2019;5(1):30-36. *JAMA Oncol*. 2019;5(6):913–4.
99. Yang T, Lu JH, Zhai J, Lin C, Yang GS, Zhao RH, et al. High viral load is associated with poor overall and recurrence-free survival of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative resection: A prospective cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(8):683–91.
100. Hung IFN, Poon RTP, Lai CL, Fung J, Fan ST, Yuen MF. Recurrence of hepatitis b-related hepatocellular carcinoma is associated with high viral load at the time of resection. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(7):1663–73.
101. Wu JC, Huang YH, Chau GY, Su CW, Lai CR, Lee PC, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009;51(5):890–7.
102. Castillon GA, Adames NR, Rosello CH, Seidel HS, Longtine MS, Cooper JA, et al. Septins Have a Dual Role in Controlling Mitotic Exit in Budding Yeast We assayed the spindle position checkpoint in these mutants with movies of living cells progressing through mitosis. The cells expressed GFP-Tub1p, allowing us to. *Curr Biol* 2003;13:654–8.
103. Poon RTP, Fan ST, Ng IOL, Lo CM, Liu CL, Wong J. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2000;89(3):500–7.
104. Zhang L, Xie XY, Chen Y, Ge NL, Chen RX, Gan YH, et al. Hepatitis B surface antigen predicts recurrence after radiofrequency ablation in patients with low hepatitis B virus loads. *Med (United States)*. 2017;96(52):1–8.
105. Lee TY, Lin JT, Zeng YS, Chen YJ, Wu MS, Wu CY. Association between nucleos(t)ide analog and tumor recurrence in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Hepatology*. 2016;63(5):1517–27.
106. He L, Liu X, Zhao Y, Zhang S, Jiang Y, Wang X, et al. Efficacy of Nucleot(s)ide Analogs Therapy in Patients with Unresectable HBV-Related Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2017;2017.
107. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Sone Y, Fujimori M. Transarterial chemoembolization for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma: Improved survival after concomitant treatment with nucleoside analogues. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23(3):317-322.e1.

108. Li N, Lai ECH, Shi J, Guo WX, Xue J, Huang B, et al. A comparative study of antiviral therapy after resection of hepatocellular carcinoma in the immune-active phase of hepatitis B virus infection. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(1):179–85.
109. Choi Y, Choi YK, Choi CS, Lee YH. Diabetes mellitus increases the risk of intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection. *Tumori*. 2017;103(3):279–85.
110. Imai K, Takai K, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M. Homeostatic model assessment of insulin resistance for predicting the recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3).
111. Wang WM, Xu Y, Yang XR, Wang YH, Sun HX, Fan J. Prognostic role of diabetes mellitus in hepatocellular carcinoma patients after curative treatments: A meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011;10(4):346–55.
112. Wang YY, Huang S, Zhong JH, Ke Y, Guo Z, Liu JQ, et al. Impact of diabetes mellitus on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *PLoS One*. 2014;9(12):1–15.
113. Kaneda K, Uenishi T, Takemura S, Shinkawa H, Urata Y, Sakae M, et al. The influence of postoperative glycemic control on recurrence after curative resection in diabetics with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*. 2012;105(6):606–11.
114. Takahashi H, Mizuta T, Eguchi Y, Kawaguchi Y, Kuwashiro T, Oeda S, et al. Post-challenge hyperglycemia is a significant risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2011;46(6):790–8.
115. Song C, Lv J, Liu Y, Chen JG, Ge Z, Zhu J, et al. Associations Between Hepatitis B Virus Infection and Risk of All Cancer Types. *JAMA Netw open*. 2019;2(6):e195718.
116. Iloeje UH, Yang HI, Jen CL, Su J, Wang LY, You SL, et al. Risk of pancreatic cancer in chronic hepatitis B virus infection: Data from the REVEAL-HBV cohort study. *Liver Int*. 2010;30(3):423–9.
117. Kamiza AB, Su FH, Wang WC, Sung FC, Chang SN, Yeh CC. Chronic hepatitis infection is associated with extrahepatic cancer development: A nationwide population-based study in Taiwan. *BMC Cancer* 2016;16(1):1–9.
118. Bartholomeusz A, Locarnini S. Associated With Antiviral Therapy. *Antivir Ther*. 2006;55(November 2005):52–5.
119. Mason A, Wick M, White H, Perrillo R. Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 1993;18(4):781–9.
120. Kim HS, Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim DY, Song KJ, et al. Association Between Level of Fibrosis, Rather Than Antiviral Regimen, and Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(11):1647-1656.e6.
121. Andersen ES, Omland LH, Jepsen P, Krarup H, Christensen PB, Obel N, et al. Risk of all-type cancer, hepatocellular carcinoma, non-Hodgkin lymphoma and pancreatic cancer in patients infected with hepatitis B virus. *J Viral Hepat*. 2015;22(10):828–34.
122. Patel BB, Lipka S, Shen H, Davis-Yadley AH, Viswanathan P. Establishing the link between hepatitis B virus infection and colorectal adenoma. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(5):492–7.
123. Jung YS, Kim NH, Park JH, Park D Il, Sohn C Il. Correlation between Hepatitis B Virus Infection and Colorectal Neoplasia. *J Clin Med*. 2019;8(12):2085.
124. Khoury JD, Tannir NM, Williams MD, Chen Y, Yao H, Zhang J, et al. Landscape of DNA Virus Associations across Human Malignant Cancers: Analysis of 3,775 Cases Using RNA-Seq. *J Virol*. 2013;87(16):8916–26.
125. Wong L, Cheung TH, Yim SF, Lao TT. Prevalence and impact of hepatitis B virus

- infection in ovarian cancer patients in an endemic area—A retrospective cohort study. *J Viral Hepat.* 2020;27(5):520–5.
126. An J, Kim JW, Shim JH, Han S, Yu CS, Choe J, et al. Chronic hepatitis B infection and nonhepatocellular cancers: A hospital registry-based, case-control study. *PLoS One.* 2018;13(3):1–14.
 127. Chien RN, Yeh CT, Wang PN, Kuo MC, Hsieh SY, Shih LS, et al. Acute leukaemia in chronic hepatitis B patients with LMVivudine therapy. *Int J Clin Pract.* 2004;58(11):1088–91.
 128. Lim ST, Fei G, Quek R, Lim LC, Lee LH, Yap SP, et al. The relationship of hepatitis B virus infection and non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical characteristics and prognosis. *Eur J Haematol.* 2007;79(2):132–7.
 129. Donà S, Borsetto D, Fussey J, Biscaro V, Vian E, Spinato G, et al. Association between hepatitis C and B viruses and head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Virol* 2019;121:104209.
 130. Metropolitan T. Esophageal Simultaneously. 2015;(Figure 3):2–4.
 131. Person DA, Army T. Hawai ' I Medical. 2015;(February).
 132. Amin J, Law MG, Bartlett M, Kaldor JM, Dore GJ. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet.* 2006;368(9539):938–45.
 133. Iloeje UH, Yang HI, Jen CL, Su J, Wang LY, You SL, et al. Risk and Predictors of Mortality Associated With Chronic Hepatitis B Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(8):921–31.
 134. Si J, Yu C, Guo Y, Bian Z, Meng R, Yang L, et al. Chronic hepatitis B virus infection and total and cause-specific mortality : a prospective cohort study of 0 . 5 million people. 2019;1–10.
 135. Szpakowski JL, Tucker LY. Causes of death in patients with hepatitis B: A natural history cohort study in the United States. *Hepatology.* 2013;58(1):21–30.
 136. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sanchez-Tapias J, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol*1994;21(4):656–66.
 137. Montuclard C, Hamza S, Rollot F, Evrard P, Faivre J, Hillon P, et al. Causes of death in people with chronic HBV infection: A population-based cohort study. *J Hepatol* 2015;62(6):1265–71.
 138. Bixler D, Zhong Y, Ly KN, Moorman AC, Spradling PR, Teshale EH, et al. Mortality among Patients with Chronic Hepatitis B Infection: The Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS). *Clin Infect Dis.* 2019;68(6):956–63.
 139. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: A randomized, open-label study. *Hepatology.* 2011;54(1):91–100.
 140. Desalegn H, Aberra H, Berhe N, Medhin G, Mekasha B, Gundersen SG, et al. Predictors of mortality in patients under treatment for chronic hepatitis B in Ethiopia: A prospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):10–6.
 141. Park JG, Lee YR, Park SY, Lee HJ, Tak WY, Kweon YO, et al. Tenofovir, entecavir, and LMVivudine in patients with severe acute exacerbation and hepatic decompensation of chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2018;50(2):163–7.
 142. Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-Year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol* 2012;107(4):569–77.

143. Wei Y, Yi Y, Tao C, Ye W, Zhao W. Impact of antiviral therapy with nucleos(T)ide analog on survival of patients with HBV-related small hepatocellular carcinomas. *Cancer Manag Res.* 2019;11:8475–86.
144. Sempokuya T, Wong LL. Ten-year survival and recurrence of hepatocellular cancer. *Hepatoma Res.* 2019;2019.
145. Jasirwan COM, Hasan I, Sulaiman AS, Lesmana CRA, Kurniawan J, Kalista KF, et al. Risk factors of mortality in the patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter study in Indonesia. *Curr Probl Cancer* 2020;44(1):1–11.
146. Alavi M, Grebely J, Hajarizadeh B, Amin J, Larney S, Law MG, et al. Mortality trends among people with hepatitis B and C: A population-based linkage study, 1993-2012. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):1–10.
147. Hui VWK, Chan SL, Wong VWS, Liang LY, Yip TCF, Lai JCT, et al. Increasing antiviral treatment uptake improves survival in patients with HBV-related HCC Vol. 2, *JHEP Reports. European Association for the Study of the Liver (EASL);* 2020. 100152
148. Yin J, Li N, Han Y, Xue J, Deng Y, Shi J, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: A two-stage longitudinal clinical study. *J Clin Oncol.* 2013;31(29):3647–55.
149. Shin HS, Kim SU, Park JY, Kim DY, Han KH, Chon CY, et al. Antiviral efficacy of LMVivudine versus entecavir in patients with hepatitis B virus-related advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(9):1528–34.
150. Wang HL, Lu X, Yang X, Xu N. Antiviral Therapy in LMVivudine-Resistant Chronic Hepatitis B Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016.
151. Ribes J, Clèries R, Rubió A, Hernández JM, Mazzara R, Madoz P, et al. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 Years of follow-up. *Int J Cancer.* 2006;119(3):687–94.
152. Mallet V, Hamed K, Schwarzingler M. Erratum to “Prognosis of patients with chronic hepatitis B in France (2008–2013): A nationwide, observational and hospital-based study” (*Journal of Hepatology* (2017) 66(3) (514–520) (S0168827816306420) (10.1016/j.jhep.2016.10.031)). *J Hepatol* 2017;66(5):1104.
153. Liu Y, Dai M, Bi Y, Xu M, Xu Y, Li M, et al. Active smoking, passive smoking, and risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A population-based study in China. *J Epidemiol.* 2013;23(2):115–21.
154. Wang CH, Chen CJ, Lee MH, Yang HI, Hsiao CK. Chronic hepatitis B infection and risk of atherosclerosis-related mortality: A 17-year follow-up study based on 22,472 residents in Taiwan. *Atherosclerosis* 2010;211(2):624–9.
155. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet.* 2019;394(10207):1451–66.
156. Basyte-Bacevice V, Kupcinskis J. Evolution and Revolution of Hepatitis C Management: From Non-A, Non-B Hepatitis Toward Global Elimination. *Dig Dis.* 2020;38(2):137–42.
157. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461–511.
158. Alazard-Dany N, Denolly S, Boson B, Cosset FL. Overview of hcv life cycle with a special focus on current and possible future antiviral targets. *Viruses.* 2019;11(1):1–18.
159. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology.* 2014;59(1):318–27.
160. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in

- clinical practice Vol. 64, *Journal of Hepatology*. European Association for the Study of the Liver; 2016. 486–504 p.
161. Vermehren J, Park JS, Jacobson IM, Zeuzem S. Challenges and perspectives of direct antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2018;69(5):1178–87.
 162. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D, et al. Efficacy of Ledipasvir and Sofosbuvir, with or Without Ribavirin, for 12 Weeks in Patients with HCV Genotype 3 or 6 Infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1454-1461.e1.
 163. Sadler MD, Agarwal K. Treatment of genotype 3 chronic hepatitis C virus infection. *Clin Med Insights Ther*. 2017;9.
 164. Association E. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66(1):153–94.
 165. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1983–92.
 166. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley K V., Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1973–82.
 167. Feld JJ, Jacobson IM, Hode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for hcv genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2599–607.
 168. FLMVm SL, Everson GT, Charlton M, Denning J, Arterburn S, Brandt-Sarif T, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin for the Treatment of HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis: Pre-liminary Results of a Prospective, Multicenter Study. *Hepatology*. 2014;60(S1):320A.
 169. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med*. 2018;378(4):354–69.
 170. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17(10):1062–8.
 171. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1889–98.
 172. Kowdley K V., Sundaram V, Jeon CY, Qureshi K, Latt NL, Sahota A, et al. Eight weeks of ledipasvir/sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2017;65(4):1094–103.
 173. Kowdley K V., Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1879–88.
 174. Zeuzem S, Serfaty L, Vierling J, Cheng W, George J, Sperl J, et al. The safety and efficacy of elbasvir and grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 1b infection. *J Gastroenterol* 2018;53(5):679–88.
 175. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ari Z Ben, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):1–13.
 176. Lehmann-horn K, Sagan SA, Bernard CCA, Sobel A, Zamvil SS, Wanna AGB, et al. This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has

- not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please c. *Laryngoscope*. 2014;(August):2–31.
177. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol*. 2016;64(2):301–7.
 178. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1993–2001.
 179. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Br N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2608–17.
 180. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology* 2017;153(1):113–22.
 181. Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: A partially randomized phase 3 clinical trial. *Hepatology*. 2018;67(2):514–23.
 182. Shahnazarian V, Ramai D, Reddy M, Mohanty S. Hepatitis C virus genotype 3: Clinical features, current and emerging viral inhibitors, future challenges. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(5):541–51.
 183. Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2618–28.
 184. Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;64(6):1224–31.
 185. Bourlière M, Gordon SC, FLMVm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2134–46.
 186. Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw DR, Hezode C, et al. MAGELLAN-1, Part 2: Glecaprevir and Pibrentasvir for 12 or 16 Weeks in Patients with Chronic HCV Genotype 1 or 4 and Prior Direct-Acting Antiviral Treatment Failure. *Gastroenterology* 2017;152(5):S1057.
 187. Huynh T, Zhang J, Hu KQ. Hepatitis c virus clearance by direct-acting antiviral results in rapid resolution of hepatocytic injury as indicated by both alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase normalization. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;6(3):258–63.
 188. Wei J, Mei Y, Li J, Yuan J, Yang X, Xu Z, et al. Efficacy and safety of direct-acting antiviral agent regimens in a real-world cohort of adult Chinese patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver Res* 2020;4(2):101–7.
 189. Krassenburg LAP, Maan R, Ramji A, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Clinical outcomes following DAA therapy in patients with HCV-related cirrhosis depend on disease severity. *J Hepatol* 2021;74(5):1053–63.
 190. Zamor PJ, Russo MW. Impact of hepatitis C virus eradication on hepatocellular carcinoma rates. *Clin Liver Dis*. 2017;10(3):75–8.
 191. Beste LA, Green PK, Berry K, Kogut MJ, Allison SK, Ioannou GN. Effectiveness of hepatitis C antiviral treatment in a USA cohort of veteran patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;67(1):32–9.

192. Prenner SB, VanWagner LB, FLMVm SL, Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L. Hepatocellular carcinoma decreases the chance of successful hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2017;66(6):1173–81.
193. Hassany M, Elsharkawy A, Maged A, Mehrez M, Asem N, Gomaa A, et al. Hepatitis C virus treatment by direct-acting antivirals in successfully treated hepatocellular carcinoma and possible mutual impact. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(8):876–81.
194. Pol S. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol* 2016;65(4):734–40.
195. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65(4):727–33.
196. van der Meer AJ, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *J Hepatol* 2016;65(1):S95–108.
197. Su F, Beste LA, Green PK, Berry K, Ioannou GN. Direct-acting antivirals are effective for chronic hepatitis C treatment in elderly patients: A real-world study of 17 487 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(6):686–93.
198. Scott J, Kim HN. Goals and Benefits with HCV Treatment. *Hepat C Online.* 2018;
199. Kwo PY, Badshah MB. Treatment of HCV in Patients who Failed First-Generation PI Therapy: a Review of Current Literature. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015;17(10):1–8.
200. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2012;56(2):532–43.
201. Dash S, Aydin Y, Widmer KE, Nayak L. <p>Hepatocellular Carcinoma Mechanisms Associated with Chronic HCV Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Treatment</p>. *J Hepatocell Carcinoma.* 2020;Volume 7:45–76.
202. Vescovo T, Refolo G, Vitagliano G, Fimia GM, Piacentini M. Molecular mechanisms of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(10):853–61.
203. Kozbial K, Moser S, Schwarzer R, Laferl H, Al-Zoairy R, Stauber R, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment. *J Hepatol* 2016;65(4):856–8.
204. Cardoso H, Vale AM, Rodrigues S, Gonçalves R, Albuquerque A, Pereira P, et al. High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65(5):1070–1.
205. Nakao Y, Hashimoto S, Abiru S, Komori A, Yamasaki K, Nagaoka S, et al. Rapidly growing, moderately differentiated HCC: A clinicopathological characteristic of HCC occurrence after IFN-free DAA therapy? *J Hepatol* 2018;68(4):854–5.
206. Ida H, Hagiwara S, Kono M, Minami T, Chishina H, Arizumi T, et al. Hepatocellular Carcinoma after Achievement of Sustained Viral Response with Daclatasvir and Asunaprevir in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Dig Dis.* 2017;35(6):565–73.
207. Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, Sato A, Asano Y, Tsunoda T, et al. Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2017;67(5):933–9.
208. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;68(1):25–32.

209. Degasperis E, D'Ambrosio R, Iavarone M, Sangiovanni A, Aghemo A, Soffredini R, et al. Factors Associated With Increased Risk of De Novo or Recurrent Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antivirals for HCV Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(6):1183-1191.e7.
210. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, Petta S, Madonia S, Bellia A, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2018;155(2):411-421.e4.
211. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology* 2017;153(4):996-1005.e1.
212. Romano A, Angeli P, Piovesan S, Noventa F, Anastassopoulos G, Chemello L, et al. Newly diagnosed hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C treated with DAAs: A prospective population study. *J Hepatol* 2018;69(2):345-52.
213. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, Ruiz-Antorán B, Fernandez I, Perelló C, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol* 2017;66(6):1138-48.
214. Rinaldi L, Nevola R, Franci G, Perrella A, Corvino G, Marrone A, et al. Risk of hepatocellular carcinoma after hcv clearance by direct-acting antivirals treatment predictive factors and role of epigenetics. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1-18.
215. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet*. 2019;393(10179):1453-64.
216. Singer AW, Reddy KR, Telep LE, Osinusi AO, Brainard DM, Buti M, et al. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C virus infection and risk of incident liver cancer: a retrospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(9):1278-87.
217. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol* 2017;67(6):1204-12.
218. Teng W, Jeng WJ, Yang HI, Chen WT, Hsieh YC, Huang CH, et al. Interferon is superior to direct acting antiviral therapy in tertiary prevention of early recurrence of hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(1):1-16.
219. Lok AS, Everhart JE, Wright EC, Di Bisceglie AM, Kim H, Sterling RK, et al. Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140(3):840-849.e1.
220. Chu P sung, Nakamoto N, Taniki N, Ojira K, Amiya T, Makita Y, et al. On-treatment decrease of NKG2D correlates to early emergence of clinically evident hepatocellular carcinoma after interferon-free therapy for chronic hepatitis C. *PLoS One*. 2017;12(6):1-20.
221. Nakao K, Miyaaki H, Ichikawa T. Antitumor function of microRNA-122 against hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2014;49(4):589-93.
222. Villani R, Facciorusso A, Bellanti F, Tamborra R, Piscazzi A, Landriscina M, et al. DAAs rapidly reduce inflammation but increase serum VEGF level: A rationale for tumor risk during anti-HCV treatment. *PLoS One*. 2016;11(12):1-14.
223. Giannini EG, Risso D, Testa R, Trevisani F, Di Nolfo MA, Del Poggio P, et al. Prevalence and Prognostic Significance of the Presence of Esophageal Varices in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(11):1378-84.
224. Ogawa E, Furusyo N, Nomura H, Dohmen K, Higashi N, Takahashi K, et al. Short-

- term risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication following direct-acting anti-viral treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(1):104–13.
225. Imai Y, Kawata S, Tamura S, Yabuuchi I, Noda S, Inada M, et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med.* 1998;129(2):94–9.
 226. Cabibbo G, Petta S, Calvaruso V, Cacciola I, Cannavò MR, Madonia S, et al. Is early recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients affected by treatment with direct-acting antivirals? A prospective multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(7):688–95.
 227. El Kassas M, Elbaz T, Salaheldin M, AbdelsaLMV L, Kaseb A, Esmat G. Impact of treating chronic hepatitis C infection with direct-acting antivirals on the risk of hepatocellular carcinoma: The debate continues – A mini-review. *J Adv Res* 2019;17:43–8.
 228. Wang CS, Yao WJ, Chang TT, Wang ST, Chou P. The impact of type 2 diabetes on the development of hepatocellular carcinoma in different viral hepatitis statuses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(7):2054–60.
 229. Komura T, Mizukoshi E, Kita Y, Sakurai M, Takata Y, Arai K, et al. Impact of diabetes on recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment in patients with viral hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):1939–46.
 230. Tawfik ME-R, El-Sawy AA. Role of diabetes mellitus on the recurrence rate of hepatocellular carcinomas after radiofrequency ablation in chronic hepatitis C patients. *Hepatoma Res.* 2015;1(1):24.
 231. Li X, Xu H, Gao Y, Pan M, Wang L, Gao P. Diabetes mellitus increases the risk of hepatocellular carcinoma in treatment-naïve chronic hepatitis C patients in China. *Med (United States).* 2017;96(13).
 232. Peters MG, Terrault NA. Alcohol use and hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(S1):S220–5.
 233. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: The effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol.* 2002;155(4):323–31.
 234. Kim NJ, Pearson M, Vutien P, Su F, Moon AM, Berry K, et al. Alcohol Use and Long-Term Outcomes Among U.S. Veterans Who Received Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C Treatment. *Hepatol Commun.* 2020;4(2):314–24.
 235. Novo-Veleiro I, Novo-Veleiro I, Alvela-Suárez L, Chamorro AJ, Chamorro AJ, González-Sarmiento R, et al. Alcoholic liver disease and hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1411–20.
 236. Hassan MM, Spitz MR, Thomas MB, El-Deeb AS, Glover KY, Nguyen NT, et al. Effect of different types of smoking and synergism with Hepatitis C virus on risk of hepatocellular carcinoma in American men and women: Case-control study. *Int J Cancer.* 2008;123(8):1883–91.
 237. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Lens S, Díaz A, et al. Tumour recurrence after Interferon-free treatment for hepatitis C in patients with previously treated hepatocellular carcinoma discloses a more aggressive pattern and faster tumour growth. *J Hepatol.* 2017;66(1):S20.
 238. Kolly P, Waidmann O, Vermehren J, Moreno C, Vögeli I, Berg T, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after direct antiviral agent treatment: A European multicentre study. *J Hepatol* 2017;67(4):876–8. [j.jhep.2017.07.007](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.007)
 239. Zavaglia C, Okolicsanyi S, Cesarini L, Mazzarelli C, Pontecorvi V, Ciaccio A, et al. Is the risk of neoplastic recurrence increased after prescribing direct-acting antivirals for HCV patients whose HCC was previously cured? *J Hepatol* 2017;66(1):236–7.

- 2016.08.016
240. Torres HA, Vauthey JN, Economides MP, Mahale P, Kaseb A. Hepatocellular carcinoma recurrence after treatment with direct-acting antivirals: First, do no harm by withdrawing treatment. *J Hepatol* 2016;65(4):862–4.
 241. Musa NI, Mohamed IE, Abohalima AS. Impact of treating chronic hepatitis C infection with direct-acting antivirals on the risk of hepatocellular carcinoma recurrence. *Egypt Liver J*. 2020;10(1).
 242. Virlogeux V, Pradat P, Hartig-Lavie K, Bailly F, Maynard M, Ouziel G, et al. Direct-acting antiviral therapy decreases hepatocellular carcinoma recurrence rate in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2017;37(8):1122–7.
 243. Kolly P, Dufour JF. A strong message is needed to address the issue of HCC recurrence after DAA therapy. *J Hepatol* 2016;65(6):1268–9.
 244. Petta S, Cabibbo G, Barbara M, Attardo S, Bucci L, Farinati F, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence in patients with curative resection or ablation: impact of HCV eradication does not depend on the use of interferon. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(1):160–8.
 245. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Antonucci E, Erba N, Poli D, et al. Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(1):42–9.
 246. Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2016;65(4):741–7.
 247. Gambato M, Russo FP, Piovesan S, Romano A, Zanetto A, Anastassopoulos G, et al. HCC recurrence under all-oral DAAs-based antiviral therapy in HCV-infected patients: data from Navigatore web platform. *J Hepatol* 2018;68:S85–6.
 248. Hassan MM, Li D, El-Deeb AS, Wolff RA, Bondy ML, Davila M, et al. Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4557–62.
 249. Hong CY, Sinn DH, Kang D, Paik SW, Guallar E, Cho J, et al. Incidence of extrahepatic cancers among individuals with chronic hepatitis B or C virus infection: Anationwide cohort study. *J Viral Hepat*. 2020;0–2.
 250. Rustagi T, Zarookian EI, Qasba O, Diez LF. Chronic hepatitis C as a risk factor for colorectal adenoma. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(1):75–80.
 251. Mahale P, Torres HA, Kramer JR, Hwang LY, Li R, Brown EL, et al. Hepatitis C virus infection and the risk of cancer among elderly US adults: A registry-based case-control study. *Cancer*. 2017;123(7):1202–11.
 252. Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, et al. Viral Elimination Reduces Incidence of Malignant Lymphoma in Patients with Hepatitis C. *Am J Med*. 2007;120(12):1034–41.
 253. Liu B, Zhang Y, Li J, Zhang W. Hepatitis C virus and risk of extrahepatic malignancies: a case-control study. *Sci Rep* 2019;9(1):1–7.
 254. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, Barani L, et al. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: A case-control study. *Thyroid*. 2007;17(5):447–51.
 255. Wijarnpreecha K, Nissaisorakarn P, Sornprom S, Thongprayoon C, Thamcharoen N, Maneenil K, et al. Hepatitis C infection and renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016;7(4):314.
 256. Hong S, Jeong SH, Lee SS, Chung JW, Yang SW, Chung SM, et al. Prevalence and outcomes of extrahepatic primary malignancy associated with Hepatocellular Carcinoma in a Korean population. *BMC Cancer*. 2015;15(1):1–10.

257. Liu Z, Liu C, Guo W, Li S, Bai O. Clinical analysis of 152 cases of multiple primary malignant tumors in 15,398 patients with malignant tumors. *PLoS One*. 2015;10(5):2–9.
258. Babamahmoodi F. Adefovir Dipivoxil, Tenofovir Disoproxil Fumarate or LMVivudine; Which is Suitable Monotherapy Medication in the Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection? One Year Experience. *J Microbiol Exp*. 2014;1(3):1–4.
259. Singh Bhadoria A, Mishra S, Gawande K, Kumar R. Metabolic traits enhance hepatotoxic effects of alcohol *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2559;8(8).
260. Iida-Ueno A, Enomoto M, Tamori A, Kawada N. Hepatitis B virus infection and alcohol consumption. *World J Gastroenterol*. 2017;23(15):2651–9.
261. Brahmania M, Liu S, Wahed AS, Yim C, Hansen BE, Khalili M, et al. Alcohol, tobacco and coffee consumption and liver disease severity among individuals with Chronic Hepatitis B infection in North America. *Ann Hepatol*. 2020;19(4):437–45.
262. LMVpertico P, Chan HLY, Janssen HLA, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(1):16–34.
263. Choi J, Lim YS. Comparison of risk of hepatocellular carcinoma between tenofovir and entecavir: One direction or no direction. *J Hepatol* 2019;71(4):846–7.
264. Kalaitzakis E, Gunnarsdottir SA, Josefsson A, Björnsson E. Increased Risk for Malignant Neoplasms Among Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(2):168–74.
265. Лечение на хепатит С в стадий на напреднало чернодробно заболяване. 2016;
266. Keita Kai, Atushi Miyoshi, Kenji Katihara. Analysis of EHNrahepatic Multiple primary Malignancies in Patients with HCC according to viral infection Status. *Int J Hepatol*. 2012; 2012: 495950.
267. Fernandez-Ruiz M, Guerra-Vales JM, Castelbon-Fernandez FJ et al. Multiply primary malignancies in Spanish patients with hepatocellular carcinoma: analysis of a hospital-based tumor registry. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 24(8):1424-1430.
268. Shimada M, Takenaka K, Futijiwara Y, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma associated with EHNrahepatic primary malignancies in Southern Japan. *American J Gastroenterol*. 1996; 91 (4):754-758.
269. Bruno G, Andreozzi P, Graf U, Santangelo G. Hepatitis C virus: a high-risk factor for a second primary malignancy besides hepatocellular carcinoma. Fact or fiction? *Clinica Terapeutica*. 1999; 150(6):413-418.
270. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and statistical study. *Am J Cancer* 1932; 1358-1414.
271. Cabibbo, G. et al. A meta-analysis of single HCV-untreated arm of studies evaluating outcomes after curative treatments of HCV-related hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. (2017).
272. Bielen R, Moreno C, Van Vlierberghe H, Bourgeois S, Mulkay JP, Vanwolleghem T, et al. The risk of early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C-infected patients treated with direct-acting antivirals with and without pegylated interferon: A Belgian experience. *J Viral Hepat* 2017; 24: 976-981.

Дисертационният труд съдържа 228 страници, от които 1 страница- заглавие, 2 страници-съдържание, 3 страници – често използвани съкращения, 1 страница- въведение; 63 страници- литературен обзор, 1 страници- цел и задачи, 8 страници -пациенти и методи, 108 страници- резултати, 18 страници-обсъждане, 1 страница-изводи, 1 страница-приноси, 1 страница-публикации, 1 страница- научни съобщения, 19 страници-библиография, която съдържа 289 цитирани източници. Дисертационният труд включва 41 таблици и 96 фигури.