

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ - СКОПЈЕ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Асс. д-р Александар Ѓорески

**Улогата на трансартериска хемоемболизација со
партикли со можност за збогатување со цитостатик во
третман на хепатоцелуларен карцином**

- Докторска дисертација -

ментор:

Проф. д-р Владо Јаневски

Скопје, 2020

Ментор: Проф. д-р Владо Јаневски, Универзитетска Клиника за Дигестивна хирургија, Медицински факултет, Скопје

Членови на комисијата за одбрана на докторската дисертација:

Проф. д-р Светлана Антевска Грујоска, претседател

Проф. д-р Владо Јаневски, ментор

Проф. д-р Розалинда Попова-Јовановска, член

Проф. д-р Михаел Груневски, член

Проф. д-р Виолета Василевска Никодиновска, член

Благодарност:

- *најдлабока благодарност до мојот ментор, проф. д-р. Владо Јаневски, за мене беше огромна привилегија да ја работам оваа докторска теза под негов личен надзор. Неговите совети и поддршка беа присутни во сите фази на изработката на оваа докторска дисертација*
- *до мојот прв ментор, проф. д-р Кристин Василевска*
- *до членовите на тимот за интервентна радиологија, колегите од Одделот за Дијагностичка и Интервентна радиологија, медицинските сестри и технолозите кои беа покрај мене кога ми беа најпотребни, кои целосно и несебично се вложија и ми помогнаа при изработката на студијата со нивната стручност, поддршка и пријателство. Без нивната помош оваа студија немаше да се реализира*
- *до мојата институција, Г.О.Б. "8ми Септември"- Скопје, управата и колегите за поддршката во изработката на оваа студија*
- *до колегите од Одделенијата за Гастроентерохепатологија, Општа и Дигестивна хирургија и ОАРИЛ во Г.О.Б. "8ми Септември"- Скопје за соработката, довербата и поддршката во реализација на оваа докторска теза*
- *до колегите од УКРО, ГЕХ Клиника и Клиниката за Дигестивна хирургија во Скопје за колегијалноста, поддршката и вербата во мене при воведувањето на трансартериската хемоемболизација како метода*
- *до моите колеги и учители за интервентна радиологија: др. Ѓорѓи Дамјаноски, др. Менка Лазареска, др. Александар Бојановиќ, проф. д-р Окан Акан, проф. д-р Деврим Акинчи, проф. д-р Криштоф Бинкерт и др. Ерик Шох, кои ми ја всадија љубовта кон оваа перспективна и интересна гранка од медицината*
- *до моите пациенти, кои учествуваа во оваа студија и до нивните семејства, без кои никогаш немаше да се реализира овој проект, за истрајноста и дисциплината при лекувањето, желбата за борба со болеста, како и за вербата во мене и мојот тим што го покажаа кога ни го доверија нивното здравје во наши раце*

*Посветено на двете најважни личности
во мојот живот, ќерката Камелија и
сопругата Милена, на кои сум им
бескрајно благодарен за вербата и
љубовта кои постојано ми ги пружаат,
како и за целосното разбирање кое го
имаат кон мене и мојата работа и на
кои им го должам моето постоење*

СОДРЖИНА

ИЗВАДОК.....	1
ABSTRACT.....	4
1.0. ВОВЕД.....	6
1.1. Дијагностика	7
1.2. Дефинирање на стадиум на болест	10
1.3. Опции на третман според стадиумот на болест	14
1.3.1. Хирургија	14
1.3.2. Црнодробна трансплантација	15
1.3.3. Локорегионални аблативни третмани	16
1.3.4. Зрачна терапија; SIRT; Системска хемотерапија	18
1.3.5. Трансартериска хемоемболизација (TACE)	19
1.3.5.1. Трансартериска емболизација (TAE) и конвенционална трансартериска хемоемболизација со липиодол (с-TACE).....	20
1.3.5.2. Трансартериска хемоемболизација со партикли со можност за збогатување со цитостатик (DEM-TACE).....	22
1.3.5.3. Селекција на пациентите за хемоемболизација	25
1.4. Технички аспекти на хемоемболизација	26
1.5. Распоред на третман со трансартериска хемоемболизација	26
1.6. Предности и недостатоци на трансартериската хемоемболизација	27
1.7. Трансартериска хемоемболизација во комбинација со РФА	28
1.8. Други индикации за TACE	28
2.0. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА СТУДИЈАТА	29
3.0. ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА	31
4.0. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	32
4.1. Вклучувачки критериуми	33
4.2. Исклучувачки критериуми	33
4.3. Материјал	34
4.4. Методи	35

5.0. РЕЗУЛТАТИ	39
5.1. Статистичка анализа	39
5.2. Статистика	39
5.3. Опис на испитуваната популација	40
5.3.1. Компаративна анализа – пациенти третирани со с-TACE наспроти пациенти третирани со DEM-TACE	41
5.4. Анализа на преживување кај пациенти со хепатоцелуларен карцином во интермедијарен стадиум	60
5.4.1. Вкупно преживување	60
5.4.2. Преживување кај пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE	61
5.4.3. Преживување кај пациентите во зависност од нивниот пол	63
5.4.4. Преживување кај пациентите во зависност од возраста	64
5.4.5. Преживување кај пациентите во зависност од Child-Pugh скор	66
5.4.6. Преживување кај пациентите во зависност од етиологијата на црнодробната цирроза.....	68
5.4.7. Преживување кај пациентите во зависност од бројот на тумори	69
5.4.8. Преживување кај пациентите во зависност од големината на туморот	71
5.4.9. Преживување кај пациентите во зависност од вредноста на AFP	71
5.4.10. Преживување кај пациентите во зависност од присуството на асцит пред интервенцијата	73
5.4.11. Преживување кај пациентите во зависност од вредности на AST	75
5.4.12. Преживување кај пациентите во зависност од вредности на ALT	77
5.4.13. Преживување кај пациентите во зависност од вредности на LDH	79
5.4.14. Преживување кај пациентите во зависност од вредности на билирубин..	81
6.0. ДИСКУСИЈА.....	110
6.1. Основни карактеристики на пациентите и туморите во студијата	111
6.2. Преживување на третирани со с-TACE и DEM-TACE	113
6.3. Постемболизациски синдром и други несакани ефекти	116

6.4. Финансиски аспект на TACE	120
7.0. Заклучоци	121
8.0. Литература	123

Листа на скратеници:

BCLC - Класификација за Карцином на црн дроб на Клиниката во Барселона (*eng. Barcelona Clinic Liver Cancer classification*)

TACE - Трансартериска хемоемболизација (*eng. Transarterial chemoembolisation*)

c-TACE - Конвенционална трансартериска хемоемболизација (*eng. Conventional transarterial chemoembolisation*)

DEM-TACE - Хемоемболизација со партикли со можност за збогатување со цитостатик (*eng. Drug-eluting microspheres transarterial chemoembolisation*)

TAE - Транскартериска артериска емболизација (*eng. Transarterial embolisation*)

HBV - Хепатит Б вирус (*eng. Hepatitis B virus*)

HCV - Хепатит Ц вирус (*eng. Hepatitis C virus*)

EASL - Европска асоцијација за изучување на црн дроб (*eng. European Association for the Study of Liver*)

AASLD - Американска асоцијација за изучување на црн дроб (*eng. American Association for the Study of Liver*)

FDG - Флуоро дезокси-гликоза (*eng. Fluorodeoxyglucose*)

ECOG - Источна Кооперативна Онколошка Група (*eng. Eastern Cooperative Oncology Group*)

SIRT - Селективна интерна радијациона терапија (*eng. Selective Internal Radiation Therapy*)

ХЦЦ - Хепатоцелуларен карцином

АФП - Алфа фетопротеин

УЗ - Ултразвук

МДКТ - Мултидетекторска компјутеризирана томографија

МР - Магнетна резонанца

ПЕТ-КТ - Позитрон емисиона томографија-компјутеризирана томографија

РФА - Радиофреквентна аблација

МБА - Микробранова аблација

ПЕИ - перкутана етанол инјекција

ПВА - поливинил алкохол

ПЕГ - полиетилен гликол

УЛОГАТА НА ТРАНСАРТЕРИСКА ХЕМОЕМБОЛИЗАЦИЈА СО ПАРТИКЛИ СО МОЖНОСТ ЗА ЗБОГАТУВАЊЕ СО ЦИТОСТАТИК ВО ТРЕТМАН НА ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ

Александар Ѓорески, Оддел за Дијагностичка и Интервентна Радиологија, Г.О.Б. “8ми Септември - Скопје”, Медицински факултет, Универзитет “Св. Кирил и Методиј” Скопје, Р. Северна Македонија

Извадок :

Вовед: Хепатоцелуларниот карцином (ХЦЦ) е еден од најчестите типови на тумори, со годишна инциденца од околу 850.000 нови случаи во светот. Најголемиот број од пациентите со ХЦЦ се дијагностицираат во интермедиерен или напреднат стадиум на болеста, со што се исклучени од можноста за третман со куративни методи како што се хируршка ресекција, трансплантација на црн дроб или интервентни аблативни методи.

Според критериумите за лекување на карцином на црн дроб на клиниката во Барселона (BCLC - Barcelona Clinic Liver Cancer), кои се прифатени од поголемиот број светски и европски релевантни водичи за терапија на ХЦЦ, трансартериската хемоемболизација (TACE) претставува стандарден третман кај пациентите со ХЦЦ во интермедиерен стадиум, кои се со Child-Pugh A или B скор на црнодробна цироза, и добра клиничка презентација, односно ECOG скор 0-1. Неколку различни видови на емболизација може да се применуваат кај овие пациенти, почнувајќи од т.н. “Bland” или обична емболизација (TAE), преку конвенционалната TACE со липиодол (с-TACE) и во најново време хемоемболизација со честички збогатени со цитостатик (DEM-TACE). Податоците во литературата за тоа која од споменатите варијанти на хемоемболизација кај ХЦЦ е подобра или е со поголема стапка на преживување се лимитирани.

Цели на студијата: Примарната цел на оваа студија е да се спореди стапката на 12- и 24-месечно вкупно преживување кај пациентите со хепатоцелуларен карцином (ХЦЦ) во интермедиерен стадиум на болест кои се третирани со конвенционална трансартериска хемоемболизација со липиодол (с-TACE) наспроти оние кои се третирани со трансартериска хемоемболизација со честички збогатени со цитостатик (DEM-TACE). Секундарни цели се: споредба на интензитетот и времетраењето на постемболизацискиот синдром после двата типови на хемоемболизација како и евалуација на безбедносниот профил преку споредба на несаканите ефекти.

Дизајн на студијата: Проспективна, рандомизирана, уницентрична студија која вклучува вкупно 60 испитаници со хепатоцелуларен карцином во интермедиерен стадиум на болест според BCLC критериумите, кои се третирани со конвенционална трансартериска хемоемболизација со липиодол (с-TACE) или со трансартериска хемоемболизација со честички збогатени со цитостатик (DEM-TACE).

Материјал и методи: Клиничката студија е спроведена во ЈЗУ Г.О.Б. “8ми Септември”- Скопје, на Одделот за дијагностичка и интервентна радиологија. Селекцијата на пациентите е правена по принцип 1 по 1 наизменично со двете методи соодветно. Следењето на пациентите е реализирано најмалку до 24 месеци од започнување со иницијалниот третман или пак се до нивната смрт. Испитаниците кои се вклучени во студијата се пациенти со веќе дијагностициран ХЦЦ во интермедиерен стадиум, со донесена одлука за третман со трансартериска хемоемболизација на мултидисциплинарен стручен лекарски конзилиум. Реализирани се прединтервентни радиолошки “imaging” иследувања со МДКТ или МР на црн дроб за планирање на третманот како и пост-терапевски за следење на ефектите од хемоемболизацијата. Контролните иследувања се правени 3-4 седмици после секоја процедура и доколку е евидентирано радиолошко сомнение за некомплетен третман, знаци за остаточен тумор или појава на нов туморски супстрат веднаш е спроведена нова сесија на хемоемболизација се додека не е постигнат комплетен одговор.

Резултати: Во оваа студија прикажани се резултатите добиени со статистичка обработка и анализа за вкупно 60 испитаници со ХЦЦ во интермедиерен стадиум. Пациентите се третирани со 2 методи, 28 (46.7%) се третирани со с-TACE, а 32 (53.3%) се третирани со DEM-TACE. Најголемиот број на испитаници во оваа студија се на возраст над 71г. (41.7%), со сигнификантно поголема застапеност на пациенти од машкиот пол (68.3%). Најголем дел од пациентите во студијата се третирани со по 2 сесии на TACE, без разлика со која техника се работени. Просечната големина на туморите во студијата е 5.3цм во с-TACE и 5цм во DEM-TACE групата. Средната должина на болнички престој изнесува 3 дена кај пациентите кај кои беше извршена с-TACE, а 2 дена кај пациентите кај кои е направена трансартериска хемоемболизација со честички збогатени со цитостатик. Стапката на вкупно 12- и 24-месечно преживување се 89.8% и 70.7%, соодветно. Просечното вкупно преживување на пациентите со ХЦЦ беше 21.1 месеци. Стапката на 12- и 24-месечно преживување после с-TACE е 85.7% и 63.6%, а после DEM-TACE е 90.2% и 75.8%, соодветно без притоа да се најде на статистички сигнификантна разлика ($p=0.18$). Најдена е сигнификантна разлика во вкупното 12- и 24-месечно преживување помеѓу пациентите со Child-Pugh A во однос на оние кои имаат Child-Pugh B скор на цироза ($p=0.001$). Постпроцедурално, болка се јавила кај 28(46.7%) пациенти, кај 16(57.1%) испитаници лекувани со с-TACE, 12 (37.5%) лекувани со DEM-TACE. Поголемата зачестеност на појава на болка постпроцедурално кај пациентите подложени на методата с-TACE статистички не е потврдена како сигнификантна, ($p=0.13$). Покачена телесна температура како дел од постемболизацискиот синдром по интервенција е забележана кај вкупно 36 (60%) испитаници, сигнификантно повеќе во групата на с-TACE (23) во однос на DEM-TACE (13) за вредност на $p=0.001$.

Заклучок: Обата видови на трансартериска хемоемболизација и с-TACE и DEM-TACE се еднакво ефикасни и безбедни методи во третманот на ХЦЦ во интермедиерен стадиум со одлична стапка на 12- и 24-месечно преживување кај добро селектирани групи на пациенти. Не е најдена сигнификантна разлика меѓу двете техники што се однесува до

несаканите ефекти. Постемболизацискиот синдром е нешто поизразен кај с-TACE што се однесува на траењето на покачена телесна температура постпроцедурално. Единствената предност на DEM-TACE во однос на с-TACE е во пократкиот број на болнички денови постпроцедурално. Преференцата на едната метода во однос на другата останува да биде избор на центарот за интервентна радиологија и на самиот оператор во зависност од локалните искуства и потреби.

Клучни зборови: хепатоцелуларен карцином (ХЦЦ), црн дроб, интервентна радиологија, трансартериска хемоемболизација, партикли, доксорубицин, преживување

THE ROLE OF TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLISATION WITH DRUG-ELUTING MICROSPHERES IN THE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA,

Aleksandar Gjoreski, City General Hospital “8th September”-Skopje, Medical Faculty, “Ss. Cyril and Methodius University”, Skopje, R. of North Macedonia

ABSTRACT

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common types of cancers, with an annual incidence of 850.000 new cases worldwide. Majority of HCC patients are diagnosed at intermediate or advanced clinical stages, which excludes them from potentially curative treatment options, such as: resection, liver transplantation or local ablative techniques. According to Barcelona Clinic Liver Cancer Classification System (BCLC), transarterial chemoembolization (TACE) represents the standard treatment option for patients with intermediate stage HCC, with Child-Pugh class A or B liver cirrhosis and good clinical presentation, ECOG 0-1. Several different types of embolisation techniques are available for these patients like: “Bland” embolization (TAE), conventional chemoembolisation (c-TACE) and drug-eluting microspheres chemoembolisation (DEM-TACE). Current literature in terms of better outcomes with one chemoembolisation techniques or the other are limited.

Aim of the study: Primary aim of this study is to compare the 12- and 24-months overall survival rates between intermediate stage unresectable HCC patients who are threatened with c-TACE or DEM-TACE, respectively. Secondary endpoints are comparison of intensity and duration of postembolisation syndrome (PES) between the two methods and evaluation of the severe adverse events (SAE).

Study design: Prospective, randomized, single-center study which includes 60 patients with intermediate stage HCC according to the BCLC classification, threatened with c-TACE or DEM-TACE.

Material and methods: This clinical trial is conducted at the Department for Diagnostic and interventional Radiology, City General Hospital “8th September”, Skopje. Patients were randomized one-to-one for c-TACE or DEM-TACE, respectively. Patients follow-up was performed at least 24-months after finishing the treatment or until their death. All subjects were patients with diagnosis of HCC in intermediate stage, and decision for transarterial chemoembolisation was made on a multidisciplinary tumor board meeting. Preprocedural radiological imaging investigations with multiphasic MDCT or MRI of the liver were performed as well as post-treatment studies for investigating the results of the chemoembolization. Control imaging studies were usually performed at intervals of 3-4 weeks after TACE, and if any radiological signs of incomplete treatment, residual tumor or new lesions were detected another session of TACE was immediately scheduled until complete response was achieved.

Results: In this study are presented the results obtained with statistical analysis of 60 patients with intermediate stage HCC. Patients were threatened with two different TACE techniques, 28 (46.7%) with c-TACE, and 32 (53.3%) with DEM-TACE. Most of the patients are at the age >71y. (41.7%), with significantly more male gender (68.3%). Majority of the enrolled patients

received two sessions of TACE, in both arms. Average tumor diameter was 5.3cm in the c-TACE, and 5.0cm in the DEM-TACE group. Mean in-hospital stay was 3 days for patients treated with c-TACE, and 2 days in the DEM-TACE group. The overall 12- and 24-months survival rates were 89.8% and 70.7%, respectively. Median survival for all patients was 21.1 months. Overall 12- and 24- months survival rates after c-TACE were 85.7% and 63.6%, while 90.2% and 75.8% after DEM-TACE, without any statistically significant difference detected ($p=0.18$). Significant difference regarding 12- and 24-months survival was detected between patients with Child-Pugh A class versus those with Child-Pugh B class of liver cirrhosis before TACE ($p=0.001$). Postprocedural pain was detected in 28 (46.7%) of patients, 16 (57.1%) of which were in the c-TACE group and 12 (37.5%) in the DEM-TACE group. This difference was not significant ($p=0.13$). Elevated body temperature as a part of the post-embolisation syndrome after TACE was detected in 36 (60%) of individuals, significantly more often in the c-TACE group with values of $p=0.001$.

Conclusions: Both, c-TACE and DEM-TACE are equally safe and effective techniques in the treatment of intermediate stage HCC with excellent rates of 12- and 24-months survival rates in selected candidates. No significant difference was detected with regards to the adverse events after both methods. Post-embolisation syndrome is slightly more severe after c-TACE, mainly because of the postprocedural elevated body temperature. The preference on one TACE technique over the other remains to be a personal choice of the operator himself, the particular center for interventional radiology and of course the local needs and economic situation.

Keywords: hepatocellular carcinoma (HCC), liver, interventional radiology, chemoembolization, microspheres, doxorubicin, survival

1.0. ВОВЕД

Хепатоцелуларниот карцином (ХЦЦ) е еден од најчестите малигни тумори, и во моментот е на петто место по зачестеност од сите видови карциноми. ХЦЦ претставува втора најчеста причина за смрт од карцином и е одговорен за околу 810.000 случаи на смрт годишно. Со годишна инциденца од околу 850.000 ново регистрирани случаи, ХЦЦ спаѓа во групата на тумори кои се во значителен пораст [1, 2, 3, 6, 60, 92]. Во однос на карциномите на црниот дроб ХЦЦ е застапен со повеќе од 90% од сите примарни црnodробни тумори и со 7% од сите карциноми воопшто, со што навистина претставува значаен глобален здравствен проблем [1, 2, 3, 4, 6, 92].

Инциденцата на ХЦЦ се зголемува прогресивно со зголемувањето на возраста кај сите популации, достигнувајќи пик некаде околу 70-годишна возраст. Прогнозата на оваа болест и понатаму е исклучително лоша, најмногу заради напреднатиот стадиум за време на поставување на дијагнозата како и често веќе претходно нарушената црnodробна функција [1, 2, 3, 4, 5, 60, 92].

Сеуште постои висока стапка на рецидив од ХЦЦ по 5 години после хирургија или трансплантација од околу 75-80%, и после радиофрекветна аблација (РФА) или перкутана инјекција на етанол (ПЕИ) од околу 83%, најчесто со појава или на интрахепатални метастази од примарниот тумор или поради дисеминација на болеста надвор од црниот дроб [60].

Што се однесува до опциите за третман, хируршката ресекција, црnodробната трансплантација, радиофрекветната аблација, перкутаното инјектирање на етанол, а во поново време и микробрановата аблација, се сметаат за куративни техники [4, 60].

Транскатетерската артериска емболизација и хемоемболизација најчесто се аплицираат кај нересектибилни пациенти се со цел да се подобри стапката на вкупно преживување и да се пролонгира времето до појава на туморска прогресија [60, 61, 62, 63, 92].

Речиси 90% од ХЦЦ се асоцирани со претходно присутен ризик фактор. Најчести ризик фактори се хроничен вирусен хепатит тип Б и Ц (HBV и HCV), потоа злоупотреба на алкохол, присуството на неалкохолен стеатохепатитис (NASH) или т.н. метаболен синдром како и експозиција на афлатоксин. Сите претходно наброени етиолошки параметри може да бидат искомплицирани со појавата на ХЦЦ, но ризикот е значително повисок кај пациентите со хронична вирусна инфекција.

Експозицијата на Афлатоксин Б1, кој произлегува од габите, *Aspergillus Flavus* и *Aspergillus parasiticus* е значаен ко-фактор во развојот на ХЦЦ во некои делови од Африка и Азија. [1, 2 , 3, 4, 8].

Од останатите, поретки ризик фактори односно состојби кои би можеле да предизвикаат цироза и појава на ХЦЦ се: хемокроматоза, потоа цироза како резултат на недостаток на

Алфа-1- антитрипсин, Вилсонова болест, обезност и дијабетес [4 , 21, 22 , 23, 24, 26, 27, 28, 29].

Примарна превенција од ХЦЦ може да се постигне со имплементација на универзална вакцинација против Хепатит Б вирус. Понатаму, редовна антивирусна терапија за пациентите со хронична HBV и HCV инфекција е од клучна важност [4].

Инциденцата на ХЦЦ и понатаму продолжува да расте, најмногу заради зголемената појава на инфекција со Хепатит Б и Ц вирусите, како и перзистентно високата стапка на алкохолна цироза особено во западниот свет. Хепатоцелуларниот карцином покажува прилично јасна географска дистрибуција во светот, со најголема застапеност во Источна Азија и Суб - Сахарска Африка каде се појавуваат речиси 85% од оваа болест. Во високо развиените земји инциденцата на ХЦЦ е релативно ниска со исклучок на делови од Јужна Европа каде инциденцата е значајно поголема во однос на останатите делови од Европа. Во дел од Источна Азија и Африка доминантен ризик фактор за хронично оштетување на црниот дроб е Б вирусната инфекција додека во Европа, Америка и Јапан е Ц вирусната инфекција поради сеуште неможност за превенција со вакцинација [1, 2, 4, 6].

Морталитетот од ХЦЦ е релативно висок со само 5% од пациентите кои преживуваат после 5 години од дијагностицирање на болеста. Ова е најмногу заради фактот дека дијагнозата на ХЦЦ се поставува најчесто во понапреднат стадиум на болеста [1, 4, 6] .

1.1 Дијагностика

Дијагнозата на хепатоцелуларниот карцином кај пациентите со цироза се поставува врз база на неколку дијагностички параметри кои вклучуваат: ултрасонографија на абдоменот со или без контраст и задолжителен доплер, која рутински се изведува на определени временски интервали кај пациентите со хронична црнодробна болест (секои 4-6 месеци или порано), детални лабораториски испитувања вклучително и туморскиот маркер Алфа фетопротеин (АФП), напредни радиолошки имиџинг испитувања од типот на мултидетекторска компјутеризирана томографија (МДКТ) на абдомен или магнетна резонанца (МР) на црниот дроб со вклучени серии во повеќе фази со апликација на интравенски контраст со автоматски инјектор заради задолжително следење на туморската хемодинамика во артериската и портоvensката фаза. Во некои одредени случаи кога погоре наведените испитувања се недоволни и неконклузивни за дијагнозата на ХЦЦ се прави перкутана биопсија на црн дроб водена под УЗ или КТ контрола со последователна патохистолошка анализа [1, 2, 4, 6].

Правилно дефинирање на нодулусите на црниот дроб како пре-неопластични лезии или ран ХЦЦ е од круцијално значење. Високоризичните или т.н. диспластични лезии би

требало редовно да се следат со некоја од имиџинг техниките како УЗ, МДКТ или МР на абдомен бидејќи една третина од нив потенцијално ќе развијат малигни фенотип [4].

Прецизната и точна дијагностика на малите нодулуси на црниот дроб е од исклучителна вредност. Се до крајот на минатиот век дијагнозата на ваквите лезии беше поставувана најмногу врз база на биопсија. Ваквиот пристап имаше некои недостатоци и ограничувања кои најчесто беа поврзани со локализацијата на лезиите и ризици од компликации при самата биопсија како што се крварење или пак расевка на туморот на патот на иглата за биопсија [13, 14].

Во 2001г. група на експерти за оваа болест за првпат напишаа препораки за не-инвазивна дијагностика на ХЦЦ базирана доминантно на резултатите од напредните радиолошки имиџинг испитувања и лабораториските параметри [7].

Во 2005г. експерти за ХЦЦ од Европа, European Association for Study of the Liver (EASL) и од Америка , American Association for the Study of the Liver (AASLD) , за првпат официјално усвоија нов “ типичен ” радиолошки знак за ХЦЦ , како што е рапиден и интензивен “uptake” на контраст на артериската фаза и “wash-out” на портовенската фаза. Неинвазивната дијагностика беше етаблирана за поставување на дијагноза на ХЦЦ кај лезии поголеми од 2цм, а кај нодулуси со дијаметар од 1-2цм ставот е дека треба да има комплементарност на барем два модалитети како што се контрастна МДКТ, МР или УЗ на абдомен со контраст. Во тоа време серумските вредности на Алфа фетопротейинот (АФП) беа исфрлени од системот за дијагностика [8].

Најново ревидираните препораки од страна на AASLD од 2012г. и на EASL од 2018г. укажуваат на тоа дека и за нодулуси со големина од 1-2цм, исполнувањето на типичниот радиолошки знак на само еден радиолошки модалитет (МДКТ , МР или УЗ) е доволен за дијагноза на ХЦЦ [4, 6, 9, 11].

Во една студија од Forner и соработниците која вклучува 89 консекутивни нодулуси со големина од 0.5 - 2цм кај пациенти со црнодробна цироза се покажува дека не-инвазивните дијагностички радиолошки модалитети за дијагноза на ХЦЦ како што се МДКТ и МР се исклучително прецизни со специфичност од 100% [10]. За жал, волку високата специфичност наидува на прилично ниска сензитивност од околу 30% што значи дека за околу две третини од нодулусите повторно е потребна патолошка конфирмација на болеста со биопсија.

Друга, поголема ретроспективна студија зборува за тоа дека дијагностичката вредност на магнетната резонанца со контраст (МР) кај голема серија на трансплантирани пациенти покажува вкупна лажно позитивна предиктивност од околу 10% употребувајќи само еден модалитет [11].

Што се однесува до тоа која имиџинг техника би требало да се користи, треба да се укаже на фактот дека типичниот радиолошки знак на ХЦЦ се базира на васкуларната динамика

на туморот. Ова ја лимитира употребата на контрастниот ултразвук бидејќи ултразвучните микронеурчиња се задржуваат во интраваскуларниот простор, спротивно на јодните контрасти за компјутерска томографија или контрастите базирани на гадолиниум кои се употребуваат за магнетна резонанца кај кои стандардно контрастите рапидно се "чистат" од васкуларното корито во екстрацелуларниот простор. Така, најновите генерации на машини за КТ или МР со употреба на модерни протоколи за скенирање се препорачуваат за не-инвазивна дијагностика на ХЦЦ [6, 12].

Неодамнешна, проспективна мултицентрична студија на 381 пациенти со вкупно 544 нодули, покажува сензитивност и специфичност за МР од 72.3% и 89.4%, соодветно со употреба на екстрацелуларен контраст, а сензитивност и специфичност од 71.6% и 93.6% за МДКТ за лезии со дијаметар помеѓу 2 - 3цм [98].

Од друга страна, неодамнешните достигнувања и употребата на перфузијата во КТ и МР дијагностиката со т.н. "liver-specific" контрастни средства како што е Primovist (Bayer Healthcare Systems) сеуште немаат покажано доволно докази преку рандомизирани студии за нивна секојдневна рутинска употреба [99, 100, 101, 102, 103].

Улогата на контрастниот ултразвук и класичната ангиографија се сеуште контраверзни во дијагностика на ХЦЦ. Во една од поновите студии за контрастна ултрасонографија на црн дроб е вметнат нов критериум кој би требало да ја подобри дијагностиката на ХЦЦ а тоа е брз артериски "intake" пропратен со доцен (> 60s) "washout" од среден степен [104, 105].

Овој нов критериум за детекција на ХЦЦ кај контрастниот ултразвук е веќе прифатен во Италија од страна на Italian Association for the Study of the Liver и од страна на American Colledge of Radiology [104, 106, 107].

Типичниот радиолошки знак за ХЦЦ е присутен само кај помал број на случаи со мали тумори (<2cm), без разлика на тоа кој дијагностички модалитет се употребува. ХЦЦ кој не покажува хиператенуација во артериската фаза на имиџинг не може да се смета за помалку агресивен во однос на лезиите со типичниот ХЦЦ изглед [108, 109, 110].

Позитрон емисионата томографија – компјутеризирана томографија (ПЕТ- КТ) со употреба на радиотрасер флуоро-дезоксигликоза (FDG) не е веродостојна алатка во дијагностиката на ран ХЦЦ [1, 2, 4, 6] бидејќи радиотрасерот покажува "uptake" само во помалку од 40% од случаите со ХЦЦ [108]. Исто така , повеќето од добро диференцираните ХЦЦ се негативни на ПЕТ-КТ.

Патохистолошката дијагноза на ХЦЦ се базира на препораките на Светската Здравствена Организација (СЗО) класификацијата и на International Consensus Panel групата и истите се препорачуваат за дијагноза на сите нодули кај нециротичен црн дроб и кај оние нодули при циротичен црн дроб кај кои радиолошките имиџинг иследувања се неконклузивни [21, 22, 23]. Сензитивноста на црнодробната биопсија варира некаде

помеѓу 70-90 %, во зависност од локализацијата и големината на нодулусот, како и од експертизата на оној кој ја изведува самата биопсија. Специфичноста е рапортирана во некои серии и до 100% [111]. Патолошката дијагноза на ХЦЦ е исклучително комплексна за нодулуси со големина од 1-2цм [15].

Само морфолошките критериуми сеуште претставуваат проблем при диференцијалната дијагноза помеѓу “high-grade” диспластичен нодулус наспроти ран ХЦЦ, особено заради тоа што патолошкиот типичен знак на ХЦЦ, а тоа е т.н. “стромална инвазија” можно е да биде отсутна или тешко да се идентификува во биоптичниот материјал [15]. Ризикот од туморска расевка после биопсија на црн дроб е некаде околу 2.7% со просечен временски интервал помеѓу биопсијата и расевката од 17 месеци [15].

Имунолошките испитувања за GPC3, HSP70 и глутамин синтетаза (GS) и / или генските профили (LYVE1 и сурвивин) се препорачуваат за да направат диференцијација помеѓу високоградусен диспластичен нодулус и ХЦЦ [10, 11, 12, 13, 14, 15].

1.2. Дефинирање на стадиум на болест

Одредувањето на туморската екстензија е критична за дефинирање на стадиумот на болеста и стратегијата на лекување. Неколку студии со патолошка корелација покажале дека динамичката контрастна магнетна резонанца и повеќефазната мултидетекторска компјутерска томографија се најефективни имиџинг техники за детекција на тумори помали од 2цм. И покрај се, лажно негативни резултати од 25-30% се очекуваат дури и покрај употребата на најсофистицираните мултислајсни апарати.

Контрасниот ултразвук неможе да постигне ниво на дијагностичка вредност како КТ и МР во смисол на точност во детекција на лезии. Коскената сцинтиграфија може да се употребува и е препорачана алатка за евалуација на евентуални коскени метастази . ПЕТ-КТ не е сензитивен во рана дијагностика на овие тумори. Според тоа, преоперативниот стејџинг пред евентуална црнодробна трансплантација, хируршка ресекција или други методи на лекување би требало да вклучува динамички абдоминален КТ или МР, понатаму КТ на бели дробови како и коскена сцинтиграфија.

Кај пациентите со ХЦЦ, за разлика од останатите солидни тумори, коегзистенцијата на две животни-загрозувачки состојби како што се примарниот тумор и цирозата на црниот дроб ги комплицираат прогностичките алгоритми уште повеќе. Поради овој факт, стејџинг системите за овој тип на канцер треба да бидат дизајнирани со податоци кои потекнуваат од обата ресурси.

Постојат повеќе стејџинг системи за дијагноза, третман и следење на ХЦЦ во денешно време како што се : TNM staging системот, Okuda staging системот, French classification системот, Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) classification системот, Chinese University Prognostic Index (CUPI) score системот, Japan Integrated Staging (JIS) систем, Hong - Kong

Liver Cancer – (HKLC) системот, но најсеопфатен и најшироко прифатен е BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) системот.

Актуелните EASL (European Association for the Study of the Liver) препораки од 2018г. се базираат на BCLC стејџинг системот заради неколку причини [4, 16, 17]. Имено, тој вклучува прогностички варијабли поврзани со туморскиот статус (број и големина на тумори), црнодробната функција изразена преку Child-Pugh скор, здравствениот статус (Performance Status) на пациентот изразен преку ECOG скорот (Eastern Cooperative Oncology Group), заедно со третман зависните варијабли кои се извлечени од податоци од актуелни рандомизирани студии. Станува збор за напреден стејџинг систем кој директно го корелира стадиумот на туморот со стратегијата на лекување во динамички ритам овозможувајќи лесно инкорпорирање на најновите тераписки достигнувања.

Според критериумите за третман на карцином на црн дроб на клиниката во Барселона (BCLC), кои се прифатени од повеќето светски и европски релевантни водичи за терапија на ХЦЦ, врз база на статусот на туморот, стадиумот на црнодробната функција и клиничката презентација на пациентот, ХЦЦ е класифициран во пет стадиуми и тоа : многу ран (0), ран (А), интермедиерен (Б), напреднат стадиум (Ц) и краен стадиум (Д) [6]. Видот на терапијата е во тесна корелација со стадиумот на ХЦЦ болеста,заради што овој систем обезбедува информации за прогнозата и за третманот на болеста во исто време. Прогнозата е дефинирана преку варијабли кои се однесуваат на статусот на туморот (број, големина, присуство на васкуларна инвазија, N1, M1), црнодробната функција (Child-Pugh) скор и здравствената општа состојба на пациентот (ECOG) скор.

Многу ран или стадиум 0 на ХЦЦ (BCLC 0)

Многу ран стадиум на ХЦЦ (BCLC stage 0) е дефиниран како присуство на само еден тумор со дијаметар < 2цм без видлива васкуларна инвазија или присуство на сателитски лезии кај пациенти со добар здравствен клинички статус (ECOG 0) и добро сочувана црнодробна функција (Child-Pugh class A). Во денешно време само 5-10% од пациентите во западниот свет се дијагностицираат во оваа фаза а во Јапан оваа бројка е некаде околу 30% заради добро имплементираните скрининг програми за ХЦЦ [18]. Некои студии во последно време пријавуваат рата на 5-годишно преживување од над 80-90% кај оваа група на пациенти со ресекција или трансплантација на црн дроб и до 70% со локална аблација на овие тумори [19, 20, 21, 22, 23].

Ран или стадиум А на ХЦЦ (BCLC A)

Се дефинира како солитарен тумор или 3 нодулуси кои се < 3цм во дијаметар, Child-Pugh class A, ECOG-0. Просечното преживување на оваа група на пациенти од 5 години достигнува 50-70% после ресекција, трансплантација или локална аблација кај добро селектирани групи. Сепак, просекот е некаде околу 36 месеци .

Отсуството на клинички значајна портална хипертензија како и нормален билирубин во серум се клучни предиктори на преживувањето кај пациентите со солитарен тумор кои се подложени на хируршка ресекција. Слично на ова Child - Pugh скор А претставува најсилната прогностичка варијабла кај пациентите кои се третираат со локална аблација, заедно со големината на туморот [24 , 25].

Црнодробната трансплантација се смета за терапија на избор или куративен третман кај пациентите со лимитаран ХЦЦ кои ги исполнуваат Миланските критериуми (1 тумор помал од 5cm или 3 тумори секој помал од 3cm во дијаметар) кај пациенти кои не се подобни кандидати за хирушка ресекција [1 , 2 , 6]. Тоа е метода која во исто време го третира и лекува и туморот и црнодробната болест.

Интермедиерен или стадиум Б на ХЦЦ (BCLC B)

Интермедиерен стадиум на ХЦЦ или стадиум Б претставува прилично хетерогена група на пациенти со различна клиничка презентација. Овде влегуваат пациентите со голем солитарен тумор кој има дијаметар поголем од 5cm но без знаци за васкуларна инвазија како и пациенти со мултифокален ХЦЦ во обата лобуси, повторно без екстрахепатична дисеминација на болеста. Нетретираните пациенти во овој стадиум - BCLC стадиум Б (мултинодуларен асимптоматски тумор без радиолошки видлива васкуларна инвазија) имаат средна стапка на преживување од 16 месеци, или 49% на 2 години [26]. Трансартериската хемоемболизација (TACE) се смета за прва линија на третман кај овие пациенти. Хемоемболизацијата го продолжува средното време на преживување кај овие пациенти дури и до 40 месеци според неколку рандомизирани студии и мета-анализи. Ова делумно се должи и на усовршување на техниките на хемоемболизација и се почестата примена на суперселективните катетеризации [112, 113]. Во различни студии вкупната стапка на преживување е различна и се движи некаде од 36-45 месеци [27, 28, 29] , кај пациентите со најдобар одговор на хемоемболизација па се до 11 месеци кај најлошите сценарија на нетретираните пациенти (како на пр. во плацебо групата во SHARP- студијата) [30]. Релативно нова мета-анализа на неколку рандомизирани студии која го анализира исходот на пациенти во контролните групи наоѓа дека присуството на асцитес што е релативна контраиндикација за TACE е еден од најлошите прогностички фактори кај оваа подгрупа на пациенти.

Напреднат или стадиум Ц на ХЦЦ (BCLC stage C)

Тоа се група на пациенти со симптоми кои се директно поврзани со туморот (симптоматски тумор, ECOG 1-2), макроваскуларна инвазија (сегментна или портална инвазија) или пак екстрахепатична дисеминација на болеста (присуство на позитивни лимфни јазли или далечни метастази). Средната стапка на преживување кај овие пациенти е 6 месеци или 25% на 1 година. Сепак, очигледно е дека исходот на овие болни е во тесна корелација со црнодробната функција и други варијабли. Llovet и соработниците во 2008г. преку една рандомизирана студија докажале дека овие пациенти имаат значаен бенефит во преживувањето доколку користат системска хемотерапија со

Сорафениб – мулти тирозин киназа инхибитор, кај напреднати случаи во однос на плацебо групата [30]. Средната стапка на преживување кај пациентите кои користеле Сорафениб е 10.7 месеци.

Краен или стадиум Д на ХЦЦ (BCLC stage D)

Ова се група на пациенти кои се презентираат со тумор кој доведува до многу лош клинички статус (ECOG 3-4). Средната стапка на преживување на овие пациенти е 3-4 месеци или само 11% на 1 година.

Во одредени и ретки случаи може да се имплементира и т.н концепт на миграција на третманот во зависност од стадиумот на болест. Имено, во ваквите моменти се советува на пациентот да му биде понуден наредниот метод на лекување доколку оној кој е наменет за него според стадиумот на болест не делува адекватно или според очекуваното.

На пр., на пациент во BCLC A кај кого локалните аблативни техники не делуваат треба да му биде понудена трансартериска хемоемболизација. Слично на ова кај пц. во BCLC B кај кого хемоемболизацијата се покажува неефективна после два завршени третмани би требало да се упати на лекување со системска хемотерапија со Сорафениб како што се наведува во SHARP студијата [30].

Кај хепатоцелуларниот карцином, сеуште не постојат молекуларни субклаسي за кои е познато дека би реагирале на дадена специфична терапија како што е тоа случај кај некои други видови на карциноми од типот на: карциномот на дојка, non-small cell белодробниот карцином, меланомот или карциномот на дебелото црево.

Во модерната онкологија, бенефитите од некаков третман се базираат на резултатите од контролирани рандомизирани студии и мета-анализи. Други извори на докази, како што се не-рандомизирани студии или обсервациони студии се сметаат за помалку веродостојни.

Малку медицински интервенции се досега испитувани за третманот на ХЦЦ, за разлика од другите типови на малигноми како што се: белодробниот карцином, карциномот на дојка, колоректалниот и желудечниот карцином. Како резултат на ова, силата на доказите за повеќето интервенции кои се применуваат во третманот на ХЦЦ е далеку зад оние како кај другите видови на тумори.

Мултидисциплинарните тимови за ХЦЦ кои се составени од: хепатобилијарен хирург, интернист-хепатолог, клинички онколог, дијагностички и интервентен радиолог и хистопатолог би требало да се придржуваат до препораките на BCLC или на некој од другите стејџинг системи со цел полесно носење на одлуки за лекување.

1.3. Опции на третман според стадиумот на болест

1.3.1. Хирургија

Хируршката ресекција е прва линија на третманска опција кај пациентите со солитарен тумор и добро сочувана црнодробна функција, која се дефинира со нормално серумско ниво на билирубин и хепатален венски притисочен градиент помал или еднаков од 10mmHg или број на тромбоцити поголем или еднаков на 100.000. Анатомските хируршки ресекции по Couinaud се препорачани како метода на избор доколку за тоа дозволува поставеноста на туморот.

Ресекцијата и трансплантацијата постигнуваат најдобар исход кај добро селектирани групи на пациенти со 5-годишно преживување некаде од 60-80% и се компетитивни методи [31, 32] .

Хепаталната ресекција е метода на избор кај пациентите со не-циротичен црн дроб (5% од пациентите во Западен свет и 40% во Јапан), додека големите ресекции може да се изведуваат со ниска стапка на животни-загрозувачки компликации и прифатливи резултати со 5-годишно преживување од 30-50% [33, 34] .

Некои специјализирани центри за хепатална хирургија во светот пријавуваат стапка на периперативен морталитет од 0% [31, 35] .

Во денешно време селекцијата на кандидатите за хирургија е рафинирана, и се заедно хируршките техники (пре-процедурално планирање, употребата на ултрасоничен дисектор, Pringle-маневар, одржување на низок централен венски притисок и др.) и усовршувањето на ургентната постоперативна нега се на исклучително високо ниво. Овие стратегии доведоа до намалување на периперативната крвозагуба од 80-90% до помалку од 10% во последните неколку декади [32, 36, 37] .

Во пракса, селекција на пациентите со HVPГ (hepatic vein pressure gradient) помал од 10mmHg, или отсуство на сурогат за портална хипертензија (езофагеални варикси, спленомегалија со вкупен број на тромбоцити помалку од 100.000 mm³) води до успешна ресекција со минимална рата на компликации.

Во некои центри во светот а се почесто и кај нас, се пристапува кон пре-оперативна емболизација на v.portae, односно емболизација на оние гранки на порталната вена кои се планира да бидат отстранети со ресекција со цел хипертрофија на здравиот резидуален црнодробен паренхим. Ова се прави најчесто кога се планираат поголеми хируршки ресекции. Кај добро селектирани пациенти со сочувана црнодробна функција главни предиктори на преживувањето се: големината на туморот, бројот на тумори, присуството на микросателити и ев. васкуларна инвазија [36, 37, 38] .

Васкуларната инвазија е добро познат предиктор на рецидив а воедно и на преживувањето од ХЦЦ воопшто, директно асоцирано со хистолошката диференцијација, како и степенот и големината на главниот нодулус. Имено, микроскопската васкуларна инвазија е присутна кај 20% од туморите до 2цм во дијаметар, кај 30-60% од туморите со големина од 2-5цм и дури до 60-90% во туморите кои се над 5цм во дијаметар [36].

1.3.2 Црнодробна трансплантација

Трансплантацијата на црн дроб е метода на избор во третман на ХЦЦ кај пациенти со мали тумори, мултинодуларен ХЦЦ (помалку или еднакво од 3 тумори со дијаметар помал или еднаков од 3цм) или оние со единечен тумор помал или еднаков до 5цм во дијаметар и малку понапредната црнодробна дисфункција [4, 6, 8].

Теоретски кажано, трансплантацијата би можела да ги излекува и црнодробната цироза и примарниот тумор на црниот дроб симултано .

Неколку познати светски центри за трансплантација со добра селекција на кандидати пријавуваат рата на 5-годишно преживување од 70%, со стапка на рецидив од само 15% [39, 40, 41, 42].

Во еден манускрипт од Mazzaferro и соработниците, напишани се т.н. “Милански” критериуми за трансплантација на црн дроб кои вклучуваат пациенти со солитарен тумор со дијаметар помал или еднаков од 5цм или помалку од 3 тумори секој од нив со дијаметар помал или еднаков до 3цм [39].

Во една голема мета-анализа од 2011 од група автори предводени од Mazzaferro и соработниците, која вклучува бројка од 17.780 пациенти за период од околу 15 години , пронајдено е дека Миланските критериуми се независен фактор кој значително влијае врз преживувањето на пациентите после црнодробна трансплантација [43]. Вкупната стапка на 5-годишно преживување кај овие пациенти кои се наоѓаат во Миланските критериуми е некаде помеѓу 65-78% што е речиси идентично споредено со поп-НСС индикациите за трансплантација на Европскиот (ELTR) и Американски (OPTN) регистер (65-87%). Како резултат на нивните добри резултати, Миланските критериуми веднаш се инкорпорирани во BCLC стејџинг системот.

Еден од најголемите недостатоци на црнодробната трансплантација како метода на третман за ХЦЦ е недостатокот на донори. Зголемувањето на листите на чекање за трансплантација на црн дроб доведуваат до испаѓање на голем дел од кандидатите од самите листи уште пред да биде извршена процедурата. Заради ова предложени се неколку концепти кои би можеле да помогнат на пациентите со ХЦЦ кои чекаат за трансплантација а едни од нив се и воведување на нео-адјувантни терапии за време на чекањето како и апликацијата на живи донори која за жал не се покажа толку ефикасна како кај трансплантација на други органи како што е бубрег.

Неколку помали рандомизирани студии сугерираат дека намалување на стадиумот на пациентот или т.н. “downstaging” се до влез во Миланските критериуми кај пациенти кои имаат само црнодробна манифестација на болеста со употреба на радиофреквентна аблација или трансартериска хемоемболизација постигнува стапка на 5-годишно преживување слична на онаа како и кај пациентите кои од почеток ги исполнувале Миланските критериуми [44, 45].

1.3.3. Локорегионални аблативни третмани

Локорегионалните терапии со интервентни радиолошки аблативни методи (перкутана радиофреквентна аблација - РФА, микробранова аблација - МБА или перкутано инјектирање на етанол - ПЕИ) се препорачуваат за пациентите со BCLC 0 - A тумори кај кои ресекцијата не е можна [44, 45, 46]. Радиофреквентната аблација е препорачана во однос на инјектирањето етанол како главна аблативна техника за тумори до 5cm заради значајно подобра контрола на туморот. Микробрановата аблација засега покажува прилично охрабрувачки резултати со добра локална контрола на туморот и рата на преживување. Поновите методи на аблација како што се криоаблацијата и ласерската аблација се сеуште во фаза на испитување.

Обете методи, и РФА и ПЕИ кај тумори помали од 2cm, со BCLC 0, постигнуваат комплетен одговор на терапија кај > 90% од случаите со добар долгорочен исход [44].

Историски гледано, првичната техника на аблација е перкутаното инјектирање на етанол (ПЕИ). ПЕИ всушност предизвикува коагулативна некроза како резултат на дехидратација на клетките, протеинска денатурација и хемиска оклузија на малите туморски крвни садови. Последователно на ова, поновите аблативни термални техники почнаа рапидно да се развиваат. Истите може да се класифицираат или како хипертермички третмани (со загревање на ткивото на температура од 60-100 степени Целзиусови), во кои спаѓаат радиофреквентната аблација, микробрановата аблација и ласерската аблација или како хипотермички (со ладење на ткивото на температура од - 20 до - 60 степени Целзиусови) како што е криоаблацијата. Повеќето од овие третмани се изведуваат со перкутан пристап, додека во некои случаи аблација со лапароскопија или со отворена хирургија како комбинирани методи исто така може да се применуваат.

Заедно со напредокот на новите техники и системи за аблација во последно време се забележува значаен развој и на системите за следење и водење на ваквите процедури (imaging guidance), што е исклучително важно за поголем успех при локалната аблација. Всушност точното и прецизно пласирање на електродата за аблација во туморот е есенцијална за постигнување на комплетна контрола на болеста. Таканаречениот “fusion imaging” или комбинација од најмалку 2 различни имиџинг модалитети како што се ултразвук и МДКТ или МР овозможува преклопување односно фузија на обата давајќи една заедничка слика и е одлична техника за аблација на т.н. слабо видливи или окултни

лезии на ултразвук и се покажа дека истата значително го намалува ризикот од промашување на туморот при интервенцијата [114].

ПЕИ е добро етаблирана метода за третман на нодуларен тип на ХЦЦ која постигнува комплетна некроза во 90% од случаите за тумори < 2cm, 70% кај оние со дијаметар од 2-3cm и 50% кај тумори со големина од 3 - 5cm [46] .

Воведувањето во употреба на специјален уред за единечна сесија на ПЕИ, игла со 3 ретрактибилни врвови резултираше со зголемена стапка на комплетен одговор од 80-90% кај тумори помали од 4cm. Кај пациентите со Child-Pugh A цироза и ран стадиум на ХЦЦ , третманот со ПЕИ покажува резултат од 5-годишно преживување помеѓу 47-53% [46, 47, 48] .

Најголем недостаток на ПЕИ е високата стапка на локален рецидив на туморот, која може да достигне околу 43% кај лезии кои надминуваат дијаметар од 3cm [49] .

Во моментот радиофреквентната аблација е најетаблирана локорегионална техника за третман на ран и многу ран ХЦЦ. Енергијата која е генерирана со РФ аблација предизвикува коагулативна некроза на туморот продуцирајќи сигурносен прстен во перитуморското ткиво, што може да елиминира евентуални помали претходно недетектирани сателити . Пет рандомизирани контролирани студии досега ги компарирале РФ и ПЕИ во третман на ран стадиум на ХЦЦ. Сите инвестигатори констатно потврдуваат дека РФ аблацијата има поголем антитуморски ефект од ПЕИ, што води до подобра локална контрола на болеста (2 годишна рата на локален рецидив 2-18% наспроти 11-45% за ПЕИ) [50, 51, 52, 53, 54] .

Три големи независни мета-анализи вклучувајќи резултати од повеќе рандомизирани студии, потврдуваат дека третманот со РФА нуди поголем бенефит што се однесува до преживувањето во однос на ПЕИ за тумори поголеми од 2cm. Главниот недостаток на РФА е нејзината поголема стапка на локални компликации споредбено со ПЕИ [55, 56, 57] .

Најдобрите резултати со РФА се објавени кај пациенти со Child-Pugh A цироза со мали и солитарни тумори, најчесто до 2 cm во дијаметар. Сумирано, Child-Pugh A пациентите со мали и хируршки неподобни тумори кои се очекува да бидат комплетно некротизирани се идеалните кандидати за РФА .

Сеуште отворено научно прашање останува дали РФА може да се натпреварува со хирушката ресекција како прва линија на третман за мали, солитарни тумори. Засега постојат само 2 рандомизирани студии со спротивставени резултати [56, 57] .

Неодамнешна мета-анализа покажа дека комбинацијата од РФА и трансартериска хемоемболизација истовремено кај поголеми ХЦЦ значително го подобрува вкупното преживување како и времето до појава на нова туморска прогресиј , без притоа да има некаква поголема рата на перипроцедурални компликации [115, 116, 117] . Ваквата комбинација е технички малку позахтевна а од друга страна значително влијае и врз

зголемување на цената на методата што може да биде значаен проблем во одредени делови од светот вклучително и кај нас, заради што секако сеуште се чека на екстерна валидизација на оваа комбинација во наредниот период.

Микробрановата аблација (МБА) е релативно понова метода на локорегионален третман за ХЦЦ. Таа користи електромагнетна енергија за загревање на ткивото и е помалку подложна на т.н. “heat sink” ефект или ефект на ладење на електродата кој е значаен недостаток на РФА. Околу 15 студии досега со вклучена различна бројка на пациенти, го компарираат ефектот на РФА и МБА од аспект на ратата на комплетен одговор, времето до појава на локален рецидив на болеста како и стапката на пери и постпроцедурални компликации. Сите овие студии не покажуваат статистички сигнификантна разлика помеѓу двете методи во однос на вкупната рата на преживување и евентуалните компликации. Само во 4 студии се наоѓа значителна предност по однос на ратата на локален рецидив во корист за микробрановата аблација [118, 119].

1.3.4. Зрачна терапија ; SIRT ; Системска хемотерапија

Употребата на надворешна тридимензионална ирадијациона терапија кај пациентите со ХЦЦ е лимитирана заради намалената радијационата толеранција на нормалното црнодробно ткиво, а стереотактичката зрачна терапија е сеуште во фаза на испитување [4, 5, 6].

Сеуште не постои ниту една добро конципирана и рандомизирана студија на тема на екстерната ирадијација кај ХЦЦ, за да може оваа опција да се смета како валидна и да влезе во официјалните препораки на лекување.

Повеќето од досегашните студии го испитуваат заедничкиот ефект на надворешната зрачна терапија во комбинација со интраартериска хемоемболизација или други интраартериски третмани кај ХЦЦ .

Селективна интерна радиотерапија (SIRT) или уште наречена и трансартериска радиоемболизација (TARE) се дефинира како интраартериска апликација на радиоактивни супстанции како што е J-131 или пак микросфери кои содржат Итриум-90 (Y90) [121, 122]. Заради добро познатата хиперваскуларност на ХЦЦ, интраартериската апликација на микросфери кои се всадуваат во регијата на туморот и селективно емитираат високо-енергична ниско-пенетрантна ирадијација во туморските клетки има голема логика. Во моментот најпопуларната ваква техника е со употреба на ресин или “стаклени” микросфери обложени со Y-90, B-емитирачки изотоп. Овој тип на третман побарува блиска соработка помеѓу интервентните радиолози, специјалистите по нуклеарна медицина, радиофармаколози и физичари. SIRT може да се изведе како лобарен, сегментален или субсегментален третман во зависност од големината и локацијата на

туморот. Овој третман може безбедно да се изведува и кај пациенти со туморска тромбоза на в.порте [122].

Системската терапија со Сорафениб, орален мулти - тирозин киназа инхибитор е првиот лек кој демонстрираше поголемо преживување кај пациентите со напреднат стадиум на ХЦЦ што се покажа преку резултатите од една двојно слепа, плацебо рандомизирана студија [5]. Според препораките на EASL и AASLD, Сорафениб е препорачана стандардна системска хемотерапија за ХЦЦ. Тој е индициран кај пациенти со добро очувана црнодробна функција (Child-Pugh класа B), потоа тумор во напредна фаза од болеста BCLC C, или кај тумори кои покажуваат прогресија на локорегионалните терапии. Сорафениб е исто така испитуван како адјувант после ресекција или комплетна аблација за ран ХЦЦ и во комбинација со хемоемболизација за интермедиерен ХЦЦ [120]. Овие студии засега не ја поддржуваат употребата на Сорафениб ниту како адјувант а ниту во комбинација со TACE.

Во последно време се појавија уште неколку лекови кои покажуваат ветувачки резултати во третманот на напреднат стадиум на ХЦЦ, како на пр: Левантиниб, Регорафениб, потоа имунотерапија со Ниволумаб, Атезолизумаб и други, но истите се сеуште во фаза на испитување.

1.3.5. Трансартериска хемоемболизација (TACE)

Трансартериската хемоемболизација или TACE е најшироко употребуван примарен третман кај нересектибилен ХЦЦ [59, 60] и препорачана прва линија на терапија за пациентите кои се наоѓаат во интермедиерен стадиум на болест [61, 62].

Ова е дефинитивен светски став после резултатите од 3 студии на Llovet и соработниците, Lo и соработниците и на Bruix и соработниците од 2003г. кои јасно покажуваат дека TACE значително го продолжува преживувањето на пациентите со ХЦЦ во однос на најдобра супортивна грижа .

Varela и соработниците во една нивна студија наоѓаат дека TACE е всушност најчесто практикувана метода кај пациентите со хепатоцелуларен карцином воопшто, и дека нешто повеќе од 40% од TACE процедурите се изведуваат кај ран ХЦЦ кај пациенти кои се неподобни за куративни третмани .

Нормалниот, здрав црн дроб има двојна васкуларизација која потекнува од хепатичната артерија (25%) и од порталната вена (75%). За време на процесот на карциногенезата, како што прогредира растот на хепатоцелуларниот тумор, така се зголемува и васкуларизацијата од хепаталната артерија и најчесто кога туморскиот нодулус ќе достигне големина од околу 2cm или повеќе, доминантно неговата исхрана / васкуларизација е по потекло од артерија хепатика. Оваа уникатна карактеристика на

ХЦЦ го овозможува рационалниот пристап кон интраартериски таргетирани терапии [6, 64, 65, 66, 67, 194] .

Хепатоцелуларниот карцином се карактеризира со интензивна нео-ангиогенеза за време на неговата прогресија. Суштината на TACE е дека интра-артериската апликација на хемотерапевтик со последователна емболизација на хранителните туморски артерии би требало да резултира со силен цитотоксичен и исхемичен ефект истовремено [6, 64, 65, 66, 67, 68] .

TACE би требало јасно да се разграничи од т.н. хемо-липиодолзација која претставува испорака на емулзија од хемотерапевтик помешан со липиодол, потоа од т.н. обична или “Bland” емболизација (TAE), каде воопшто нема употреба на хемотерапевтик или од интра-артериската хемоинфузија, каде не се изведува емболизација, туку само се аплицира хемотерапија [63] .

Според препораките на BCLC, конвенционалната трансартериската хемоемболизација (с-TACE) или хемоемболизацијата со партикли со можност за збогатување со цитостатик (DEM-TACE) претставуваат стандарден третман на избор кај пациентите со ХЦЦ во интермедиерен стадиум на болеста, односно стадиум Б според BCLC.

Интермедиерен стадиум на ХЦЦ според BCLC критериумите или стадиум Б вклучува пациенти со Child-Pugh A или B цироза, со присутен солитарен тумор со дијаметар над 5cm без евидентна васкуларна инвазија, или пак пациенти со мултинодуларен ХЦЦ кој се дефинира како присуство на повеќе тумори во црниот дроб но добар клинички статус на пациентот. За да влезат во категоријата BCLC - B, пациентите со ХЦЦ исто така треба да имаат добра клиничка презентација, односно да се релативно асимптоматски (PS скор 0 – 1), да немаат васкуларна инвазија (најчесто тромбоза на главното стебло или една од големите интрахепатални гранки на вена порте) како и да немаат екстрахепатична дисеминација на болеста односно далечни метастази во други ткива и органи.

Треба да се напомене дека пациентите во интермедиерен стадиум на болеста претставуваат една прилично хетерогена група со различна прогноза и одговор на третман. Ваквиот факт ги наведува експертите од Европа и Азија да ја бараат потребата од понатамошна субкласификација на оваа болест која може да се направи пред се врз основа на големината на туморот и Child-Pugh скорот на црнодробна цироза, но сеуште BCLC класификацијата е најшироко прифатен стејџинг систем во светските протоколи за лекување на пациентите со ХЦЦ .

1.3.5.1. Трансартериска емболизација (TAE) и конвенционална трансартериска хемоемболизација со липиодол (с-TACE)

Транскатетерска артериска емболизација во третман на ХЦЦ за првпат е направена од страна на Douon и соработниците во 1974 година [69] само со употреба на партикли од

желатин, додека со употреба на антитуморски лек за првпат е направена од страна на Yamada и соработниците во Јапонија во 1979 година [70].

Во средината на 90-тите години од минатиот век се појавува на пазарот т.н. јодизирано масло – липиодол кој покрај другите намени, има за својство да го испорача лекот и да го задржи во самиот тумор. Липиодолот му дозволува на антитуморскиот лек подолго да се концентрира во таргетираниот тумор во период од неколку недели, додека во нормални хепатоцити неговата екскреција се одвива за помалку од 7 дена. Оваа уникатна карактеристика на липиодолот наоѓа примена и во дијагностички цели како и при изведување на покомплицирани биопсии на мали ХЦЦ кои се тешко видливи на нативна КТ или УЗ.

Конвенционалната хемоемболизација (с-TACE) и обичната трансартериска емболизација (TAE) се состојат од селективна оклузија на туморската артериска васкуларизација со разни емболизирачки средства со или без употреба на хемотерапевтици. Артериската оклузија со партики за емболизација резултира во туморска хипоксија и некроза, додека додавањето на локална хемотерапија може да има и дополнителен антиканцероген ефект. Како емболизирачки средства од раните почетоци на оваа процедура се до денес користени се разни материјали: почнувајќи од т.н. гел-пена (Gelfoam), желатинозни честички, преку честички од поливинил алкохол (PVA particles) се до најсовремените честички со калибрирана форма и големина т.н. микросфери.

Што се однесува до обичната или “Bland” емболизација (TAE) во третманот на ХЦЦ, истата како единствен механизам на антитуморално дејство ја користи ткивната исхемија која е предизвикана со апликација на микросфери или други емболизирачки средства во туморските хранителни артерии. Оваа метода не вклучува апликација на антитуморски лек – цитостатик во артериите на туморот. Многу мал број на центри за интервентна радиологија и онкологија во светот сеуште се потпираат само на TAE во третманот на ХЦЦ.

Во една релативно понова студија од Karen T.Brown и соработниците од 2016г., кои ја споредуваат TAE со DEM-TACE во третман на интермедиерен стадиум на ХЦЦ, авторите не наоѓаат статистички значајна разлика во вкупната стапка на преживување ниту пак во времето до појава на нова туморска прогресија кај пациентите третирани со обете методи, соодветно [142].

И покрај резултатите од оваа студија, нема доволно цврсти докази за да се внесе “Bland” емболизацијата во официјалните препораките за лекување на ХЦЦ и истата е речиси напуштена во повеќето центри што се однесува до третманот за ХЦЦ.

Конвенционалната трансартериска хемоемболизација (с-TACE) или уште наречена хемоемболизација со липиодол, сеуште претставува златен стандард во третман на ХЦЦ во интермедиерен стадиум на болест и вклучува административирање на хемотерапевтик во комбинација со липиодол преку ангиографски катетер или микрокатетер поставен

директно во артеријата која го васкуларизира туморот и последователно емболизирање на крвниот сад со разни типови на емболизирачки средства. Најчесто употребуван антитуморски лек за трансартериска хемоемболизација кај ХЦЦ е доксорубицин, а поретко може да се употребуваат и други цитостатици како: епирубицин, цисплатин или митомицин Ц, и во најново време идарубицин [71 – 83]. Најефективниот лек засега е идарубицин кој е сеуште под инвестирации во неколку клинички студии [123].

Антитуморскиот ефект на TACE со употреба на емулзија од липидол и цитостатик е поголем отколку оној кога се користи цитостатик и јодизирано масло одделно .

Една поголема , релативно нова мета-анализа со систематска обработка на повеќе студии за с-TACE вклучува повеќе од 10.000 пациенти. Стапката на објективен одговор на терапија е 52.5%. Вкупното преживување на 1 година е 70.3% , на 2 години е 51.8% , и 40.4% на 3 години [124].

И покрај појавата на нови посовремени типови на хемоемболизација, конвенционалната TACE сеуште е најкористена метода во Европа и светот заради нејзината најголема докажаност преку рандомизирани, проспективни и ретроспективни мултицентрични студии [141].

Дефинитивен научен став за тоа која е најдобра и најефективна техника на TACE сеуште не е заземен. Повеќе опции кои ги земаат предвид селекцијата на пациентите, системите за испорака, селективноста на третманот, типот на лекот и емболизирачкиот агенс кој е инјектиран, понатаму времињата на повторување на интервенциите (предефинирани или “по потреба”) се во употреба [84].

1.3.5.2. Трансартериска хемоемболизација со партики со можност за збогатување со цитостатик (DEM - TACE)

Методата DEM -TACE (Drug-Eluting Microspheres Transarterial Chemoembolization) претставува трансатетерска емболизација со партики кои се однапред збогатени со цитотоксичен лек. Досега, во третманот на хепатоцелуларниот карцином за интраартериска употреба, како што е погоре споменато најчесто се употребувани хемотерапевтици од групата на антрациклини како што се доксорубицин, епирубицин, идарубицин или др. Целта на овие мали фини партики кои може да бидат направени од ПВА (поливинил алкохол) , ПЕГ (полиетилен гликол) или друг вид материјал е да обезбедат што е можно подолготрајна и поспора испорака на цитостатик во самиот тумор заедно со предизвикување на исхемичен ефект кој се постигнува преку емболизирање на хранителниот артериски крвен сад на туморот. Нивната употреба би требало да резултира со помали системски концентрации на доксорубицин отколку при конвенционалната хемоемболизација како и со поголема интратуморска ретенција на цитостатикот [85, 90, 198].

Микросферите кои се употребуваат за TACE ја имаат можноста да го нанесат на себе хемотерапевтикот и лека, споро и контролирано да го испорачуваат во туморот во времетраење од околу 7 дена .

Една од главните цели на појавата на DEM-TACE е полесната можност за стандардизација на третманот со интраартериска хемоемболизација, бидејќи кај конвенционалната хемоемболизација иако се практикува долго време сепак постојат многу варијации и разлики во техниката на изведување помеѓу различни центри и оператори.

Трансартериската хемоемболизација со партики со можност за збогатување со цитостатик (DEM -TACE) е комерцијално достапна од 2006г. Од тогаш наваму, DEM -TACE лека но сигурно постанува избран третман во многу центри за интервентна радиологија во светот, па така и кај нас. Многу истражувачи сметаат дека DEM-TACE е со поголем бенефит за пациентите отколку стандардната конвенционална трансартериска хемоемболизација со липиодол (с-TACE). Некои автори во последно време пријавуваат средна стапка на преживување на пациентите повеќе од 4 години после DEM -TACE кај добро селектирани групи.

Во моментот сепак недостасуваат доволно докази преку рандомизирани студии за тоа која метода е поефективна за пациентите со ХЦЦ, дали конвенционалната трансартериска хемоемболизација со липиодол или онаа со партики збогатени со цитостатик. Досега се направени само неколку рандомизирани проспективни студии кои директно ги компарираат резултатите од овие две методи и ниту една од нив не покажува сигнификантно поголем бенефит на едната или другата што се однесува на вкупната стапка на преживување на пациентите.

Мултицентрична интернационална рандомизирана студија предводена од Lammer и соработниците (PRECISION V) ги компарира краткотрајните ефекти од DEM-TACE и с-TACE во смисла на евентуален токсичитет и радиолошки одговор на туморот. Оваа група на автори наоѓа неколку минимални предности на DEM-TACE , а особено кај некои “фрагилни” подгрупи на пациенти како што се Child-Pugh B стадиум на цироза и PS 40, како и кај оние болни со билобарна презентација на ХЦЦ и рекурентни тумори [86, 87, 88].

И покрај овие малку охрабрувачки резултати, супериорноста на DEM-TACE во однос на с-TACE во смисла на преживувањето на пациентите сепак треба да се испитува и докажува.

Една помала рандомизирана и контролирана студија од Sacco и соработниците од 2011г. ги компарира директно резултатите од обете методи и повторно не докажува супериорност на едната во однос на другата [89].

Друга, рандомизирана проспективна студија од Golfieri и соработниците ги споредува DEM-TACE и с-TACE кај пациенти кои ги следат подолг период. Тие не наоѓаат

сигнифинатна разлика во стапката на вкупно преживување (стапката на едно и две-годишно преживување беа 86.2% и 56.8% после DEM-TACE и 83.5% и 55.4% после с-TACE , соодветно). Исто така оваа група автори не наоѓаат значајна разлика во вкупниот број на процедури по пациент (отприлика по две во секоја група), престојот во болница како и во локалниот и вкупен туморски одговор (средната вредност на времето до појава на туморска прогресија е околу 9 месеци во обете групи). Од сите несакани посттерапевски настани единствено постпроцедуралната болка е значајно поизразена во групата на пациенти кај кои е правена конвенционална TACE [90].

Неколку мета-анализи се објавени досега на оваа тема и иако тие се осврнуваат речиси на истите студии нивните резултати се неконзистентни [3, 6].

Првата мета-анализа публикувана во 2013г., која опфаќа вкупно 7 студии, не покажува сигнификантна разлика на туморскиот одговор помеѓу с-TACE и DEM - TACE. Понатаму, друга понова мета-анализа публикувана во 2015г. од страна на Hsu и соработниците, покажува нешто подобар терапевски одговор на туморот кај пациентите третирани со трансартериска хемоемболизација со партики со можност за збогатување со цитостатик како и поголема вкупна стапка на преживување на една и две години од следењето на пациентите, но стапката на преживување не е сигнификантно различна на следењето направено после 6 месеци или 3 години од почетокот на третманот [3, 6].

Спротивно на ова, една ретроспективна студија од Monier и соработниците од 2017г. покажува дека билијарните повреди, појавата на интрахепатален билон и глобална хепатална повреда се забележуваат сигнификантно повеќе после DEM-TACE отколку после конвенционална TACE, особено кај пациентите со понапредната цироза [140].

Според досегашните резултати кои се однесуваат на оваа проблематика сметаме дека се потребни повеќе студии и научни трудови кои ќе бидат објавени во медицинската литература за да се докаже дека хемоемболизацијата на ХЦЦ во интермедиерен стадиум со партики со можност за збогатување со цитостатик е супериорна, еднаква или инфериорна во однос на стандардната метода со липиодол. Се разбира најдобар начин за да се потврди или исклучи оваа хипотеза е да се направат дополнителни главно проспективни рандомизирани студии.

Предноста на оваа релативно нова метода би требало да биде тоа што се употребуваат се помали димензии на честички со големина од 40 до 400 микрони што им овозможува на истите да пенетрираат длабоко во најситните туморски артерии и артериоли и да испорачаат што поголема доза на хемотерапевтик суперселективно , со што би се намалила и системската дисеминација на лекот. Овие карактеристики на новата категорија на партики се очекува да резултираат со помали постемболизациски проблеми кај пациентите односно со помалку несакани ефекти од хемотерапијата [198].

Во моментот, неколку различни микросфери со можност за испорака на лек - доксорубицин се достапни на светскиот и европски пазар.

Во Р. Северна Македонија засега достапни се само 2 од вкупно 4 светски брендови и тоа :

LifePearl од производителот Terumo и Tandem Embozene од производителот Boston Scientific.

Наспроти нејзината широка примена, конвенционалната трансартериска хемоемболизација сеуште е релативно нестандардизирана процедура со бројни варијации во типот и големината на емболизирачките агенсии кои се употребуваат за емболизација, видот и дозата на хемотерапевтикот, начинот на подготвување на емулзијата липиодол-хемотерапевтик како и интервалот помеѓу сесиите на хемоемболизација.

Од финансиска гледна точка партиклите со можност за збогатување со цитостатик се нешто поскапи во однос на липиодолот кој се употребува за конвенционалната хемоемболизација и сеуште се со недокажана супериорност според повеќето од досега објавените трудови.

Од друга страна пак, тие секако претставуваат значаен исчекор напред во однос на можноста за стандардизација на техниката на TACE и евентуалното зголемување на толерантноста на процедурата кај потешко болни пациенти.

1.3.5.3. Селекција на пациентите за хемоемболизација

Една од најважните работи за успешен резултат од хемоемболизацијата е добрата селекција на пациентите со ХЦЦ, односно одбирање на вистинските кандидати за процедурата кои би имале и најголем бенефит. Индикациите за TACE мора да се засноваат на неколку параметри и тоа: туморската екстензија, црнодробната функција како и перформанс статусот на болниот. Пациентите со лош клинички статус, ECOG >2, или сериозно нарушена црнодробна функција (Child-Pugh B9 или C), е малку веројатно дека би имале било каков бенефит од TACE.

Макроваскуларна инвазија на една од главните гранки на в.порте или на самото главно стебло на в.порте се сметаат за една од контраиндикациите за TACE [125].

Една студија од Silva и соработниците од 2017г. покажува дека кај пациентите со сегментна или субсегментна обструкција на в.порте може да се изведе TACE сосема безбедно [126]. Без оглед на се, засега TACE не се препорачува кај пациенти со сегментна тромбоза на портална вена.

Исто така, кај пациентите со билио-ентерични анастомози или билијарни стентови постои зголемен ризик од појава на црнодробен абсцес после трансартериска хемоемболизација , затоа истата не се препорачува ниту кај овие пациенти. Бидејќи како што е погоре наведено, BCLC В категоријата на пациенти претставува всушност една прилично хетерогена група на пациенти, предложена е субкласификација се со цел да се овозможи најдобрата можна селекција на пациентите кои се подобни кандидати за TACE [127].

Според досегашните достапни информации, најдобри кандидати се оние пациенти со унинодуларна болест, без присуство на макроваскуларна инвазија или метастази, потоа пациенти кои се асимптоматски и имаат Child-Pugh скор помал од Б7. Кај оваа група на пациенти, средната стапка на преживување после TACE достигнува и до 40-50 месеци [128, 129, 130].

1.4. Технички аспекти на трансартериска хемоемболизација

Суперселективната хемоемболизација е препорачана техника на TACE со цел да се зголеми ефикасноста на третманот и да се минимизира исхемична повреда на не-туморското црнодробно ткиво. Понатаму, идентификацијата на туморските артерии е круцијална за што побрзо и подобро да се таргетира туморот и да се постигне колку е можно поголема некроза. Ова најдобро се постигнува пред процедурата со добра и детална анализа на КТ ангиографијата на црнодробните артерии и со директна анализа на крвните садови за време на самата хемоемболизација со употреба на т.н. “ротациона” 3Д ангиографија или “cone-beam CT”, систем кој е достапен на новите апарати за ангиографија. Дополнителни, наменски софтверски програми на новите ангиографи можат да помогнат во идентификација на туморските фидери [131].

1.5. Распоред на третман со трансартериска хемоемболизација

Досега не постојат цврсти докази во литературата за тоа дали редовно закажуваната TACE на одредени временски интервали е повеќе или помалку ефективна во однос на т.н. TACE по потреба што се однесува до евентуално подобрување на преживувањето на пациентите. Како и да е, редовно закажување на TACE со агресивен распоред (на пр. на секои 2 месеци) може да предизвика сериозно нарушување на црнодробната функција кај голем број на пациенти [132].

Со денешниот напредок на имиџинг техниките и се полесната и побрза детекција на резидуално вијабилно туморско ткиво, во моментот новозакажана сесија на TACE по потреба е препорачана стратегија. Само тогаш кога имаме радиолошки документирано резидуално туморско ткиво на некаков контрастен имиџинг од типот на КТ или МР, би требало да се закаже нов елективен третман и тоа е далеку подобро отколку однапред планирана наредна сесија на TACE без притоа да се земе предвид резултатот од последната интервенција.

Одлуката за тоа кога терапијата со TACE би требало целосно да се прекине кај еден пациент е комплексна. Во последните години повеќе “scoring” системи се предложени со кои се наведува одлуката за евентуален ретретман со TACE [133, 134, 135, 136].

За жал, нивната вистинска клиничка апликација е контраверзна бидејќи овие системи се најчесто правени за пациенти кои и првично биле лоши кандидати за TACE, според BCLC препораките.

TACE не би требало да се повторува како метода доколку посакуваната некроза не е постигната и после две сесии на третман или кога последователниот третман нема да индуцира значителна некроза на местата каде после првичниот третман се појавила прогресија .

1.6. Предности и недостатоци на трансартериската хемоемболизација

Како и сите други интервентни васкуларни и не васкуларни процедури а посебно оние кои се поврзани со администрирање на хемотерапевтици, така и трансартериската хемоемболизација има несакани ефекти кои се очекувани по интервенцијата.

Несаканите ефекти од TACE се транзиторни и главно лесно се лекуваат, но тие се појавуваат во значително висок процент на пациенти (30-70%). Најчеста појава е таканаречениот постемболизациски синдром кој се состои од благо покачена телесна температура, тапа абдоминална болка, нагони за повраќање и гадење. Посериозни несакани ефекти и компликации кои се опишани во литературата се: пореметувања во црнодробната функција, инфекција од типот на хепатален апсцес, појава на асцит, гастроинтестинално крварење итн. Една од најголемите студии во кои се евалуирани ратата на црнодробни, гастроинтестинални и кардијални компликации од конвенционална и трансартериска хемоемболизација со партикли со можност за збогатување со цитостатик е онаа од Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, Malagari K и соработниците од 2011г. каде безбедноста од процедурите е мерена преку стапката на појавени компликации (Southwest Oncology Group Criteria) и промени во лабораториските параметри. Кардиотоксичноста е степенувана според левовентрикуларната ејекциона фракција (LVEF) главно одредувани на МР или ехокардиографија. Според резултатите од оваа студија кај групата на испитаници кај кои е направена DEM-TACE максималниот пораст на црнодробните ензими AST и ALT по емболизација е за 50% помал во однос на групата кај кои направена с-TACE.

Настани поврзани со несакани ефекти од хепатобилијарно потекло се видени кај 16,1% во DEM-TACE групата и 25% кај с-TACE групата на испитаници. Во однос на кардиотоксичноста, групата автори во оваа студија наоѓа мала но статистички сигнификантна разлика во средната вредност на LVEF помеѓу двете групи со 4% повеќе кај пациентите кај кои е работена с-TACE.

Податоците од горенаведените студии заедно со податоци од други идни рандомизирани студии или испитувања кои се во тек би можеле да придонесат за поголема употреба на DEM -TACE во иднина.

Најголемиот број од пациентите со ХЦЦ во нашата држава засега се дијагностицираат во интермедиерен или напреднат стадиум на болеста (Стадиум Б или Ц), со што често се исклучени од можноста за третман со куративни методи како што се хирушка ресекција, трансплантација на црн дроб или интервентни аблативни методи (РФ аблација, перкутано инјектирање етанол или микробранова аблација), а со тоа стануваат подобни за третман со некоја од локорегионалните таргетирани интраартериски терапии како што се трансартериската емболизација или хемоемболизација кои имаат пред се палијативна терапевтска намена или служат како мост за намалување на стадиумот на болеста пред ев. трансплантација но понекогаш истите може да имаат и куративен ефект.

1.7. Трансартериска хемоемболизација во комбинација со РФА

Кај пациентите со ХЦЦ, комбинацијата од TACE и РФА е асоцирана со поголема стапка на вкупно преживување и продолжување на времето до појава на нова туморска прогресија во однос на монотерапија со РФА или TACE, без притоа да има сигнификантна разлика по однос на компликациите. Овој бенефит е изразен за тумори поголеми од 3cm во дијаметар [137, 138]. Како и да е, засега ваквата комбинација на двете техники заедно во ист акт се покажува како доста технички захтевна, а воедно и неисплатлива по однос на ресурсите и материјалот кој се троши.

1.8. Други индикации за TACE

TACE како метода на третман се користи и кај пациенти во ран стадиум на болест за премостување или “bridging” до евентуална црнодробна трансплантација или пак во услови кога црнодробна трансплантација , ресекција или евентуална аблација не се можни , во согласност со стратегијата за миграција од еден стадиум на болест во друг [139].

Две големи анализи, едната Италијанска, а другата интернационална покажаа дека всушност TACE многу често се користи и надвор од интермедиерен стадиум на ХЦЦ . Обете покажаа дека TACE претставува голем дел од рутинската секојдневна клиничка пракса кај пациентите со ХЦЦ ширум светот. Иако TACE е прва линија на третман кај интермедиерен ХЦЦ , во вистинскиот секојдневен живот 40% од сите TACE процедури се изведуваат кај пациенти или во ран стадиум или многу поретко во напреден стадиум на болеста.

2.0 МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА СТУДИЈАТА

Третманот на хепатоцелуларниот карцином претставува вистински предизвик за секој здравствен работник. Модерните техники на лекување на оваа болест во последните години почнувајќи од хирургијата, современата онкологија и интервентната радиологија и онкологија значително ја подобрија вкупната стапка на преживување кај овие пациенти.

Во поново време, се забележува интензивен напредок на полето на техниката и фармакологијата во медицината воопшто. Овие две заедно во синергизам, несомнено влијаат врз модерниот третман на малигните заболувања во смисла на подобрување на квалитетот на живот и пролонгирање на животниот век кај овие пациенти.

На полето на дијагностичката радиологија во употреба се воведени нови апарати за мултидетекторска компјутеризирана томографија - МДКТ со КТ ангиографија и можности за 3D реконструкции, потоа магнетна резонанца - МР со висока резолуција и можност за динамичко постконтрастно скенирање што е особено важно при дијагностиката и планирањето на третманот кај пациентите со ХЦЦ .

Во употреба се воведени и новите апарати за дигитална ангиографија со напредни софтверски можности од типот на “cone-beam CT” и т.н. “ротациона ангиографија” , како и специјални програми за детекција на туморските артерии, “tumor feeding vessel technology” системи, кои дефинитивно ја олеснуваат работата на интервентните радиолози при планирањето на процедурите во третман на туморите. Сите овие можности заедно придонесуваат за се поголема експанзија на интраартериската апликација на хемотерапевтици со далеку подобри резултати.

Од друга страна, развојот на модерната фармакоиндустрија ни допринесе да покрај конвенционалната хемоемболизација со липиодол употребуваме и нова генерација на партикли со можност за збогатување со лек во третманот на хепатоцелуларниот карцином. Засега постојат 4 различни видови на партикли за хемоемболизација со различни фармакокинетски својства од различни производители [9, 10, 11, 12] .

Во Р. С. Македонија, согласно светските трендови и најновите достигнувања на интервентна радиологија и онкологија се спроведуваат обата модалитети на интраартериска терапија кај пациентите со хепатоцелуларен карцином во интермедиерен стадиум, и конвенционалната трансартериска хемоемболизација и хемоемболизацијата со партикли збогатени со цитостатик.

Досега кај нас, сознанијата и резултатите за ваквиот тип на третман на ХЦЦ не се објавени и во стручната јавност нема пишани податоци преку кои може да се дознае повеќе.

Мотивот за изработка на оваа студија потекнува од недоволниот број на литература во правец на тоа која од двата видови на хемоемболизација е подобра за пациентите.

Трансартериската хемоемболизација со партики со можност за збогатување со цитостатик претставува релативно нова интервентна радиолошка метода која наоѓа примена во третманот на ХЦЦ. Процедурата зазема се поголема употреба во многу познати европски и светски центри за интервентна радиологија и онкологија.

Во светски рамки, во медицинската литература а и во нашата секојдневна пракса сеуште не постои јасно дефиниран консензус за тоа која од гореспоменатите две методи е со поголем успех и стапка на преживување.

3.0. ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА

Основни цели на студијата се:

1. Да се утврди и спореди 12- и 24-месечната стапка на вкупно преживување кај пациентите со ХЦЦ кои се третирани со конвенционална трансартериска хемоемболизација и хемоемболизација со партикли збогатени со доксорубицин.
2. Споредба на траењето и интензитетот на постемболизацискиот синдром (болка, покачена телесна температура, гадење и повраќање) после двете методи на хемоемболизација.
3. Да се евалуираат и споредат сериозните несакани настани предизвикани од обата типови на интраартериска хемоемболизација.

4.0. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

За реализирање на поставените цели на оваа студија добиено е одобрение од Етичкиот комитет за истражување на луѓе при Медицинскиот факултет во Скопје, како и одобрение од Етичката комисија за спроведување на клинички студии во Ј.З.У. ГОБ “8ми Септември” – Скопје. Клиничката студија е спроведена во Ј.З.У ГОБ “8 ми Септември”, на Одделот за дијагностичка и интервентна Радиологија, Одделот за Гастроентерохепатологија, одделот општа и дигестивна хирургија во тесна соработка со Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија и Универзитетските клиники за Гастроентерохепатологија и Дигестивна хирургија во Скопје.

Во оваа студија се вклучени вкупно 60 испитаници кои се рандомизирани по принцип еден по еден наизменично за третман со конвенционална трансартериска хемоемболизација со липиодол (с -TACE) или со трансартериска хемоемболизација со партикли со можност за збогатување со цитостатик (DEM -TACE) .

Третманот и следењето на пациентите е направено во периодот од 2015-2019 г.

Според дизајнот студијата е проспективна, рандомизирана и уницентрична .

Испитаниците кои се вклучени во студијата се пациенти со претходно веќе дијагностициран хепатоцелуларен карцином според EASL критериумите. Пациентите кои се вклучени се во интермедиерен стадиум на болест (BCLC A/B , ECOG 0-1) кај кои одлуката за изведување на хемоемболизација е донесена на стручен лекарски мултидисциплинарен конзилиум составен од: абдоминален хирург, онколог , интервентен радиолог , гастроентерохепатолог и патохистолог .

Кај сите пациенти процедурата е изведена во болнички услови со хоспитализација на Одделот за гастроентерохепатологија или Одделот за општа и дигестивна хирургија во Г.О.Б. “8ми Септември”- Скопје, најмалку еден ден пред интервенцијата. Од рутинските радиолошки, клинички и лабораториски иследувања пред интервенција задолжително се правени: базичен ултразвук на абдомен со колор доплер на црнодробни крвни садови, МДКТ или МР на горен абдомен со вклучени постконтрасни серии во артериска и портовенска фаза со инјектор за автоматско вбригување контраст каде се мерени и димензиите на туморскиот субстрат, потоа лабораториски иследувања на црнодробната функција (хепатални ензими, серумски вкупен и фракциониран билирубин, протеински и коагулационен статус), титар на алфа фетопротеин како и клинички преглед од страна на интернист-гастроентерохепатолог и абдоминален хирург.

Во оваа студија целокупниот клинички статус на пациентот пред интервенцијата е одредуван според ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) скор, стадиумот на ХЦЦ е изразен преку користење на BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) стејџинг системот, иницијалната црнодробна функција кај пациентите со цироза е категоризирана според Child-Pugh скорот, а големината на туморот е одредувана преку мерење на најдолгиот

дијаметар на туморскиот супстрат на некоја од радиолошките имиџинг модалитети како што се МДКТ или МР на црн дроб користејќи аксијални пресеци и MPR (multi planar reconstruction) техника.

Критериуми за селекција на пациентите

4.1. Вклучувачки критериуми

- докажан тумор на црниот дроб, според EASL критериуми или патохистолошки верифициран ХЦЦ
- да нема повеќе од 6 тумори на црниот дроб во обата лобуси
- најголема туморска лезија до 12 cm дијаметар измерена на КТ или МР на абдомен со контраст
- Лабораториски параметри: црнодробни ензими и вкупен билирубин: ALP да не е повисоко од 300 U/L, AST да не е повисоко од 50 U/L, ALT да не е повисоко од 42 U/L, LDH да не е повисоко од 430 U/L, GGT да не е повисоко од 64 U/L, вкупниот серумски билирубин да не е повеќе од 50 mmol/L.
- возраст над 18г.
- потпишана информирана согласност за интервенцијата и за вклучување во студијата

4.2. Исклучувачки критериуми

- екстрахепатична дисеминација на болеста (метастази во било кој друг орган)
- интолеранција на јоден контраст
- претходен онколошки третман со системска терапија (Сорафениб, Цисплатин)
- актуелна бременост
- Вредност на INR > 2.0
- опструктивен иктерус со вредности на вкупен серумски билирубин над 50 mmol/L
- актуелно малигно заболување со потекло од друг орган или систем

Сите пациенти кои што ги исполнуваа горенаведените критериуми беа вклучени во испитувањето. Претходна информирана согласност е потпишувана од страна на секој пациент за вклучување во студијата и рандомизацијата е правена по принцип еден по еден наизменично со обете методи. Биоподатоците за пациентите како што се возраст, пол, инфекција со Хепатит Б или Ц, претходна или актуелна злоупотреба на алкохол итн. се земани во предвид пред самата процедура.

4.3. Материјал

За васкуларен пристап во крвниот сад користен е хидрофилен воведник или интродјусер со дијаметар од 5(F) френчи, (Radiofocus introducer sheath, Terumo) со должина од 10-24cm. Користени се дијагностички катетри со широчина од 5F по избор на радиологот и во зависност од анатомијата на крвните садови на пациентот со различна кривина на врвот: Cobra 2, SIM1 или SIM2, JR4, MP (Supertorque, Cordis или Optitorque, Terumo) со должина од 80-100cm, потоа дијагностички жици водичи со дијаметар од 0.035" хидрофилни со ангулиран врв (Radiofocus Terumo M flex type 150cm, angled). Понатаму, за сите хемоемболизации користен е исти тип на хидрофилен микрокатетер за суперселективна катетеризација на артериите до сегментно и субсегментно ниво (Progreat 2.0- 2.8F, 130 - 150cm, Terumo, Japan), микроводич со дијаметар од 0.014 - 0.020" инчи. Во групата на DEM – TACE користени се микропартикли со можност за збогатување со цитостатик од полиетилен гликол (LifePearl, Terumo, Japan и Tandem EMBOZONE, Boston Sc., USA), со големина од 40 до 400 микрони, во волумен 2-4мл, збогатени со доза од 50-100мг Доксорубицин. Во групата на пациенти со класична хемоемболизација е користен Липиодол - јодизирачко масло (Lipiodol ultrafluid, Guerbet, France), со волумен од 10-15мл како носач на лекот во комбинација со 50-100мг на Доксорубицин. На крајот, по потреба и проценка на интервентниот радиолог понекогаш дополнително се користени и партикли за Bland емболизација од поливинил алкохол - PVA или полиетилен гликол PEG со големини од 45-400 микрони (Contour, Boston Sc. и HydroPearl, Terumo).

Користени се и материјали за испирање и континуиран воден проток помеѓу катетри, жици и микрокатетри, бројни "Y" конектори и троканалници. Сите емболизации се направени во сала за ангиографија на одделот за дијагностичка и интервентна радиологија во Г.О.Б. "8ми Септември", на апарат - ангиограф (Shimadzu Trinius F12, Japan).

Хемотерапевтикот кој е користен за интраартериска употреба, доксорубицин во течна форма и доза од 50 -100мг, пациентите го добиваат на Универзитетската Клиника за Радиотерапија и Онкологија во Скопје неколку дена пред процедурата од страна на својот ординирачки онколог по препорака на интервентен радиолог и лекарски конзилиум, потоа истиот е носен во болница од страна на пациентот на денот на прием.

4.4. Методи

На сите пациенти кои се подложени на ендоваскуларен односно интраартериски третман дадено им е објаснување (на пациентот и на семејството) за текот и типот на процедурата, информирана согласност за интервенцијата и за учество во студијата како и согласност за ваквиот тип на лекување.

Пред интервенцијата, кај сите пациенти е направена целосна интернистичка гастроентеролошка проценка на клиничката состојба на пациентот. Реализирани се лабораториски испитувања како: крвна слика со биохемија, ензимски статус, хемостаза со активирачко парцијално тромбoplastинско време (aPTT) и INR, титар на туморскиот маркер Алфа фетопротеин (AFP), како и титар на анти HBV и анти HCV антигените.

Пред интервенцијата задолжително се бричат обете феморални регии на пациентот на местото каде се прави пункција на артеријата. Од пациентот се отстрануваат сите метални елементи, накит и забни мобилни протези.

Стандардна премедикација е користена пред секоја интервенција со: 1 Амп. Лендацин 2г. и.в., 1 Амп.Тродон и.м., 1 Амп.Нифлам и.в., 1 Амп. Реглан и 1 Амп.Ранитал во 1000ml 0,9% NaCl раствор и.в. , 1 Амп. Дормикум и.в. Дополнително се додавани антиеметични медикаменти и други лекови по потреба за време на самата и после процедурата по проценка на интервентниот радиолог но ваквата премедикација најчесто се покажа како доволна за безбеден тек и завршување на речиси сите процедури.

Подготовката на цитостатикот и партиклите за хемоемболизација е правена најчесто 24 часа пред процедурата или на денот на интервенцијата неколку часа порано според препораките за употреба од страна на производителот. Во случаите кога е правена конвенционална хемоемболизација со липиодол емулзијата од доксорубицин и липиодол е подготвувана за време на самата интервенција непосредно пред вбригувањето во артеријата. Соодносот кој најчесто е користен е 2-3:1 во корист на доксорубициноот а мешањето започнува секогаш од правец на хемотерапевтикот кон липиодолот преку троканалник (B-Braun, Germany). За да се добие стабилна емулзија препораките се да се направат најмалку 20 мешања на Липиодол и Доксорубицин преку трокрака славина со 10мл ангиографски шприцеви со ротатор.

Регијата каде што се прави феморална пункција се стерилизира според хируршките стандарди за стерилизација и се покрива со стерилна компреса, која е дел од сет стерилни покривки и мантили за ангиографски процедури. На местото на феморална пункција се администрираат 8-10мл анестетик за локална употреба, 2% Лидокаин, субкутано.

Со помош на 11 скалпел се прави мал рез од околу 5мм на кожата, и местото на инцизија се проширува со пеан. Со употреба на игла од 18G се пунктира феморалната артерија. По

направената пункција низ иглата се внесува кратка метална жица водич во артеријата со дијаметар од 0.035 инчи, потоа иглата се вади и преку жицата се поставува краток интродјусер од 5F. Откако ќе го внесеме интродјусерот истиот се промива со 10мл хепаринизиран физиолошки раствор и потоа низ него се внесуваат дијагностички катетер и жица водич со кој се движиме низ крвните садови. Во ситуации кога има назначена извијуганост или тортуозитет на илијакалните артерии се користи подолг интродјусер од 24цм со појака поддршка со цел исправување на артериите со што се олеснува понатамошната манипулација на сите материјали кои се користат за време на интервенцијата.

Откако ќе се позиционира дијагностичкиот катетер со помош на жицата водич во посакуваниот крвен сад (најчесто целијачниот трункус или заедничката црнодробна артерија, а поретко горната мезентерична артерија или долната френична артерија), се прави селективна артериографија со помош на автоматски инјектор кој се поврзува на катетерот. Се употребуваат различни количини на контраст и стапка на проток (flow-rate) во зависност од калибарот на артериите но и од полот, возраста и тежината на пациентот. На овој начин се добива глобален приказ на црнодробните артерии и евентуалните екстрахепатални гранки кои го васкуларизираат туморскиот супстрат. Дијагностичкиот катетер се поставува во најдобра можна и стабилна позиција пред да се продолжи со процедурата.

Понатаму, со помош на хидрофилен микрокатетер со дијаметар од 2.0-2.8F и микрожица водич се влегува суперселективно колку што е можно подлабоко во артеријата која директно го васкуларизира туморот. Помеѓу катетерот и микрокатетерот се поставува систем за континуирано испирање на протокот со хепаринизиран физиолошки раствор капка по капка со манжетна за притисок. Откако ќе се позиционира микрокатетерот на посакуваното место се извлекува жицата водич и повторно се прави суперселективна ангиографија за добар приказ на хранителните артерии на туморот и понатаму се пристапува кон апликација на цитостатик и емболизирачки агенси.

Суперселективната катетеризација е исклучително важна бидејќи со таквиот пристап се избегнува емболизација на здрав црнодробен паренхим или т.н. “non-target” емболизација што е од особено значење кај овие пациенти кои често и онака имаат парцијално нарушена црнодробна функција.

Во одредени ретки случаи, кај помалку од 1% од пациентите се наидува на патолошка комуникација помеѓу гранка од црнодробната артерија и гранка од хепаталните или порталната вена односно артерио-венска фистула. Во овие случаи најпрво се прави емболизација или затварње на фистулата најчесто со микрокоили од платина а потоа се продолжува со процесот на хемоемболизација.

Во други случаи кога постои опасност од рефлукс на микропартикли или цитостатик во гастродуоденалната, панкреатико-дуоденалните или некоја од гастричните артерии исто така најпрво се прави нивна емболизација со коили а потоа се продолжува со

хемоемболизацијата. Ова се изведува за да се избегне евентуален акутен ерозивен гастритис или панкреатитис постпроцедурално или за време на самата интервенција.

При апликацијата на хемоемболизирачките агенсии интраартериски задолжително е континуирано да се користи флуороскопска контрола. Давањето на цитостатик и емболизирачки агенсии се прави многу полека и контролирано преку 1 или 2мл шприцеви, по можност најдобро е истите да бидат со ротатор за да се избегне било каков рефлукс на хемотерапевтик и микросфери надвор од микрокатетерот. Брзината на аплицирање се препорачува да биде отприлика 1мл во минута за да може лекот да продре што подлабоко во најмалите туморски артериски садови а притоа да не се предизвика проксимална стаза или оклузија на хранителната артерија предвремено.

Хемоемболизацијата стандардно се завршува после аплицирани максимална дозволена доза од 150мг на Доксорубицин интраартериски или пак при појава на спор проток во хранителните туморски артерии односно т.н. “back flow” низ микрокатетерот кој се гледа под директна флуороскопска контрола. На крајот задолжително се изведува контролна ангиографија на црниот дроб каде се гледа дали сме постигнале задоволителна деваскуларизација на туморот. Откако ќе завршиме со интервенцијата местото на феморална пункција се затвара најчесто со мануелна компресија во времетраење од 15-20 минути а поретко се користат и специјални уреди за затварање на крвниот сад. Кај пациентите со туморски промени во обата лобуси на црниот дроб хемоемболизациите се правени етапно, имено најпрво се пристапува на третман на едниот лобус а за 3-4 седмици се оди на другиот лобус соодветно. Интервенциите се повторувани се додека не сметаме дека сме постигнале комплетен третман односно се додека не се максимално третирани сите тумори.

Доколку нема појава на изразен постемболизациски синдром или други локални или системски компликации пациентите се отпуштани од болница за 1 до 2 дена по интервенцијата. Во раниот посттерапевиски период од 5 – 7 дена задолжителна е апликација на антибиотска профилакса и евентуална аналгетска и антиеметска терапија доколку за тоа има потреба. При самиот испис доколку сметаме дека сме го комплетирале третманот кај пациентот се закажува контролен МДКТ или МР на абдомен за 3-4 седмици.

Хемоемболизациите се повторувани на секои 3-6 недели се додека не е постигнат комплетен ангиографски и радиолошки одговор на туморот.

Одговорот на интраартериската таргетирана терапија, односно ефектот од терапијата е следен со контролни напредни радиолошки имиџинг иследувања како што се МДКТ или МР на црниот дроб со контраст со задолжителни динамички постконтрастни серии во повеќе фази заради следење на туморската динамика. Толкувањето на резултатите од хемоемболизацијата е правено според однапред утврдените радиолошки критериуми за следење на болеста, mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) кои се користат исклучиво за следење на ХЦЦ после онколошки локорегионален или системски третман.

Постојат неколку степени на одговор на интраартериската терапија според mRECIST кои се користени и во оваа студија и тоа: 1) комплетен одговор на терапијата (комплетна емболизација на туморот според mRECIST, без присуство на резидуален супстрат), 2) парцијален одговор на интраартериска терапија (туморот е делумно некротизиран - уништен, терапијата делува но сеуште постои резидуа), 3) стабилна болест (туморот не покажува сигнификантен одговор на терапијата, но истиот не е зголемен ниту пак има појава на нови тумори) и 4) прогресија на болеста (нема никаков одговор на терапијата со видливо зголемување на примарно третираниот тумор и / или појава на нови тумори во црниот дроб и екстрахепатично).

Контролните МДКТ или МР на црниот дроб во најголем број од случаите, повеќе од 95% се евалуирани од страна на радиологот кој ја правел интервенцијата или од страна на друг радиолог кој има посебен интерес и познавања од областа на абдоминалната радиологија и онколошкиот имиџинг.

Доколку се видени знаци за евентуален рецидив на болеста или појава на нови тумори во текот на следењето закажувана е нова процедура за третман, по потреба.

5.0 РЕЗУЛТАТИ

5.1. Статистичка анализа

Статистичката обработка и анализа на податоците беше направена во статистичкиот програм SPSS for Windows 23.0 .

За тестирање на нормалноста во дистрибуцијата на податоците беше користен Kolmogorov-Smirnov тестот.

Квантитативните белези со симетрична дистрибуција се прикажани со аритметичка средина и стандардна девијација, а со асиметрична дистрибуција со медијална средина и кватилни рангови.

Квалитативните белези се прикажани со апсолутни и релативни броеви.

Биваријантна анализа е направена за споредување на групите третирани со с-TACE и DEM-TACE, при што се користени Chi-square и Fisher exact тест за споредување на квалитативните белези , Mann-Whitney и Student t-тест за споредување на квантитативните белези.

Kaplan-Meier анализа на преживување беше користена за одредување на 12- и 24- месечно преживување кај пациентите со хепатоцелуларен карцином, со пресметување на стапката на преживување, просечно и средно преживување, Log Rank (Mantel-Cox) тестот беше користен за споредување на времето на преживување меѓу варијаблите од интерес.

Униваријантна и Мултипла Сох Регресиона анализа со пресметување на Hazard ratios и 95% интервал на доверба беше спроведена за да се детерминираат сигнификантните предиктори за летален исход.

Податоците од интерес се прикажани табеларно и графички.

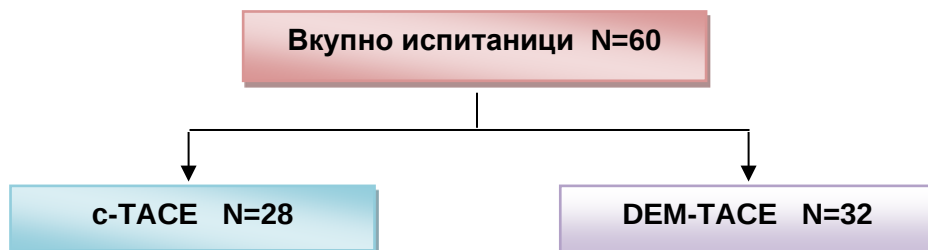
За статистички сигнификантни беа земени вредностите на $p < 0.05$.

5.2. Статистика

Во овој дел од истражувањето прикажани се резултатите добиени со статистичка обработка и анализа на 60 испитаници, пациенти со хепатоцелуларен карцином во интермедиерен

стадиум на болест. Пациентите беа третирани со две техники, 28 (46.7%) со конвенционална трансартериска хемоемболизација со липиодол (с-TACE), и 32 (53.3%) со трансартериска хемоемболизација со честички збогатени со цитостатик (DEM-TACE). (слика 1)

Слика 1.



5.3 Опис на испитуваната популација

Во табела 1 прикажани се карактеристиките на пациентите кои партиципираа во студијата.

Табела 1. Базични карактеристики на пациентите

варијабла	Вкупно (n=60)	с-TACE (n=28)	DEM-TACE (n=32)
Клинички карактеристики			
Возраст (mean $\pm$ SD)	68.40 $\pm$ 7.2	67.93 $\pm$ 7.4	68.81 $\pm$ 7.0
Возрасни групи n(%)			
53 – 60	11 (18.33)	6 (21.43)	5 (15.63)
61 – 70	24 (40)	11 (39.29)	13 (40.63)
> 71	25 (41.67)	11 (39.29)	14 (43.75)
Пол n(%)			
мажи	41 (68.33)	20 (71.43)	21 (65.63)
жени	19 (31.67)	8 (28.57)	11 (34.38)
Child-Pugh скор n(%)			
A	24 (40)	15 (55.56)	9 (30)
B	33 (55)	12 (44.44)	21 (70)
Вирусна цироза n(%)	33 (55)	18 (66.67)	15 (50)
AFP (ng/ml) (mean $\pm$ SD)	94.11 $\pm$ 138.8	64.93 $\pm$ 70.9	119.65 $\pm$ 175.6
AFP n(%)			
$\leq$ 150	50 (83.33)	25 (89.29)	25 (78.12)
> 151	10 (16.67)	3 (10.71)	7 (21.88)
Асцит пред процедура n(%)	15 (25)	9 (32.14)	6 (18.75)
AST (U/L) (mean $\pm$ SD)	53.92 $\pm$ 36.4	52.25 $\pm$ 27.6	55.37 $\pm$ 42.9
AST n(%)			
5 – 37	24 (40)	10 (35.71)	14 (43.75)
>37	36 (60)	18 (64.29)	18 (56.25)
ALT (U/L) (mean $\pm$ SD)	66.33 $\pm$ 40.6	66.78 $\pm$ 32.9	65.94 $\pm$ 46.8

ALT n(%)			
10 – 63	36 (60)	16 (57.14)	20 (62.5)
>63	24 (40)	12 (42.86)	12 (37.5)
LDH (U/L) (mean ± SD)	197.65 ± 103.4	204.18 ± 80.8	191.94 ± 120.8
LDH (U/L) n(%)			
81 – 234	38 (63.33)	17 (60.71)	21 (65.63)
>235	22 (36.67)	11 (39.29)	11 (34.38)
Билирубин (mean ± SD)	18.03 ± 12.0	18.43 ± 12.4	17.69 ± 11.9
Билирубин n(%)			
5 – 12	30 (50)	14 (50)	16 (50)
>12	30 (50)	14 (50)	16 (50)
ECOG PS n(%)			
0	39 (65)	18 (64.29)	21 (65.63)
1	21(35)	10 (35.71)	11 (34.38)
Туморски карактеристики			
Солитарен n(%)	37 (61.67)	18(64.29)	19 (59.38)
Мултицентричен n(%)	23 (38.33)	10 (35.71)	13 (40.63)
Дијаметар наТУ (cm) (mean ± SD)	6.04 ± 2.5	5.82 ± 2.4	6.23 ± 2.6

5.3.1. Компаративна анализа – пациенти третирани со с-TACE наспроти пациенти третирани со DEM-TACE

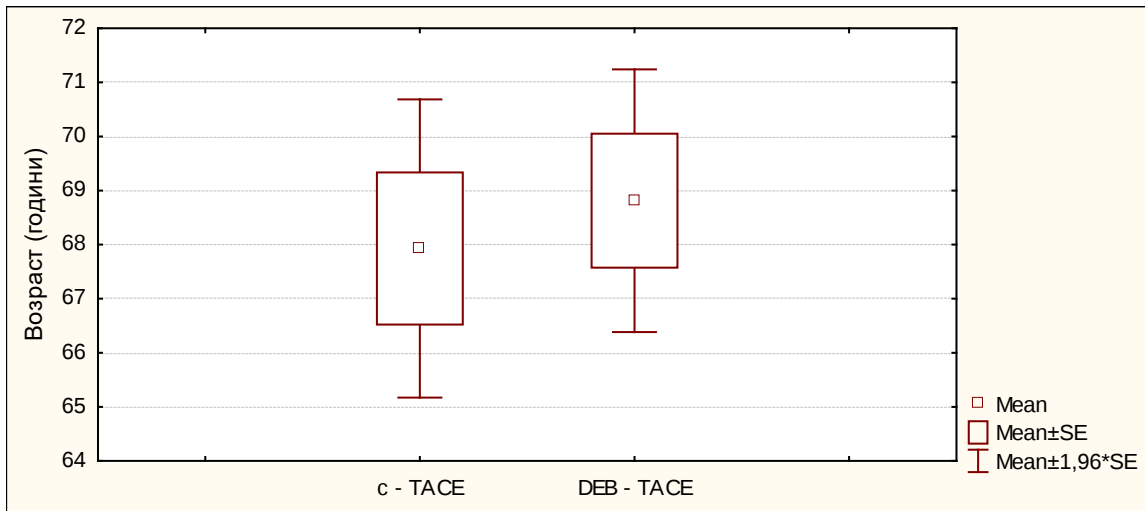
Пациентите третирани со с-TACE беа на возраст од 53 до 80 години, со просечна возраст од 67.93 ± 7.4 години, пациентите третирани со DEM-TACE беа на возраст од 56 до 82 години, со просечна возраст од 68.81 ± 7.0 години. Тестираната разлика во просечната возраст на пациентите во зависност од типот на интервенција не беше статистички сигнификантна, односно значајна ($p=0.6$). (табела 2 ,слика 2)

Табела 2. Возраст на пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE

TACE	Descriptive Statistics (Возраст)			p value
	n (%)	mean ± SD	min – max	
с-TACE	28 (46.67)	67.93 ± 7.4	53 – 80	t=0.5 p=0.6 ns
DEM-TACE	32 (53.33)	68.81 ± 7.0	56 – 82	

p (Student t-tests)

Слика 2. Просечна возраст на пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE



Возраста на испитаниците ја анализиравме и во три возрасни категории, до 60 години, од 61 до 70, и постари од 71 година. Доминантна беше возрасната група постари од 71 година, со 25 (41.7%) пациенти, следена од возрасната група од 61 до 70 години, со 24 (40%) пациенти. Овие возрасни групи беа доминантни и во двете групи – 11 (39.3%) пациенти третирани со с-TACE беа на возраст од 61 до 70 години, и постари од 71 година, додека во групата третирани со DEM-TACE 14 (43.75%) пациенти беа над 71 годишна возраст, 13 (40.6%) беа на возраст од 61 до 70 години. Не беше најдена статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на пациенти помлади од 60 години, од 61 до 70 години, и постари од 71 година, а во зависност од типот на применета интервенција ($p=0.84$). (табела 3.)

Табела 3. Дистрибуција на пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE според возрасни групи

Возрасни групи (год)	TACE			-p value
	вкупно n (%)	с-TACE n (%)	DEM-TACE n (%)	
53 – 60	11 (18.33)	6 (21.43)	5 (15.63)	$\chi^2=0.35$ $p=0.84$ ns
61 – 70	24 (40)	11 (39.29)	13 (40.63)	
> 71	25 (41.67)	11 (39.29)	14 (43.75)	

p (Chi-square test)

Половата структура на испитаниците ја сочинуваа доминантно машки пациенти – 41 (68.3%) наспроти 19 (31.7%). Пациенти од машки пол беа мнозинство на испитаници и во

групата третирани со конвенционална трансартериска хемоемболизација со липиодол, и во групата третирани со трансартериска хемоемболизација со честички збогатени со цитостатик – 20 (71.4%) наспроти 21 (65.6%).

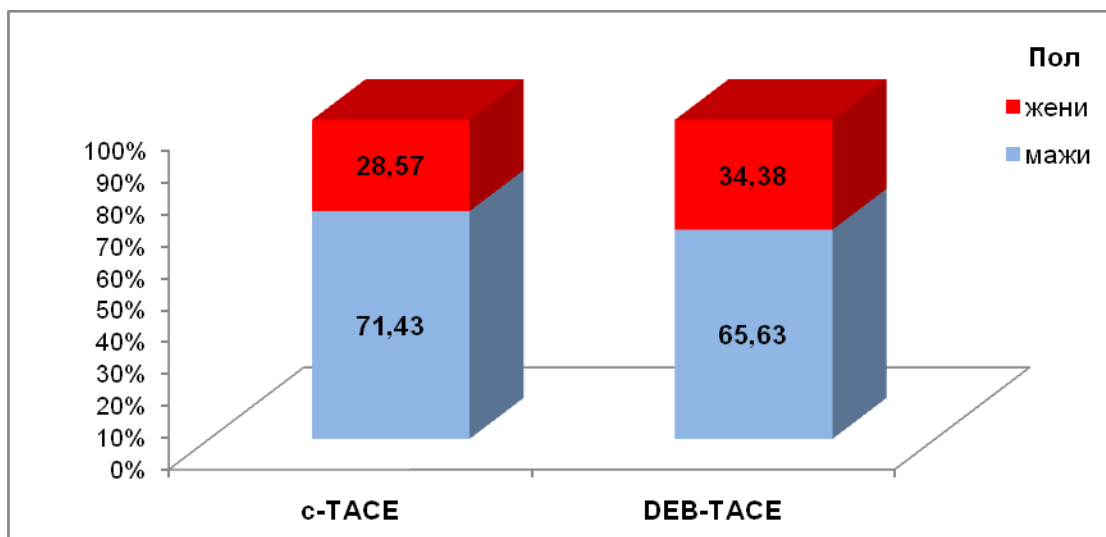
Статистички несигнификантна беше разликата во половата дистрибуција на пациентите, а во зависност од видот на интервенција ($p=0.6$). (табела 4, слика 3.)

Табела 4. Полова дистрибуција на пациентите третирани со c-TACE и DEM-TACE

Пол	TACE			p value
	вкупно n (%)	c-TACE n (%)	DEM-TACE n (%)	
мажи	41 (68.33)	20 (71.43)	21 (65.63)	$\chi^2=0.23$ $p=0.63$ ns
жени	19 (31.67)	8 (28.57)	11 (34.38)	

p (Chi-square test)

Слика 3. Графички приказ на половата дистрибуција на пациентите третирани со c-TACE и DEM-TACE



Пациентите вклучени во студијата најчесто имаа 2 интервенции – 28 (46.7%); две интервенции имаа 13 (46.4%) пациенти од групата со с-TACE, 15 (46.9%) од групата со DEM-TACE. Повеќе од 2 интервенции биле применети кај 13 (46.4%) пациенти третирани со с-TACE, и кај 12 (37.5%) пациенти третирани со DEM-TACE.

Бројот на интервенции не се разликуваше сигнификантно меѓу пациентите третирани со с-TACE и со DEM-TACE ($p=0.46$). (табела 5.)

Табела 5. Број на интервенции кај пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE

Број на интервенции	TACE			p value
	вкупно n (%)	с-TACE n (%)	DEM-TACE n (%)	
1	7 (11.67)	2 (7.14)	5 (15.63)	Z=0.74 $p=0.46$ ns
2	28 (46.67)	13 (46.43)	15 (46.88)	
3	18 (30)	10 (35.71)	8 (25)	
4	5 (8.33)	2 (7.14)	3 (9.38)	
5	2 (3.33)	1 (3.57)	1 (3.13)	

p (Mann-Whitney test)

Согласно резултатите од табела 6, Child-Pugh A скор имаа 24 (40%) испитаници, B скор имаа 33 (55%) испитаници. Во групата третирани со с-TACE околу половина пациенти беа класифицирани по Child-Pugh со A скор - 15 (55.6%), додека во групата третирани со DEM-TACE, повеќе испитаници беа со B скор според Child Pugh – 21 (70%).

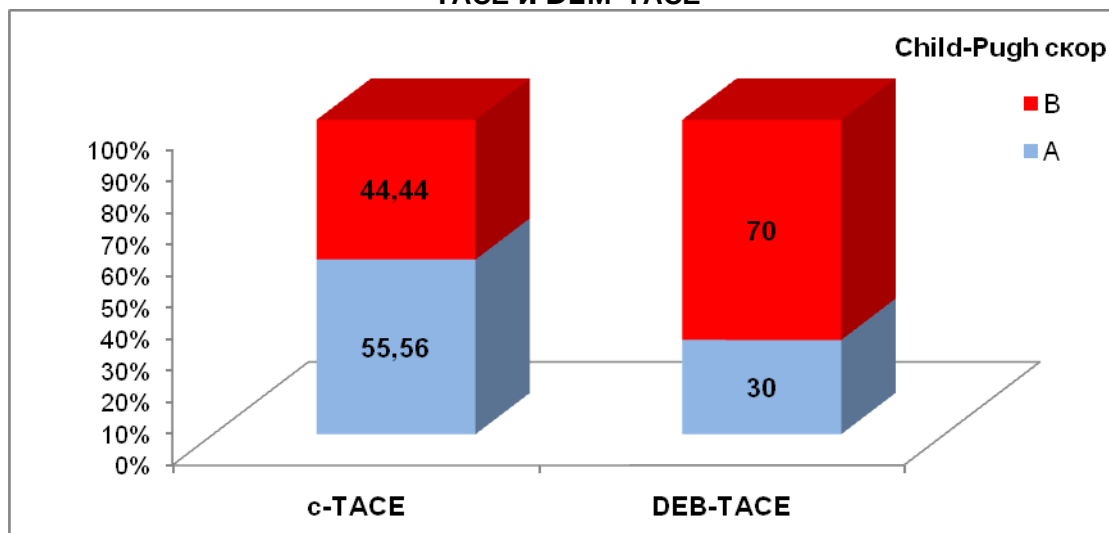
Тестираната разлика во Child-Pugh скорот во зависност од типот на интервенција беше со статистичка сигнификантност од $p=0.051$ (табела 6, слика 4)

Табела 6. Дистрибуција на пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE според Child-Pugh

Child-Pugh скор	TACE			p value
	вкупно n (%)	с-TACE n (%)	DEM-TACE n (%)	
A	24 (40)	15 (55.56)	9 (30)	$\chi^2=3.81$ $p=0.051$ ns
B	33 (55)	12 (44.44)	21 (70)	
нема цироза	3 (5)			

p (Chi-square test)

Слика 4. Графички приказ на Child-Pugh скор кај пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE



Кај 57 (95%) испитаници беше дијагностицирана цироза на црниот дроб, кај 33 (55%) со вирусна етиологија.

Вирусна етиологија на црнодробната цироза несигнификантно почесто беше докажана кај пациентите третирани со с-TACE – 18 (66.7%) наспроти 15 (50%); $p=0.2$. (табела 7 и 8)

Табела 7. Дистрибуција на пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE според етиологија на цироза

	TACE			p value
	вкупно n (%)	с-TACE n (%)	DEM-TACE n (%)	
вирусна	33 (55)	18 (66.67)	15 (50)	$\chi^2=1.62$ $p=0.2$ ns
алкохолна	10 (16.67)	3 (11.11)	7 (23.33)	
друга (етиол)	14 (23.33)	6 (22.22)	8 (26.67)	
нема цироза	3 (5)	1 (3.57)	2 (6.25)	

p (Chi-square test)

Табела 8.

Цироза , етиологија	TACE		
	вкупно n (%)	с-TACE n (%)	DEM-TACE n (%)
нема	3 (5)	1 (3.57)	2 (6.25)
HBV+	25 (41.67)	15 (53.57)	10 (31.25)
алкохол	10 (16.67)	3 (10.71)	7 (21.88)

HCV+	8 (13.33)	3 (10.71)	5 (15.63)
непознато	10 (16.67)	4 (14.29)	6 (18.75)
автоимуна	1 (1.67)	0	1 (3.13)
не-алкохоленстеатохепатит	3 (5.0)	2 (7.14)	1 (3.13)

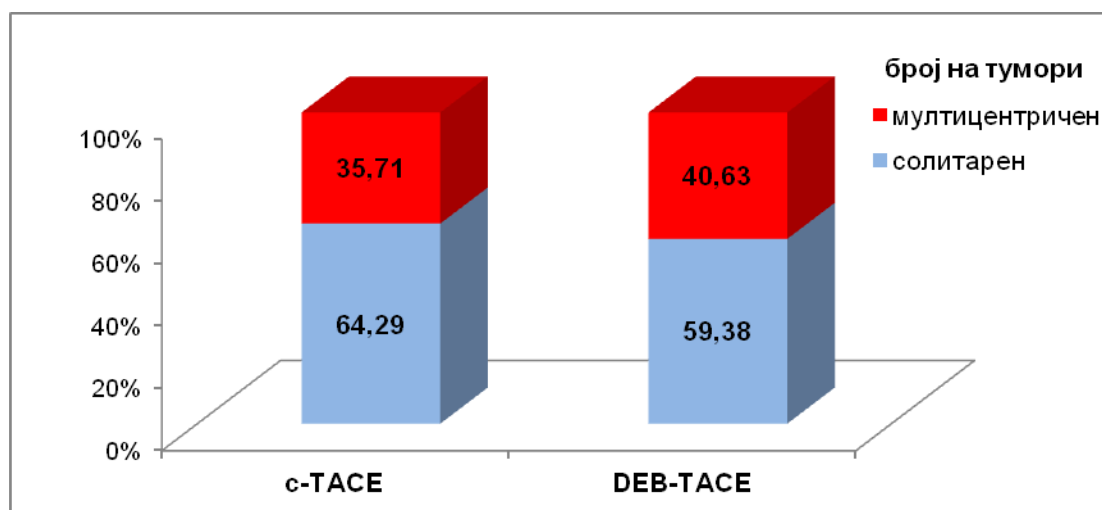
Хепатоцелуларните карциноми беа мултицентрични кај 23 (38.3%) испитаници, почесто кај пациентите третирани со DEM-TACE – 13 (40.6%) наспроти 10 (35.7%) во групата на с-TACE. Тестираната разлика во дистрибуцијата на пациенти со солитарен или мултицентричен хепатоцелуларен карцином, а во зависност од видот на интервенција беше статистички несигнификантна, односно незначајна ($p=0.7$). (табела 9, слика 5)

Табела 9. Дистрибуција на пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE според број на тумори

	TACE			p value
	вкупно n (%)	с-TACE n (%)	DEM-TACE n (%)	
солитарен	37 (61.67)	18 (64.29)	19 (59.38)	$\chi^2=0.15$ $p=0.7$ ns
мултицентричен	23 (38.33)	10 (35.71)	13 (40.63)	

p (Chi-square test)

Слика 5. Графички приказ на солитарни и мултипни тумори кај пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE



Бројот на туморски лезии на црн дроб го анализираваме како еден тумор, два тумори, три и повеќе. Три и повеќе хепатални тумори почесто беа дијагностицирани кај пациентите третирани со с-TACE – 6 (21.4%) наспроти 5 (15.6%) во другата група, но без статистичка сигнификантност ($p=0.55$). (табела 10.)

Табела 10. Дистрибуција на пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE според

број на тумори	број на тумори			p value
	вкупно n (%)	TACE с-TACE n (%)	DEM-TACE n (%)	
1	37 (61.67)	18 (64.29)	19 (59.38)	$\chi^2=1.19$ $p=0.55$ ns
2	12 (20)	4 (14.29)	8 (25)	
3>	11 (18.33)	6 (21.43)	5 (15.63)	

p (Chi-square test)

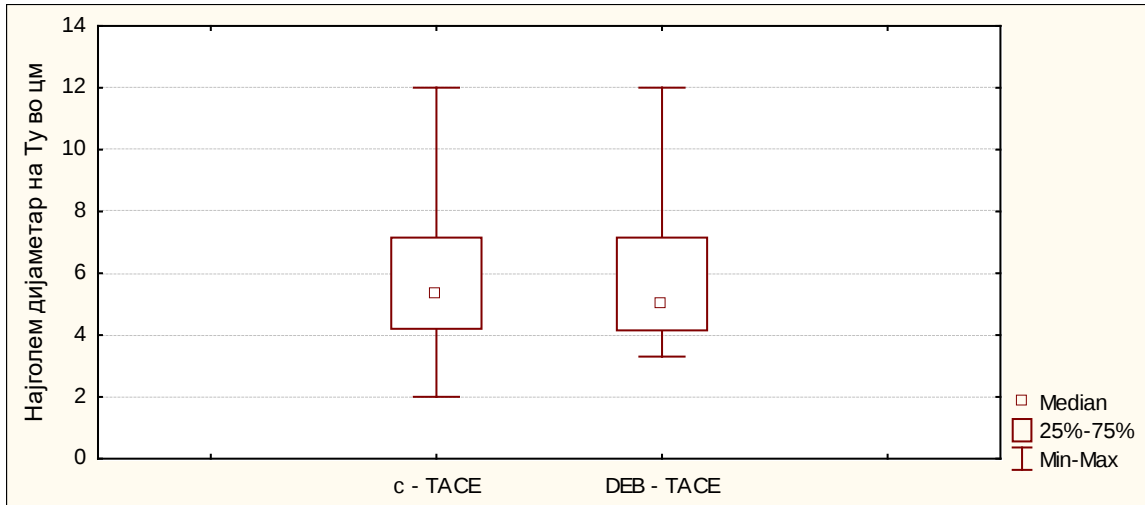
Не се потврди статистички сигнификантна разлика меѓу двете техники на интервенција во однос на големината на најдолгиот дијаметар на туморот изразен во сантиметри ($p=0.84$). Средната вредност на најголемиот дијаметар на туморот во с-TACE и DEM-TACE групата изнесуваше 5.3 и 5 сантиметри, консеквентно. (табела 11, слика 6)

Табела 11. Најголем дијаметар на туморот кај пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE

TACE	Descriptive Statistics (дијаметар на TU во цм)			p value
	n (%)	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
с-TACE	28 (46.67)	5.82 $\pm$ 2.4	5.3 (4.2 – 7.15)	$Z=0.21$ $p=0.84$ ns
DEM-TACE	32 (53.33)	6.23 $\pm$ 2.6	5 (4.15 – 7.15)	

p (Mann-Whitney test)

Слика 6. Средна вредност на најголемиот дијаметар на туморот кај пациентите третирани со c-TACE и DEM-TACE



Туморскиот маркер алфа фетопротеин презентираше несигнификантно повисоки вредности кај пациентите подложени на трансартериска хемоемболизација со честички збогатени со цитостатик, споредено со пациентите подложени на трансартериска хемоемболизација со липиодол (median 53.5 vs 48.2); $p=0.56$. (табела 12.)

Табела 12. AFP кај пациентите третирани со c-TACE и DEM-TACE

TACE	Descriptive Statistics (AFP пред интервенција /)			p value
	n (%)	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
c-TACE	28 (46.67)	64.93 $\pm$ 70.9	48.2 (20.5 – 84)	Z=-0.58 p=0.56 ns
DEM-TACE	32 (53.33)	119.65 $\pm$ 175.6	53.5 (17.6 – 121.5)	

p (Mann-Whitney test)

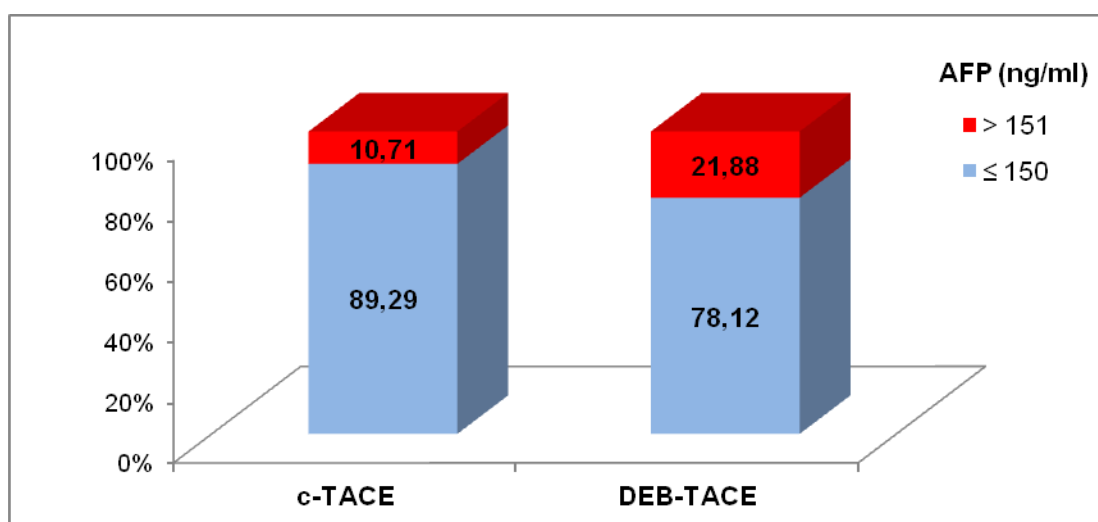
Вредности на алфа фетопротеин повисоки од 151 ng/ml беа регистрирани кај 10 (16.7%) пациенти, несигнификантно почесто кај пациентите третирани со DEM-TACE – 7 (21.9%) наспроти 3 (10.7%) во другата група на испитаници, $p=0.25$. (табела 13, слика 7)

Табела 13. AFP со cut-off 150 ng/ml кај пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE

AFP (ng/ml)	TACE			p value
	вкупно n (%)	с-TACE n (%)	DEM-TACE n (%)	
≤ 150	50 (83.33)	25 (89.29)	25 (78.12)	X ² =1.34 p=0.25 ns
> 151	10 (16.67)	3 (10.71)	7 (21.88)	

p (Chi-square test)

Слика 7. Графички приказ на AFP под и над 150 ng/ml кај пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE



Пред интервенцијата, 15 (25%) пациенти имаа асцит, 9 (32.1%) од групата третирани со с-TACE, 6 (18.75%) од групата третирани со DEM-TACE. Почестиот ехотомографски наод на асцит пред интервенцијата кај пациентите третирани со с-TACE не се потврди статистички како сигнификантен (p=0.23). (табела 14)

Табела 14. Дистрибуција на пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE со и без

асцит пред процедура	асцит			p value
	вкупно n (%)	с-TACE n (%)	DEM-TACE n (%)	
има	15 (25)	9 (32.14)	6 (18.75)	X ² =1.43 p=0.23 sig
нема	45 (75)	19 (67.86)	26 (81.25)	

p (Chi-square test)

Средните вредности на ензимот AST беа 46 U/L во групата пациенти третирани со c-TACE, 39.5U/L во групата пациенти третирани со DEM-TACE. Статистички несигнификантна беше разликата во серумските концентрации на AST меѓу пациентите третирани со c-TACE и DEM-TACE ($p=0.47$). (табела 15.)

Табела 15. AST кај пациентите третирани со c-TACE и DEM-TACE

TACE	Descriptive Statistics (AST)			p value
	n (%)	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
c-TACE	28 (46.67)	52.25 $\pm$ 27.6	46 (34 – 64.5)	Z=0.72 p=0.47 ns
DEM-TACE	32 (53.33)	55.37 $\pm$ 42.9	39.5 (26.5 – 69)	

p (Mann-Whitney test)

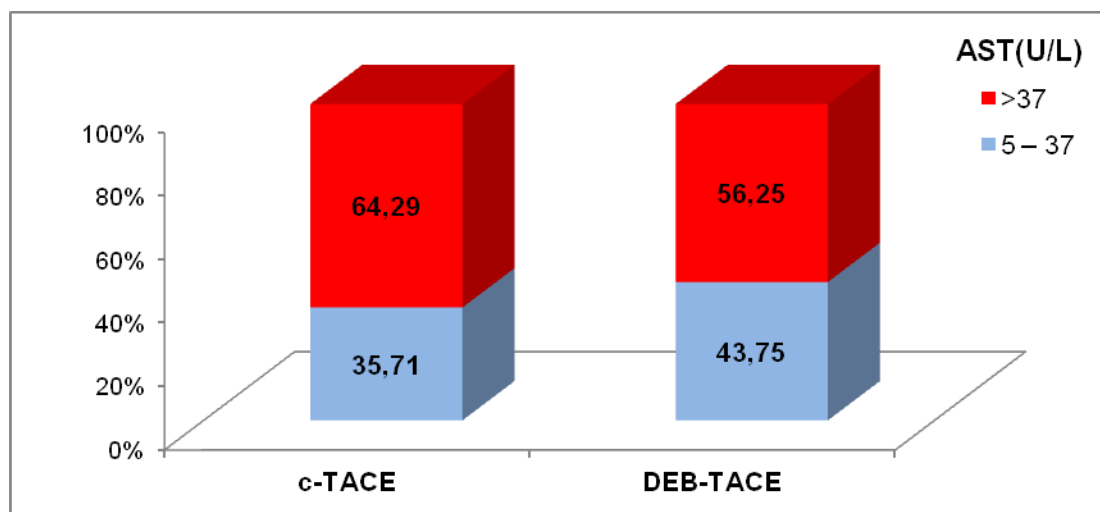
Покачена активност на ензимот AST над 37 U/L беше регистрирана кај 36 (60%) пациенти пред интервенцијата, несигнификантно почесто во групата третирани со c-TACE – 18 (64.3%) наспроти 18 (56.25%), $p=0.53$. (табела 16, слика 8.)

Табела 16. AST со cut-off 37 U/L кај пациентите третирани со c-TACE и DEM-TACE

AST (U/L)	TACE			p value
	вкупно n (%)	c-TACE n (%)	DEM-TACE n (%)	
5 – 37	24 (40)	10 (35.71)	14 (43.75)	$\chi^2=0.4$ p=0.53 ns
>37	36 (60)	18 (64.29)	18 (56.25)	

p (Chi-square test)

Слика 8. Графички приказ на AST под и над 37 U/L кај пациентите третирани со c-TACE и DEM-TACE



Не беше најдена статистички сигнификантна разлика меѓу пациентите со хепатоцелуларен карцином третирани со c-TACE и DEM-TACE во однос на серумското ниво на ензимот ALT ($p=0.37$). Средните медијални вредности изнесуваа 62 U/L во c-TACE групата и 51.5 U/L во DEM-TACE групата. (табела 17)

Табела 17. AST кај пациентите третирани со c-TACE и DEM-TACE

TACE	Descriptive Statistics (ALT)			p value
	n (%)	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
c-TACE	28 (46.67)	66.78 $\pm$ 32.9	62 (47 – 83)	Z=0.9 p=0.37 ns
DEM-TACE	32 (53.33)	65.94 $\pm$ 46.8	51.5 (29.5 – 81.5)	

p (Mann-Whitney test)

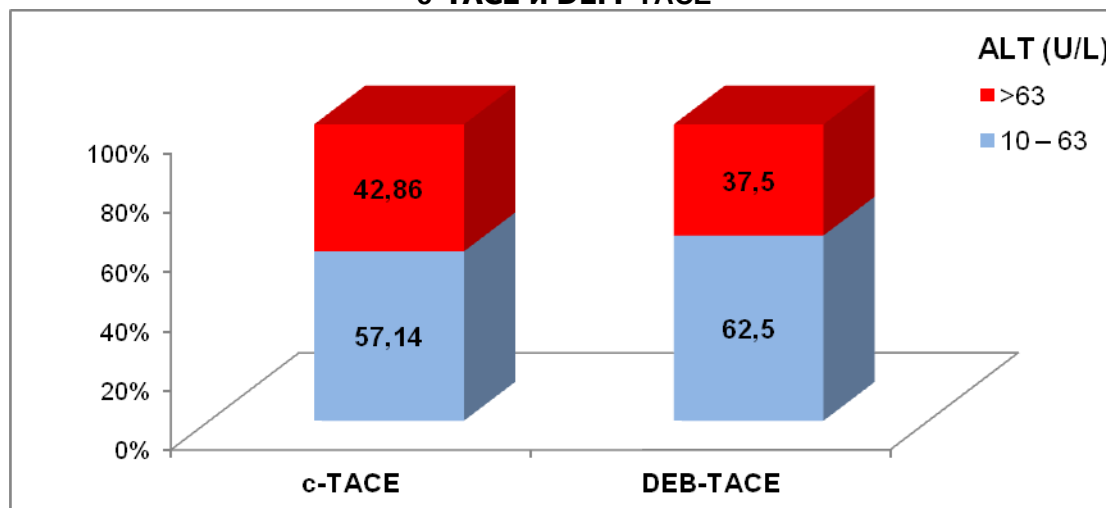
ALT ензимот презентираше зголемена активност над 63 U/L кај 24 (40%) испитаници пред интервенцијата, несигнификантно почесто кај пациентите третирани со c-TACE – 12 (42.9%) наспроти 12 (37.5%), $p=0.67$. (табела 18, слика 9)

Табела 18. ALT со cut-off 63 U/L кај пациентите третирани со c-TACE и DEM-TACE

ALT (U/L)	TACE			p value
	вкупно n (%)	c-TACE n (%)	DEM-TACE n (%)	
10 – 63	36 (60)	16 (57.14)	20 (62.5)	$\chi^2=0.18$ p=0.67 ns
>63	24 (40)	12 (42.86)	12 (37.5)	

p (Chi-square test)

Слика 9. Графички приказ на ALT под и над 63 U/L кај пациентите третирани со c-TACE и DEM-TACE



Серумските концентрации на LDH пред процедурата беа повисоки кај пациентите кај кои беше направена трансартериска хемоемболизација со честички збогатени со цитостатик, споредено со пациентите кај кои беше извршена трансартериска хемоемболизација со липиодол (median 222.5 vs 149), но без статистичка докажана сигнификантност ($p=0.41$). (табела 19.)

Табела 19. LDH кај пациентите третирани со c-TACE и DEM-TACE

TACE	Descriptive Statistics (LDH)			p value
	n (%)	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
c-TACE	28 (46.67)	204.18 $\pm$ 80.8	222.5(139.5-239.5)	Z=0.82 $p=0.41$ ns
DEM-TACE	32 (53.33)	191.94 $\pm$ 120.8	149(95-258.5)	

p (Mann-Whitney test)

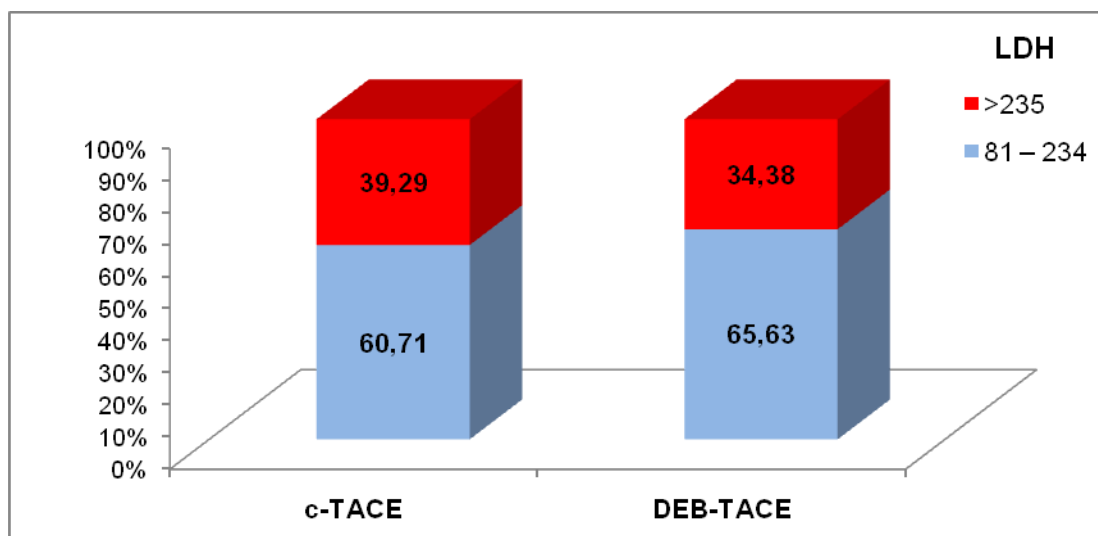
Кај 22 (36.7%) пациенти беа измерени зголемени вредности на LDH. Во однос на видот на интервенција, 11 (39.3%) пациенти третирани со c-TACE и 11 (34.4%) третирани со DEM-TACE имаа серумско ниво на LDH повисоко од 234 U/L, но без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0.69$). (табела 20, слика 10.)

Табела 20. LDH со cut-off 235 U/L кај пациентите третирани со c-TACE и DEM-TACE

LDH (U/L)	TACE			p value
	вкупно n (%)	c-TACE n (%)	DEM-TACE n (%)	
81 – 235	38 (63.33)	17 (60.71)	21 (65.63)	$\chi^2=0.15$ $p=0.69$ ns
> 235	22 (36.67)	11 (39.29)	11 (34.38)	

p (Chi-square test)

Слика 10. Графички приказ на LDH под и над 37 U/L кај пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE



Пациентите лекувани со методата на с-TACE и со методата на DEM-TACE не се разликуваа сигнификантно во однос на вредностите на билирубин во серум пред процедурата ($p=0.62$). Незначајно повисоки серумски концентрации на билирубин беа измерени во групата пациенти третирани со с-TACE (median 13 vs 12.5). (табела 21.)

Табела 21. Билирубин кај пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE

TACE	Descriptive Statistics (билирубин - mmol/L)			p value
	n (%)	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
c-TACE	28 (46.67)	18.43 $\pm$ 12.4	13 (9 – 23.5)	Z=0.49 p=0.62 ns
DEM-TACE	32 (53.33)	17.69 $\pm$ 11.9	12.5 (8 – 28)	

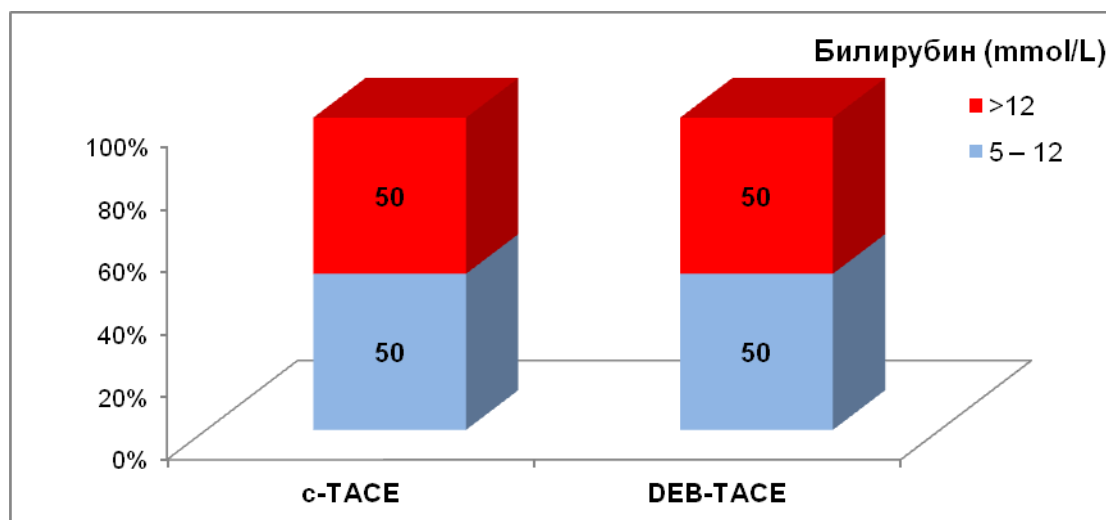
p (Mann-Whitney test)

Половина пациенти од двете групи имаа серумски концентрации на билирубин повисоки од 12 mmol/L. (табела 22, слика 11.)

Табела 22. Билирубин со cut-off 12 mmol/L кај пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE

Билирубин (mmol/L)	TACE		
	вкупно n (%)	c-TACE n (%)	DEM-TACE n (%)
5 – 12	30 (50)	14 (50)	16 (50)
>12	30 (50)	14 (50)	16 (50)

Слика 11. Графички приказ на билирубин под и над 12 mmol/L кај пациентите третирани со c-TACE и DEM-TACE



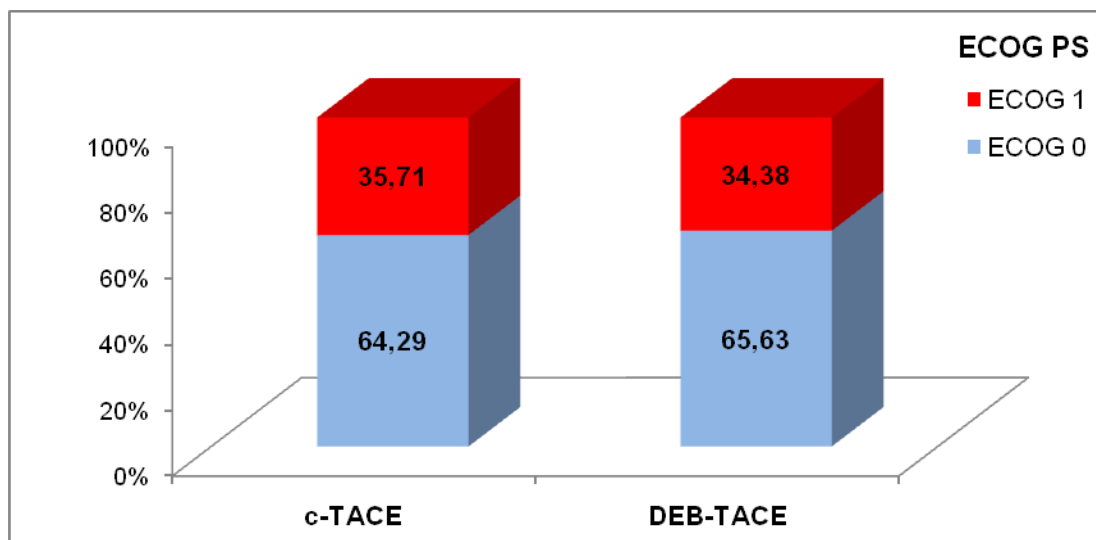
Според ECOG скалата која е показател на клиничкиот статус на пц., скор 0 имаа 39 (65%) пациенти, останатите 21 (35%) имаа скор 1. Статусот на пациентите третирани со c-TACE и DEM-TACE според оваа скала беше несигнификантно различен ($p=0.91$). Двете групи имаа слична дистрибуција на пациенти со скор 0 и 1, односно скор 0 им беше доделен на 18 (64.3%) пациенти од c-TACE групата и 21 (65.6%) од DEM-TACE групата; во двете групи скор 1 имаа 10 (35.7%) и 11 (34.4%) пациенти, консеквентно. (табела 23, слика 12.)

Табела 23. Дистрибуција на пациентите третирани со c-TACE и DEM-TACE според ECOG

ECOG PS	TACE			p value
	вкупно n (%)	c-TACE n (%)	DEM-TACE n (%)	
ECOG 0	39 (65)	18 (64.29)	21 (65.63)	$\chi^2=0.01$ $p=0.91$ ns
ECOG 1	21(35)	10 (35.71)	11 (34.38)	

p (Chi-square test)

Слика 12. Графички приказ на пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE според ECOG performans status



Постпроцедурално, болка се јавила кај 28 (46.7%) пациенти, 16 (57.1%) лекувани со трансартериска хемоемболизација со липиодол, 12 (37.5%) лекувани со трансартериска хемоемболизација со честички збогатени со цитостатик. Поголемата зачестеност на појава на болка постпроцедурално кај пациентите подложени на методата со с-TACE статистички не се потврди како сигнификантна, односно значајна ($p=0.13$).

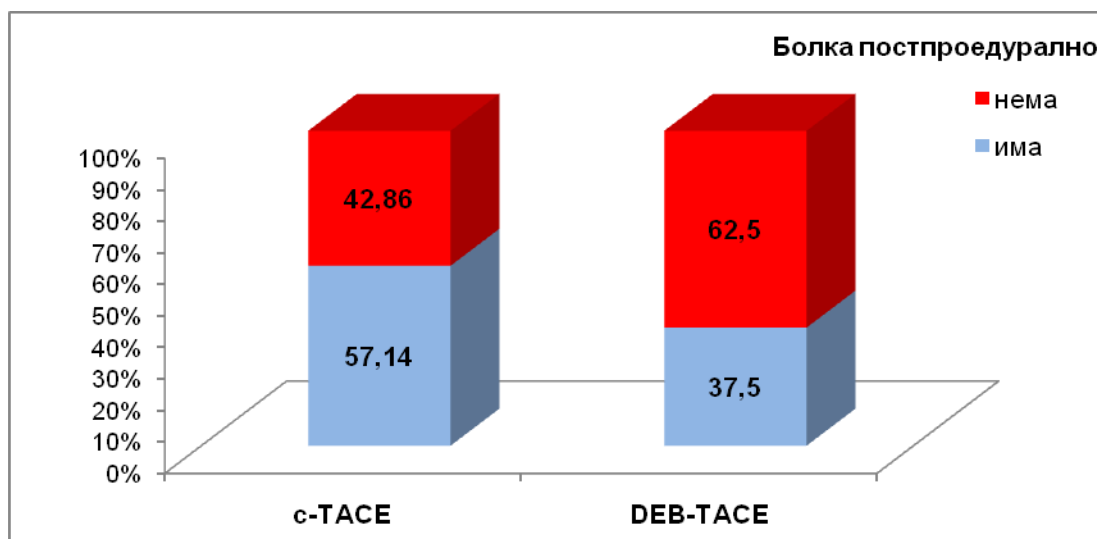
Во однос на јачината односно интензитетот на болка, 23 (82.1%) пациенти ја класифицираа со степен на јачина 1, а 5 (17.9%) пациенти болката ја оценија со степен на јачина 2. Во зависност од типот на интервенција, пациентите од двете групи несигнификантно различно ја оцениле јачината на болка ($p=1.0$). Со степен 2 интензитетот на болка го оцениле 3 пациенти од с-TACE групата и 2 пациенти од DEM-TACE групата. (табела 24, слика 13.)

Табела 24. Зачестеност и јачина на болка кај пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE

Болка постпроцедурално	TACE			p value
	вкупно n (%)	с-TACE n (%)	DEM-TACE n (%)	
да	28 (46.67)	16 (57.14)	12 (37.5)	$\chi^2=2.31$ $p=0.13$ ns
не	32 (53.33)	12 (42.86)	20 (62.5)	
Grade 1	23 (82.14)	13 (81.25)	10 (83.33)	Fisher exact $p=1.0$
Grade 2	5 (17.86)	3 (18.75)	2 (16.67)	

p (Chi-square test)

Слика 13. Графички приказ на пациентите третирани со с-TACE и DEB-TACE според зачестеност на болка



По интервенцијата, гадење и повраќање како дел од постемболизацискиот синдром се јавиле кај 39 (65%) испитаници, зачестеноста на овие симптоми во двете групи беше слична и статистички несигнификантна - 19 (67.9%) третирани со с-TACE, 20 (62.5%) третирани со DEB-TACE, $p=0.66$.

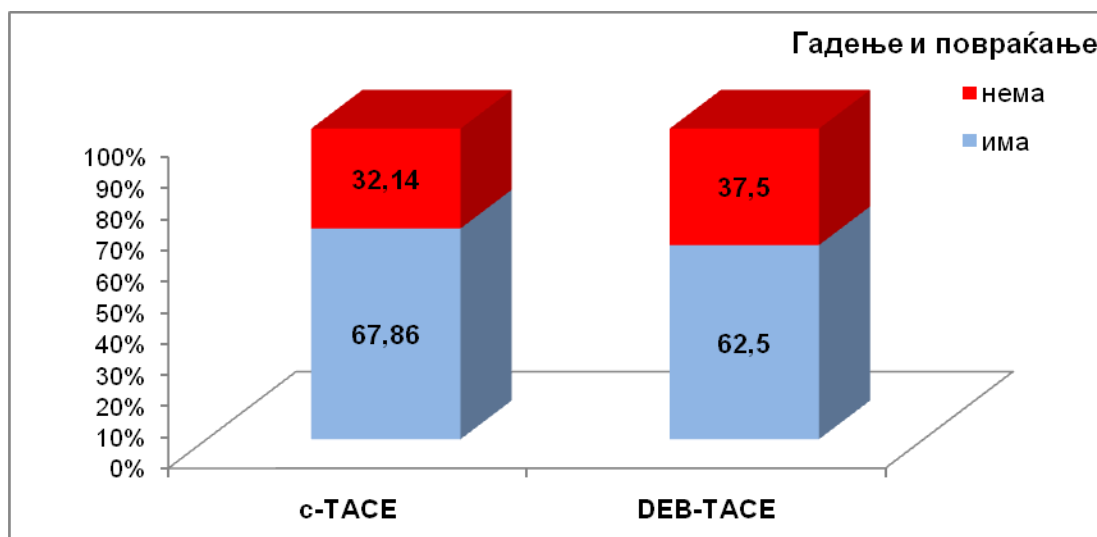
Кај најголем дел од пациентите гадењето и повраќањето траело 1 и 2 дена – 19 (48.7%), 12 (30.8%), консеквентно. Во групата пациенти подложени на конвенционална трансартериска хемоемболизација со липиодол подеднаков број, односно процент на пациенти имале гадење и повраќање 1 и 2 дена – 8 (42.1%). Во групата пациенти кај кои беше направена трансартериска хемоемболизација со честички збогатени со цитостатик, овие симптоми најчесто траеле еден ден по интервенцијата – 11 (55%). (табела 25, слика 14.)

Табела 25. Зачестеност и времетраење на гадење и повраќање кај пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE

Гадење и повраќање	TACE			p value
	вкупно n (%)	с-TACE n (%)	DEM-TACE n (%)	
да	39 (65)	19 (67.86)	20 (62.5)	X ² =0,19 p=0.66 ns
не	21 (35)	9 (32.14)	12 (37.5)	
Колку денови				
1	19 (48.72)	8 (42.10)	11 (55)	Fisher exact, p=0.42 ns
2	12 (30.77)	8 (42.10)	4 (20)	
3	7 (17.95)	3 (15.8)	4 (20)	
4	1 (2.56)	0	1 (10)	

p (Chi-square test)

Слика 14. Графички приказ на пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE според зачестеност на гадење и повраќање



Зголемена телесна температура како дел од постемболизацискиот синдром по интервенцијата имаа 36 (60%) пациенти, со сигнификантно различна зачестеност меѓу групите с-TACE и DEM-TACE ($p=0.001$). Значајно почесто покачена телесна температура имаа пациентите третирани со с-TACE ; 23 (82.1%) наспроти 13 (40.6%) во другата група.

Времетраењето на покачената телесна температура изнесуваше 1 до 2 дена кај 34 (94.4%) пациенти со покачена температура, од кои 22 (95.65%) во групата третирани со с-TACE и 12 (92.3%) во групата третирана со DEM-TACE. Само кај еден пациент од двете групи оваа состојба на зголемена телесна температура траеше подолго (табела 26, слика 15.) .Кај

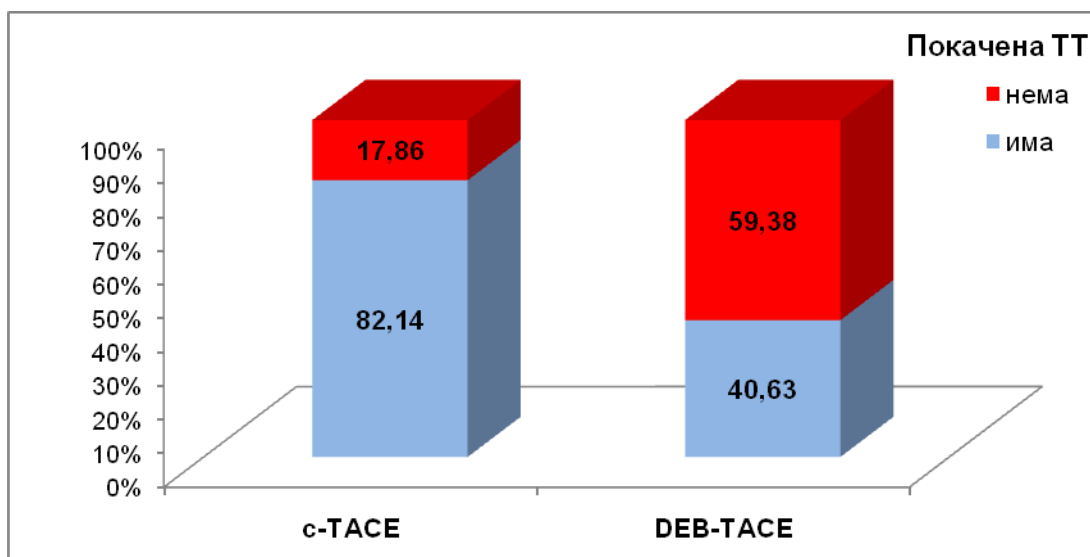
пациентот од групата на с-TACE покачена ТТ имаше во траење од 13 дена, додека кај пациентот од DEM-TACE групата во траење од 20 дена по интервенцијата.

Табела 26. Зачестеност и времетраење на зголемена телесна температура кај пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE

Покачена ТТ	TACE			p value
	вкупно n (%)	с-TACE n (%)	DEM-TACE n (%)	
да	36 (60)	23 (82.14)	13 (40.63)	$\chi^2=10.7$ p=0.001 sig
не	24 (40)	5 (17.86)	19 (59.38)	
Grade 1	34 (94.44)	22 (95.65)	12 (92.31)	$\chi^2=2.31$ p=0.13 ns
Grade 2	2 (5.56)	1 (4.35)	1 (7.69)	

p (Chi-square test)

Слика 15. Графички приказ на пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE според зачестеност на зголемена телесна температура



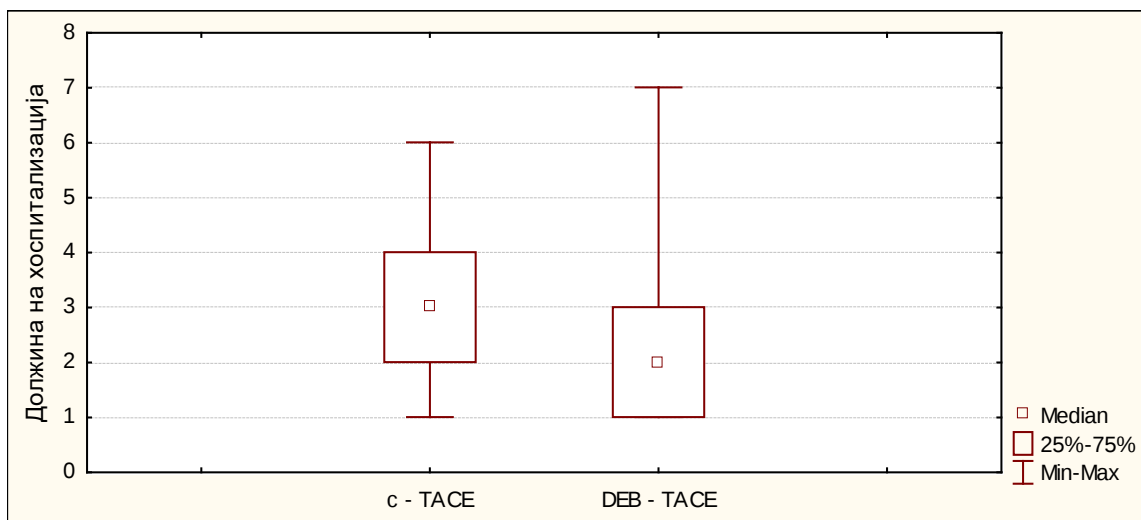
Должината на хоспитализацијата на пациентите се движеше во интервал од 1 ден до една недела. Средната должина на болнички престој изнесуваше 3 дена кај пациентите кај кои беше извршена конвенционална трансартериска хемоемболизација со липиодол, а 2 дена кај пациентите кај кои беше направена трансартериска хемоемболизација со честички збогатени со цитостатик. Статистичката анализа како сигнификантна ја потврди разликата во престојот во болница изразен во денови, во зависност од типот на интервенција ($p=0.03$). Значајно подолго биле хоспитализирани пациентите третирани со с-TACE. (табела 27, слика 16.)

Табела 27. Должина на хоспитализација кај пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE

TACE	Descriptive Statistics (болнички денови)				p value
	n (%)	mean $\pm$ SD	min - max	median (IQR)	
с-TACE	28 (46.67)	3.07 $\pm$ 1.3	1 – 6	3 (2 – 4)	Z=2.2 p=0.03 sig
DEM-TACE	32 (53.33)	2.37 $\pm$ 1.4	1 – 7	2 (1 – 3)	

p (Mann-Whitney test)

Слика 16. Средна должина на хоспитализација кај пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE



Во текот на двегодишното следење по извршената интервенција, 21 (35%) пациенти починаа, 12 (42.9%) по извршена конвенционална трансартериска хемоемболизација со липиодол, 9 (28.1%) по извршена трансартериска хемоемболизација со честички збогатени со цитостатик. Статистички несигнификантна е разликата во дистрибуција на живи и умрени пациенти со хепатоцелуларен карцином, а во зависност од типот на интервенција ($p=0.23$). (табела 28.)

Од оние кои починале вкупно 17 (80.9%) се умрени како резултат и прогресија на примарното заболување, а останатите 4 (19.04%) од други здравствени состојби .

Табела 28.

Исход по 24 месеци од интервенцијата	TACE			p value
	вкупно n (%)	с-TACE n (%)	DEM-TACE n (%)	
живи	39 (65)	16 (57.14)	23 (71.88)	$\chi^2=1.42$ p=0.23 ns
умрени	21(35)	12 (42.86)	9 (28.13)	

p (Chi-square test)

5.4 **Анализа на преживување кај пациенти со хепатоцелуларен карцином во интермедијарен стадиум**

5.4.1. Вкупно преживување

Во анализата за преживување беа вклучени сите 60 испитаници. Од нив 17 (28.3%) починаа од хепатоцелуларен карцином во период од две години по интервенцијата.

Во оваа испитувана група на пациенти со хепатоцелуларен карцином, стапката на 12 месечно вкупно преживување беше 89.8%, а стапката на 24 месечно вкупно преживување беше 70.7%. (табела 29.)

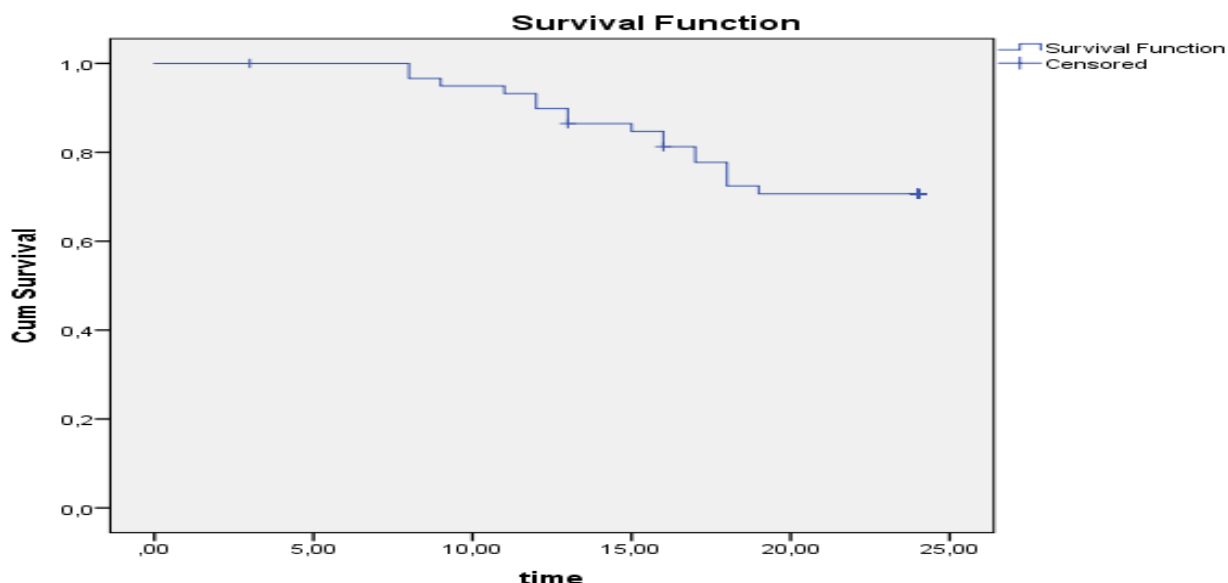
Табела 29. Kaplan-Meier анализа за стапка на вкупно преживување

	Кумулативно преживување % (Std.Error)	
	12-месечно	24-месечно
Вкупно преживување	89.8 (0.039)	70.7 (0.06)

Статистиката на времето на преживување покажа дека просечното вкупно преживување беше 21.1 месеци. Средното медијално време на вкупно преживување не се дефинира, бидејќи повеќе од 50% од пациентите беа живи по 24 месеци. (табела 30, слика 17.)

Табела 30. Kaplan-Meier анализа за просечно и средно вкупно преживување

варијабла	Mean and Medians for Survival time			
	mean	Std.err	95 % CI	75.0 % percentiles
Вкупно преживување	21.12	0.637	19.669 – 22.366	18.0



Слика 17. Крива на преживување кај пациенти со хепатоцелуларен карцином во интермедиерен стадиум

5.4.2. Преживување кај пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE

Во групата од 28 пациенти третирани со с-TACE од малигното заболување егзистираа 10 (35.7%), додека во групата од 32 пациенти третирани со DEM -TACE починаа 7 (21.9%).

Во табела 31 компаративно е прикажана стапката на 12- и 24-месечно преживување кај пациентите со с-TACE и DEM –TACE по тип на интервенција. Согласно прикажаните резултати, стапките на преживување беа 85.7% и 63.6%, консеквентно, по извршена конвенционална трансартериска хемоемболизација со липиодол, а 90.2% и 76.8%, консеквентно, по извршена трансартериска хемоемболизација со честички збогатени со цитостатик.

Не беше најдена статистички сигнификантна разлика во времето на преживување во зависност од типот на извршената интервенција ($p=0.18$). (табела 31.)

Табела 31. Kaplan-Meier анализа за стапка на преживување во зависност од типот на интервенција

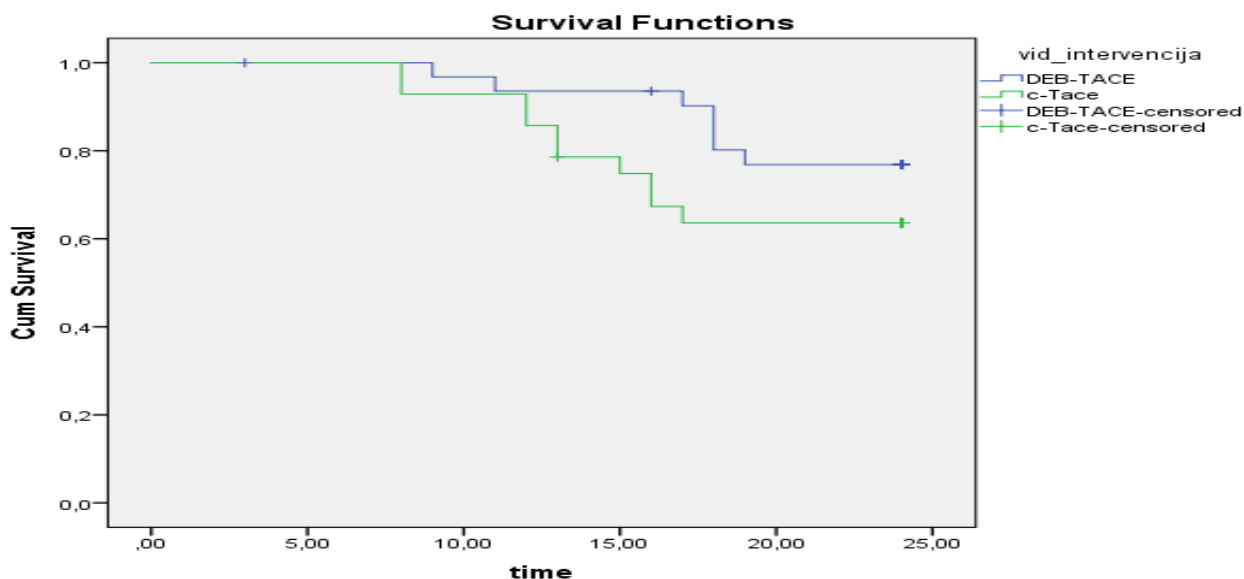
Вид на интервенција	Total (n)	N of events N (%)	Кумулативно преживување % (Std.Error)	
			12-месечно	24-месечно
с-TACE	28	10 (35.7)	85.7 (0.066)	63.6 (0.92)
DEM-TACE	32	7 (21.9)	90.2 (0.04)	76.8 (0.077)

Log Rank (Mantel-Cox)=1.77 $p=0.18$ ns

Просечното време на преживување беше слично во двете групи, третирани со c-TACE и DEM –TACE, и изнесуваше околу 22 месеци. (табела 32, слика 18)

Табела 32. Kaplan-Meier анализа за просечно и средно преживување во зависност од типот на интервенција

варијабл a	Mean and Medians for Survival time				
	mean	Std.err	95 % CI	75.0 % percentiles	
				estimate	Std.err
c-TACE	20.02	1.059	17.942 – 22.092	15.0	1.794
DEM-TACE	22.09	0.703	20.716 – 23.473		



Слика 18. Криви на преживување кај пациенти со хепатоцелуларен карцином во интермедиерен стадиум во зависност од типот на интервенција

Униваријантната Cox regression анализа не го потврди типот на интервенција како сигнификантен предиктор за преживување кај пациентите со хепатоцелуларен карцином ($p=0.195$). Пациентите кај кои беше применета c-TACE метода имаат за околу 1.7 пати несигнификантно поголем ризик за летален исход од пациентите кај кои беше применета DEM-TACE методата ($HR=1.898$, 95% CI 0.721 – 4.999). (табела 33.)

Табела 33. Cox regression analysis (Униваријантна анализа) – тип на интервенција

Тип на интервенција	p	HR(95 % CI)	95 % CI for HR
Референтна категорија - с-TACE			
DEM-TACE	0.195	1.898	0.721 – 4.999

Cox regression analysis (Униваријантна анализа)

5.4.3. Преживување кај пациентите во зависност од нивниот пол

Во периодот од 24 месеци по извршената интервенција, од хепатоцелуларен карцином починаа 11 (26.8%) пациенти од машки пол, 6 (31.6%) од женски пол

Стапките на 12 и 24-месечно преживување беа 92.7% и 72.8%, консеквентно, кај машките пациенти, а 83.3% и 65.8%, консеквентно, кај пациентите од женски пол.

Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во времето на преживување во зависност од полот на пациентите ($p=0.46$). (табела 34.)

Табела 34. Kaplan-Meier анализа за стапка на преживување во зависност од полот на пациентите

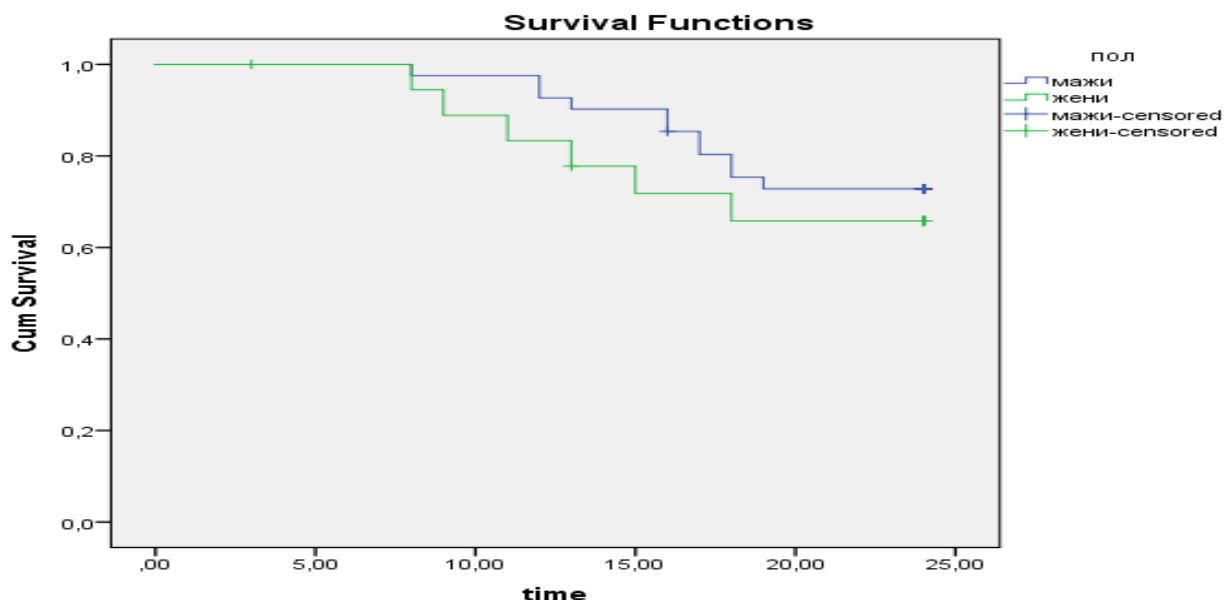
пол	Total (n)	егзитус N of events n (%)	кумулятивно преживување % (Std.Error)	
			12-месечно	24-месечно
мажи	41	11 (26.8)	92.7 (0.041)	72.8 (0.07)
жени	19	6 (31.6)	83.3 (0.088)	65.8 (0.114)

Log Rank (Mantel-Cox)=0.539 $p=0.463$ ns

Просечното време на преживување беше 21.6 месеци во групата машки пациенти, 20 месеци во групата женски пациенти. (табела 35, слика 19.)

Табела 35. Kaplan-Meier анализа за просечно и средно преживување во зависност од полот на пациентите

пол	Mean and Medians for Survival time				
	mean	Std.err	95 % CI	75.0 % percentiles	
				estimate	Std.err
мажи	21.59	0.672	20.269 – 22.906	19	4.282
жени	20.05	1.388	17.327 – 22.767	15	



Слика 19. Криви на преживување кај пациенти со хепатоцелуларен карцином во интермедиерен стадиум во зависност од полот на пациентите

Полот на пациентите не се потврди како сигнификантен предиктор за преживување кај пациентите со хепатоцелуларен карцином ($p=0.081$). Женските пациенти со хепатоцелуларен карцином споредено со машките се во околу 2.3 пати несигнификантно поголем ризик за летален исход ($HR=1.898$, 95% CI 0.721 – 4.999). (табела 36.)

Табела 36. Cox regression analysis (Униваријантна анализа) – пол на пациентите

пол	p	HR(95 % CI)	95 % CI for HR
Референтна категорија - мажи			
жени	0.081	2.338	0.901 – 6.064

5.4.4. Преживување кај пациентите во зависност од возраста

Во групата од 11 пациенти на возраст од 60 години и помлади, во период од 24 месеци по извршената интервенција, од хепатоцелуларен карцином починаа 3(27.3%) пациенти, во групата од 24 пациенти на возраст од 61 до 70 години починаа 4 (16.7%), додека во групата од 25 пациенти од најстарата возрастна група починаа 10 (40%).

Стапките на 12 и 24-месечно преживување беа најниски во групата пациенти постари од 71 година – 87.5% и 57.6%, консеквентно, но разликата во времето на преживување меѓу

пациентите од трите возрасни групи не беше статистички сигнификантна ($p=0.17$). (табела 37.)

Табела 37. Kaplan-Meier анализа за стапка на преживување во зависност од возраста на пациентите

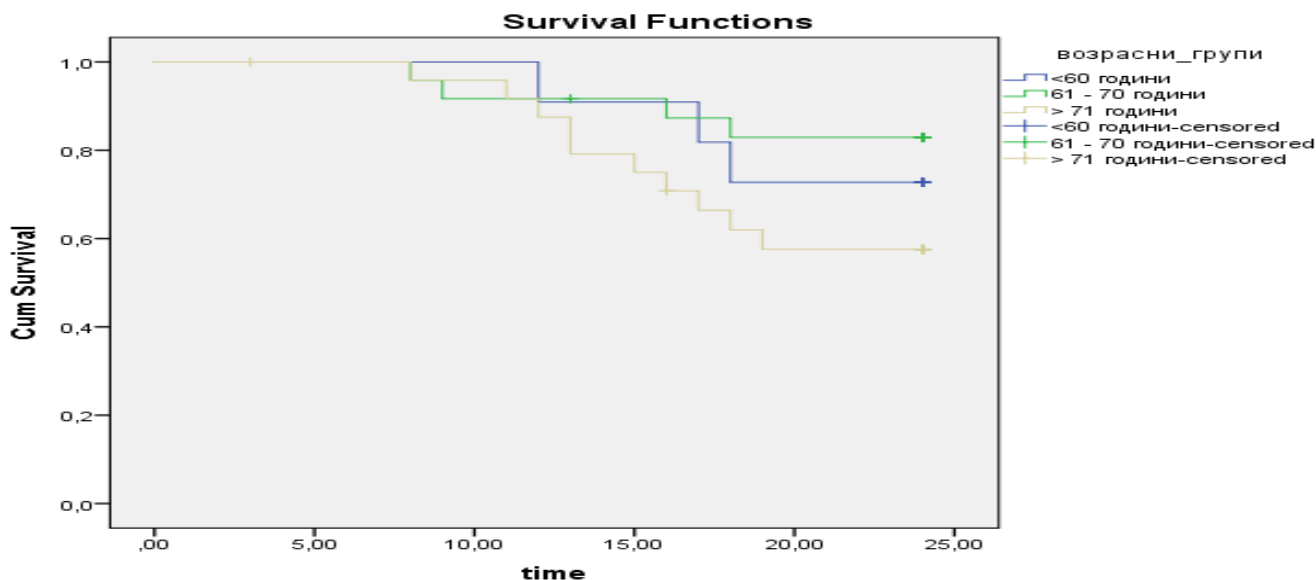
Возрасни групи	Total (n)	егзитус N of events n (%)	кумулативно преживување % (Std.Error)	
			12-месечно	24-месечно
≤ 60	11	3 (27.3)	90.9 (0.087)	72.7 (0.134)
61 - 70	24	4 (16.7)	91.7 (0.056)	82.9 (0.078)
> 71	25	10 (40)	87.5 (0.068)	57.6 (0.102)

Log Rank (Mantel-Cox)=3.6 $p=0.17$ ns

Просечното време на преживување беше најкратко во групата пациенти над 71 годишна возраст – 19.9 месец. (табела 38,слика 20.)

Табела 38. Kaplan-Meier анализа за просечно и средно преживување во зависност од возраста на пациентите

Возрасни групи	Mean and Medians for Survival time				
	mean	Std.err	95 % CI	75.0 % percentiles	
				estimate	Std.err
≤ 60	21.73	1.193	19.389 – 24.065	18	
61 - 70	22.09	0.935	20.265 – 23.930		
> 71	19.87	1.078	17.757 – 21.983	15	2.095



Слика 20. Криви на преживување кај пациенти со хепатоцелуларен карцином во интермедиерен стадиум во зависност од возраста на пациентите

Со спроведената униваријантна Сох-ова регресиона анализа добивме вредност на hazard ratio - HR за возраста од 1.055, 95% CI (0.986 – 1.016) и за $p=0.156$.

Овие резултатите покажуваат дека возраста на пациентите со хепатоцелуларен карцином е несигнификантен прогностички фактор за преживување. (табела 39.)

Табела 39. Cox regression analysis (Униваријантна анализа) – возраст на пациентите

пол	p	HR(95 % CI)	95 % CI for HR
Возраст	0.156	1.055	0.980 – 1.135

5.4.5. Преживување кај пациентите во зависност од Child-Pugh скор

Во период од 24 месеци по извршената интервенција, од малигното заболување егзитираше само еден пациент со скор А по Child-Pugh, а 14 (42.4%) со скор В по Child-Pugh.

Стапките на 12 и 24-месечно преживување беа 95.8% во групата пациенти со скор А, а 84.4% и 55.7% консеквентно, во групата пациенти со скор В.

За вредност на $p=0.001$, се потврди сигнификантна разлика во времето на преживување меѓу пациентите со А и В Child-Pugh скор. (табела 40.)

Табела 40. Kaplan-Meier анализа за стапка на преживување во зависност од скорот по Child-Pugh

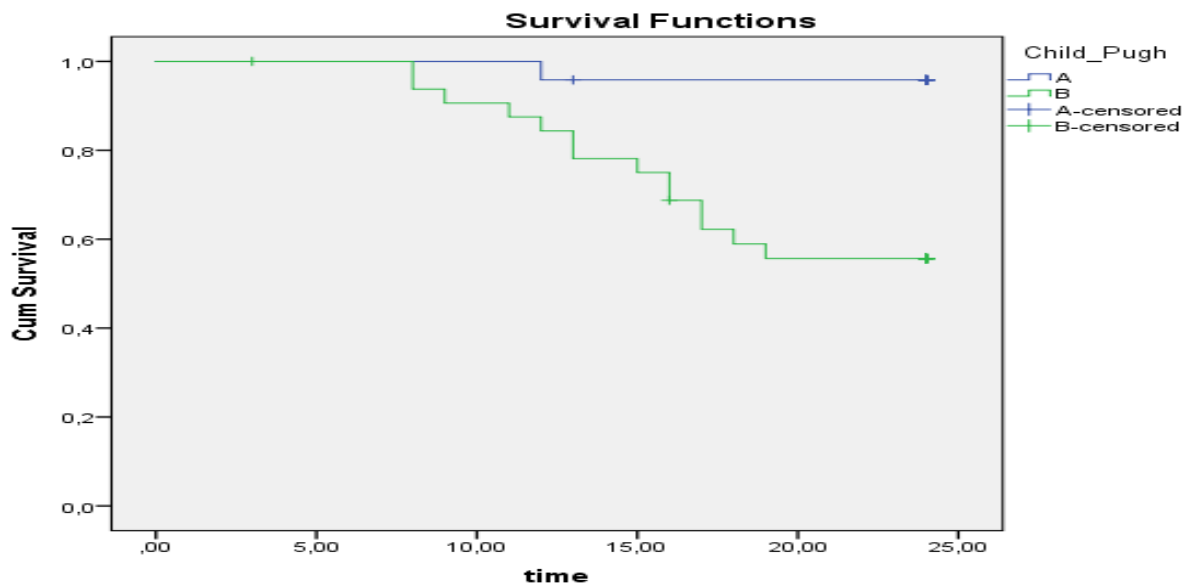
Child-Pugh	Total (n)	егзитус N of events n (%)	кумулятивно преживување % (Std.Error)	
			12-месечно	24-месечно
A	24	1 (4.2)	95.8 (0.045)	95.8 (0.045)
B	33	14 (42.4)	84.4 (0.064)	55.7 (0.089)

Log Rank (Mantel-Cox)=10.2 $p=0.001$ sig

Просечното време на преживување беше 23.5 месеци за пациентите со скор А, а 19.4 месеци за пациентите со Child-Pugh скор В. (табела 41, слика 21.)

Табела 41. Kaplan-Meier анализа за просечно и средно преживување во зависност од скорот по Child-Pugh

Child-Pugh	Mean and Medians for Survival time				
	mean	Std.err	95 % CI	75.0 % percentiles	
				estimate	Std.err
A	23.50	0.489	22.541 – 24.459		
B	19.46	0.996	17.511 – 21.414	15.0	1.960



Слика 21. Криви на преживување кај пациенти со хепатоцелуларен карцином во интермедиерен стадиум во зависност од Child-Pugh skor

Согласно резултатите од табела 42, Child-Pugh скорот кај пациенти со хепатоцелуларен карцином е сигнификантен прогностички фактор за преживување.

Ризикот за летален исход кај пациентите со скор B е за околу 5 пати повисок од пациентите со скор A (HR=5.238, 95% 1.171-23.435). (табела 42.)

Табела 42. Cox regression analysis (Униваријантна анализа) – Child-Pugh

Child-Pugh	p	HR(95 % CI)	95 % CI for HR
Референтна категорија – скор A			
скор B	0.014	5.238	1.171 – 23.435

5.4.6. Преживување кај пациентите во зависност од етиологијата на црнодробната цироза

Во периодот од 24 месеци по извршената интервенција, од хепатоцелуларен карцином починаа 11 (33.3%) пациенти со цироза од вирусно потекло, а 4 (16.7%) пациенти со цироза од друга етиологија.

Стапките на 12 и 24-месечно преживување беа 84.4% и 65.2%, консеквентно, кај пациентите кај кои беше дијагностицирана цироза со вирусна етиологија, а 95.8% и 83.1%, консеквентно, кај пациентите со цироза од друго потекло.

Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во времето на преживување во зависност од етиологијата на хепаталната цироза ($p=0.16$). (табела 43.)

Табела 43. Kaplan-Meier анализа за стапка на преживување во зависност од етиологијата на цирозата

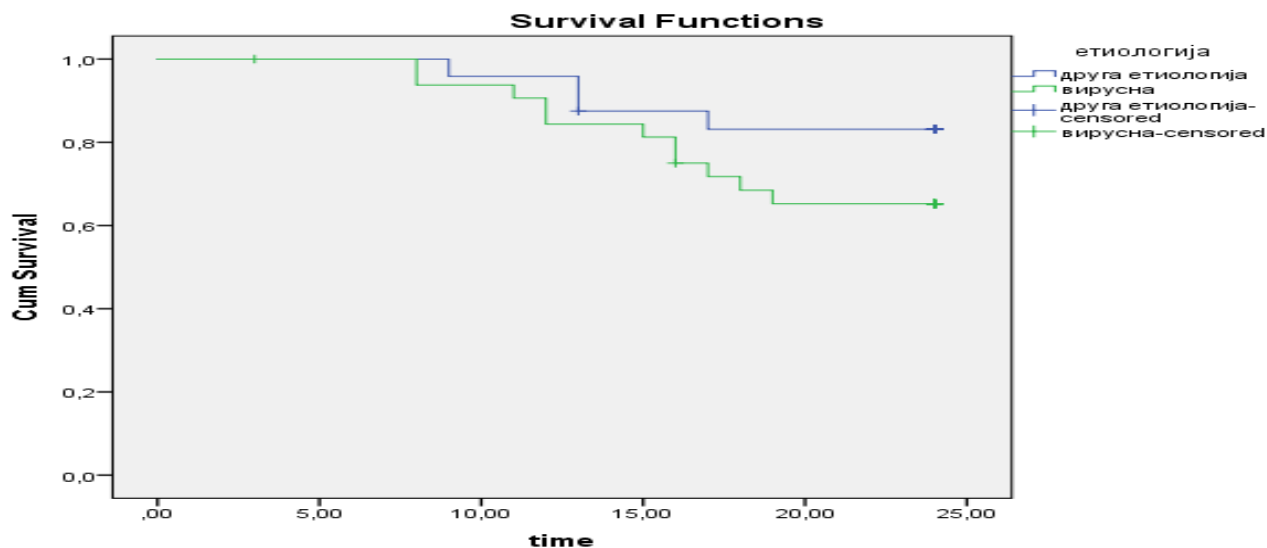
етиологија	Total (n)	егзитус N of events n (%)	кумулативно преживување % (Std.Error)	
			12-месечно	24-месечно
вирусна	33	11 (33.3)	84.4 (0.064)	65.2 (0.085)
останата	24	4 (16.7)	95.8 (0.041)	83.1 (0.077)

Log Rank (Mantel-Cox)=2.0 $p=0.157$ ns

Просечното време на преживување беше 20.5 месеци во групата пациенти со вирусна етиологија на хепаталната цироза, 22.1 месеци во групата пациенти со друга етиологија. (табела 44, слика 22.)

Табела 44. Kaplan-Meier анализа за просечно и средно преживување во зависност од етиологијата на цирозата

етиологија	Mean and Medians for Survival time				
	mean	Std.err	95 % CI	75.0 % percentiles	
				estimate	Std.err
вирусна	20.48	0.937	18.638 – 22.313	16.0	1.798
останата	22.15	0.873	20.441 – 23.863		



Слика 22. Криви на преживување кај пациенти со хепатоцелуларен карцином во интермедиерен стадиум во зависност од етиологијата на хепаталната цироза

Униваријантната Cox regression анализа не ја потврди етиологијата на хепаталната цироза како сигнификантен предиктор за преживување кај хепатоцелуларните карциноми ($p=0.171$). Хепатална цироза со вирусно потекло споредено со друга етиологија го зголемува несигнификантно ризикот за летален исход за околу 2.2 пати ($HR=2.224$, 95% CI 0.708 – 6.987). (табела 45.)

Табела 45. Cox regression analysis (Униваријантна анализа) – вирусна цироза

Етиологија на цироза	p	HR(95 % CI)	95 % CI for HR
Референтна категорија – друга етиологија			
вирусна	0.171	2.224	0.708 – 6.987

5.4.7. Преживување кај пациентите во зависност од бројот на тумори

Во периодот од 24 месеци по извршената интервенција, од хепатоцелуларен карцином починаа 9 (24.3%) пациенти со солитарен тумор, 8 (34.8%) пациенти со мултицентрични тумори.

Стапките на 12- и 24-месечно преживување беа 97.2% и 74.6%, консеквентно, кај пациентите со солитарен тумор, а 87% и 64.5%, консеквентно, кај пациентите со повеќе тумори.

Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во времето на преживување во зависност од бројот на хепатални тумори ($p=0.16$). (табела 46.)

Табела 46. Kaplan-Meier анализа за стапка на преживување во зависност од број на тумори

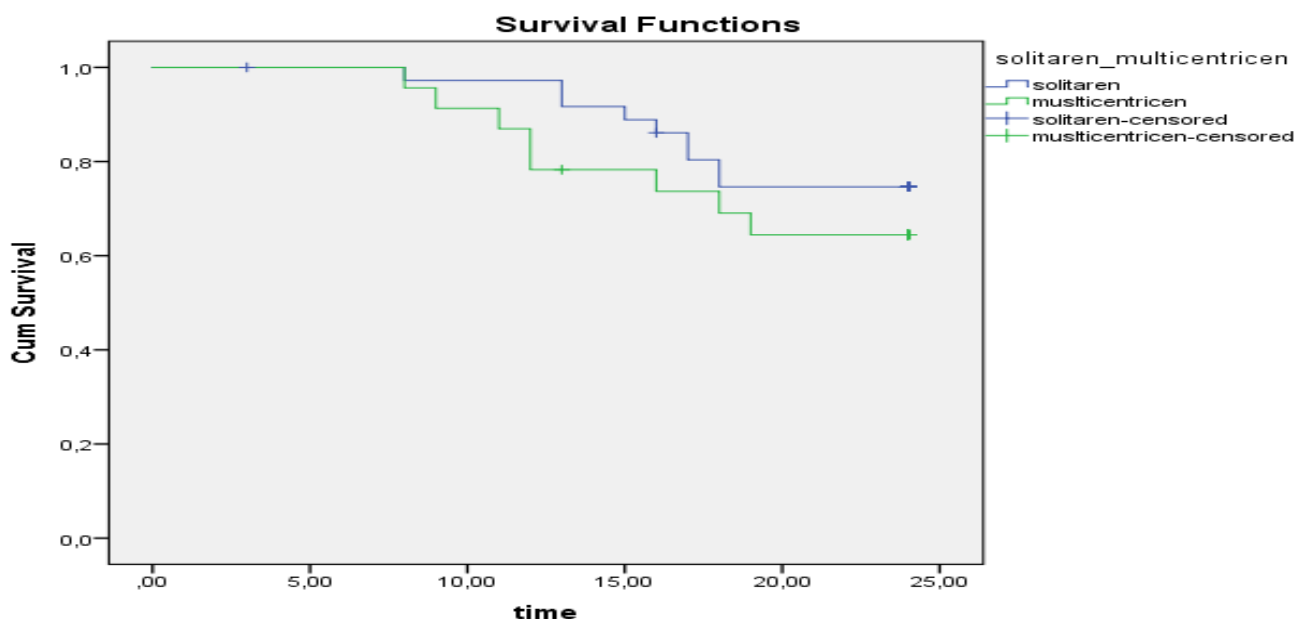
Број на тумори	Total (n)	егзитус N of events n (%)	кумулативно преживување % (Std.Error)	
			12-месечно	24-месечно
солитарен	37	9 (24.3)	97.2 (0.027)	74.6 (0.073)
мултицентрични	23	8 (34.8).	87 (0.07)	64.5 (0.101)

Log Rank (Mantel-Cox)=0.91 $p=0.341$ ns

Просечното време на преживување беше 21.7 месеци во групата пациенти со еден тумор, 20.2 месеци во групата пациенти со поголем број на тумори. (табела 47, слика 23.)

Табела 47. Kaplan-Meier анализа за просечно и средно преживување во зависност од број на тумори

Број на тумори	Mean and Medians for Survival time				
	mean	Std.err	95 % CI	75.0 % percentiles	
				estimate	Std.err
солитарен	21.73	0.701	20.351 – 23.101	18	
мултицентрични	20.17	1.182	17.852 – 22.486	16	3.615



Слика 23. Криви на преживување кај пациенти со хепатоцелуларен карцином во интермедиерен стадиум во зависност од број на тумори

И резултатите од Сох-овата регресиона анализа не го потврдија бројот на тумори како сигнификантен предиктор за преживување на пациентите со хепатоцелуларен карцином. Мултицентричните тумори споредено со солитарните незначајно го зголемуваат ризикот за околу 1.5 пати (HR=1.576, 95% 0.608-4.087). (табела 48)

Табела 48. Cox regression analysis (Униваријантна анализа) – број на тумори

Број на тумори	p	HR(95 % CI)	95 % CI for HR
Референтна категорија - солитарен			
мултицентрични	0.35	1.576	0.608 – 4.087

5.4.8. Преживување кај пациентите во зависност од големината на туморот

Големината на туморот не се потврди како сигнификантен предиктор за преживување на пациентите со хепатоцелуларен карцином (1.022, 95% 0.847-1.234). (табела 48)

Табела 49. Cox regression analysis (Униваријантна анализа) – големина на тумор

варијабла	p	HR(95 % CI)	95 % CI for Exp (B)
Големина на тумори	0.818	1.022	0.847 – 1.234

5.4.9. Преживување кај пациентите во зависност од вредноста на AFP

Во периодот од 24 месеци по извршената интервенција, од хепатоцелуларен карцином починаа 10 (20%) пациенти со вредности на алфа фето протеин маркерот пониски од 150, а 7 (70%) пациенти со вредности повисоки од 151.

Стапките на 12 и 24-месечно преживување беа 93.9% и 79.2%, консеквентно, кај пациентите со AFP вредности пониски од 150, а 70% и 30%, консеквентно, кај пациентите со AFP вредности повисоки од 151.

За $p=0.001$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во времето на преживување во зависност од нивото на AFP ($p=0.001$). (табела 50.)

Табела 50. Kaplan-Meier анализа за стапка на преживување во зависност од вредноста на AFP

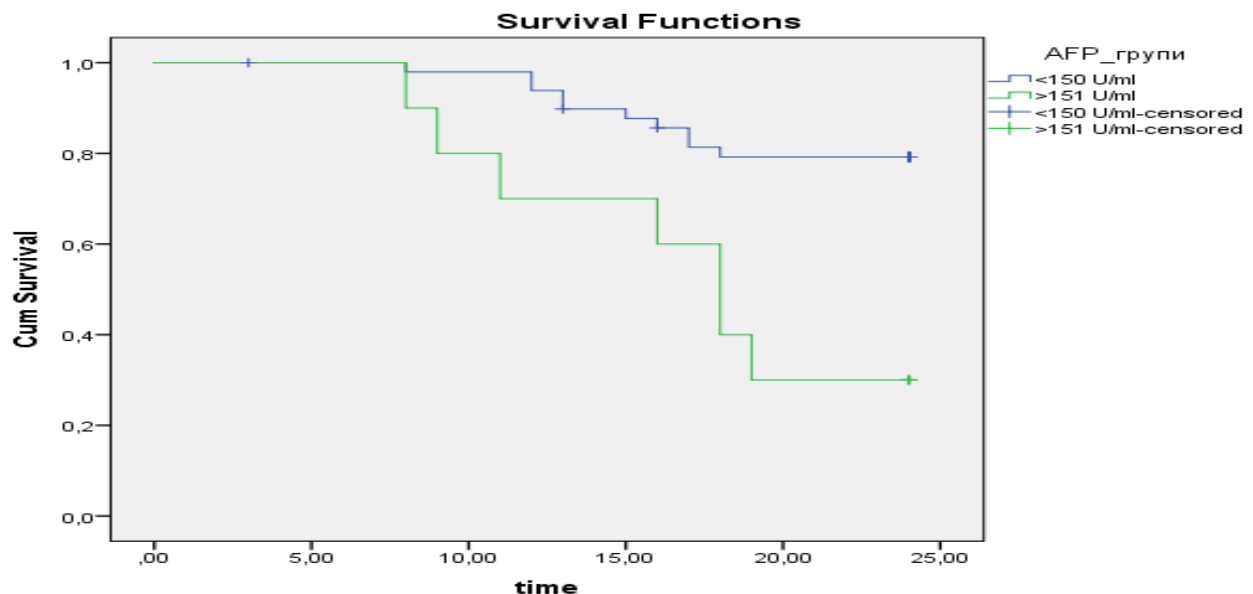
AFP ng/ml	Total (n)	егзитус N of events n (%)	кумулативно преживување % (Std.Error)	
			12-месечно	24-месечно
<150	50	10 (20)	93.9 (0.034)	79.2 (0.059)
>151	10	7 (70)	70 (0.145)	30 (0.145)

Log Rank (Mantel-Cox)=10.9 $p=0.001$ sig

Просечното време на преживување беше 21.9 месеци во групата пациенти со вредности на AFP пониски од 150, а 17.1 месеци во групата пациенти со вредности на овој маркер повисоки од 151. Во оваа група пациенти средното време на преживување беше 18 месеци, односно 50% од пациентите со вредности на AFP повисоки од 151 беа живи 18 месеци. (табела 51, слика 24)

Табела 51. Kaplan-Meier анализа за просечно и средно преживување во зависност од вредноста на AFP

АФП ng/ml	Mean and Medians for Survival time					
	mean	Std.err	95 % CI	median	Std.err	95 % CI
<150	21.95	0.605	20.766 – 23.137			
>151	17.10	1.830	13.513 – 20.687	18.0	1.549	14.964 – 21.036



Слика 24. Криви на преживување кај пациенти со хепатоцелуларен карцином во интермедиерен стадиум во зависност од AFP

AFP се потврди како сигнификантен фактор за преживување и со Сох-овата регресиона анализа ($p=0.003$).

Вредноста на HR од 4.383 (95% CI 1.665 – 11.54) сугерира дека пациентите со вредности на AFP повисоки од 151 имаат за околу 4 пати поголем ризик за летален исход, споредено со пациентите со вредности пониски од 150. (табела 52,53.)

Табела 52. Cox regression analysis (Униваријантна анализа) – AFP

AFP	p	HR(95 % CI)	95 % CI for HR
Референтна категорија - <150 ng / ml			
>151ng / ml	0.003	4.383	1.665 – 11.540

Со зголемување на вредноста на AFP за 1 ng/ml, ризикот за летален исход се зголемува за 0.3% - HR=1.003 (95% CI 1.001 – 1.004). (табела 53).

Табела 53. Cox regression analysis (Униваријантна анализа) – AFP

варијабла	p	HR(95 % CI)	95 % CI for HR
AFP	0.003	1.003	1.001 – 1.004

5.4.10. Преживување кај пациентите во зависност од присуство на асцит пред интервенција

Анализата на смртноста во однос на присутен асцит пред тераписката интервенција, покажа дека во групата од 15 пациенти со асцит, од малигно заболување на хепар егзистираа 9 (60%), а 8 (17.8%) пациенти од 45 без присутен асцит.

Стапките на 12 и 24-месечно преживување беа 80% и 40%, консеквентно, кај пациентите со асцит, а 93.2% и 81.4%, консеквентно, кај пациентите без асцит

Времето на преживување сигнификантно се разликуваше кај пациентите со и без асцит ($p=0.002$). (табела 54.)

Табела 54. Kaplan-Meier анализа за стапка на преживување во зависност од присутен асцит

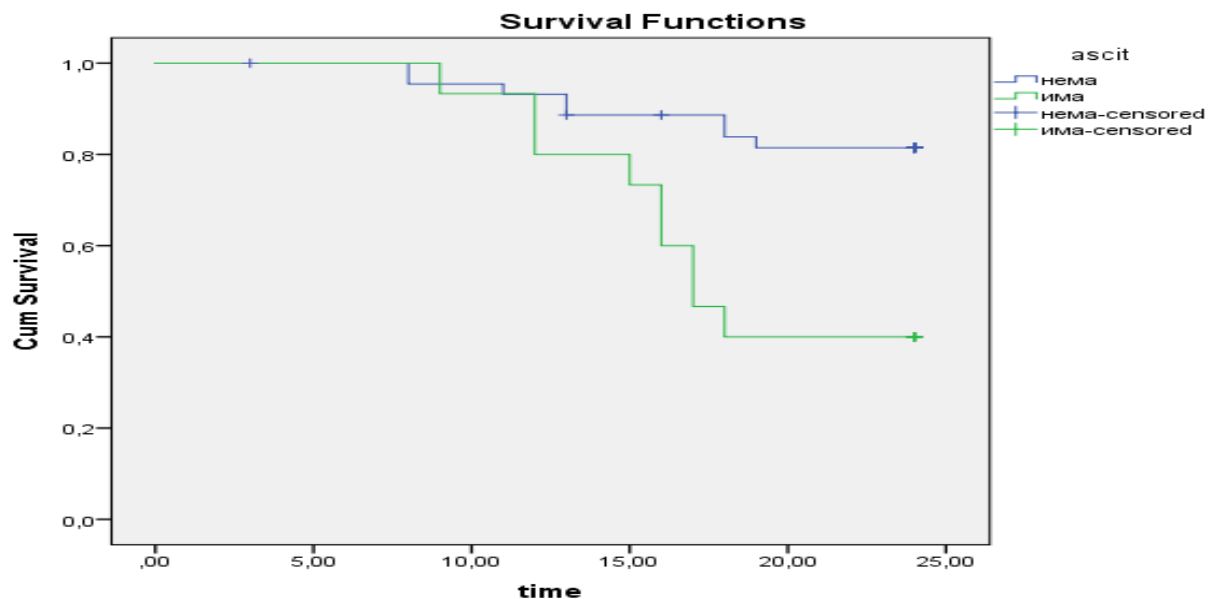
асцит	Total (n)	егзитус N of events n (%)	кумулативно преживување % (Std.Error)	
			12-месечно	24-месечно
присутен	15	9 (60)	80 (0.103)	40 (0.126)
отсутен	45	8 (17.8)	93.2 (0.038)	81.4 (0.059)

Log Rank (Mantel-Cox)=10.05 $p=0.002$ sig

Просечното време на преживување беше 18.4 месеци во групата пациенти со асцитт, 22.1 месеци во групата пациенти без асцит.Средното време на преживување беше 17 месеци. (табела 55,слика 25.)

Табела 55. Kaplan-Meier анализа за просечно и средно преживување во зависност од присутен асцит

асцит	Mean and Medians for Survival time					
	mean	Std.err	95 % CI	median	Std.err	95 % CI
присутен	18.40	1.309	15.834 – 20.966	17.0	1.288	14.475 – 19.525
отсутен	22.07	0.669	20.759 – 23.381			



Слика 25. Криви на преживување кај пациенти со хепатоцелуларен карцином во интермедиерен стадиум во зависност од присутен асцит

Резултатите од Униваријантната Сох-ова анализа покажаа дека состојбата на присутен асцит пред интервенција претставува сигнификантен прогностички фактор за преживување на пациентите со хепатоцелуларен карцином ($p=0.004$).

Присутниот асцит го зголемува ризикот за летален исход за околу 4 пати ($HR = 4.133$, 95% CI 1.584-10.786). (табела 56.)

Табела 56. Cox regression analysis (Униваријантна анализа) – присутен асцит

асцит	p	HR(95 % CI)	95 % CI for HR
Референтна категорија – отсутен			
присутен	0.004	4.133	1.584 – 10.786

5.4.11. Преживување кај пациентите во зависност од вредности на AST

Во период од 24 месеци по извршената интервенција егзитираше еден пациент со вредности на AST до 37 U/L, а 16 (44.4%) со серумско ниво на AST повисоко од 37 U/L.

Стапката на 24-месечно преживување беше 95.2% во групата пациенти со нормална AST активност, додека стапките на 12 и 24-месечно преживување беа 83.3% и 55.6% консеквентно, во групата пациенти со зголемена ензимска активност на AST .

Пациентите со нормално и зголемено серумско ниво на AST имаа сигнификантно различно време на преживување ($p=0.001$). (табела 57.)

Табела 57. Kaplan-Meier анализа за стапка на преживување во зависност од AST

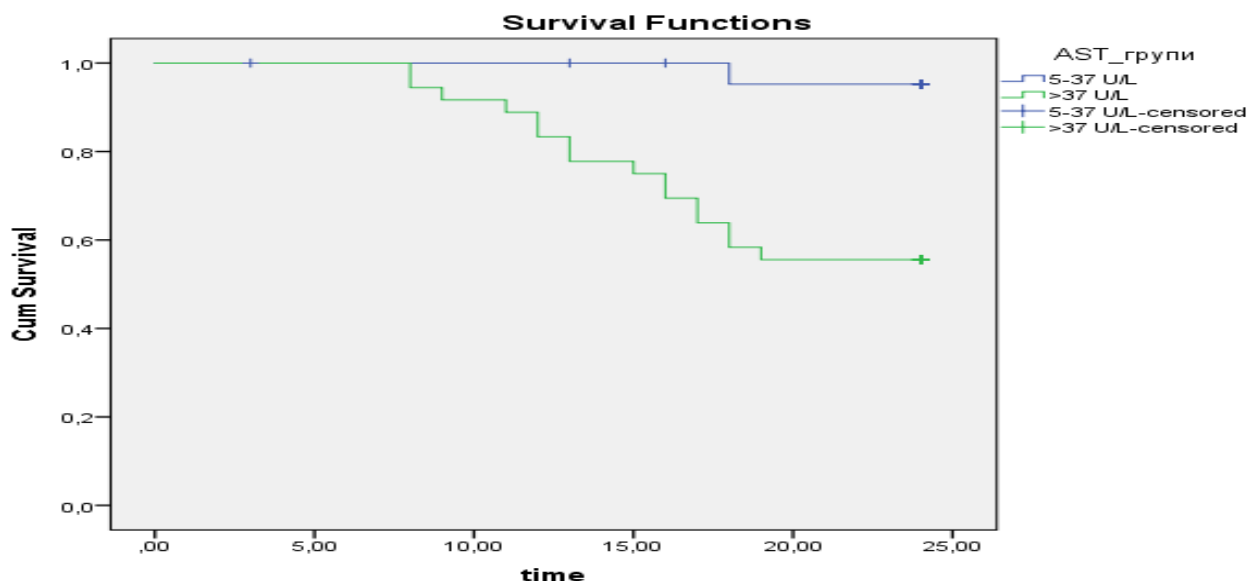
AST	Total (n)	егзитус N of events n (%)	кумулативно преживување % (Std.Error)	
			12-месечно	24-месечно
5-37 U/L	24	1 (4.2)		95.2 (0.046)
>37 U/L	36	16 (44.4)	83.3 (0.062)	55.6 (0.083)

Log Rank (Mantel-Cox)=10.23 $p=0.001$ sig

Просечното време на преживување во групите пациенти со нормални и покачени серумски концентрации на AST беа 23.7 и 19.5 месеци консеквентно. (табела 58, слика 26.)

Табела 58. Kaplan-Meier анализа за просечно и средно преживување во зависност од AST

AST	Mean and Medians for Survival time				
	mean	Std.err	95 % CI	75.0 % percentiles estimate	Std.err
5-37 U/L	23.71	0.279	23.168 – 24.261		
>37 U/L	19.50	0.926	17.685 – 21.315	15.0	2.078



Слика 26. Криви на преживување кај пациенти со хепатоцелуларен карцином во интермедиерен стадиум во зависност од вредности на AST

Со Соx-овата униваријантна анализа добивме вредност на hazard ratio - HR за AST од 1.016, 95% CI (1.008 – 1.024) и $p < 0.001$. Овие резултати покажуваат дека AST кај пациентите со хепатоцелуларен карцином е сигнификантен прогностички фактор за преживување. Со зголемување на серумската концентрација на овој ензим за 1 U/L, ризикот за летален исход се зголемува за 1.6%. (табела 59.)

Табела 59. Cox regression analysis (Униваријантна анализа) – AST

	p	HR(95 % CI)	95 % CI for HR
AST	0.000	1.016	1.008 – 1.024

Пациентите со вредности на AST повисоки од 37 U/L имаат за околу 12 пати сигнификантно поголем ризик за летален исход во споредба со пациентите со вредности од 5 до 37 U/L (HR = 12.142, 95% CI (1.671 – 95.158). (табела 60.)

Табела 60. Cox regression analysis (Униваријантна анализа) – AST

AST	p	HR(95 % CI)	95 % CI for HR
Референтна категорија – 5-37 U/L			
>37 U/L	0.014	12.142	1.671 – 95.158

5.4.12. Преживување кај пациентите во зависност од вредности на ALT

Во групата од 36 пациенти со нормални вредности на ALT, во период од 24 месеци по извршената интервенција починаа 6 (16.7%) пациенти, додека во групата од 24 пациенти со зголемени вредности на ALT починаа 11 (45.8%) пациенти.

Стапките на 12 и 24-месечно преживување беа 97.1% и 82.3%, консеквентно, во групата пациенти со нормална ALT активност, 87.5% и 54.2% консеквентно, во групата пациенти со зголемена ензимска активност на ALT.

Пациентите со нормално и зголемено серумско ниво на ALT имаа сигнификантно различно време на преживување ($p=0.018$). (табела 61.)

Табела 61. Kaplan-Meier анализа за стапка на преживување во зависност од ALT

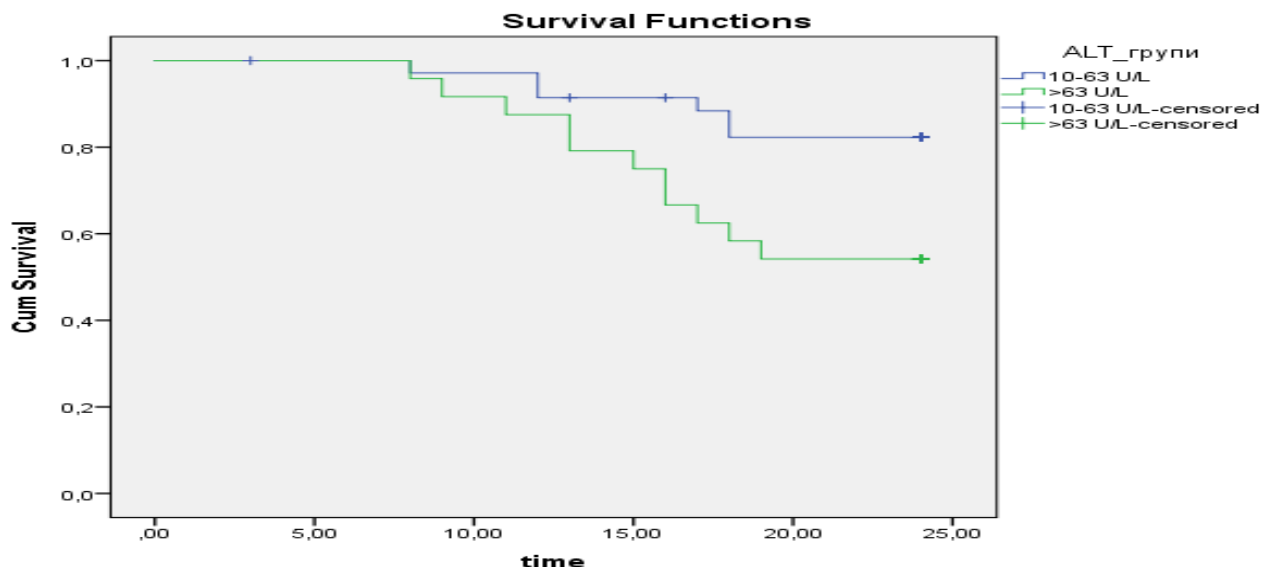
ALT	Total (n)	егзитус N of events n (%)	кумулативно преживување % (Std.Error)	
			12-месечно	24-месечно
10-63 U/L	36	6 (16.7)	97.1 (0.028)	82.3 (0.066)
>63 U/L	24	11 (45.8)	87.5 (0.068)	54.2 (0.102)

Log Rank (Mantel-Cox)=5.6 $p=0.018$ sig

Просечното време на преживување во групите пациенти со нормални и покачени серумски концентрации на ALT беа 22.3 и 19.5 месеци консеквентно. (табела 62, слика 27.)

Табела 62. Kaplan-Meier анализа за просечно и средно преживување во зависност од ALT

ALT	Mean and Medians for Survival time				
	mean	Std.err	95 % CI	75.0 % percentiles estimate	Std.err
10-63 U/L	22.28	0.686	20.933 – 23.623		
>63 U/L	19.46	1.115	17.273 – 21.644	15.0	2.121



Слика 27. Криви на преживување кај пациенти со хепатоцелуларен карцином во интермедиерен стадиум во зависност од вредностите на ALT

Со Сох-овата униваријантна анализа добивме вредност на hazard ratio за ALT од 1.015, 95% CI (1.006 – 1.025) и $p=0.001$. Овие резултати покажуваат дека ALT кај пациентите со хепатоцелуларен карцином е сигнификантен прогностички фактор за преживување. Со зголемување на серумската концентрација на овој ензим за 1 U/L, ризикот за летален исход се зголемува за 1.5%. (табела 63.)

Табела 63. Cox regression analysis (Униваријантна анализа) – ALT

	p	HR(95 % CI)	95 % CI for HR
ALT	0.001	1.015	1.006 – 1.025

Пациентите со вредности на ALT повисоки од 63 U/L имаат за околу 3 пати сигнификантно поголем ризик за летален исход во споредба со пациентите со вредности од 10 до 63 U/L - HR = 3.092, 95% CI (1.142 – 8.370). (табела 64.)

Табела 64. Cox regression analysis (Униваријантна анализа) – ALT

ALT	p	HR(95 % CI)	95 % CI for HR
Референтна категорија 10-63 U/L			
>63 U/L	0.026	3.092	1.142 – 8.370

5.4.13. Преживување кај пациентите во зависност од вредности на LDH

Во групата од 38 пациенти со нормални вредности на LDH, во период од 24 месеци по извршената интервенција починаа 6 (15.8%) пациенти, додека во групата од 22 пациенти со зголемени вредности на LDH починаа 11 (50%) пациенти.

Стапките на 12 и 24-месечно преживување беа 91.9% и 83.3%, консеквентно, во групата пациенти со нормални вредности на LDH, 86.4% и 50.0% консеквентно, во групата пациенти со зголемени вредности на LDH.

Пациентите со нормално и зголемено серумско ниво на LDH имаа сигнификантно различно време на преживување ($p=0.005$). (табела 65.)

Табела 65. Kaplan-Meier анализа за стапка на преживување во зависност од LDH

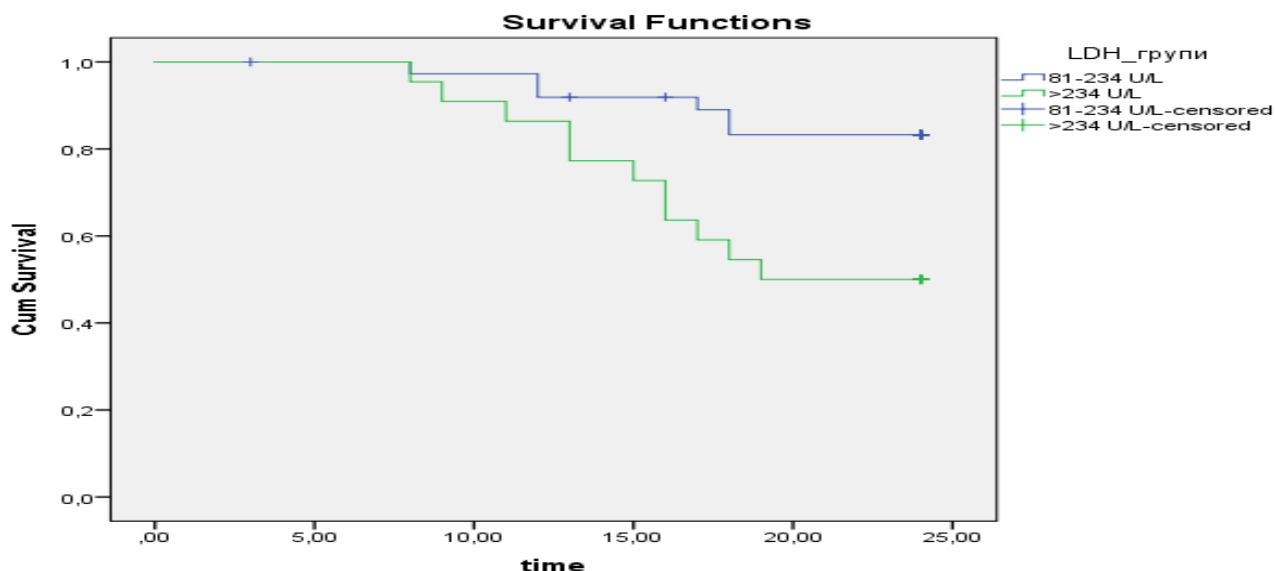
LDH	Total (n)	егзитус N of events n (%)	кумулативно преживување % (Std.Error)	
			12-месечно	24-месечно
81-234 U/L	38	6 (15.8)	91.9 (0.045)	83.3 (0.062)
>234 U/L	21	11 (50)	86.4 (0.073)	50 (0.107)

Log Rank (Mantel-Cox)=7.7 $p=0.005$ sig

Просечното време на преживување во групите пациенти со нормални и покачени серумски концентрации на LDH беа 22.3 и 19.0 месеци консеквентно. Средното време на преживување кај пациентите со зголемена LDH активност беше 19 месеци, односно 50% пациенти од оваа група беа живи 19 месеци. (табела 66, слика 28.)

Табела 66. Kaplan-Meier анализа за просечно и средно преживување во зависност од LDH

LDH	Mean and Medians for Survival time					
	mean	Std.err	95 % CI	median	Std.err	75.0 % percentiles
81-234 U/L	22.373	0.652	21.095 – 23.651			
>234 U/L	19.045	1.177	16.738 – 21.353	19	2.089	15



Слика 28. Криви на преживување кај пациенти со хепатоцелуларен карцином во интермедиерен стадиум во зависност од вредностите на LDH

LDH се потврди како сигнификантен фактор за преживување и со униваријантната Сох-ова регресиона анализа ($p=0.008$).

Вредноста на HR од 1.005 (95% CI 1.001 – 1.008) сугерира дека зголемувањето на сеумското ниво на овој ензим за 1 U/L сигнификантно го зголемува ризикот за летален исход за 0.05%.(табела 67.)

Табела 67. Cox regression analysis (Униваријантна анализа) – LDH

	p	HR(95 % CI)	95 % CI for HR
LDH	0.008	1.005	1.001 – 1.008

Пациентите со вредности на LDH во серум повисоки од 234 U/L имаат за околу 3.7 пати значајно поголем ризик за летален исход компарирано со пациентите со вредности пониски од 234 mg/dL (HR=.693,95% CI 1.363 – 10.005). (табела 68.)

Табела 68. Cox regression analysis (Униваријантна анализа) – LDH

LDH	p	HR(95 % CI)	95 % CI for HR
Референтна категорија 81 – 234 U/L			
>234 U/L	0.01	3.693	1.363 – 10.005

5.4.14. Преживување на пациентите во зависност од вредности на билирубин

Во период од 24 месеци по интервенцијата, починаа 5 (16.7%) пациенти со нормални вредности на вкупен билирубин во серум, 12 (40%) пациенти со зголемени вредности.

Стапките на 12- и 24-месечно преживување беа 96.7% и 83.0%, консеквентно, во групата пациенти со нормално серумско ниво на вкупен билирубин, 82.8% и 57.7% консеквентно, во групата пациенти со зголемено серумско ниво на билирубин .

Пациентите со нормални и зголемени вредности на билирубин во серум имаа сигнификантно различно време на преживување ($p=0.026$). (табела 69.)

Табела 69. Kaplan-Meier анализа за стапка на преживување во зависност од вредности на билирубин

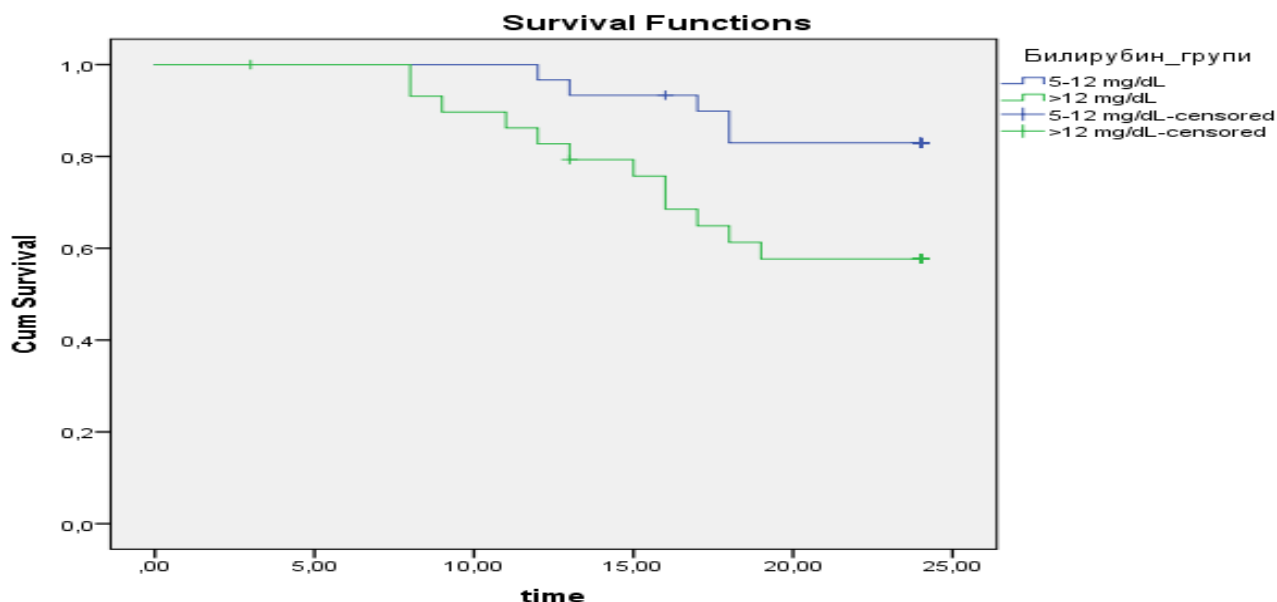
билирубин	Total (n)	егзитус N of events n (%)	кумулативно преживување % (Std.Error)	
			12-месечно	24-месечно
5-21 $\mu\text{mol/L}$	30	5 (16.7)	96.7 (0.03)	83.0 (0.069)
>21 $\mu\text{mol/L}$	30	12 (40)	82.8 (0.07)	57.7 (0.093)

Log Rank (Mantel-Cox)=4.9 $p=0.026$ sig

Просечното време на преживување во групите на пациенти со нормални и покачени серумски концентрации на билирубин беа 22.6 и 19.6 месеци консеквентно. (табела 70, слика 29.)

Табела 70. Kaplan-Meier анализа за просечно и средно преживување во зависност од серумски вредности на билирубин

билирубин	Mean and Medians for Survival time				
	mean	Std.err	95 % CI	75.0 % percentiles estimate	Std.err
5-21 $\mu\text{mol/L}$	22.577	0.609	21.383 – 23.770		
>21 $\mu\text{mol/L}$	19.588	1.063	17.503 – 21.672	16.0	2.443



Слика 29. Криви на преживување кај пациенти со хепатоцелуларен карцином во интермедиерен стадиум во зависност од вредностите на билирубин

Со спроведената униваријантна Сох-ова регресиона анализа добивме вредност на hazard ratio - HR за билирубин од 1.050, 95% CI (1.012 – 1.089) и за $p=0.01$

Овие резултатите покажуваат дека билирубинот претставува сигнификантен прогностички фактор за преживување, односно, со зголемување на неговата серумска концентрација за 1 mg/dL, ризикот за летален исход се зголемува за 5%. (табела 71.)

Табела 71. Cox regression analysis (Униваријантна анализа) – билирубин

	p	HR(95 % CI)	95 % CI for HR
билирубин	0.01	1.05	1.012 – 1.089

Пациентите со вредности на билирубин во серум повисоки од 21 $\mu\text{mol/L}$ имаат за околу 3.7 пати значајно поголем ризик за летален исход компарирано со пациентите со вредности пониски од 21 $\mu\text{mol/L}$ (HR=3.693, 95% CI 1.363 – 10.005). (табела 72.)

Табела 72. Cox regression analysis (Униваријантна анализа) – билирубин

билирубин	p	HR(95 % CI)	95 % CI for Exp (B)
Референтна категорија 5-21 $\mu\text{mol/L}$			
> 21 $\mu\text{mol/L}$	0.008	1.051	1.013 – 1.090

Варијаблите кои во Униваријантната Сох-ова регресиона анализа се покажаа како сигнификантно асоцирани со егзитус кај пациентите, ги ставивме во модел на

мултиваријантна анализа, за да ги детерминираме независните сигнификантни предиктори за преживување кај пациентите со хепатоцелуларен карцином во интермедиерен стадиум.

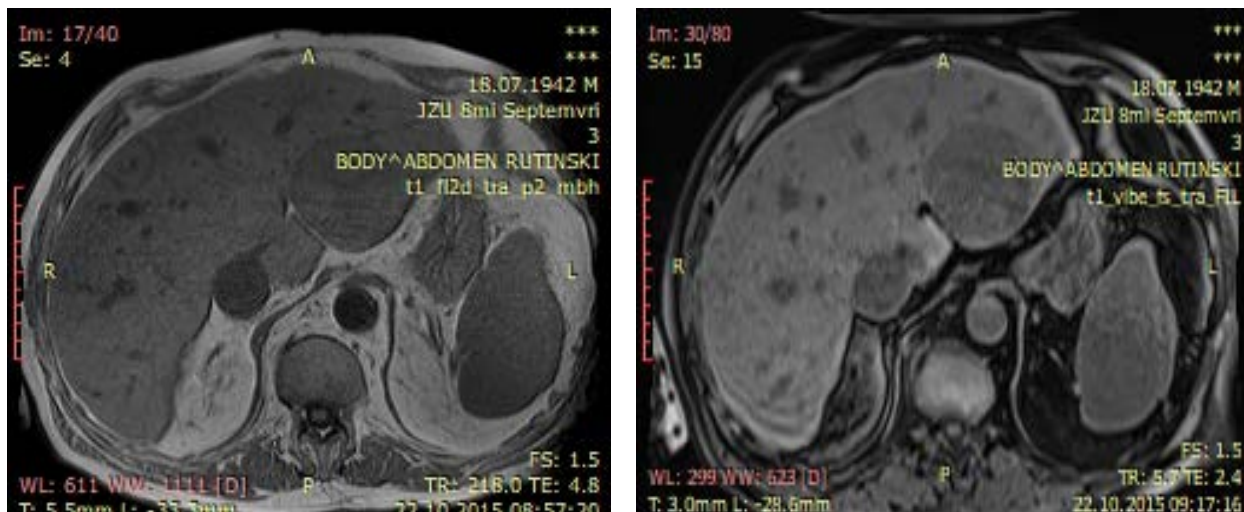
Резултатите од спроведената анализа како сигнификантни предиктори ги детерминираа: Child-Pugh скорот ($p=0.041$), присуство на асцит пред интервенција ($p=0.03$), и AST ($p=0.003$).

Пациентите со скор B по Child-Pugh имаат за околу 3 пати поголем ризик за егзитус од пациентите скор A ($HR=3.232\%$, CI 2.911 – 7.425); присутен асцит пред интервенцијата го зголемува ризикот за смрт за околу 3 пати ($HR=3.241\%$, CI 1.121 – 9.375); зголемените вредности на AST во серум за 1U/L го зголемуваат ризикот за смрт за 1.5% ($HR=1.015\%$, CI 1.005 – 1.025);

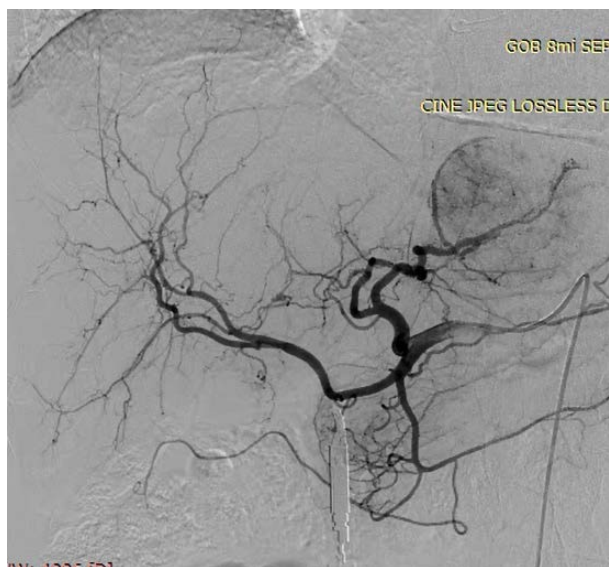
Табела 73. Cox regression analysis за преживување кај пациенти со хепатоцелуларен карцином во интермедиерен стадиум

	Униваријантна		Мултиваријантна	
	HR(95 % CI)	p value	HR(95 % CI)	p value
Вид на терапевска интервенција				
c-TACE vs DEM-TACE	1.898(0.721 – 4.999)	0.195		
Клинички карактеристики				
жени vs мажи	2.338(0.901 – 6.064)	0.081		
возраст	1.055(0.980 – 1.135)	0.156		
Child-Pugh B vs A	5.238(1.171 – 13.435)	0.014	3.232(2.911 – 7.425)	0.041
вирусна цироза vs не вирусна	2.224(0.708 – 6.987)	0.171		
AFP>151	4.383(1.665 – 11.540)	0.003		
асцит	4.133(1.584 – 10.786)	0.004	3.241(1.121 – 9.375)	0.03
AST	1.016(1.008 – 1.024)	0.000	1.015(1.005 – 1.025)	0.003
ALT	1.015(1.006 – 1.025)	0.001		
LDH	1.005(1.001 – 1.008)	0.008		
билирубин	1.05(1.012 – 1.089)	0.01		
Туморски карактеристики				
мултипли тумори vs солитарни	1.576(0.608 – 4.087)	0.35		
најголем дијаметар(см)	1.022(0.847 – 1.234)	0.818		

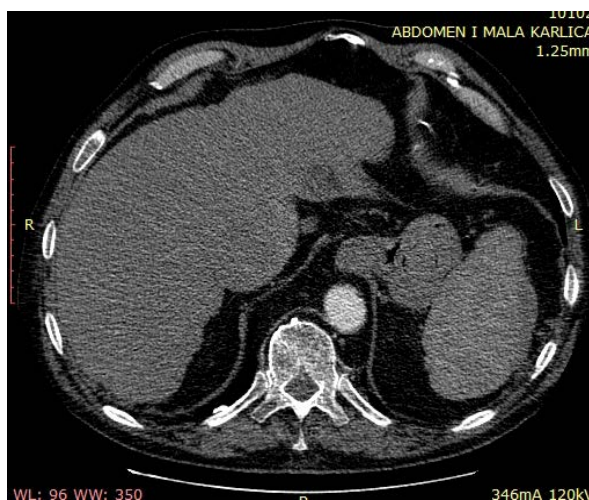
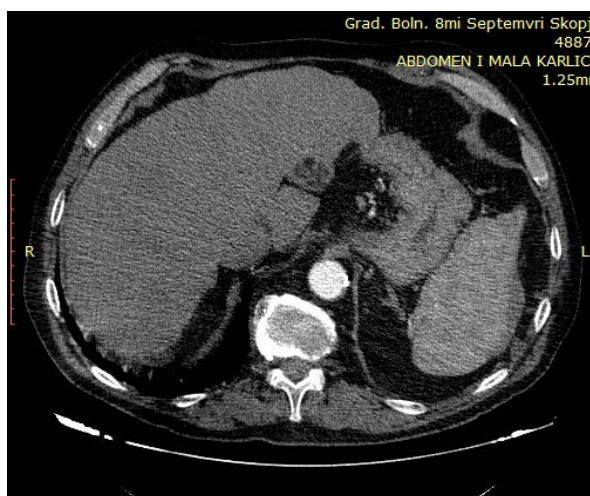
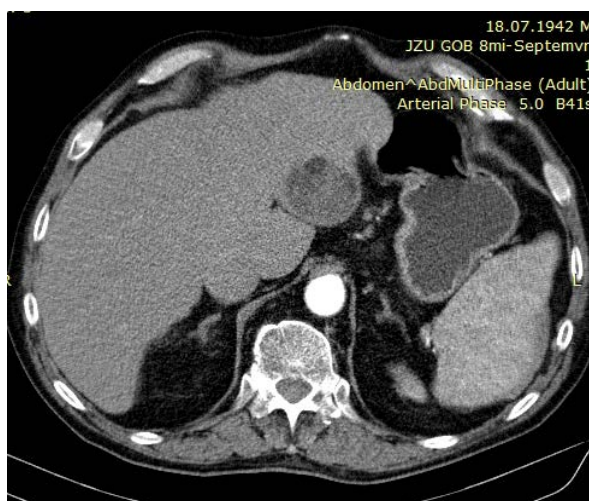
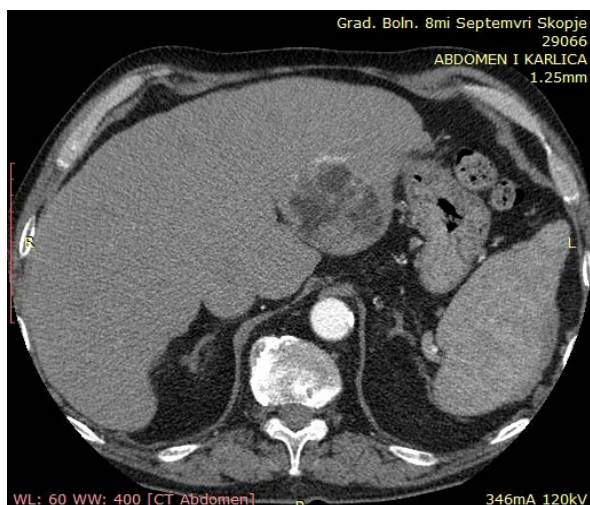
Фото галерија:



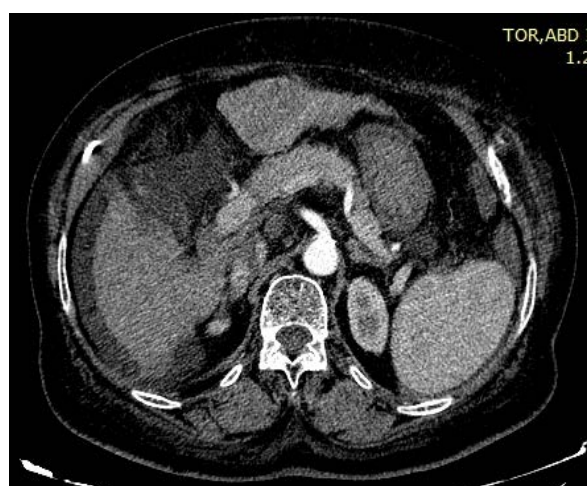
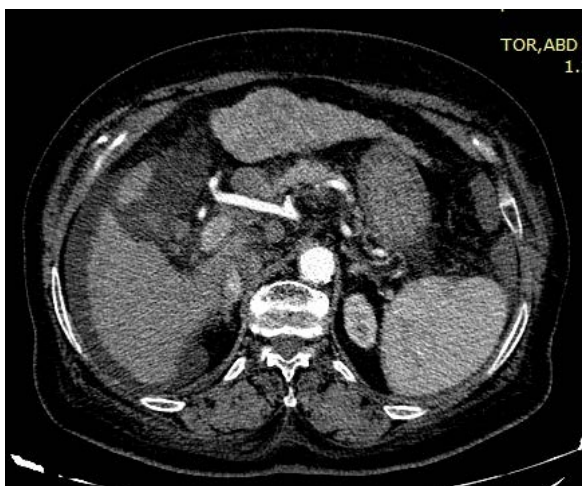
Слика 30: Магнетна резонанца на пациент со црнодробна цироза и видлив ХЦЦ во лев лобус, сегменти 2 и 3 а. Т1 секвенца аксијална рамнина покажува туморски супстрат со D=5цм 6. Т1 секвена со сатурација на масно ткиво , потврда за ХЦЦ во лев лобус



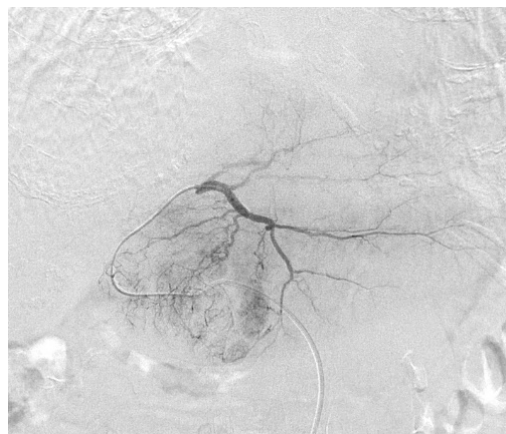
Слика 31 : Ангиографија на пц. од сл.30 со приказ на хиперваскуларен ХЦЦ во лев лобус (пациент од сл.30) ; **а.** ДСА на хепар преку катетер со приказ на тумор во сег.2/3 ; **б.** суперселективна ДСА со микрокатетер пред DEM-TACE ; **в.** ДСА после комплетна хемоемболизација со сочувана лева хепатична артерија за сегменти 2 и 3



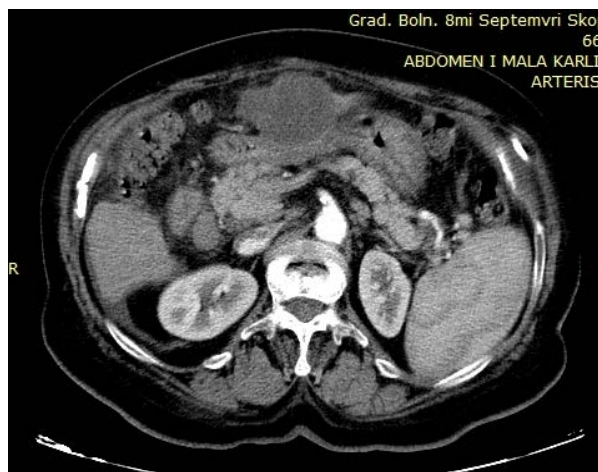
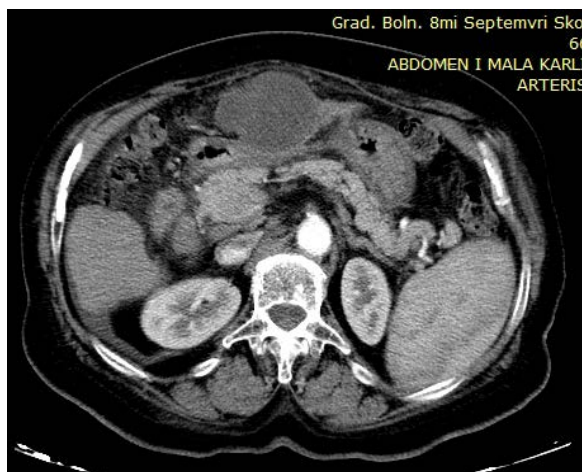
Слика 32. МДКТ контроли после DEM-TACE на пц. од сл.30 ; **а.** Контролна КТ 1 месец после TACE со комплетен одговор; **б.** КТ контрола по 12 месеци комплетен одговор на TACE и намалување на волуменот за 50%; **в.** КТ контрола по 2 години со сеуште комплетен одговор и **г.** КТ контрола по 3 години после TACE сеуште комплетен одговор без појава на нов тумор



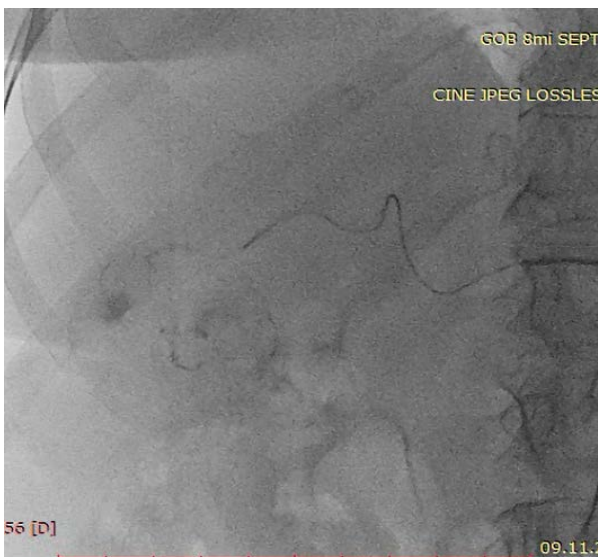
Слика 33. Пц. со хепатитис Б, цирроза, ХЦЦ во лев лобус; **а.** и **б.** КТ артериска фаза, аксијални пресеци, различни нивоа , хиперваскуларен ХЦЦ во сегмент 3, асцитес



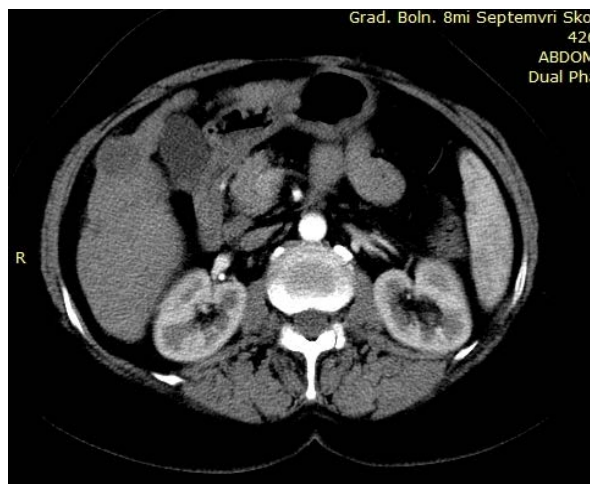
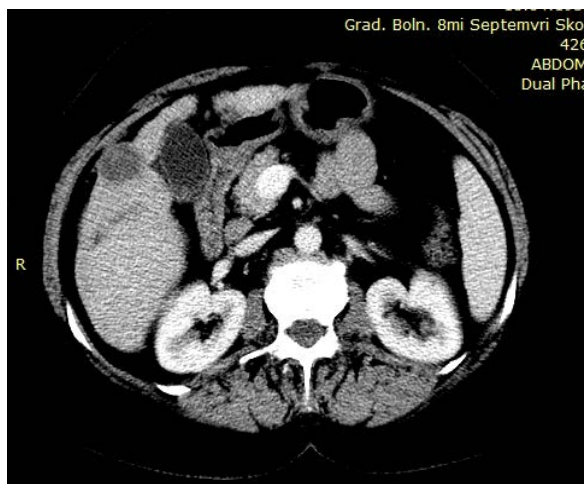
Слика 34. Солитарен ХЦЦ, лев лобус пц.од слика 33 ; **а.** ДСА на трункус целијакус покажува васкуларизација само од лева хепатика ; **б.** Суперселективна катетеризација со микрокатетер и DEM-TACE ; **в.** Комплетно емболизиран тумор со сочувана лева хепатика



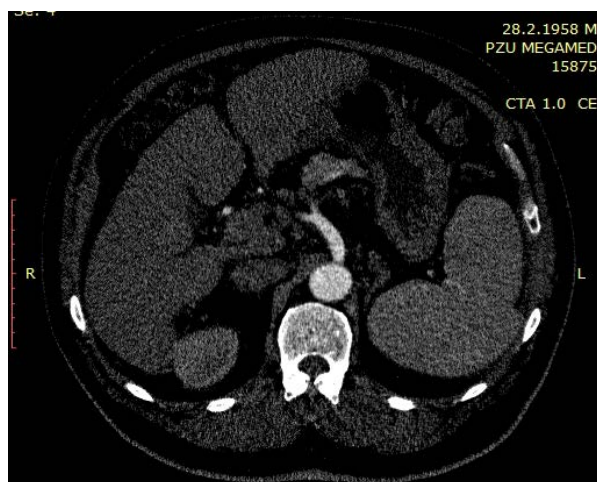
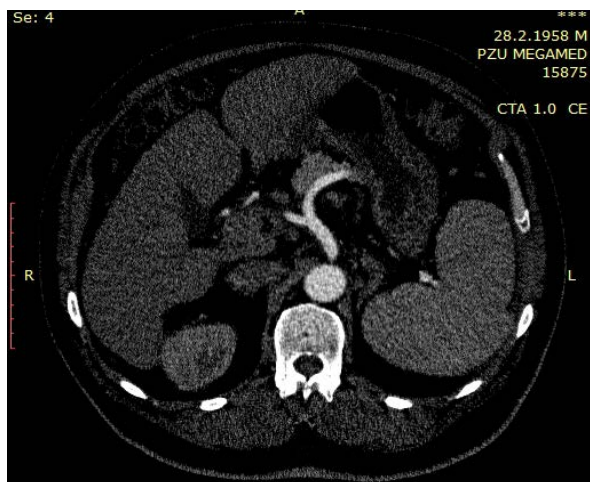
Слика 35. Контролен КТ 1 на пц.од сл.33 ; а. И б. КТ во арт.фаза на различни нивоа, 1 месец после TACE покажува целосна некроза на туморот, комплетен одговор според mRECIST



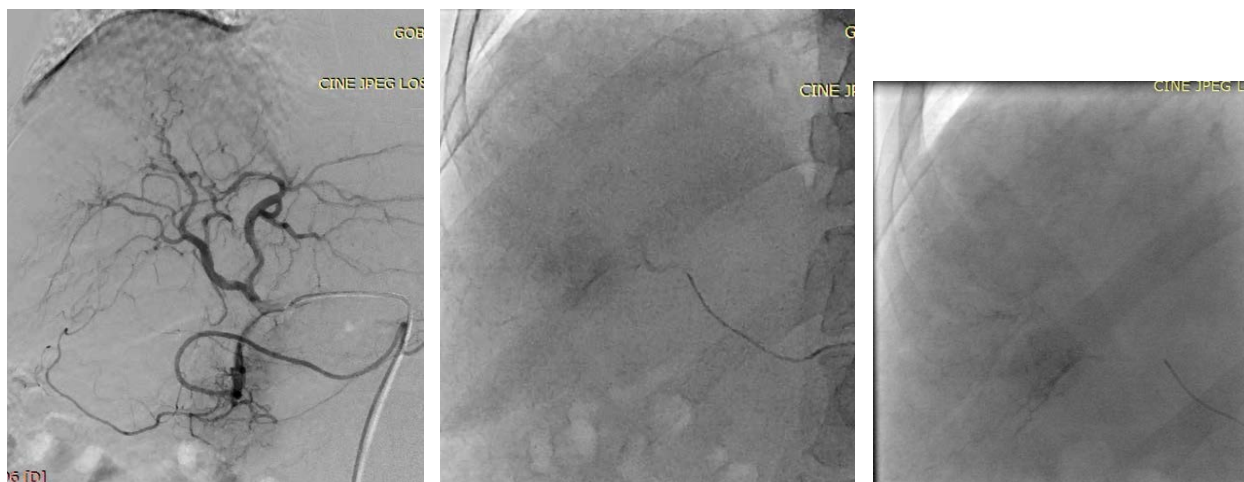
Слика 36. HBV+ пациент, цирроза ; а. ДСА на хепар со приказ на солитарен хиперваскуларен ХЦЦ во сег.6 ; б. Суперселективна катетеризација со DEM-TACE, задршка на контраст и микросфери во туморот



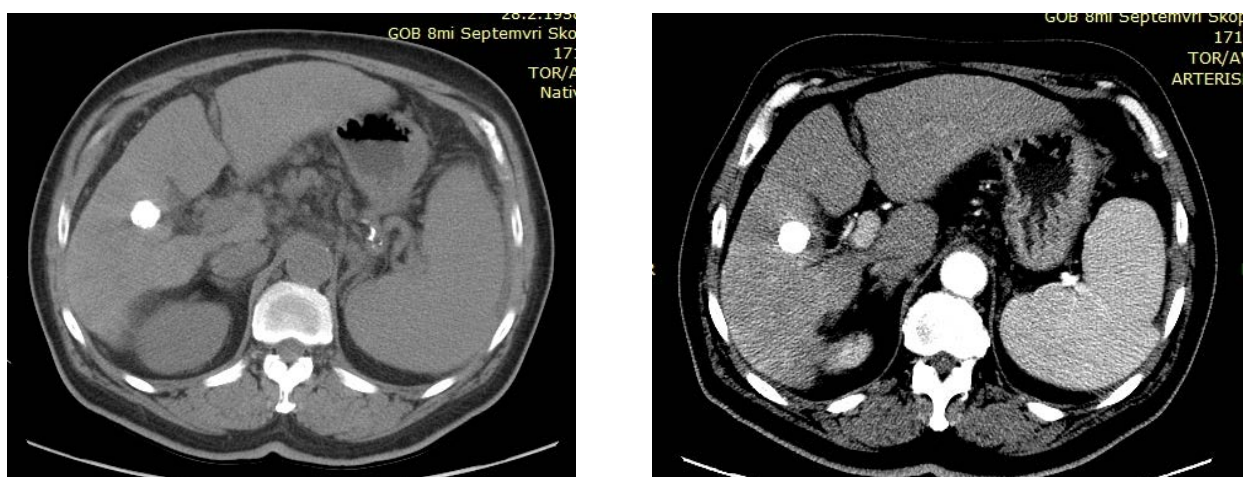
Слика 37. Контролен КТ на пц.од слика 36 ; **а.** Аксијален КТ арт.фаза 6 месеци после DEM-TACE покажува комплетен одговор ; **б.** Аксијален КТ на исто ниво 1 година после DEM-TACE, сеуште комплетен одговор



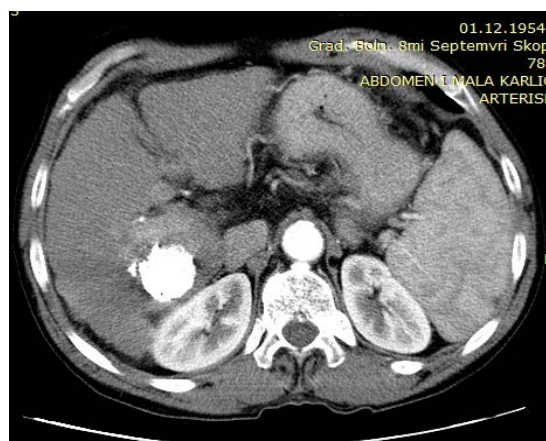
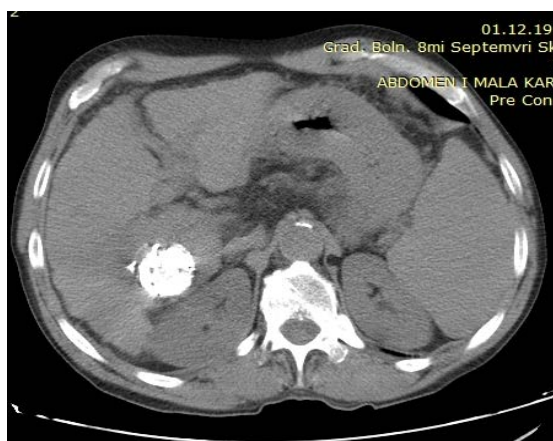
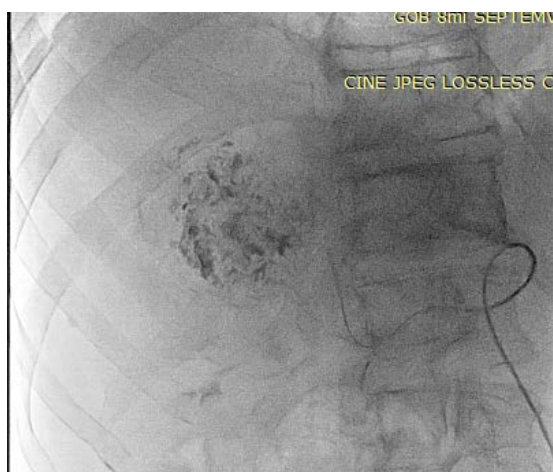
Слика 38. МДКТ и МР на абдомен во арт.фаза, пц. HBV+ ,солитарен ХЦЦ, сегмент 8; **а.и б.** МДКТ во арт.фаза не покажува јасна демаркација на тумор ; **в.и г.** МР на хепар T1 без и со FS,+C покажува постоење на мал ХЦЦ во десен лобус



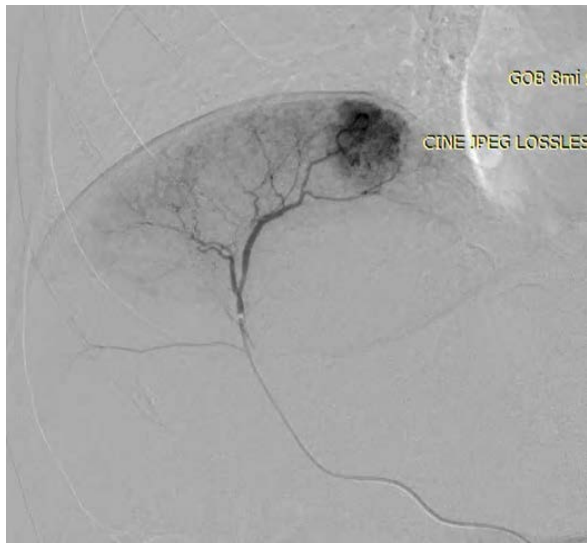
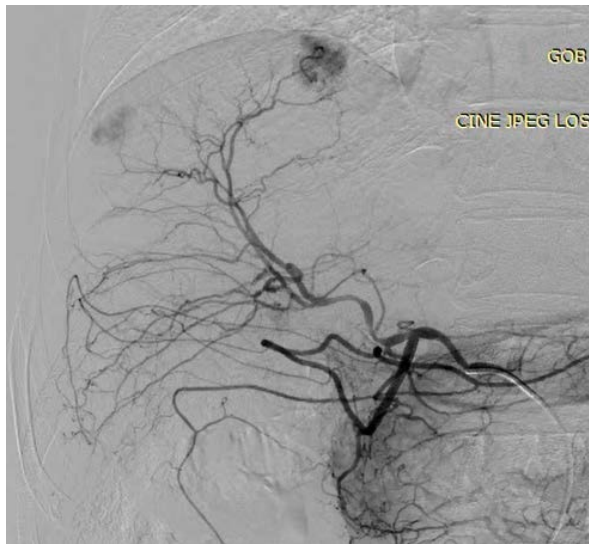
Слика 39. Конвенционална хемоемболизација на ХЦЦ , пц.од сл.38 ; **а.** Базична ДСА каде туморот е речиси хиповаскуларен, окултна лезија; **б.** с-TACE каде се прикажува почетна имбибиција на липиодол и цитостатик во туморот; **в.** завршна граfiја со приказ на комплетна TACE



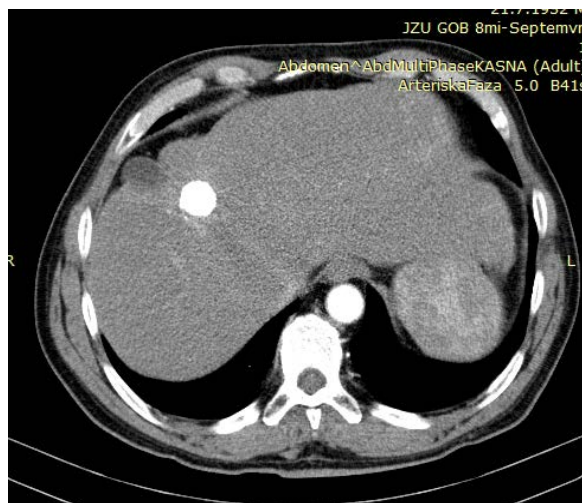
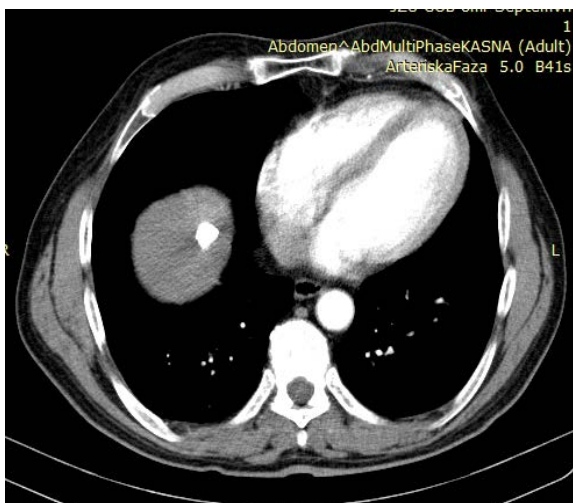
Слика 40. Аксијални скенови од КТ на пц.од сл.38 по TACE ; **а.** Нативна КТ 1 месец после TACE со приказ на дензно и хомогено исполнување на ТУ со емулзија од липиодол и цитостатик ; **б.** КТ во арт. фаза 6 месеци после TACE, комплетен одговор



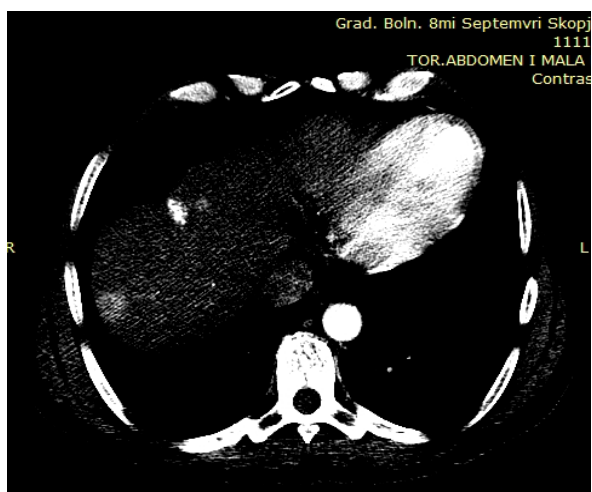
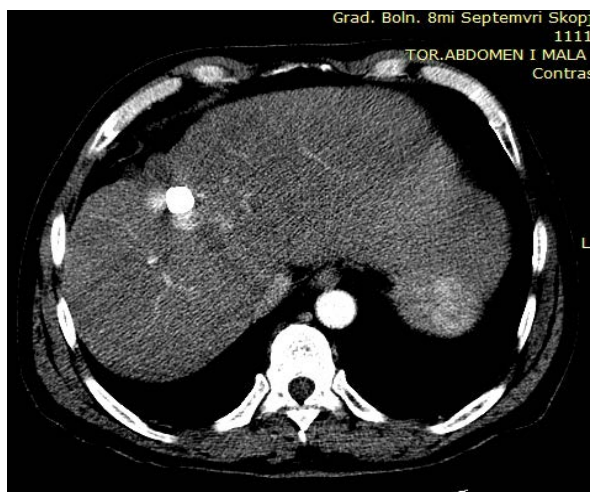
Слика 41. ХЦЦ во десен лобус , лезија од 5цм ; **а.** ДСА приказ со катетер покажува хиперваскуларен ХЦЦ; **б.** ДСА преку микрокатетер покажува комплексна васкуларизација од повеќе гранки; **в.** с-TACE со задршка на Липиодол во туморот; **г.** Контролна ДСА со комплетна хемоемболизација ; **д.** и **ф.** Нативна и арт.фаза КТ 1 месец по TACE дензна депозиција на Lip.-Doxo. во туморот, комплетен одговор



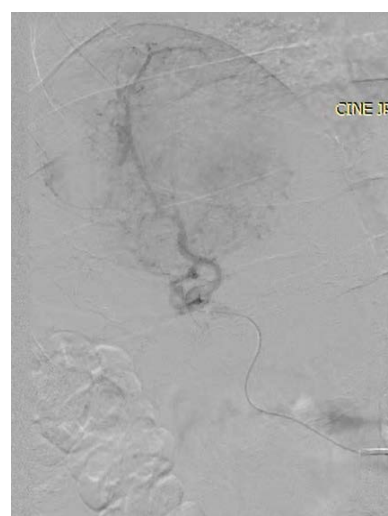
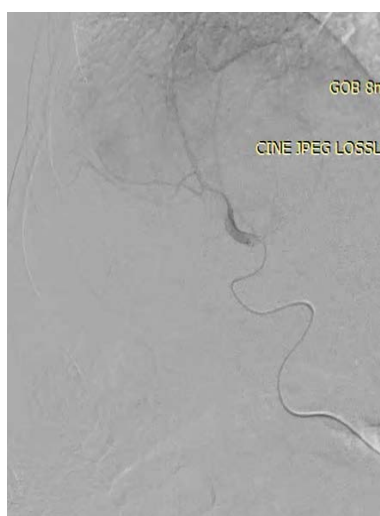
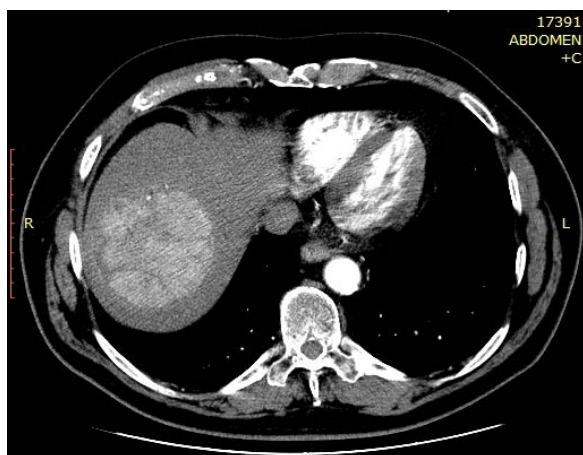
Слика 42. Мултифокален ХЦЦ , сег.7,8 и 4, пациент со Хепатит Ц цирроза; **а.** ДСА на десна а.хепатика со приказ на 2 мали лезии дистално субдијафрагмално; **б.**суперселективна ДСА со микрокатетер и приказ на обете лезии; **в.** с-TACE со липиодол; **г.** ДСА контрола со комплетна хемоемболизација; **д.** ДСА на лева хепатика која излегува од а.гастрика синистра со приказ на гранка за сег. 4 каде се прати хиперваскуларен ТУ; **ф.** Суперселективна с-TACE; **е.** комплетна хемоемболизација ; Интервенциите се правени во 2 различни сесии на интервал од 1 месец



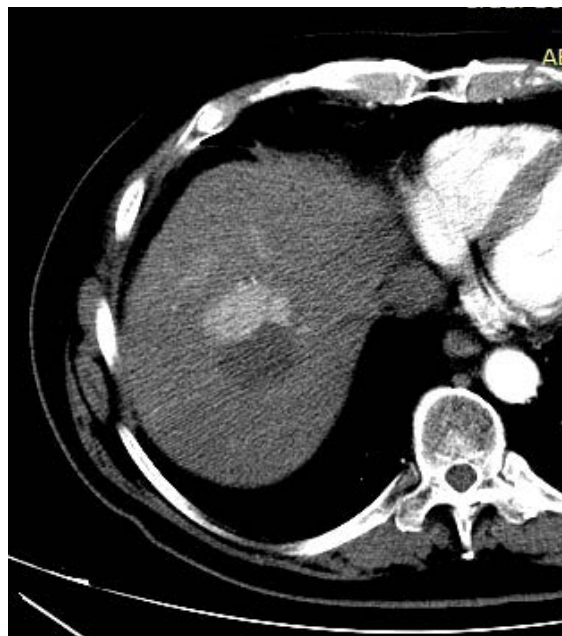
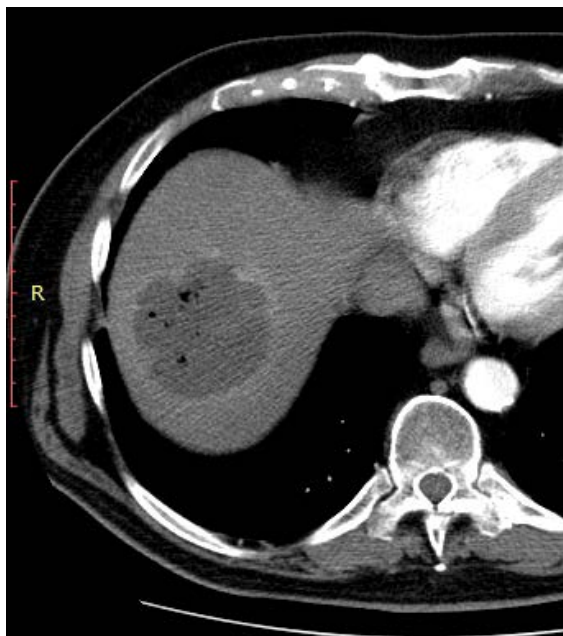
Слика 43. КТ на абдомен со контраст на пц.од сл.42; **а.** Арт.фаза КТ со комплетен одговор на с-TACE во сег.7 еден месец после третман; **б.** Комплетен одговор на с-TACE во сег.4 шест месец после третман



Слика 44. КТ на абдомен арт. фаза после повеќе од 2 години после TACE кај истиот пц.од сл. 42 ; **а.** локален рецидив на ХЦЦ во сег.4 околу депозицијата на липиодол ;**б.** појава на нов хиперваскуларен нодус во сег. 7 субкапсуларно



Слика 45. Голем солитарен ХЦЦ ,сегмент 7 и 8, пц. со хепатит Б цирроза; **а. и б.** КТ аксијална и коронарна во арт.фаза од 08.2016г. покажуваат типичен хиперваскуларен тумор; **в.** Селективна ДСА на десна а.хепатика покажува васкуларизација од 2 засебни фидери ; **г. и д.** Суперселективна катетеризација на обете гранки и консеквентна DEM-TACE со LifePearl 200/400 микрони и 100мг Доксорубицин



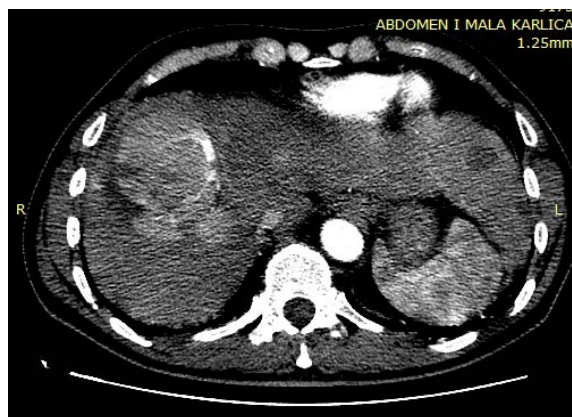
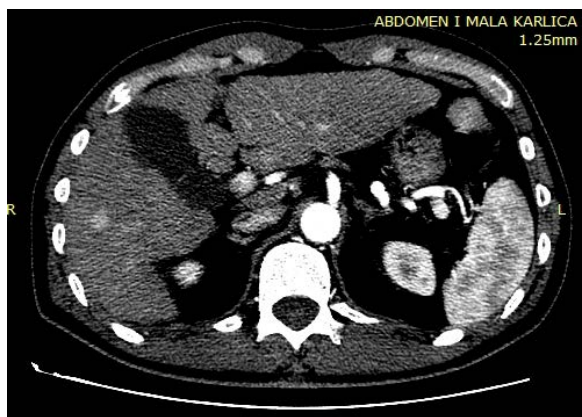
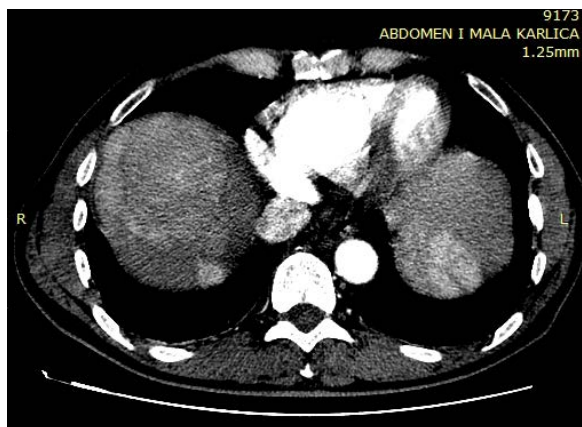
Слика 46. а. КТ контрола кај пц. од слика 45 еден месец после 2 DEM-TACE сесии покажува комплетен одговор на терапија ; **б.** КТ контрола после 7 месеци покажува значителна волуменска регресија на лезијата со појава на помал локален рецидив



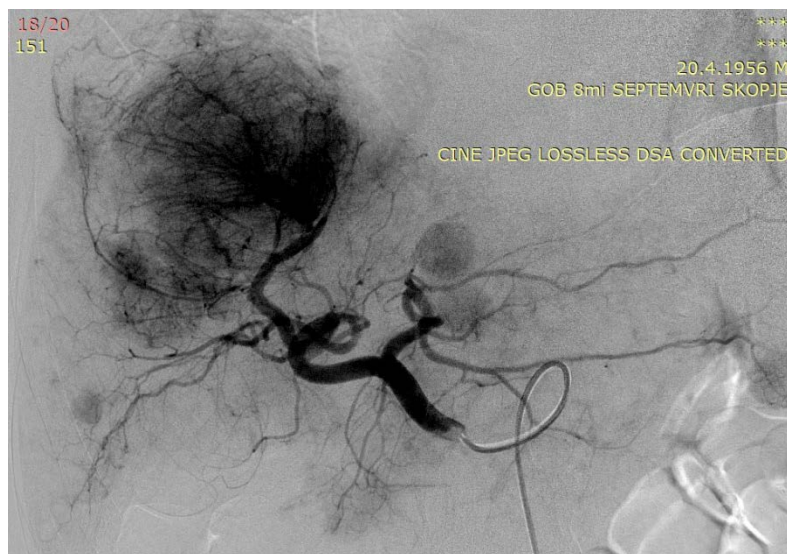
Слика 47. Повторна хемоемболизација “On demand” заради рецидив кај пц. од сл.45 ; **а.** ДСА преку катетер покажува повторна пат. васкуларизација ; **б.** ДСА преку микрокатетер со хемоемболизација ; **в.** Контролна ДСА со комплетна стаза



Слика 48. Контролна КТ на абдомен на пц. од слика 45 **а.** КТ во арт.фаза од 10.2017г., еден месец после последната сесија на TACE покажува комплетен одговор; **б.** и **в.** КТ од 11.2019 (повеќе од 3 години од почетокот на третманот) , прогресија на болеста со појава на мултипни тумори во десен и еден мал ХЦЦ во лев лобус, пациентот е префрлен на терапија со Сорафениб



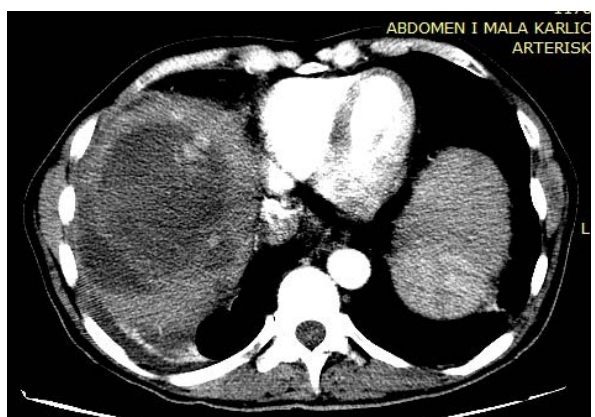
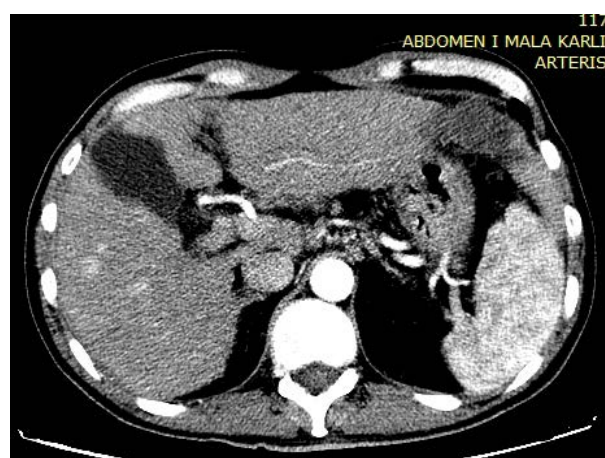
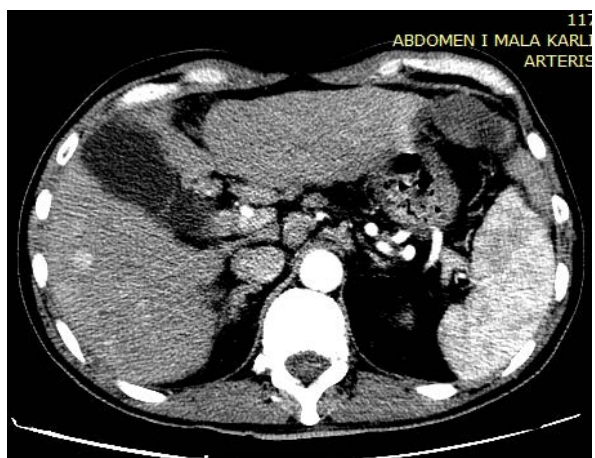
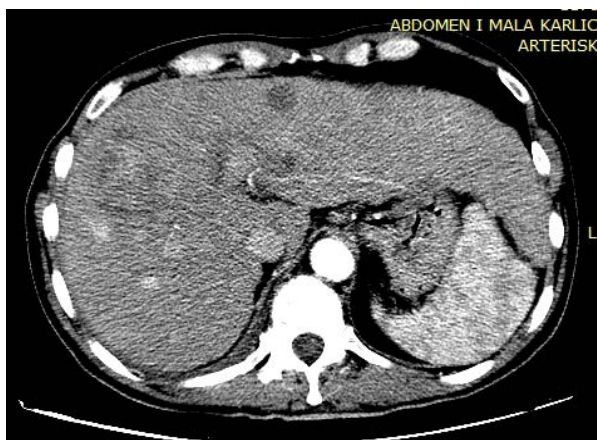
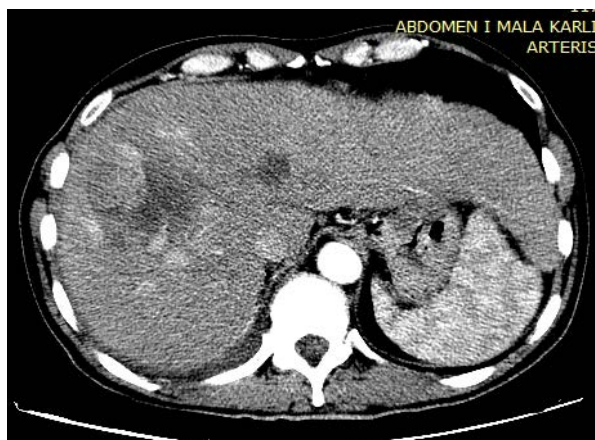
Слика 49. Пациент со хепатит Б цирроза , мултицентричен ХЦЦ , BCLC B ; а.б.в. и г. ; КТ на абдомен, арт.фаза на повеќе нивоа со приказ на голем ХЦЦ во десен лобус, сег. 7 и 8 како и неколку други помали фокуси во обата лобуси , видлива е хепатоспленомегалија



Слика 50. Прва сесија на DEM-TACE кај пц. од сл. 49 ; **а.** ДСА на црн дроб преку катетер со приказ на вкупно 6 хиперваскуларни тумори од најголема е лезијата во сег. 7/8 ; **б.** Суперселективна ДСА преку микрокатетер пред хемоемболизација со микропартикли и доксорубицин и ПВА партикли ; **в.** Завршна ангиографија со приказ на комплетно емболизиран тумор и сочувано стебло на сегментната артерија



Слика 51. Втора сесија на TACE кај истиот пц. 1 месец после првата наменета за третман на лев лобус; **а.** ДСА на хепар преку катетер покажува резултат од претходната сесија во предел на големиот субстрат и приказ на 3 мали тумори во лев лобус со резидуални 2 мали во десен ; **б.** и **в.** Суперселективна TACE на сите лезии во лев лобус пооделно со микрокатетер, DEM-TACE и **г.** Завршна ДСА со присутен “vascular lake phenomenon” во левиот лобус на местото на третман – добар прогностички знак



Слика 52. Контролен КТ на абдомен во арт.фаза кај пц. од сл.49; а., б., в., г. и д. покажуваат комплетен одговор на DEM-TACE на сите 3 тумори во левиот лобус, истите се хиподензни во артериската фаза, но резидуа на примарниот тумор во десниот лобус со присутен и сателит во сегмент 8 кои се планирани за понатамошна трета сесија на DEM-TACE

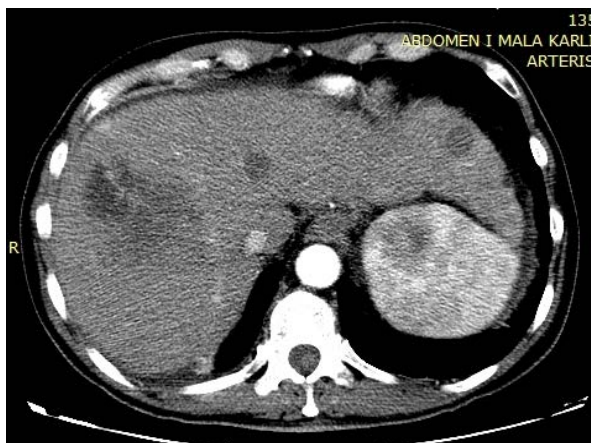
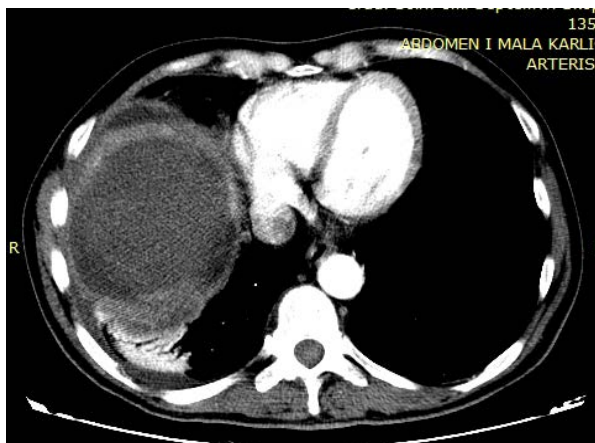


Слика 53. Селективна ангиографија на црн дроб преку катетер кај пц. од слика 49 непосредно пред трета сесија на DEM-TACE, видлива е резидуална патолошка туморска васкуларизација во предел на примарниот тумор во десен лобус како и мала стелитска лезија во сег.6

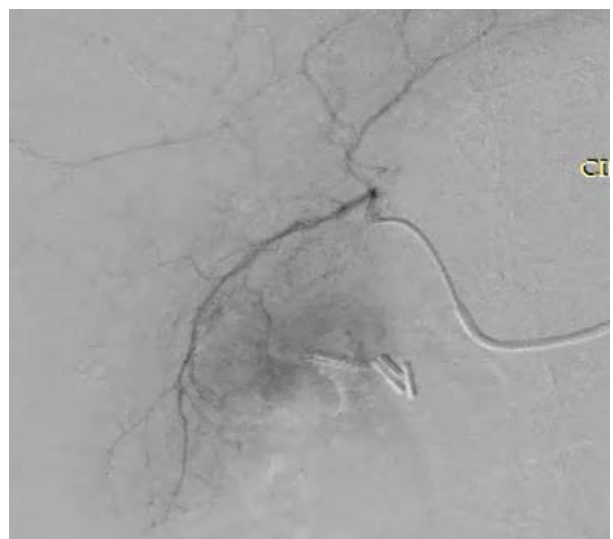
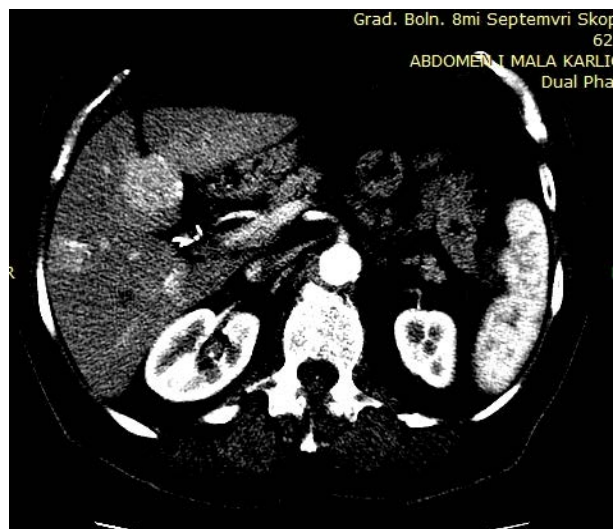




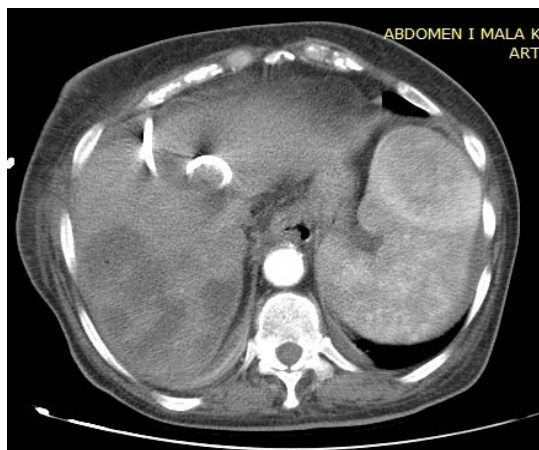
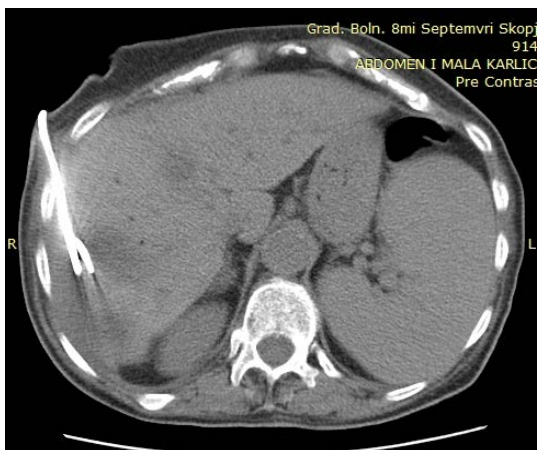
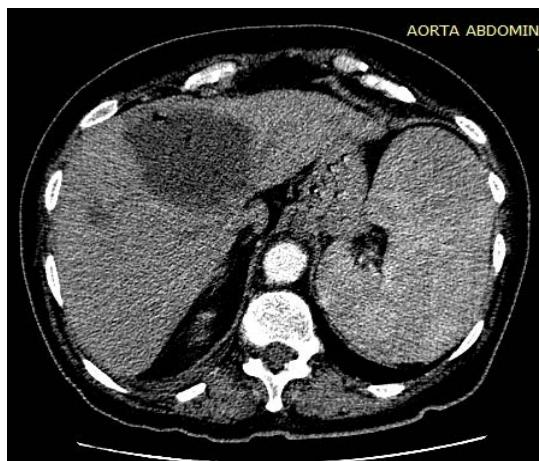
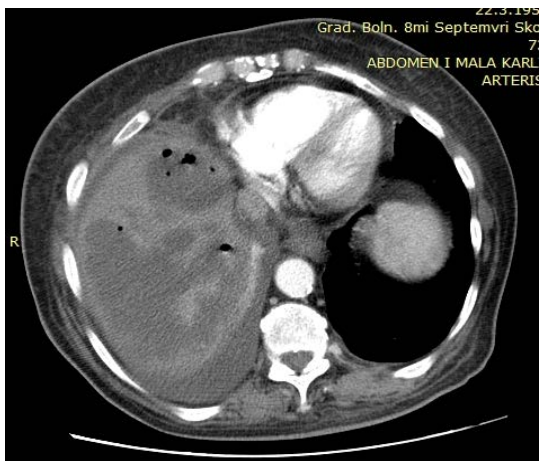
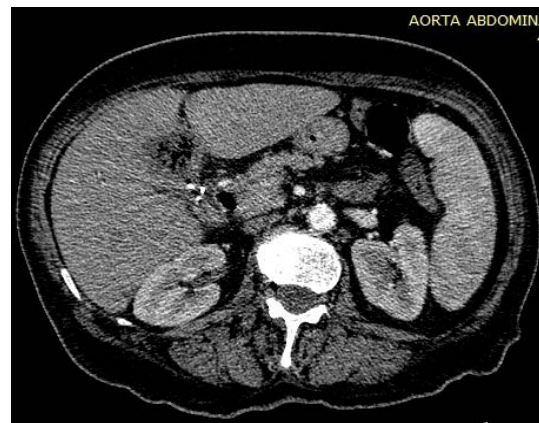
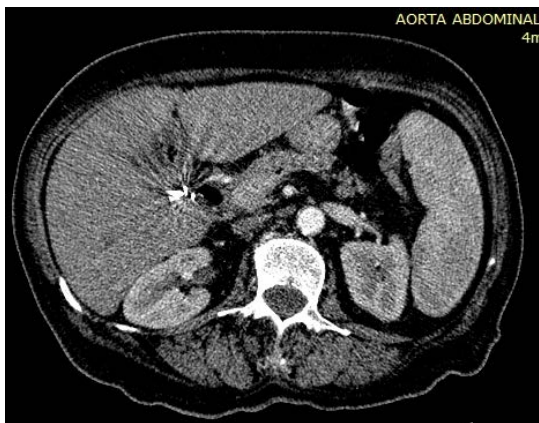
Слика 54. а. и б. Суперселективна катетеризација со микрокатетер на хранителната артерија со јасно видлива резидуална пат. васкуларизација и **в. и г.** интраартериски третман на резидуалниот тумор во сег.8 и 6 со контролна ангиографија



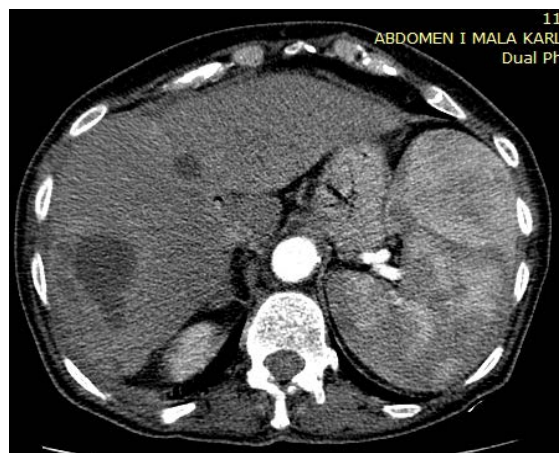
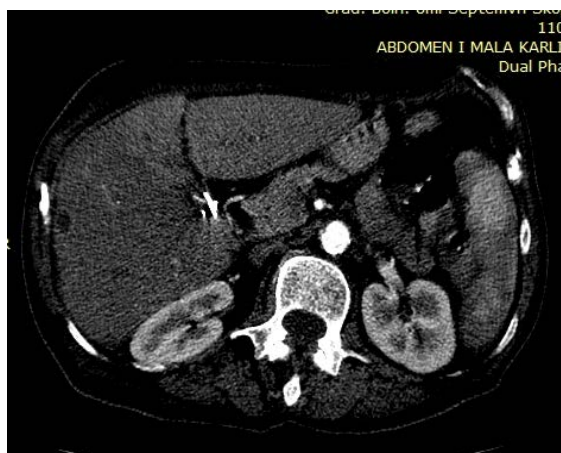
Слика 55. Последна КТ контрола после 3та сесија на DEM-TACE кај пц. од слика 49 ; **а.** Комплетен одговор на примарниот тумор во сег.7/8 и **б.** Комплетен одговор на TACE на сите останати помали тумори во црниот дроб, без видлива патолошка васкуларизација



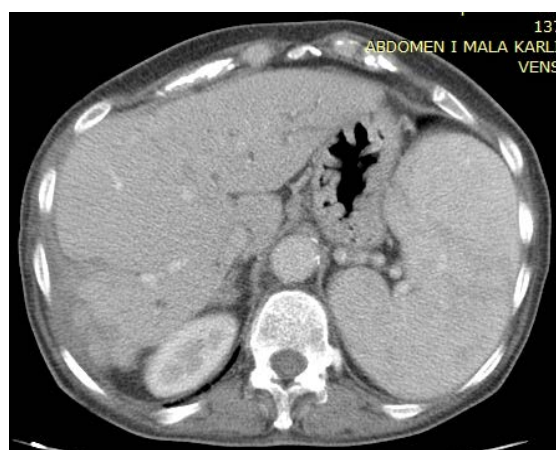
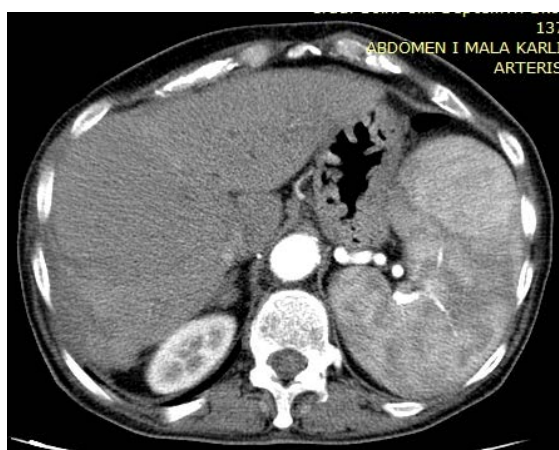
Слика 53. Пц. со криптогена цирроза, ХЦЦ во десен лобус, 2 лезии сег.4Б и 8 ; **а.** и **б.** КТ на хепар, арт.фаза со приказ на 2 ХЦЦ лезии, хиперваскуларни, метални клипси после холецистектомија ; **в.** ДСА на хепар преку катетер со приказ само на туморот во сег.4 ; и **г.** Неселективна катетеризација со микрокатетер заради тешка анатомија на крвните садови со приказ и на туморот но и на други сегментни артерии од десниот лобус



Слика 54. Ургентен КТ на абдомен кај пц.од слика 53, 20 дена после DEM-TACE ; а. и б. Аксијални пресеци во арт.фаза на 2 различни нивоа со приказ на комплетен одговор на терапијата и целосна некроза на тумор; в. и г. Аксијални пресеци неколку нивоа повисоко со приказ на големи исхемични подрачја во сег 7. и 8. како и формиран апсцес во сег. 4А, резултат на неселективен пристап и “non-target” емболизација и д. и е. Поставени мултипни перкутани pig-tail дренажни катетри во апсцесните шуплини



Слика 55. Контролен КТ во арт.фаза кај пц.од сл.53 , 4 месеци после DEM-TACE ; **а.** Сеуште комплетен одговор на TACE без знаци за рецидив или резидуа на примарниот тумор и **б.** На местото на третираните апсцеси се гледаат помали зони на резидуални колекции кои се комплетно асимптоматски



Слика 56. Контролен КТ кај пц. од сл. 53, 1 година после ТАСЕ **а.** и **б.** КТ во артериска и портовенска фаза во висина на примарниот тумор без знаци за резидуа или рецидив, сеуште комплетен одговор; **в.** и **г.** Фиброрезидуални промени на местото на претходно третираните апсцеси со ретракција на капсулата, без знаци за остаточни колекции

6.0 Дискусија

Транскатетерската артериска хемоемболизација се смета за стандарден третман кај пациентите со ХЦЦ во интермедиерен стадиум на болест според BCLC критериумите [1, 2 , 6 , 89], но исто така TACE често се применува и кај пациенти во ран стадиум на ХЦЦ кои заради одредени причини се однапред исклучени од третман со некоја од куративните методи на лекување [28, 29].

Во Р. Северна Македонија , во Ј.З.У ГОБ “8ми Септември” – Скопје трансартериската хемоемболизација на тумори на црниот дроб се применува од 2015г. и засега нашата институција е единствен центар во државата каде рутински се применуваат ваквите типови на терапија.

Во деведесеттите години на дваесетот век за првпат започнува употребата на транскатетерска апликација на хемотерапевтици во третманот на ХЦЦ. Денес, трансартериската хемоемболизација на ХЦЦ зазема се поголем замав и се поголем број на пациенти се третираат со ваквиот пристап.

Според Varela и соработниците и Burrel и соработниците, раниот стадиум на ХЦЦ зазема значителна пропорција од секојдневно третираните случаи [28, 29]. Во нашата студија вклучени се само мал број на пациенти, вкупно 7 (11.6%) со солитарен тумор помал или еднаков на 5цм.

Конвенционалната TACE има неколку технички недостатоци како што се можноста за стандардизација на процедурата и ризикот од неконтролирано истекување на хемотерапевтик од третираниот сегмент на црниот дроб што честопати резултира со системска дисеминација на лекот во мали дози.

Овие недостатоци на с-TACE теоретски би требало да бидат редуцирани или целосно надминати со воведувањето на DEM-TACE.

Во последните неколку години неколку автори во своите студии го имаат фокусирано вниманието на испитување на ефектот од транскатетерските таргетирани терапии на црниот дроб кај пациентите со ХЦЦ.

Пред се нивното внимание е насочено на компарација на DEM-TACE со TAE или с-TACE , барајќи притоа супериорност на новата DEM-TACE, слично како и во оваа студија.

Како и неколку досегашни студии како што се онаа на Sacco и соработниците од 2011г.[89] и Golfieri и соработниците од 2014г.[90], и оваа студија претставува директна споредба помеѓу DEM-TACE и добро-етаблираната с-TACE во смисол на стапката преживување.

6.1. Основни карактеристики на пациентите и на туморите во студијата

Во оваа студија, реализирана во Ј.З.У. ГОБ “8ми Септември”- Скопје , вклучени се вкупно 60 пациенти со хепатоцелуларен карцином. Просечната возраст на пациентите во оваа студија изнесува 68.40 ± 7.2 , поделено по групи просечната возраст на пациентите во групата на с-TACE е 67.9 ± 7.4 а во групата на DEM-TACE просечната возраст е 68.80 ± 7.0 .

Во студијата на Golfieri и соработниците просечната возраст на пациентите е 68.6 ± 8.0 , а во студијата на Sacco и соработниците просечната возраст на пациентите изнесува 69.4 ± 7.8 , што соодветствува со просечната возраст на пациентите во нашата студија [89, 90].

Во оваа студија, дополнително се анализирани пациентите поделени во 3 старосни категории, до 60 години, од 61 до 70 години испитаници постари од 71 година. Доминантна е возрасната група на пациенти над 71 година, односно 25 пациенти или 41.7% од вкупниот број на третирани биле на возраст над 71 година.

Во однос на полот, во оваа студија 68.33% од вкупниот број на испитаници се од машки пол , а 31.7% се од женски пол, што укажува на доминација на машката популација за оваа болест, што пак соодветствува и со светските стандарди кои велат дека застапеноста на мажи во однос на жени е некаде 2.5:1 во корист на машкиот пол [1, 2 , 3, 4, 6, 92] .

Во студијата на Golfieri испитаници од машки пол се 76.3% , во студијата на Sacco испитаници од машки пол се 71.3%, во студијата на Malagari испитаници од машки пол се некаде околу 69.9% , што е компарабилно и соодветствува со застапеноста на испитаници од машки пол и во оваа студија [89, 90].

Во студијата од Kloeskner и соработниците бројот на испитаници од машки и женски пол е 144 и 30 во групата на с-TACE , додека во групата на DEM-TACE е 68 и 8, соодветно [198].

Што се однесува до етиологијата на цирозата, во оваа студија доминантна е вирусната етиологија, имено 25 испитаници или 41.67% од вкупниот број на пациенти имале Хепатит Б, додека 8 пациенти или 13.3% имале инфекција со Хепатит Ц вирус. Вкупно 10 пациенти или 16.7% имале алкохолно потекло на цироза на црниот дроб .

Во студијата на Golfieri и соработниците [90], 73.4% од пациентите имале вирусно потекло на цироза а 20.8% имале алкохолна генеза на цироза. Во студијата на K.Brown и соработниците [142] доминира Хепатит Ц во однос на хепатит Б како предизвикувач на цироза што е спротивно на резултатите во оваа студија но во корелација со географската дистрибуција на вирусот на Хепатит на светско ниво. Имено во Америка и Јапан доминантна е Хепатит Ц вирусната инфекција [4] .

Во однос на алкохолната генеза во студијата на Golfieri и соработниците [90], 20.8% од пациентите имале алкохолна етиологија на цироза, додека во оваа студија 16.67% имаат алокохолно потекло на цирозата .

Понатаму, големината и бројот на тумори исто така може да имаат влијание врз исходот од лекувањето кај пациентите со ХЦЦ.

Во студијата на Golfieri и соработниците [90], вкупно 84 пациенти или 47.5% имале единечен односно солитарен тумор. Понатаму, 21 пациенти или 11.9% имале повеќе од 3 тумори со речиси еднаква застапеност во обете групи на пациенти и оние кои се третирани со с-TACE и оние кои се третирани со DEM-TACE. Во студијата на Brown и соработниците [142], 44% од пациентите имале солитарен тумор додека 56% од пациентите имале мултифокален ХЦЦ.

Во оваа студија 37 пациенти или 66.7% имале солитарен тумор, додека кај 23 пациенти или 38.3% има присуство на мултифокален ХЦЦ што е споредливо со бројките од претходно споменатите клинички студии.

Почеста појава на мултицентричен ХЦЦ во оваа студија има во групата на DEM-TACE, 13 (40.6%), во споредба со групата на с-TACE каде има појава на мултицентричен тумор кај 10 (35.7%) од пациентите, но разликата во однос на интервенцијата е статистички сепак несигнификантна ($p=0.7$).

Во оваа студија, средната вредност на најголемиот дијаметар на туморот во с-TACE и DEM-TACE групите изнесуваше 5.3цм и 5цм, соодветно. Не е најдена статистички сигнификантна разлика во однос на најголемиот дијаметар на туморот изразен во сантиметри помеѓу двете техники на интервенција ($p=0.84$).

Во студијата на Brown и соработниците [142], средната вредност на дијаметар на туморот е 4.7цм и 4.3цм во обете групи на испитаници, соодветно.

Во студијата од Golfieri и соработниците [90], средната вредност на најголемиот дијаметар на туморот е 3.4 ± 1.9 цм во групата на с-TACE и 3.1 ± 1.6 цм во групата на DEM-TACE, што укажува на фактот дека во оваа студија се третирани незначително поголеми туморски лезии со интраартериска терапија споредено со гореспоменатите групи на автори. Иако најдолгиот дијаметар на туморскиот супстрат во студијата од Golfieri и соработниците е значително помал, крајниот исход од лекувањето односно времето на 12- и 24-месечно преживување на пациентите не се разликува битно од она во оваа студија, што повторно зборува за добрата ефикасност во ова испитување.

Добро е познато дека присуството на асцит може да има негативно предиктивно влијание врз целокупниот исход од третманот со TACE, односно директно да влијае врз намалување на вкупната и просечна стапка на преживување. Ова е докажано преку неколку студии кои ја испитуваат ефикасноста на TACE методата воопшто.

Во оваа студија 15 пациенти од вкупно 60 или 25% имале присуство на асцитна течност во абдоменот пред спроведување на третманот со хемоемболизација, најчесто како резултат на декомпензација на цироза. Во групата на с-TACE кај 9 испитаници има присуство на асцит или 32.1%, а во групата на DEM-TACE кај 6 пациенти или 18.7%.

Стапките на 12- и 24-месечно преживување кај пациентите со присуство на асцитес се 80% и 40% конеквентно, додека во групата на пациенти без асцитес се 93.2% и 81% соодветно.

Во оваа студија присуството на асцитес пред TACE се покажа како статистички сигнифинатен предиктор врз вкупното преживување на пациентите со ХЦЦ ($p= 0.02$).

Во студијата од Richter и соработниците [143], кај 40% од испитаниците има присуство на асцитес пред процедурата, додека во студиите на Malagari и соработниците, Golfieri и соработниците и Sacco и соработниците, оваа бројка е значително помала односно просечно се движи од 10-15% [89, 90, 93].

Во студијата од Kloeckner и соработниците [198], која е ретроспективна по својата структура, во групата на с-TACE 56 пациенти или 32.1% имале асцитес пред процедурата, додека во групата на DEM-TACE 15 пациенти или 19.8% имале асцитес пред процедурата.

Овие бројки се во тесна корелација со бројот на пациенти во оваа студија кои имале асцит пред хемоемболизацијата.

6.2. Преживување на пациентите третирани со с-TACE и DEM-TACE

Досегашните споредби на преживувањето после DEM-TACE и с-TACE демонстрираат прилично неконзистентни и донекаде спротивставени резултати. Имено, супериорноста на DEM-TACE досега е сугерирана само во резултатите од 2 ретроспективни студии како што се онаа од Dhanasekaran и соработниците и Song и соработниците [160, 196].

Недостатокот на првата е тоа што има мал број на испитаници и голема разлика во бројот на испитаниците во обете групи кои се селектирани во различни времиња. Во студијата од Song и соработниците [196], стапките на 18-месечно преживување се 88% после DEM-TACE и 61% после с-TACE.

Само студиите на Dhanasekaran и соработниците, Sacco и соработниците, Wiggermann и соработниците, Golfieri и соработниците, Kloeckner и соработниците и онаа на Scartozzi и соработниците досега ја имаат примарно анализирано и споредувано стапката на вкупно преживување и времето до појава на нова туморска прогресија кај пациенти третирани со с-TACE и DEM-TACE [89, 90, 160, 176, 196, 198].

Во студијата на Sacco и соработниците, која е помала по бројот на испитаници, рандомизирана и уницентрична студија, многу слична на оваа студија по бројот и структурата на пациентите, не е најдена статистички сигнификантна разлика помеѓу двете методи што се однесува на времето до појава на нова туморска прогресија и рецидив на туморот ниту пак во вкупната стапка на преживување на пациентите [89].

Во студијата на Scartozzi и соработниците, која е ретроспективна по својот карактер, авторите наоѓаат мала, но статистички сигнификантна разлика во вкупната стапка на

преживување на пациентите со ХЦЦ кои се третирани со с-TACE во однос на оние кои се третирани со DEM-TACE, во корист на конвенционалната трансартериска хемоемболизација [176].

Во студијата на Golfieri и соработниците, стапката на едно и две -годишно вкупно преживување на пациентите е 84.8% и 56.2%, соодветно. Средната стапка на преживување на сите пациенти во обете групи е некаде околу 29 месеци што е на средина во однос на резултатите од повеќето досега објавени студии на оваа тема во литературата како што се студиите на Llovet и соработниците, Lo и соработниците, Varela и соработниците, Doffoel и соработниците, Dhanasekaran и соработниците, Sacco и соработниците, Burrel и соработниците и онаа на Song и соработниците [24, 28, 29, 30, 89, 90, 160, 176, 196].

Во студијата на Song и соработниците, стапката на 18-месечното преживување е 88% за пациентите во DEM-TACE групата и 61% за пациентите во с-TACE групата.

Во оваа студија за анализа на преживувањето се вклучени 60 пациенти. Вкупно 17 од овие 60 пациенти или 28.3% починале пред да наврши период од две години. Стапката на вкупното 12-месечно преживување на пациентите со ХЦЦ во оваа студија е 89.8% , додека стапката на 24-месечно вкупно преживување е 70.7%.

Просечното преживување на пациентите во оваа студија е приближно 21.1 месеци.

Стапките на 12- и 24-месечно преживување се 85.7% и 65.3% во групата на с-TACE и 90.2% и 76.8% во групата на пациенти третирани со DEM-TACE, консеквентно.

Добиените резултати на преживувањето најдени во оваа студија се незначително подобри во однос на стапката на 1 и 2-годишно преживување споредбено со повеќето досегашни студии кои ја имаат обработувано оваа проблематика а многу блиски до резултатите најдени во студијата од Golfieri и соработниците.

Резултатите од оваа студија не покажаа дека постои статистички сигнификантна разлика во вкупното 12- и 24-месечно преживување кај пациентите третирани со DEM-TACE во однос на оние кои се третирани со с-TACE методата.

Една, неодамна објавена мета-анализа, која опфаќа резултати од вкупно 7 студии и 693 пациенти, објавена од страна на Gao и соработниците, исто така демонстрира дека обата видови на трансартериска хемоемболизација покажуваат речиси еквивалентни резултати што се однесува до стапката на вкупно преживување како и туморскиот одговор на терапија [3].

Релативно високата стапка на 12-месечно, а особено онаа на 24-месечното преживување во оваа студија можно е да се должи на неколку фактори. Најпрво, техниката на трансартериска хемоемболизација е речиси секогаш практикувана до максимално можно суперселективно ниво со употреба на микрокатетри со низок профил, од 2.4 - 2.8F за

секоја процедура, без исклучок. Со ваквиот пристап најчесто е возможно да се постигне максимална администрација на хемотерапевтик во туморот со минимална дисеминација на липиодол или партики збогатени со доксорубицин во здрав црнодробен паренхим што може да води кон дополнително црнодробно оштетување. Понатаму, селекцијата на пациентите за TACE е исклучително важна. Имено во нашата студија има околу 65% од пациентите во обете групи кои се со одличен клинички статус односно ECOG скор 0, и 65% во групата на с-TACE и речиси 60% во групата на DEM-TACE пациенти со солитарен тумор што без разлика на дијаметарот на супстратот, е добар прогностички фактор. И на крајот, можеби клучна улога за ваквите резултати на преживување во нашата студија имаше фактот дека во Р. Северна Македонија сеуште нема развиена програма за рутинска црнодробна трансплантација па понекогаш селектираме и пациенти кои се потенцијално третибилни со некоја од куративните техники на лекување на ХЦЦ во смисол за премостување на периодот додека пациентот дојде на листа на трансплантација во странство или пак за некои од овие пациенти TACE претставува и дефинитивен третман на болеста.

Во направените суб-анализи од постоечките варијабли во оваа студија како значаен фактор врз преживувањето е најдено дека степенот на црнодробно оштетување, односно Child-Pugh скорот на цироза е во директна корелација со преживувањето на пациентите со ХЦЦ. Имено, во оваа студија после 24-месеци од извршената интервенција починал само еден пациент со Child-Pugh A скор на цироза, а 14 (42.4%) од пациентите со Child-Pugh B скор. Постои статистички сигнификантна разлика во 12- и 24-месечното преживување помеѓу пациентите кои имале Child-Pugh A и оние кои имале Child-Pugh B цироза. Во групата на Child-Pugh A ратата на 12 и 24-месечно преживување е 95%, додека во групата на Child-Pugh B изнесува 84.4% и 55.7% соодветно.

Во оваа студија од вкупниот број на испитаници 24 (40%) пациенти имале Child-Pugh A скор на цироза и 33 (50%) пациенти имале Child-Pugh B скор на цироза.

Важната прогностичка улога на презервираната црнодробна функција е исто така докажана и во студијата на Malagari и соработниците кај пациенти кои се подложени на DEM-TACE, со рата на 2-годишно преживување од 88% кај пациентите со Child-Pugh A, и од 75% кај оние со Child-Pugh B [113].

Во студијата на Golfieri и соработниците [90], постои значително висок процент на испитаници кои имаат Child-Pugh A скор. Имено, од вкупниот број на испитаници 152 (85.9%) пациенти биле со Child-Pugh A класа на цироза што е навистина изненадувачки споредено со нашата но и со други студии. Поделено според видот на интервенција 77 (87.5%) пациенти во групата на с-TACE и 75 (84.3%) во групата на DEM-TACE се со Child A кор, соодветно.

Golfieri и соработниците [90] наоѓаат дека и мултинодуларноста на туморот може и влијае врз ефективностa на TACE, без разлика на тоа која техника е употребена.

Во оваа студија, исто така регистрирана е разлика во стапката на преживување кај пациентите кои имале солитарен во однос на оние кои имале мултицентричен хепатоцелуларен карцином, но не се покажа како статистички сигнификантна. Просечното време на преживување за групата на пациенти со единечен тумор е 21.7 месеци, додека кај оние кои имале мултифокален ХЦЦ просечното време на преживување е 20 месеци.

Земајќи ја во предвид серумската вредност на туморскиот маркер, алфа фетопротеин (AFP) пред интервенцијата и како тоа влијаело врз исходот односно преживувањето на пациентите со ХЦЦ, во оваа студија е најдено дека во периодот од 24 месеци по интервенцијата починати се 10 од вкупно 50 пациенти кај кои вредноста на AFP била под 150 ng/ml, додека 7 од вкупно 10 кои имале вредност на AFP над 150 ng/ml пред TACE.

Стапките на 12- и 24-месечно преживување се 93.9% и 79.2%, консеквентно, кај пациентите со AFP вредности пониски од 150, а 70% и 30%, консеквентно, кај пациентите со АФП вредности повисоки од 151 ng/ml .

Ова е во корелација со резултатите од студиите на Dhanasekaran и соработниците, Sacco и соработниците, Malagari и соработниците, Golfieri и соработниците, Kloeckner и соработниците, Song и соработниците и Lammer и соработниците. [28, 29, 30, 89, 90, 113, 124, 198].

6.3. Постемболизациски синдром и други несакани ефекти од хемоемболизацијата

Како и при секоја инвазивна дијагностичка или терапевтска постапка во медицината, без разлика дали се работи за минимално инвазивна процедура или пак класична операција, како и при секое администрирање на системска и локална хемотерапија, така и после TACE се појавуваат несакани ефекти кои за среќа најчесто се транзиторни и лесно се третираат со медикаменти.

Најчестата несакана појава после трансартериската хемоемболизација е т.н. постемболизациски синдром кој вклучува: покачена телесна температура, тапа абдоминална болка, нагони за гадење и повраќање кои може да бидат во траење од неколку часа до неколку дена.

Во студијата на Lammer и соработниците [86], стапката на сериозни несакани настани (SAE) после DEM-TACE и с-TACE е околу 20% што довело до исклучување од студијата на околу 13% од испитаниците .

Вака високата стапка на несакани настани може да се должи на неколку работи а пред се на распоредот на третман со трансартериска хемоемболизација, на секои 2 месеци без разлика на туморскиот одговор на третманот од претходната сесија. Во оваа студија 82%

од пациентите се третирани со втора сесија а околу 60% од пациентите се третирани и со трета сесија на TACE.

Понатаму, влијание за високата стапка на несакани настани веројатно има и прилично големата доза на цитостатик која е употребувана по сесија, некаде околу 150мг. на доксорубицин по сесија.

Во студијата на Golfieri и соработниците [90], стапката на сериозни несакани настани е значително ниска, некаде околу 6.2%, без разлика на тоа каков тип на хемоемболизација е во практикуван.

Во оваа студија, употребувана е значително помала доза на Епирубицин и инјектирањето на микросфери и Липиодол со хемотерапевтик е правено исклучиво преку 2.7 или 2.8F микрокатетер, слично како и во нашата студија се додека не е постигната целосна сатурација на туморската артерија. На овој начин е овозможено аплицирање на максималната “административна” доза на лек на суперселективен начин со употреба на релативно мали микросфери (100-300) микрони, а со тоа и значително се намалува ризикот од нецелосно таргетирање на туморот што се гледа и од големата рата на комплетен одговор која авторите ја имаат во оваа студија.

Значително помалата доза на хемотерапевтик во оваа студија веројатно се должи на прилично суперселективниот пристап слично како и во нашата студија.

Во студијата на Golfieri и соработниците средно и силно изразена болка после третманот како и појава на транзитрна црнодробна дисфункција со покачени трансаминази почесто е среќавана во групата на пациенти кои се третирани со конвенционална хемоемболизација, што е во конзистенција со резултатите и од други студии како онаа на Sacco и соработниците, Malagari и соработниците и Lammer и соработниците.

Појавата на сериозни несакани настани постпроцедурално е исклучително ниска во оваа серија кај двете групи на испитаници (<7%) .

Несакани ефекти од системски карактер како што се: мукозитис, алопеција, и интоскикација на коскената срцевина не се воопшто забележани во обете групи од студијата на Golfieri и соработниците.

Во оваа студија, постпроцедурално, абдоминална болка се појавува кај вкупно 28 пациенти или 46.7%. Од нив 16 пациенти или 57.1% се од групата на конвенционална хемоемболизација а 12 или 37.5% се од групата на испитаници кај кои е направена хемоемболизација со партики збогатени со цитостатик. Според ова, почеста е појавата на постпроцедурална болка во групата на с-TACE, но разликата не се покажа како статистички сигнификантна.

Во однос на интензитетот на болката, 23 (82.1%) од пациентите ја оцениле болката како издржлива односно на скала од 1-3 ја степенуваат како степен на јачина 1, а 5 (17.9%) ја

оцениле болката со степен на јачина 2. И овде не е најдена статистички значајна разлика по однос на степенот на болка постпроцедурално во обете групи, за разлика од студијата на Golfieri и соработниците каде пост-процедуралната болка е речиси два пати почеста и со посилен интензитет во групата на с-TACE споредено со групата на пациенти каде е правена DEM-TACE .

Од другите симптоми кои се дел од т.н. постемболизациски синдром во оваа студија после интервенцијата, гадење и повраќање кои се лимитирани само на првиот ден по интервенцијата, се јавиле кај 39 (65%) пациенти. Зачестеноста по групи е 20 (62.5%) во групата на с-TACE и 19 (48.7%) во групата на DEM-TACE.

Покачена телесна температура после интервенцијата имало кај 36 (60%) испитаници од нашата студија со сигнификантно различна зачестеност помеѓу групите на с-TACE и DEM-TACE ($p=0.001$). Значително почесто покачена телесна температура имаа пациентите после направена с-TACE, 23 (82.1%), наспроти 13 (40.6%) во групата на DEM-TACE .

Кај 34 (94.4%) покачената телесна температура била во траење од 1-2 дена . Само кај еден пациент од обете групи имаше појава на пролонгирано покачена телесна температура и до 7 и повеќе дена, која успеавме да ја исконтролираме со медикаментозен третман во смисла на двоен антибиотик и антипиретик .

Во однос на посериозните несакани настани после хемоемболизација, во оваа студија компликации од ваков тип се сретнаа само кај 2 пациенти.

Првиот случај е појава на алопеција кај пациентка со единечен поголем ХЦЦ, после третман со с-TACE, која беше транзиторна односно се повлече после извесен период од третманот. Земајќи ја во предвид литературата, појавата на алопеција не е честа појава после TACE. Кај оваа пациентка после детално разгледување на снимките од првата с-TACE се увиде постоење на артерио-венска фистула, односно патолошка комуникација на гранка од а.хепатика која го васкуларизираше туморот и десната хепатална вена, нешто што не беше увидено за време на самата процедура. Ваквиот наод е веројатно причина за несакано администрирање и навлегување на одредена доза на цитостатик во системската циркулација што е логично објаснување за настанатата алопеција. Сепак, и покрај ова, оваа пациентка спаѓа во групата на болни кои преживеале 24 месеци. Истата после две сесии на с-TACE и намалување на стадиумот на туморот беше успешно оперирана со проширена десна хепатектомија.

Понатаму, кај друга пациентка после направена DEM-TACE, имаше појава на големи зони на пост-тераписка некроза во обата лобуси, со присуство на поголем црнодробен апсцес во десниот лобус на хепарот, и помал апсцес во левиот лобус што беше видно на рано направен пост-тераписки КТ преглед на торакс, абдомен и мала карлица заради влошената здравствена состојба. Ваквиот наод резултираше со сериозно нарушување на црнодробната функција и парцијална црнодробна инсуфициенција кај пациентката со пораст на трансаминазите, електролитен дисбаланс, пораст на CRP и бројот на леукоцити.

Опсежната некроза на црниот дроб веројатно беше резултат на т.н. несакана или “non-target” хемоемболизација на дел од здравиот црнодробен паренхим, состојба која се јавува заради рефлукс на микропартикли со цитостатик или липиодол и цитостатик во делот од црниот дроб кој не е зафатен со тумор од една страна како и неадекватен постинтервентен тераписки режим од друга страна. Во конкретниот случај, ова беше резултат на навистина тешка и комплексна анатомија на артериите на десниот лобус од црниот дроб и неможност за суперселективно поставување на микрокатетерот директно во гранката која го васкуларизира супстратот. Кај оваа пациентка мултидисциплинарно беа разгледани различни тераписки опции меѓу кои и хируршко лекување со ев. хепатектомија на десниот резен. На крајот се донесе одлука за обид за минимално инвазивен третман со поставување на мултипни перкутани дренажни катетри во апсцесните колекции, парентерална администрација на два антибиотика со широк спектар, течности, потоа администрација на плазма и хумани албумини, неколку единици на крв, антипиретици и нестероидни антиинфламаторни лекови. За среќа, после подолга хоспитализација на одделот за гастроентерохепатологија и континуиран мониторинг, кај пациентката успеавме конзервативно и без оперативен зафат да ја решиме успешно настанатата компликација. Инаку, во овој случај имаше комплетен одговор на DEM-TACE што се однесува на туморот на црниот дроб.

Појавата на алопеција после TACE спаѓа во една од поретките компликации. Имено во една помала студија од Richter и соработниците, која обработува само пациенти третирани со DEM-TACE, од вкупно третирани 40 испитаници има појава на пост-тераписка алопеција кај само 1 случај [143].

Што се однесува до појавата на црнодробен апсцес после хемоемболизација, истата како компликација после TACE се среќава во неколку досега објавени студии и е со различна застапеност. Во студијата на Richter и соработниците [143], има појава на црнодробен апсцес кај 1 пациент од вкупно 40 кои се третирани.

Во студијата на Golfieri и соработниците има појава на црнодробен апсцес кај 2 пациенти од вкупно 177, но во оваа серија има појава и акутен холециститис после TACE кај 3 пациенти, потоа појава на хематом на местото на феморална пункција кај 4 пациенти, инфаркт на слезенката кај 1 пациент и појава на алергиска реакција кај 2 пациенти [90].

Невообичаено нискиот процент на сериозни несакани ефекти и после с-TACE во оваа студија можно е да се должи на суперселективниот пристап кој се трудиме секогаш максимално да го применуваме, што од друга страна ни дозволува да аплицираме помала доза на доксорубицин а притоа сепак целосно да го некротизираме таргетираниот тумор.

Исто така една од подобрите страни на оваа студија, слично како и во студијата на Golfieri и соработниците и Brown и соработниците [90, 142] е тоа што сесиите на TACE се правени “по потреба”, односно само тогаш кога сме виделе дека има резидуа или појава на нов туморски субстрат на некоја од направените редовни контролни “imaging” испитувања. Ова значително ја намалува стапката на појава на посттераписки несакани

настани во однос на правење на предетерминиран или однапред редовно закажуван TACE како што е случај во студиите на Ernst и соработниците и Jang и соработниците [2, 36].

Должината на хоспитализација изразена во број на болнички денови после третманот се движеше во интервал од 1 ден до 7 дена после TACE , со исклучок на една пациентка која заради нарушување на црнодробната функција како што е погоре споменато мораше да остане нешто повеќе од 20 дена во болница после интервенцијата.

Средната должина на болнички престој изнесуваше 3 дена кај пациентите кај кои беше извршена конвенционална трансартериска хемоемболизација со липиодол, а 2 дена кај пациентите кај кои беше направена трансартериска хемоемболизација со честички збогатени со цитостатик. Статистичката анализа како сигнификантна ја потврди разликата во престојот во болница изразен во денови, во зависност од типот на интервенција ($p=0.03$). Значајно подолго биле хоспитализирани пациентите третирани со с-TACE.

Ваквата појава на подолг болнички престој на пациентите после с-TACE е забележана и во неколку други студии кои ја обработувале оваа проблематика досега како што се онаа на Lammer и соработниците, Malagari и соработниците, Kloeckner и соработниците , и Golfieri и соработниците [86, 90, 93, 198].

6.4. Финансиски аспект на TACE

Појавата на микропартиклите за хемоемболизација претставува навистина еволутивно и иновативно решение во третманот на ХЦЦ [4]. Како што е погоре споменато, на Светскиот и Европски пазар засега во употреба се неколку видови на микросфери за хемоемболизација со повеќе или помалку слични фармако-кинетски својства [94]. Микросферите претставуваат релативно скапа медицинска алатка со просечна цена за една DEM-TACE процедура од околу 120.000 денари. Од друга страна проширувањето на индикациите за употреба на липиодолот во последните неколку години, пред се во третманот на хепатоцелуларниот карцином и други тумори на црн дроб доведе до рапидно и речиси тројно зголемување на неговата цена на медицинскиот пазар што доведува до просечна цена за една с-TACE процедура од околу 100.000 денари. Земајќи ги во предвид овие факти заедно со резултатите од оваа студија и деновите на болнички престој после с-TACE и DEM-TACE неможеме да кажеме дека едната метода би требало да биде преферирана во однос на другата, гледано само од финансиски аспект.

7.0. Заклучоци

Во оваа студија анализирани се стапката на 12- и 24-месечно вкупно преживување, после третман со две различни техники на трансартериска хемоемболизација кај 60 пациенти со дијагностициран хепатоцелуларен карцином. Покрај тоа, анализирани се траењето и интензитетот на постемболизацискиот синдром и сериозните несакани ефекти од обете техники. Студијата е реализирана во Ј.З.У. ГОБ “8ми Септември” – Скопје, Р.Северна Македонија, на Одделот за дијагностичка и интервентна радиологија. Од анализата на резултатите за обете техники можеме да ги утврдиме следните заклучоци:

Според резултатите добиени во оваа студија, трансартериската хемоемболизација со честички збогатени со доксорубицин (DEM-TACE) не се покажа како супериорна метода во однос на конвенционалната хемоемболизација со липиодол (с-TACE) што се однесува до стапката на вкупното 12- и 24-месечно преживување кај пациентите со ХЦЦ.

Во оваа студија, во испитуваната група на пациенти со хепатоцелуларен карцином, стапката на 12-месечно вкупно преживување е 89.8%, а стапката на 24-месечно вкупно преживување е 70.7%.

Просечното преживување на пациентите во обете групи е 21.1 месеци.

Стапките на 12- и 24-месечно преживување кај пациентите со с-TACE и DEM-TACE тип на интервенција согласно резултатите, беа 85.7% и 63.6%, консеквентно, по извршена конвенционална трансартериска хемоемболизација со липиодол, а 90.2% и 76.8%, консеквентно, по извршена трансартериска хемоемболизација со честички збогатени со цитостатик.

Притоа, не е најдена статистичка сигнификантна разлика во времето на преживување во зависност од типот на извршена интервенција.

Црнодробната функција изразена преку Child-Pugh скорот на цироза, присуството на асцит пред самата интервенција и серумските вредности на ензимот LDH, се покажаа како статистички значајни фактори кои директно влијаат врз исходот од хемоемболизацијата односно врз преживувањето на пациентите со ХЦЦ .

Помеѓу DEM-TACE и с-TACE методите на хемоемболизација не се покажа сигнификантна разлика во однос на безбедноста на техниките, што се потврди преку компарација на појавата и времетраењето на постемболизацискиот синдром. Имено, траењето на посттераписката појава на болка и нагоните за гадење и повраќање не се разликуваат битно во обете групи на пациенти.

Во однос на појавата на покачена телесна температура, почеста е појавата на зголемена температура после с-TACE, сигнификантно , но времетраењето и во двете групи е речиси идентично, просечно од 1-2 дена.

Не е најдена сигнификантна разлика ниту во појавата на сериозни несакани настани после извршени c-TACE и DEM-TACE интервенции.

Единствената предност на DEM-TACE во однос на c-TACE што се покажа во оваа студија е во времетраењето на болнички престој по направената интервенција. Имено, пациентите после направена DEM-TACE просечно остануваат 2 дена во болница, додека после направена c-TACE пациентите остануваат просечно 3 дена во болница. Земајќи ја во предвид цената на болничкото лекување во јавното здравство во Р. Северна Македонија која сеуште не е значително висока, ваквата маргинална разлика помеѓу обете методи не претставува значаен бенефит, познавајќи ја приближната цена на една DEM-TACE и c-TACE процедура.

Трансартериската хемоемболизација, обете DEM-TACE и c-TACE, како методи на лекување кај пациентите со интермедиерен стадиум на хепатоцелуларен карцином, а понекогаш и кај пациентите со ран или напреднат тумор се техники на избор со одлична рата на 12- и 24-месечно преживување и висок безбедносен профил.

Одлуката за тоа која од овие две методи ќе биде аплицирана останува да биде преференца на интервентниот радиолог и тимот кој е директно инволвиран во процесот на хемоемболизација, во зависност од личното искуство, материјалот кој е достапен во моментот, како и цената на микропартиклите и липиодолот во локалната средина.

Брзиот развој на полето на материјали и методи за современ и минимално инвазивен третман на онколошките пациенти, нуди многу нови опции за третман на болните со ХЦЦ . Мултидисциплинарниот пристап во лекувањето на овие пациенти е од клучна важност. Искусен и посветен тим за интервентна радиологија, предводен од туморски конзилиум од специјалисти од повеќе профили кој е подготвен да одговори на сите предизвици, исто така придонесува за успешен третман на хепатоцелуларниот карцином. Крајната цел е продолжување на времето на преживување на овие болни, зголемување на квалитетот на живот со намалување на стапката на компликациите од овие процедури.

8.0 Литература

1. El-Serag HB (2012) Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 142: 1264–1273.
2. Ernst O, Sergeant G, Mizrahi D, Delemazure O, Paris JC, L'Herminier C (1999) Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization: comparison of planned periodic chemoembolization and chemoembolization based on tumor response. *Am J Roentgenol* 172: 59–64.
3. Gao S, Yang Z, Zheng Z, Yao J, Deng M, Xie H, Zheng S, Zhou L (2013) Doxorubicin-eluting bead versus conventional TACE for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 60: 813–820.
4. EASL guidelines, Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Journal of Hepatology* 2018 vol. 69 j 182–236
5. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378–90.
6. Hui Y, Ruihua T, Jing L, et al. Meta-analysis of doxorubicin eluting beads via transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2015;62:1002–6.
7. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421–430.
8. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–1236.
[110] Sangiovanni A, Manini MA
9. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020–1022.
[57] Di Bisceglie AM. Issues in screening
10. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solà M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97–104

11. Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Busuttil RW, et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:161–167.
12. Lencioni R, Cioni D, Della Pina C, Crocetti L, Bartolozzi C. Imaging diagnosis. *Semin Liver Dis* 2005;25:162–170.
13. Terasaki S, Kaneko S, Kobayashi K, Nonomura A, Nakanuma Y. Histological features predicting malignant transformation of nonmalignant hepatocellular nodules: a prospective study. *Gastroenterology* 1998;115:1216–1222.
14. Borzio M, Fargion S, Borzio F, Fracanzani AL, Croce AM, Stroffolini T, et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2003;39:208–214.
15. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:17–25.
16. Llovet JM, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329–338.
17. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698–711.
18. Kudo M. Review of 4th Single Topic Conference on HCC. Hepatocellular carcinoma: international consensus and controversies. *Hepatol Res* 2007;37:S83–S87.
19. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada
20. Kagama et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998;28:1241–1246.
21. Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:850–855.
22. Roayaie S, Llovet JM, Obeidat K, Labow D, Sposito C, Pellegrinelli A, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma <2 cm in diameter. *Hepatology*, in press.

23. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82–89.
24. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434–1440.
25. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solà M, Ayuso C, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:1352–1360.
26. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274–1283.
27. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006;131:461–469.
28. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46:474–481.
29. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, Rodríguez de Lope C, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization (TACE) using DC beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*, in press.
30. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–390.
31. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:181–200.
32. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for HCC: an evidence-based analysis on 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011;17:S44–S57.
33. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38–46.

34. Lang H, Sotiropoulos GC, Dumlund M, Fr̃hauf NR, Paul A, H̃sing J, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg* 2005;92:198–202.
35. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908–1916.
36. Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 2004;10:S46–S52.
37. Arii S, Tanaka S, Mitsunori Y, Nakamura N, Kudo A, Noguchi N, et al. Surgical strategies for hepatocellular carcinoma with special reference to anatomical hepatic resection and intraoperative contrast-enhanced ultrasonography. *Oncology* 2010;78:125–130.
38. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:181–200.
39. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–699.
40. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999;19:311–322.
41. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Ann Surg* 1993;218:145–151.
42. Jonas S, Bechstein WO, Steinm̃ller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001;33:1080–1086.
43. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for HCC: an evidence-based analysis on 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011;17:S44–S57.
44. Yao FY, Kerlan Jr RK, Hirose R, Davern 3rd TJ, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008;48:819–827.
45. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008;8:2547–2557.

46. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, Marin G, Morabito A, Rapaccini GL, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992;15:925–929.
47. Lencioni R, Bartolozzi C, Caramella D, Paolicchi A, Carrai M, Maltinti G, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection. Analysis of prognostic factors in 105 Western patients. *Cancer* 1995;76:1737–1746.
48. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, De Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995;197:101–108.
49. Khan KN, Yatsushashi H, Yamasaki K, Yamasaki M, Inoue O, Koga M, et al. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol* 2000;32:269–278.
50. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54:1151–1156.
51. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation versus ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122–130.
52. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or = 4 cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714–1723.
53. Lencioni R, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235–240.
54. Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:727–735.
55. Imamura J, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Neoplastic seeding after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3057–3062.

56. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321–328.
57. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903–912.
58. Lencioni R, Llovet JM. Percutaneous ethanol injection in hepatocellular carcinoma: alive or dead. *J Hepatol* 2005;43:377–380.
59. Aii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000;32:1224–1229.
60. Takayasu K, Aii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006;131:461–469.
61. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429–442.
62. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698–711.
63. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S179–S188.
64. Satoh M., Yamada R., (1983) Experimental and clinical studies on the hepatic artery embolization for treatment of hepatoma (in Japanese). *Acta Radiol Jpn* 43:977 - 1005
65. Konno T, Maeda H, Iwai K, Tashiro S, Maki S, Morinaga T, Mochinaga M, Hiraoka T, Yokoyama I. Effect of arterial administration of high-molecular-weight anticancer agent SMANCS with lipid lymphographic agent on hepatoma: a preliminary report. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19:1053–1065.
66. Ohishi H, Uchida H, Yoshimura H, Ohue S, Ueda J, Katsuragi M, Matsuo N, Hosogi Y. Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. Use of anticancer agents. *Radiology* 1985;154:25–29.
67. Yumoto Y, Jinno K, Tokuyama K, Araki Y, Ishimitsu T, Maeda H, Konno T, Iwamoto S, Ohnishi K, Okuda K. Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. *Radiology* 1985;154:19–24.

68. Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, Moriyama N, Yamada T, Makuuchi M, Hasegawa H, Hirohashi S. Hepatocellular carcinoma: treatment with intra-arterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. *Radiology* 1987;163:345–351.
69. Doyon DMA, Jourde AM, Regensberg C, Frileux C. L'embolisation arterielle hepatique dans les tumeurs malignes du foie. *Ann Radiol* 1974;17:593–603.
70. Yamada R, Nakatsuka H, Nakamura K, Sato M, Tamaoka K, Takemoto K, Minakuchi K, Yamaguchi S, Tamaki M, Monna T, Yamamoto S. Transcatheter arterial embolization therapy in unresectable hepatomas—experience in 15 cases. *Acta Hepatologica Japonica* 1979;20:595–603.
71. Sasaki Y, Imaoka S, Kasugai H, Fujita M, Kawamoto S, Ishiguro S, Kojima J, Ishikawa O, Ohigashi H, Furukawa H, et al. A new approach to chemoembolization therapy for hepatoma using ethiodized oil, cisplatin, and gelatin sponge. *Cancer* 1987;60:1194–1203.
72. Kasugai H, Kojima J, Tatsuta M, Okuda S, Sasaki Y, Imaoka S, Fujita M, Ishiguro S. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial embolization combined with intraarterial infusion of a mixture of cisplatin and ethiodized oil. *Gastroenterology* 1989;97:965–971.
73. Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S. Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1989;170:783–786.
74. Uchida H, Ohishi H, Matsuo N, Nishimine K, Ohue S, Nishimura Y, Maeda M, Yoshioka T. Transcatheter hepatic segmental arterial embolization using lipiodol mixed with an anticancer drug and Gelfoam particles for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1990;13:140–145.
75. Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Arai K, Demachi H, Miyayama S, Takashima T, Unoura M, Kogayashi K. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1993;188:79–83.
75. Kawai S, Tani M, Okamura J, Ogawa M, Ohashi Y, Monden M, Hayashi S, Inoue J, Kawarada Y, Kusano M, Kubo Y, Kuroda C, Sakata Y, Shimamura Y, Jinno K, Takahashi A, Takayasu K, Tamura K, Nagasue N, Nakanishi Y, Makino M, Masuzawa M, Yumoto Y, Mori T, Oda T, The Cooperative Study Group for Liver Cancer Treatment of Japan. Prospective and randomized clinical

trial for the treatment of hepatocellular carcinoma—a comparison between L-TAE with farmorubicin and L-TAE with adriamycin: preliminary results (second cooperative study). *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;33(Suppl):S97–S102.

76. Chang JM, Tzeng WS, Pan HB, Yang CF, Lai KH. Transcatheter arterial embolization with or without cisplatin treatment of hepatocellular carcinoma. A randomized controlled study. *Cancer* 1994;74:2449–2453.

77. Bronowicki JP, Vetter D, Dumas F, Boudjema K, Bader R, Weiss AM, Wenger JJ, Boissel P, Bigard MA, Doffoel M. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma. A 4-year study of 127 French patients. *Cancer* 1994;74:16–24.

78. Stefanini GF, Amorati P, Biselli M, Mucci F, Celi A, Arienti V, Roversi R, Rossi C, Re G, Gasbarrini G. Efficacy of transarterial targeted treatments on survival of patients with hepatocellular carcinoma. An Italian experience. *Cancer* 1995;75:2427–2434.

79. Hatanaka Y, Yamashita Y, Takahashi M, Koga Y, Saito R, Nakashima K, Urata J, Miyao M. Unresectable hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors in transcatheter management. *Radiology* 1995;195:747–752.

80. Chung JW, Park JH, Han JK, Choi BI, Han MC, Lee HS, Kim CY. Hepatic tumors: predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology* 1996;198:33–40.

81. Solomon B, Soulen MC, Baum RA, Haskal ZJ, Shlansky-Goldberg RD, Cope C. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin-C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: prospective evaluation of response and survival in a US population. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10:793–798.

82. Savastano S, Miotto D, Casarrubea G, Teso S, Chiesura-Corona M, Feltrin GP. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with Child's grade A or B cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:334–340.

83. Takayasu K, Muramatsu Y, Maeda T, Iwata R, Furukawa H, Moriyama N, Okusaka T, Okada S, Ueno H. Targeted transarterial oily chemoembolization for small foci of hepatocellular carcinoma using a unified helical CT and angiography system: analysis of factors affecting local recurrence and survival rates. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:681–688.

84. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, Meyer T, Patch DW, Burroughs AK (2007) Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: Which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 30: 6–25.
85. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, Ayuso C, Castells L, Montañar X, Llovet JM, Bruix J (2007) Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 46: 474–481
86. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(1):41–52.
87. 32. Lewis AL, Taylor RR, Hall B, Gonzalez MV, Willis SL, Stratford PW. Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17:1335–1343
88. Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW, et al. DC Bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17:335–342
89. Sacco R, Bargellini I, Bertini M, Bozzi E, Romano A, Petruzzi P, Tumino E, Ginanni B, Federici G, Cioni R, Metrangola S, Bertoni M, Bresci G, Parisi G, Altomare E, Capria A, Bartolozzi C (2011) Conventional versus doxorubicin- eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 22: 1545-1552.
90. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;111(2):255–64.
91. Gonzalez MV, Tang Y, Phillips GJ, et al. Doxorubicin eluting beads-2: methods for evaluating drug elution and in-vitro: in-vivo correlation. *J Mater Sci Mater Med* 2008;19:767–775.
92. European Association for Study of L, European Organisation for R, Treatment of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*. 2012;48 (5):599–641.
93. Malagari K, Kiakidis T, Pomoni M, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of chemoembolization with doxorubicin loaded tightly calibrated small microspheres in patients with hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39:1379–91.

94. De Baere T, Plotkin S, Yu R, Sutter A, Wu Y, Cruise GM. An In vitro evaluation of four types of drug-eluting microspheres loaded with doxorubicin. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27:1425–31.
95. Tanaka T, Nishiofuku H, Hukuoka Y, et al. Pharmacokinetics and antitumor efficacy of chemoembolization using novel 40- μ m irinotecan-loaded microspheres (Embozene_ TANDEMTM) in rabbit liver tumor model. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25:1037–44.
96. Zou J, Zhang L, Ren Z, Ye SL. Efficacy and safety of cTACE versus DEB-TACE in patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Dig Dis*. 2016;17(8):510–7.
97. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern cooperative oncology group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649–55.
98. Aube C, Oberti F, Lonjon J, Pageaux G, Seror O, N'Kontchou G, et al. EASL and AASLD recommendations for the diagnosis of HCC to the test of daily practice. *Liver Int* 2017;37:1515–1525.
99. Kitao A, Zen Y, Matsui O, Gabata T, Kobayashi S, Koda W, et al. Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoxetic acid-enhanced MR Imaging—correlation with molecular transporters and histopathologic features. *Radiology* 2010;256:817–826.
100. Joo I, Lee JM, Lee DH, Jeon JH, Han JK, Choi BI. Noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma on gadoxetic acid-enhanced MRI: can hypointensity on the hepatobiliary phase be used as an alternative to washout? *Eur Radiol* 2015;25:2859–2868.
101. Phongkitkarun S, Limsamutpetch K, Tannaphai P, Jatchavala J. Added value of hepatobiliary phase gadoxetic acid-enhanced MRI for diagnosing hepatocellular carcinoma in high-risk patients. *World J Gastroenterol* 2013;19:8357.
102. Yu MH, Kim JH, Yoon J-H, Kim H-C, Chung JW, Han JK, et al. Small (≤ 1 -cm) hepatocellular carcinoma: diagnostic performance and imaging features at gadoxetic acid-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2014;271:748–760.
103. Peporte ARJ, Sommer WH, Nikolaou K, Reiser MF, Zech CJ. Imaging features of intrahepatic cholangiocarcinoma in Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Eur J Radiol* 2013;82:e101–e106.
104. Piscaglia F, Wilson S, Lyshchik A, Cosgrove D, Dietrich C, Jang H-J, et al. American College of Radiology Contrast Enhanced Ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System (CEUS LI-RADS) for the diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: a pictorial essay. *Ultraschall Med* 2017;38:320–324.

105. Piscaglia F, Kudo M, Han KH, Sirlin C. Diagnosis of hepatocellular carcinoma with non-invasive imaging: a plea for worldwide adoption of standard and precise terminology for describing enhancement criteria. *Ultraschall Med* 2017;38:9–11.
106. Bolondi L, Cillo U, Colombo M, Craxi A, Farinati F, Giannini EG, et al. Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): the multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2013;45:712–723.
107. American College of Radiology. CEUS-LI-RADS version 2017. Accessed Mar 15, 2018. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/CEUS-LI-RADS-2017-Core.pdf?la=en> n.d.
108. Castilla-Lievre M-A, Franco D, Gervais P, Kuhnast B, Agostini H, Marthey L, et al. Diagnostic value of combining 11C-choline and 18F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:852–859.
109. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:27–34.
110. Forner A, Vilana R, Bianchi L, Rodriguez-Lope C, Reig M, Garcia-Criado MA, et al. Lack of arterial hypervascularity at contrast-enhanced ultrasound should not define the priority for diagnostic work-up of nodules. *J Hepatol* 2015;62:150–155.
111. Mullhaupt B, Durand F, Roskams T, Dutkowski P, Heim M. Is tumor biopsy necessary? *Liver Transplant* 2011;17:S14–S25.
112. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, Lope CRD, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol* 2012;56:1330–1335.
113. Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulou E, et al: Transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: Results of an open-label study of 62 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31:269-280, 2008
114. Lim S, Lee MW, Rhim H, Cha DI, Kang TW, Min JH, et al. Mistargeting after fusion imaging-guided percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:307–314.

115. Wang X, Hu Y, Ren M, Lu X, Lu G, He S. Efficacy and safety of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinomas compared with radiofrequency ablation alone: a time-to-event meta-analysis. *Korean J Radiol* 2016;17:93.
116. Lan T, Chang L, Rahmathullah MN, Wu L, Yuan YF. Comparative efficacy of interventional therapies for early-stage hepatocellular carcinoma. *Medicine* 2016;95:e3185.
117. Qi X, Zhao Y, Li H, Guo X, Han G. Management of hepatocellular carcinoma: an overview of major findings from meta-analyses. *Oncotarget* 2016;7:34703–34751.
118. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs. radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015;7:1054–1063.
119. Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Microwave ablation vs. radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2016;32:339–344.
120. Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturgess R, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:565–575.
121. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, Bourguet P, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization vs. intraarterial injection of ¹³¹I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;26:1156–1161.
122. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of ⁹⁰Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008;47:71–81.
123. Boulin M, Schmitt A, Delhom E, Cercueil J-P, Wendremaire M, Imbs D-C, et al. Improved stability of lipiodol-drug emulsion for transarterial chemoembolisation of hepatocellular carcinoma results in improved pharmacokinetic profile: Proof of concept using idarubicin. *Eur Radiol* 2016;26:601–609.
124. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind J-FH. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology* 2016;64:106–116.

125. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164–1171.
126. Silva JP, Berger NG, Tsai S, Christians KK, Clarke CN, Mogal H, et al. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *HPB* 2017;19:659–666.
127. Bolondi L, Burroughs A, Dufour J-F, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012;32:348–359.
128. Takayasu K, Arai S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol* 2012;56:886–892.
129. Burrell M, Reig M, Forner A, Barrufet M, Lope CRD, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol* 2012;56:1330–1335.
130. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Bouma E, Koskinas J, Stefanidou A, et al. Chemoembolization With Doxorubicin-Eluting Beads for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Five-Year Survival Analysis. *Cardiovasc Interv Radiol* 2012; 35:1119–28.
131. Ronot M, Abdel-Rehim M, Hakime A, Kuoch V, Roux M, Chiaradia M, et al. Cone-beam CT angiography for determination of tumor-feeding vessels during chemoembolization of liver tumors: comparison of conventional and dedicated-software analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27:32–38.
132. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *N Engl J Med* 1995;332:1256–61.
133. Sieghart W, Huckle F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Muller C, et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013;57:2261–2273.

134. Hucke F, Sieghart W, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Muller C, et al. The ART-strategy: sequential assessment of the ART score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma re-treated with TACE. *J Hepatol* 2014;60:118–126.
135. Adhoute X, Penaranda G, Naude S, Raoul JL, Perrier H, Bayle O, et al. Retreatment with TACE: the ABCR SCORE, an aid to the decisionmaking process. *J Hepatol* 2015;62:855–862.
136. Kadalayil L, Benini R, Pallan L, O'Beirne J, Marelli L, Yu D, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol* 2013;24:2565–2570.
137. Peng Z-W, Zhang Y-J, Chen M-S, Xu L, Liang H-H, Lin X-J, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31:426–432.
138. Iezzi R, Pompili M, La Torre MF, Campanale MC, Montagna M, Saviano A, et al. Radiofrequency ablation plus drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of single large hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2015;47:242–248.
139. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010;16:262–278.
140. Monier A, Guiu B, Duran R, Aho S, Bize P, Deltenre P, et al. Liver and biliary damages following transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: comparison between drug-eluting beads and lipiodol emulsion. *Eur Radiol* 2017;27:1431–1439.
141. De Baere T, Arai Y, Lencioni R, Geschwind J-F, Rilling W, Salem R, et al. Treatment of liver tumors with lipiodol TACE: technical recommendations from experts opinion. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:334–343.
142. Karen T.Brown et al. *JCO* 2016 ; 34:2046-2053
143. Richter et al., Safety and Feasibility of Chemoembolization with Doxorubicin-loaded Small Calibrated Microspheres in Patients with Hepatocellular Carcinoma: Results of the Miracle I Prospective multicentre Study .*Cardiovasc Radiol* (2018) 41:587-593
144. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol* 2009;50:1142–1154.

145. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991;350:427–428.
146. Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, Lopez JM, Turlin B, Yaouanq J, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993;104:228–234.
147. Perlmutter DH. Pathogenesis of chronic liver injury and hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pediatr Res* 2006;60:233–238.
148. Polio J, Enriquez RE, Chow A, Wood WM, Atterbury CE. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. Case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:220–224.
149. El-Serag HB, Richardson PA, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case–control study among United States Veterans. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2462–2467.
150. Marrero J, Fontana R, Fu S, Conjeevaram H, Su G, Lok A. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:218–224.
151. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case–control study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1686–1695.
152. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008;48:200–207.
153. Gnutzmann DM, Mechel J, Schmitz A, et al. Evaluation of the plasmatic and parenchymal elution kinetics in a domestic pig model using irinotecan-loaded drug-eluting beads. *J Vasc Intervent Radiol*. 2015;26:746–52.
154. Hsin IF, Hsu CY, Huang HC, et al. Liver failure after transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and ascites: incidence, risk factors, and prognostic prediction. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:556–62.
155. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(2):69–90.

156. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999;340(10):745–50.
157. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329–38.
158. Hsu CY, Lee YH, Hsia CY, Huang YH, Su CW, Lin HC, et al. Performance status in patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact, and ability to improve the Barcelona Clinic Liver Cancer system. *Hepatology*. 2013;57(1):112–9.
159. Heng-jun G, Yao-jun Z, Min-shan C, Mei-xian C, Jun-ting H, Li X, et al. Rationality and effectiveness of transarterial chemoembolization as an initial treatment for BCLC B stage HBV-related hepatocellular carcinoma. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2014;34(4):612–20.
160. Song MJ, Chun HJ, do Song S, Kim HY, Yoo SH, Park CH, et al. Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;57(6):1244–50.
161. Recchia F, Passalacqua G, Filauri P, Doddi M, Boscarato P, Candeloro G, et al. Chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma: Decreased toxicity with slow-release doxorubicin-eluting beads compared with lipiodol. *Oncol Rep*. 2012;27(5):1377–83.
162. Van Malenstein H, Komuta M, Verslype C, Vandecaveye V, Van Calster B, Topal B, et al. Histology obtained by needle biopsy gives additional information on the prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*.
163. Bargellini I, Florio F, Golfieri R, Grosso M, Lauretti DL, Cioni R. Trends in utilization of transarterial treatments for hepatocellular carcinoma: results of a survey by the Italian Society of Interventional Radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(2):438–44.
164. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and end points of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(10):698–711.
165. Huang K, Zhou Q, Wang R, Cheng D, Ma Y. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(5):920–5.
166. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology*. 2001;33(5):1080–6.

167. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. The Cochrane database of systematic reviews. 2011;3:CD004787.
168. Fabrizio Chegai^{1,2}, Antonio Orlacchio¹, Stefano Merolla¹, Serena Monti³, and Lorenzo Mannelli*
Intermediate hepatocellular carcinoma: the role of transarterial therapy. *Hepat Oncol*. 2015 October ; 2(4): 399–408. doi:10.2217/hep.15.32.
169. Thomas J.Vogl,Johannes Lammer,Ricardo Lencioni,Katerina Malagari,Anthony Watkinson:Liver,Gastrointestinal,and Cardiac Toxicity in Intermediate Hepatocellular carcinoma Treated With PRECISION TACE with Drug-Eluting beads:Results from the PRECISION V Randomized Trial, DOI:10.2214/AJR.10.4379
170. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35:1164-1171, 2002
171. Brown DB, Geschwind JF, Soulen MC, et al:Society of Interventional Radiology position statement on chemoembolization of hepatic malignancies. *J Vasc Interv Radiol* 17:217-223, 2006
172. Meyer T, Kirkwood A, Roughton M, et al: A randomised phase II/III trial of 3-weekly cisplatin based sequential transarterial chemoembolisationvs embolisation alone for hepatocellular carcinoma.*Br J Cancer* 108:1252-1259, 2013
174. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al; EASLPanel of Experts onHCC; European Association for the Study of the Liver: Clinical management of hepatocellularcarcinoma. Conclusions of the Barcelona- 2000 EASL conference. *J Hepatol* 35:421-430, 2001
175. Llovet JM, Fuster J, Bruix J; Barcelona-Clínic Liver Cancer Group: The Barcelona approach: Diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 10:S115-S120, 2004 (suppl 1)
176. Scartozzi M, Baroni GS, Faloppi L, Paolo MD, Pierantoni C, Candelari R, Berardi R, Antognoli S, Mincarelli C, Risaliti A, Marmorale C, Antico E, Benedetti A, Cascinu S (2010) Trans-arterial chemo-embolization (TACE), with either lipiodol (traditional TACE) or drug-eluting microspheres (precision TACE, pTACE) in the treatment of hepatocellular carcinoma: efficacy and safety results from a large mono-institutional analysis. *J Exp Clin Cancer Res* 29:
177. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al:
New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Researchand Treatment of Cancer, National Cancer Institute ofthe United States, National Cancer Institute of Canada.*J Natl Cancer Inst* 92:205-216, 2000

178. Lencioni R, Llovet JM: Modified RECIST(mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 30:52-60, 2010
179. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al;Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials: Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 100:698-711, 2008
180. Vincenzi B, Di Maio M, Silletta M, et al: Prognostic relevance of objective response according to EASL criteria and mRECIST criteria in hepatocellular carcinoma patients treated with locoregional therapies: A literature-based meta-analysis. *PLoS One* 10:e0133488, 2015
181. Lewis AL, Taylor RR, Hall B, Gonzalez MV, Willis SL, Stratford PW. Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17:1335–1343
182. Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW, et al. DC Bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *JVasc Interv Radiol* 2006; 17:335–342
183. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol* 2009;50:1142–1154.
184. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991;350:427–428.
185. Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, Lopez JM, Turlin B, Yaouanq J, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993;104:228–234.
186. Perlmutter DH. Pathogenesis of chronic liver injury and hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pediatr Res* 2006;60: 233–238.
187. Polio J, Enriquez RE, Chow A, Wood WM, Atterbury CE. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. Case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:220–224.
188. El-Serag HB, Richardson PA, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case–control study among United States Veterans. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2462–2467.
189. Marrero J, Fontana R, Fu S, Conjeevaram H, Su G, Lok A. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:218–224.

190. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1686–1695.
191. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008;48:200–207.
192. Gnutzmann DM, Mechel J, Schmitz A, et al. Evaluation of the plasmatic and parenchymal elution kinetics in a domestic pig model using irinotecan-loaded drug-eluting beads. *J Vasc Intervent Radiol*. 2015;26:746–52.
193. Hsin IF, Hsu CY, Huang HC, et al. Liver failure after transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and ascites: incidence, risk factors, and prognostic prediction. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:556–62.
194. Gjoreski A, Risteski F, Damjanoski G. et al. Successful Endovascular Treatment of a Giant Hepatic Artery Aneurysm With Dual Layer Stents Placement as Flow-Diverting Option: Case Report. *Open Access Maced J Med Sci*. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.120>
195. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329–38.
196. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Khanna V, Kim HS (2010) Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Surg Oncol* 101: 476-480.
197. Gjoreski A, Popova Jovanovska R, Eftimovska Rogac I, Vejseli J. et al. Safety Profile and Efficacy of Chemoembolization with Doxorubicin - Loaded Polyethylene Glycol Microspheres in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Open Access Maced J Med Sci*. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.179>
198. Kloeckner et al. *BMC Cancer* (2015) 15:465
DOI 10.1186/s 12885-015-1480-x