BJCN
BULGARIAN
JOINT
CANCER
NETWORK

СОНМ
СЪВМЕСТНА
ОНКОЛОГИЧНА
НАЦИОНАЛНА
МРЕЖА

НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД
СОНМ–МОРЕ 2026

www.bjcn.bg

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ

клинично ръководство, основано на доказателства

BJCN 2026 Evidence Based Clinical Practice Guidelines: Hepatocellular carcinoma



НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД 2026

доц. д-р Александър КАЦАРОВ
ВМА – София

проф. д-р Александър ЮЛИЯНОВ
УМБАЛ Тракия – Стара Загора

проф. д-р Атанас ЙОНКОВ
УМБАЛ Александровска – София

д-р Азизе САРОГЛУ
УМБАЛ Тракия – Стара Загора

доц. д-р Ася КОНСУЛОВА
УСБАЛО – София

доц. д-р Валерия ХАДЖИЙСКА
УМБАЛ Александровска – София

проф. д-р Васил МИХАЙЛОВ
ВМА – София

доц. д-р Весела ИВАНОВА
УМБАЛ Александровска – София

д-р Веселина КОЛЕВА
Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

доц. д-р Веселин ПОПОВ
УМБАЛ Св. Георги – Пловдив

чл. кор. проф. д-р Георги МОМЕКОВ
МУ – София

д-р Гълъбина ХИНКОВА
ВМА – София

проф. д-р Дарина НАЙДЕНОВА
МУ – Варна

доц. Деница СТЕФАНОВА
МУ – София

д-р Димитрия ВЪЛЧЕВА
ВМА – София

доц. д-р Димитър КАЛЕВ
СБАЛОЗ – Варна

д-р Димо МАНОВ
МБАЛ Надежда – Варна

акад. проф. д-р Драга ТОНЧЕВА
Българска академия на науките

д-р Доротея ИВАНОВА
УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

доц. д-р Елена АРАБАДЖИЕВА
УМБАЛ Александровска – София

проф. д-р Елена ПИПЕРКОВА
УСБАЛО – София

доц. д-р Иван ИВАНОВ
УМБАЛ Г. Странски – Плевен

д-р Иван ИВАНОВ
ВМА – София

проф. д-р Ивелин ТАКОРОВ
ВМА – София

проф. д-р Иглика МИХАЙЛОВА
УСБАЛО – София

д-р Камен НЕДЕВ
Аджибадем Сити Клиник – София

д-р Красимир КОЙНОВ
МБАЛ Сердика – София

доц. д-р Лидия ЧАВДАРОВА
УСБАЛО – София

д-р Любомир БАЛАБАНСКИ
Генетична лаборатория – София

доц. д-р Марин ПЕНКОВ
УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

доц. д-р Марина КОНАКЧИЕВА
ВМА – София

проф. д-р Мария ДИМИТРОВА
МУ – София

д-р Марчела КОЛЕВА
МБАЛ Св. София – София

проф. д-р Никола ВЛАДОВ
ВМА – София

проф. д-р Николай БЕЛЕВ
УМБАЛ Еврохоспитал – Пловдив

проф. д-р Петко КАРАГЬОЗОВ
Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

доц. д-р Пламен ГЕЦОВ
УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ – София

д-р Радослав КОСТАДИНОВ
ВМА – София

д-р Радослав МАНГАЛДЖИЕВ
СБАЛОЗ – София

проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА
УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

доц. д-р Цонка ЛУКАНОВА
ВМА – София

д-р Цветан ТРИЧКОВ
ВМА – София

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ **5**

1. МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА **11**
1.1. Риск-базиран скрининг **11**
1.2. Редукция на риск и превенция **17**
1.3. Оценка на генетичен риск **26**
1.4. Мониторинг на серумни туморни маркери **33**

2. ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ **45**
2.1. Образни изследвания **45**
2.1.1. Абдоминална ехография **45**
2.1.2. Контраст-усилена магнитнорезонансна томография **49**
2.1.3. Мултифазова компютър-томография **56**
2.1.4. Хибридно функционално изследване (FDG ПЕТ/КТ) **61**
2.2. Биопсични изследвания **69**
2.2.1. Иглена кор-биопсия **69**

2.3. Морфологични изследвания 78
2.3.1. Патологична класификация 78
2.3.2. Принципи на хистологично и имунохистохимично изследване 89
2.4. Молекулярно профилиране 94

3. СТАДИРАНЕ 103
3.1. Стадиране 103
3.2. Оценка на функционален пърформанс статус 109

4. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ 111
4.1. Предоперативна функционална оценка 111
4.2. Критерии за резектабилност 117
4.3. Анатомични или атипични резекции 129
4.4. Мултимодални подходи и асоциирани резекции 139
4.5. Минимално инвазивна хирургия 153
4.6. Хирургия при рецидивна болест 159
4.7. Чернодробна трансплантация 168

5. ЛОКОРЕГИОНАЛНА ТЕРАПИЯ 177
5.1. Термоаблация 177
5.2. Интраартериална химиотерапия с имплантируема помпа (HAIC) 198
5.3. Трансартериална химиоемболизация (TACE) 206
5.4. Трансартериална радиоемболизация (TARE) 213

6. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ 223
6.1. Предоперативно лъчелечение 223
6.2. Адювантно лъчелечение 229
6.3. Аблативно лъчелечение 235
6.4. Лъчелечение при нерезектабилна болест 243
6.5. Палиативно лъчелечение 249

7. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ 255
7.1. Неоадювантна терапия 255
7.2. Адювантна терапия 269
7.3. Начална терапия при нерезектабилна или метастатична болест 274
7.4. Втора и последваща линии терапия 283

8. НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ....293
8.1. Контрол на симптоми....293
8.2. Нутритивна терапия....299

9. ФАРМАКОИКОНОМИКА....305
9.1. Икономически модели за разходи и терапевтични резултати....305

ВЪВЕДЕНИЕ

Настоящото ръководство е консенсусното становище на Национален експертен борд *СОНМ-МОРЕ 2026.* Дело е на мултидисциплинарен екип, включващ експерти в областта на хепатоцелуларен карцином (ХЦК) от следните медицински специалности: гастроентерология, коремна/чернодробна хирургия, медицинска онкология, лъчелечение, образна диагностика, нуклеарна медицина, патология, медицинска генетика, клинична лаборатория, нутрициология и фармакоикономика.

Нуждата от национално ръководство за поведение при ХЦК е обусловена от клиничната му актуалност за световната и българската онкология. Той е шестият най-често срещан карцином и трета водеща причина за смърт от рак в световен мащаб.[1] Епидемиологично се характеризира с над 900 000 нови случая годишно, т.е. със заболяемост от 7.3 на 100 000. През последните две десетилетия в Европа и Северна Америка се наблюдава прогресивно увеличение на честотата му със силен превес при мъже.

Цел на ръководството е да представи съвременно системно разработено становище за подпомагане на здравните практики при ХЦК, адаптирано за специфичните клинични обстоятелства в България.

Ръководството е предназначено за всички медицински специалности в България, които се занимават с различни направления на поведение при ХЦК, вкл. общопрактикуващи лекари, фармацевти, психоонколози и медицински сестри.

МЕТОДОЛОГИЯ

Ръководството за клинично поведение при ХЦК е основано на доказателства и е структурирано в седем раздела. Всеки от тях съдържа резюмиран литературен обзор върху определен клиничен подход, формулиран като клинични въпроси според подхода GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation).

Подходът GRADE е система за оценка на качество на доказателства (в систематични прегледи/метаанализи, СП/МА) и за степенуване на препоръки (в клинични ръководства). Представлява структуриран процес, регламентиращ 4 стъпки за разработване на препоръки.[2]

Първа стъпка. Включва дефиниране и рамкиране на въпрос(и), оценка на относителната важност на резултатите и събиране (обзор) на доказателства. Свързана е с формулиране на клинични въпроси, отнасящи се до алтернативни стратегии за дизайн (при систематични обзори и определяне на пациентски популации), подходи и резултати. Формулирането на клинични въпроси се обозначава с абревиатура PICO (patient/intervention/comparator/outcome): пациент – интервен-

ция (обсъждан диагностичен или терапевтичен подход) – сравнителна интервенция (компаратор) – резултати. Процесът на оценка на резултатите за всяко PICO задължително започва с извършване на СП и/или МА. Относителната важност на резултатите се отчита в 3 стъпки, всяка от които отговаря на въпросите *какво, кога, как* и *доказателство*: (i) предварителна класификация на резултатите като критични и значими; (ii) преоценка на относителната значимост на резултатите след преглед на доказателствата; (iii) преценка на баланса между желани и нежелани ефекти на дадена интервенция. Когато липсват доказателствени резултати или са сравнително рядко срещани, или се случват през дълги периоди от време, експертите могат да предложат техни сурогати, които, разбира се, биха могли в бъдеще да се окажат погрешни.[3] Някои общоприети проблеми (TNM-стадиране, пърформанс статус, патологична класификация и др.) не могат да се фомулират като PICO, не подлежат на квантитативни анализи и се представят във вид на референтен документ (наративен, тематичен, квалитативен анализ).

Втора стъпка. Включва оценка на качеството (сигурност) на доказателствата.[4] Всички анализи на рандомизирани контролирани проучвания (РКП) стартират в оценката като висококачествени доказателства, а анализи на наблюдателни проучвания – като доказателства с ниско качество. Пет фактора могат да доведат до снижение и три фактора – до повишаване на качеството на доказателствата. В крайна сметка качеството на доказателствата за всеки резултат попада в една от четирите категории – *високо, умерено, ниско* и *много ниско* (*Табл. 1*). Към категорията *качество на доказателства* не трябва да се отнасят следните феномени: (i) експертно мнение; (ii) релевантност мужду конкретно качество на доказателства и особена сила на препоръчителност; въпреки че е по-вероятно доказателства с по-високо качество да са свързани със силна препоръчителност, понякога доказателства с ниско или много ниско качество могат да доведат до силна препоръчителност.

Таблица 1. Критерии за качество (сигурност) на доказателства[3]

Дизайн на проучване	Начално качество на доказателства	Снижение	Повишение	Качество на доказателства
Рандомизирано	Високо	Риск от отклонение -1 сериозен -2 много сериозен Несъгласуваност/ непоследователност -1 сериозна -2 много сериозна Косвеност -1 сериозна -2 много сериозна Неточност -1 сериозна -2 много сериозна Отклонение спрямо публикация -1 вероятно -2 много вероятно	Висока ефективност +1 силна +2 много силна Доза на отговор +1 доказателство за степен Правдоподобност, но объркваща +1 би снижила доказания ефект *или* +1 би предложила фалшив ефект, ако резултатите показват неефективност	Високо (четири плюса: ++++)
	Умерено			Умерено (три плюса: +++○)
Наблюдателно	Ниско			Ниско (два плюса: ++○○)
	Много ниско			Много ниско (един плюс: +○○○)

Трета стъпка. Включва степенуване на препоръчителността по сила.[5, 6] Детерминира се от баланса между желани и нежелани резултати, към който се добавя стойността от оценката на предпочитанията на пациентите, заедно с качеството на доказателства.[4] Тази стъпка представя крайната цел, резюмирайки процеса чрез профил на доказателствата (ПД) и резюме на констатациите (РК).[2] Профилът на доказателствата включва подробна преценка на всеки фактор, определящ качеството на доказателства за всеки резултат, а резюмето на констатациите включва оценка на качеството на доказателства за всеки резултат, но не и на подробните решения, обосноваващи оценката. По правило ПД предоставя информация за решенията, направени от експертите, и е предназначена за автори на обзори или за адресати, които поставят под въпрос оценката на качеството; от друга страна, помага на подготвящите РК-и, гарантирайки, че решенията им са систематични и прозрачни, позволяващи независима външна оценка. Резюмето на констатациите се използва от експертния борд, за да гарантира, че е съгласен с решенията, на които се основават оценките на качеството; предназначено е за по-широка аудитория, включително за крайните потребители на клинични ръководства. Силата на препоръчителност се класифицира в 2 категории – *силна* и *слаба*.[6, 7] В определени случаи експертният борд може да откаже формулиране на препоръка *за* или *против* определен диагностичен или терапевтичен подход или да заключи, че препоръката е подходяща „само в клинично изпитване“, по две причини: (i) изключително ниско доверие в оценката на ефективността и опасение, че препоръката би била твърде спекулативна; (ii) въпреки умерено или дори високо доверие в оценката на ефективността, компромисите са толкова балансирани, а стойността, предпочитанията и ресурсите са неизвестни или твърде променливи, което силно затруднява избор на посока за препоръка.

Четвърта стъпка. Включва представяне на препоръки с определена сигнификантност. Според силата на препоръчителност представянето използва или символна номерация (съотв. *1* и *2)*, или следните словосъчетания: (1) за силна препоръчителност – “Клиницистите трябва (препоръчва се)...” или “Клиницистите не трябва (не се препоръчва)...”; (2) за слаба препоръчителност – “Клиницистите биха могли...” или “Условно се препоръчва (предлага се)...”, или “Ние правим квалифицирана препоръка за...”

В настоящото ръководство за поведение при ХЦК представянето на препоръки е структурирано по следния начин:

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	Категорична препоръчителност [качество на доказателства/доверие в оценката на ефективността: *високо, умерено, ниско, много ниско*]
СЛАБА	Условна препоръчителност [качество на доказателства/доверие в оценката на ефективността: *високо, умерено, ниско, много ниско*]

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

	*Препоръки за най-добър подход, основани на клиничния опит на експертния борд и/или адаптирани според специфични условия на националната клинична онкология*

МОДИФИКАЦИЯ НА МЕТОДА

Модификация на метода. Редица експертни панели и институции приемат системата GRADE (Cochrane Collaboration, WHO, NICE [Англия], CTFPHC [Канада], NKCHS [Норвегия], Campbell Collaboration Groups и др.), някои я използват с модификации, а трети съобщават за незначителни или големи предизвикателства при използването ѝ в непроменен вид. Експертният борд на *СОНМ-МОРЕ 2026* използва модифицирана версия на GRADE, замествайки изработването на оригинални СП/МА с търсене и използване на вече готови и публикувани референции.[8] GRADE-модификацията, практикувана от българските панелисти, може да се дефинира като "реципрочен подход", при който публикуваните готови СП/МА детерминират рамкирането на PICO, а не обратно, както е в оригиналния алгоритъм. Нерядко модифицираният подход въвежда в обобщението на доказателствата повече от един СП/МА, затруднявайки точната оценка на качеството на доказателствата. От друга страна, обаче, предоставя на потребителите на ръководството по-богато и неднозначно литературно съдържание.

В работата на Експертния борд на *СОНМ-МОРЕ 2026* са взети в съображение и някои становища от Актуализацията на подхода GRADE за справяне с несъответствията, публикувана през 2023 г.[9]

ИЗТОЧНИЦИ

1. Vogel A, Chan SL, Dawson LA, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2025; 36 (5): 491-506. doi: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.02.006
2. Guyatt GH, Oxman AD, Akl EA, et al. Introductiond – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64 (4): 383-394. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011; 64 (4): 395-400. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012
4. Balshem H, Helfant M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64 (4): 401-406. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
5. Andrews J, Guyatt GH, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013; 66 (7): 719-725. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013
6. Andrews J, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendations – determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013; 66 (7): 726-735. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003
7. Rehfuess EA, Akl EA. Current experience with applying the GRADE approach to public health interventions: An empirical study. *BMC Public Health* 2013; 13: 9. doi: 10.1186/1471-2458-13-9
8. GRADE наръчник за експерти. Адаптация по H. Schunemann, J. Brozek, G. Guyatt, A. Oxman. Адаптация и съставителство Д. Калев. Арт Трейсър ООД, Варна, 2025. ISBN 978-619-7094-76-3
9. Guyatt G, Zhao Y, Mayer M, et al. GRADE Guidance 36: Updates to GRADE's approach to addressing inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2023; doi: https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.03.003

1 Маршрут на пациента

1 МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА

1.1. РИСК-БАЗИРАН СКРИНИНГ

Петко КАРАГЬОЗОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с компенсирана чернодробна цироза скрининг с абдоминална ехография (АЕГ) и серумно ниво на алфа-фетопротеин (AFP) демонстрира ли полза за ранно откриване на хепатоцелуларен карцином (ХЦК) и снижение на смъртност?**
PICO 2.	**При пациенти с хронична хепатит В вирусна (HBV) инфекция с повишен риск от ХЦК, но без чернодробна цироза, провеждане на скрининг на всеки 6 месеца демонстрира ли полза за карцином-свързана смъртност?**
PICO 3.	**При пациенти с хронична хепатит С вирусна (HCV) инфекция, постигнали траен вирусологичен отговор (ТВО), но с данни за напреднала чернодробна фиброза, извършване на скрининг на всеки 6 месеца демонстрира ли полза за ранно откриване на ХЦК?**
PICO 4.	**При пациенти със стеатозна чернодробна болест, свързана с метаболитна дисфункция (MASLD), рутинен скрининг за ХЦК демонстрира ли клинично значима полза за ранна диагностика?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

В метаанализа на *Tzartzeva et al.* от 2018 г. са разгледани 32 клинични проучвания, вклюващи 13367 пациенти, и е оценена ролята на АЕГ, със или без изследване на серумни нива на AFP, в откриване на ранен ХЦК при пациенти с чернодробна цироза.[1] Основен използван метод за детекция на заболяването е АЕГ ± AFP. Резултатите показват, че АЕГ открива ХЦК във всички стадии на заболяването с чувствителност 84% (95% CI 76-92%), но в ранен стадий има само 47% чувствителност (95% CI 76-92%). В проучвания, които сравняват използване само на АЕГ, като единствен метод за детекция на ХЦК, и ултразвук в комбинация с измерване на ниво на серумен AFP, се установява, че АЕГ е с по-ниско ниво на чувствителност в сравнение с комбинация от ултразвук и AFP. Самостоятелна АЕГ е с много по-висока степен на специфичност при доказването на ХЦК за разлика от комбинация с изследване чрез ултразвук и AFP (RR 1.08; 95% CI 1.05-1.09). Комбинацията от АЕГ и AFP открива заболяването в ранен стадии в около 63% от случаите, докато самостоятелна АЕГ без AFP – приблизително в 45%. Само 4 проучвания изследват ролята на компютър-томография (КТ) и магнитно-резонансна томография (МРТ), които откриват заболяването с чувствителност 84%. Авторите заключават, че АЕГ сама по себе си има ниска чувствителност за доказване на ранен ХЦК при пациенти с чернодробна цироза. Прибавяне на AFP като диагностичен маркер значимо подобрява ранната диагностика в клиничната практика.

В друг метаанализ са идентифицирани 59 проучвания, включващи общо 145396 пациенти с ХЦК, от които 41052 (2.2%) са открити чрез ежегоден скрининг.[2] От статистическите данни става ясно, че провеждането на скрининг е свързано с по-ранно откриване на тумора (RR 1.86; 95% CI 1.73-1.98, I^2 = 82%) и пациентите по-често получават куративно лечение (RR 1.83; 95% CI 1.69-1.97, I^2 = 75%). Провеждане на ежегоден скрининг води до по-добра обща преживяемост (ОП) (HR 0.67; 95% CI 0.61-0.72, I^2 = 78%). Интересно е, че в между 8.8% и 27.5% от случаите се докладва физическа увреда в резултат на скрининг, най-вече във връзка с интервенции при фалшиво позитивни резултати. Потенциалните финансови или психологически щети не са проучвани. Липсват данни от рандомизирани, а само от кохортни проучвания.

Обсервационно кохортно проучване на *Moon et al.* от 2018 г. разглежда голяма група от пациенти с чернодробна цироза, които са преминали или не са преминали скрининг за ХЦК: АЕГ със/без изследване на AFP.[3] Цел на проучването е да докаже дали има връзка между редовен скрининг за ХЦК и намалена смъртност. Проучването обхваща 238 пациенти с чернодробна цироза, които са починали от ХЦК в периода от 01.01.2013 г. до 31.08.2015

г. и контролна група от 238 пациенти с чернодробна цироза, които не са починали от ХЦК. Групите са съпоставени спрямо годината на диагностициране на цирозата, раса/етническа принадлежност, възраст, пол, причина за цироза (например хепатит С, алкохол, неалкохолна стеатозна чернодробна болест), MELD-скор (тежест на заболяването), медицински център (място на лечение). Резултатите показват, че няма съществена разлика между двете групи по отношение на процент на пациенти, преминали скринингови изследвания с ултразвук (52.9% при случаите срещу 54.2% при контролите) и измерване на серумен AFP (74.8% срещу 73.5%). Процентът на пациенти, преминали единствено или АЕГ, или серумно ниво на AFP, също е сходен (81.1% при случаите срещу 79.4% при контролите), както и процентът на пациенти, преминали и двете скринингови изследвания (46.6% срещу 48.3%). Авторите заключават, че скринингът на пациенти с чернодробна цироза за ХЦК чрез АЕГ/серумно ниво на AFP или и двата метода не е свързано с намаляване на процента на смъртност от ХЦК.

PICO 2.

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Рандомизирано клинично проучване, проведено в Китай, включва 18816 пациенти на възраст 35-59 години с хронична HBV-инфекция или анамнеза за хроничен хепатит, рандомизирани в скринингова (n = 9373) и контролна група (n = 9443).[4] В скрининговата група са извършвани тест за AFP и АЕГ два пъти годишно; при контролната група не е провеждан скрининг. Първична крайна цел е смъртност от ХЦК. Резултатите показват, че от скрининговата група 58.2% участват активно. Наличие на ХЦК е установен при 86 пациенти от скрининговата група срещу 67 в контролната, безсимптомен ХЦК – при 60.5% срещу 0%, малки тумори – при 45.3% срещу 0%. Резекция е постигната в 46.5% срещу 7.5%. Едно-, 3- и 5-годишната ОП е съотв. 65.9%, 52.6% и 46.4% срещу 31.2%, 7.2% и 0%. Смъртността от ХЦК е значимо по-ниска в скрининговата група: 83.2/100 000 срещу 131.5/100 000 (RR 0.63; 95% CI 0.41-0.98).

PICO 3.

Метаанализ на *Lockart et al.* от 2022 г. обхваща 44 проучвания (107548 пациентогодини наблюдение), оценяващи инцидентност на ХЦК след постигане на ТВО при случаи с напреднала фиброза (F3) или цироза.[5] Инцидентността при цироза е 2.1/100 пациентогодини (95% CI 1.9-2.4, I^2 = 75%), а при F3 фиброза – 0.5/100 пациентогодини (95% CI 0.3-0.7, I^2 = 0%). В метарегресионен анализ при пациенти с цироза по-напреднала възраст (aRR 1.32 за всяко увеличение с 10 години; 95% CI 1.00-1.73) и предходни епизоди на декомпенсация (aRR 1.06; 95% CI 1.01-1.12) корелират с повишена инцидентност. По-дълго наблюдение след излекуване е свързано с намалена инцидентност (aRR 0.87 за всяка допълнителна година; 95% CI 0.79-0.96). При пациенти с цироза инцидентността на ХЦК намалява с времето след ТВО и е най-ниска при млади пациенти с компенсирана цироза.

PICO 4.

Най-мащабният систематичен преглед/метаанализ на *Younossi et al.* от 2021 г. включва данни от Web of Science, Embase, PubMed и Cochrane Library (01.01.1950–30.07.2020 г.) и обхваща 18 проучвания с 470404 пациенти.[6] Резултатите показват, че при пациенти с MASLD без цироза честотата на ХЦК е 0.03/100 човекогодини (95% CI 0.01-0.07, I^2 = 98%), при пациенти с цироза – 3.78/100 човекогодини (95% CI 2.47-5.78, I^2 = 93%), а при тези с цироза, подложени на редовен скрининг – 4.62/100 човекогодини (95% CI 2.77-7.72, I^2 = 77%).

В друг метаанализа на *Siriwong et al.* от 2025 г. е изследвана полезност на неинвазивни тестове (NITs) за предсказване на ХЦК при пациенти с MASLD без цироза.[7] Включени са 20 проучвания и 379194 пациенти. Индексът FIB-4, отношението AST/тромбоцити (APRI) и NFS (NAFLD Fibrosis Score) показват значима асоциация с развитие на ХЦК: FIB-4 – pRR 9.21 (95% CI 5.79-14.64); APRI – pHR 12.53 (95% CI 6.57-23.90); NFS – pHR 13.32 (95% CI 6.48-27.37). Оптималните прагови стойности са: FIB-4 > 2.06 (AUC 0.83), APRI > 0.65 (AUC 0.80), NFS > 0.51 (AUC 0.85). Авторите заключават, че проследяване на пациенти с FIB-4 ≥ 5.91 и NFS ≥ 2.85 се счита за рентабилно при годишна честота на ХЦК ≥ 15/1000 човекогодини.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. При пациенти с компенсирана чернодробна цироза клиницистите трябва да провеждат скрининг на всеки 6 месеца с абдоминална ехография плюс серумно ниво на алфа-фетопротеин (AFP) с цел увеличаване на честота на ранно диагностициране и подобряване на достъп до куративни терапии, без доказана полза за ефект върху смъртност [ниско качество на доказателства].**
	PICO 2. При пациенти с хронична HBV-инфекция с повишен риск от хепатоцелуларен карцином, но без цироза, клиницистите трябва да провеждат редовен скрининг два пъти годишно с абдоминална ехография плюс серумно ниво на алфа-фетопротеин (AFP) с цел достоверно снижение на смъртност, увеличаване на резектабилност и подобряване на обща преживяемост [много ниско качество на доказателства].

СИЛНА	**PICO 3. При пациенти с хронична HCV-инфекция и чернодробна цироза, постигнали траен вирусологичен отговор, клиницистите трябва да провеждат скрининг с абдоминална ехография плюс серумно ниво на алфа-фетопротеин (AFP) на всеки 6 месеца с цел ранно диагностициране на хепатоцелуларен карцином, а при пациенти с напреднала фиброза (F3) без цироза – индивидуализирана оценка на риска [ниско качество на доказателства].** **PICO 4. При пациенти със стеатозна чернодробна болест, свързана с метаболитна дисфункция, и чернодробна цироза клиницистите трябва да провеждат редовен скрининг на всеки 6 месеца с абдоминална ехография плюс серумно ниво на алфа-фетопротеин (AFP), а при пациенти без цироза да използват неинвазивни тестове (FIB-4, APRI, NFS) за стратификация на риск и идентифициране на кандидати за скрининг [ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

	◘ ***Скрининг за хепатоцелуларен карцином е показан при всички пациенти с чернодробна цироза и при високорискови пациенти с хроничен вирусен хепатит B без цироза (оценени по PAGE-B скор).***
	◘ ***Проследяване с ехография плюс серумен алфа-фетопротеин (AFP) на всеки 6 месеца позволява ранно диагностициране и осигурява по-висок потенциал за куративно лечение.***
	◘ ***При установяване на суспектни лезии е необходимо провеждане на допълнителни образни изследвания (компютър-томография, магнитнорезонансна томография) в кратък срок.***
	◘ ***Пациенти с хронична HBV-инфекция са с висок риск от развитие на хепатоцелуларен карцином и е показано провеждане на скрининг на всеки 6 месеца.***
	◘ ***Ранното диагностициране значително увеличава резектабилност и преживяемост.***
	◘ ***Ефективността на скрининга зависи от активното участие на пациента, неговата информираност и мотивация.***

- ***При пациенти с хронична HCV-инфекция, дори след постигане на траен вирусологичен отговор с директно действащи антивирусни средства, рискът от хепатоцелуларен карцином остава значим – тази група е показана за скрининг на всеки 6 месеца.***
- ***При F3 фиброза без цироза заболяемостта от хепатоцелуларен карцином е значително по-ниска (0.5/100 пациентогодини) в сравнение с тази при цироза (2.1/100 пациентогодини) и решението за скрининг трябва да е индивидуализирано.***
- ***При напреднала фиброза (F3) без цироза скринингът е селективен и трябва да се адаптира спрямо индивидуален риск и ограниченията на ехографската визуализация.***
- ***Неинвазивни тестове (FIB-4, APRI, NFS) са полезни за стратификация на риск при пациенти със стеатозна чернодробна болест, свързана с метаболитна дисфункция, без цироза.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2018; 154 (6): 1706-1718.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.064.
2. Singal AG, Zhang E, Narasimman M, et al. HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol* 2022; 77 (1): 128-139. doi: 10.1016/j.jhep.2022.01.023.
3. Moon AM, Weiss NS, Beste LA, et al. No association between screening for hepatocellular carcinoma and reduced cancer-related mortality in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2018; 155 (4): 1128-1139.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.079.
4. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130 (7): 417-422. doi: 10.1007/s00432-004-0552-0.
5. Lockart I, Yeo MGH, Hajarizadeh B, et al. HCC incidence after hepatitis C cure among patients with advanced fibrosis or cirrhosis: A meta-analysis. *Hepatology* 2022; 76 (1): 139-154. doi: 10.1002/hep.32341.
6. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. Hepatocellular carcinoma incidence in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Gut* 2021; PMID: 33965578.
7. Siriwong N, Pinyopornpanish K, Julanan W, et al. Utility of noninvasive tests for predicting hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic NAFLD: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2025; PMID: 39919008.

1.2. РЕДУКЦИЯ НА РИСК И ПРЕВЕНЦИЯ

Гълъбина ХИНКОВА, Александър КАЦАРОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с хронична хепатит В вирусна (HBV) инфекция третиране с антивирусни медикаменти (нуклеозидни/нуклеотидни аналози) снижава ли риска от развитие/рецидив на хепатоцелуларен карцином (ХЦК)?**
PICO 2.	**При пациенти с хронична хепатит С вирусна (HCV) инфекция третиране с директно действащи антивирусни средства (DAAs) снижава ли риска от развитие/рецидив на ХЦК?**
PICO 3.	**При пациенти с лекуван ХЦК с HCV-инфекция и овладяна HBV-инфекция лечение с DAAs корелира ли с повишен риск от рецидив?**
PICO 4.	**В обща популация приложение на ваксинация срещу HBV снижава ли достоверно риска от развитие на ХЦК?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

В метаанализ на *Kong Y, et al.* (2022), включващ 39 рандомизирани контролирани и обсервационни проучвания (от 1995 г. до 2021 г.) с общо 14212 пациенти с напреднала хронична чернодробна болест и хронична HBV-инфекция, е показано, че случаи, лекувани с нуклеотидни/нуклеозидни аналози (НА), имат значимо по-нисък риск от развитие на хепатоцелуларен карцином (ХЦК) в сравнение с нелекувани (RR 0.48; 95% CI 0.30-0.75), при много висока хетерогенност (I^2 = 91%).[1] От същия метаанализ става ясно, че честотата на ХЦК е значимо по-ниска при пациенти, лекувани с препоръчителни НА (*tenofovir* и *entecavir*), отколкото при тези, лекувани с НА,

които не са от първа линия (*lamivudine*, *adefovir* и *telbivudine*) (RR 0.85; 95% CI 0.75-0.97, I^2 = 0%).

Национално популационно ретроспективно проучване от Тайван сравнява кохорта от 21595 пациенти с хроничен хепатит В, лекувани с НА (*entecavir*, *lamivudine*, *telbivudine* или комбинирана терапия), с 21595 съответстващи нелекувани пациенти.[2] Резултатите демонстрират, че 7-годишната честота на ХЦК е по-ниска при пациенти, лекувани с НА, в сравнение с нелекувана кохорта (7.3% срещу 22.7%, p < 0,001). Връзката между лечение на хронична HBV-инфекция и развитие на ХЦК е изследвана и в голямо американско кохортро ретроспективно проучване, включващо 2671 участници, при които хронична HBV-инфекция е диагностицирана от 1992 г. до 2011 г. (49% азиатци). В коригирана по склонност *Cox* регресия пациенти, получили антивирусна терапия, са с по-нисък риск от ХЦК в сравнение с тези, които не са получили антивирусна терапия (aHR 0.39; 95% CI 0.27-0.56, p < 0.001).[3] В ретроспективно проучване, базирано на азиатска популация, *Nguyen et al.* съобщават, че 8-годишната кумулативна честота на ХЦК е по-висока в съответстваща нелекувана група, отколкото в група, лекувана с *tenofovir* (20.13% срещу 4.69%, p < 0.001).[4] В голямо европейско проучване, обхващащо 10 центъра с общо 1951 възрастни пациенти с хроничен хепатит В от бялата раса, рискът от ХЦК намалява след първите 5 години терапия с *entecavir*/*tenofovir*, особено при тези с компенсирана цироза при стартиране на терапията.[5]

По отношение на рецидивиране на ХЦК метаанализ на *Giri S, et al.* (2022) с общо 9 проучвания и 5298 пациенти прави заключение, че *tenofovir* снижава риска от късен рецидив в сравнение с *entecavir* (aHR 0.58; 95% CI 0.45-0.76, p = 0.0%), но не и от ранен рецидив (HR 0.88; 95% CI 0.76-1.02, p = 34,8%).[6]

PICO 2.

Метаанализ на *Saraiya N, et al.* (2018) оценява модели на рецидив на ХЦК след терапия с DAAs.[7] Сред 24 проучвания с 1820 пациенти делът на случаи с рецидив на ХЦК след терапия с DAAs варира от 0% до 59% (обобщена оценка 24.4%; 95% CI 18.4-30.4). В 11 публикации с пълен текст общият рецидив на ХЦК е 21.9% (95% CI 16.2-28.3). Факторите, свързани с рецидив, включват анамнеза за предишен рецидив на ХЦК и по-кратък интервал между пълен отговор на

ХЦК и започване на DAAs. Девет проучвания, сравняващи лекувани с DAAs и лекувани с интерферонов режим или нелекувани пациенти, установяват подобна честота на рецидив сред случаи, лекувани с DAAs. Ограниченията на проучването включват хетерогенни кохорти, потенциална неправилна класификация на отсъствието на ХЦК преди лечение с DAAs, пристрастност при установяване на рецидив и кратка продължителност на проследяване.

Метаанализ на *Sapena V, et al.* (2022) за индивидуални данни на пациенти обобщава резултати на 977 последователни случаи от 21 проучвания с цироза

и ХЦК, свързани с хронична HCV-инфекция, които са постигнали пълен радиологичен отговор след хирургично/локорегионално лечение и са получили лечение с DAAs.[8] Честотата на рецидив и рискът от смърт на 100 пациентогодини при случаи, лекувани с DAAs, са съотв. 20 (95% CI 13.9-29.8, $I^2 = 74.6\%$) и 5.7 (95% CI 2.5-15.3, $I^2 = 54.3$). Не е наблюдавана значима разлика в показателя RR между групи, лекувани и нелекувани с DAAS, при пациенти с коригирана оценка на склонност (RR 0.64; 95% CI 0.37-1.1, $p = 0.1$).

Lindsley K, et al. обобщават в метаанализ (2025 г.) резултати от 41 кохортни проучвания с общо 10563 участници.[9] Сравняват се резултати за рецидив на ХЦК при пациенти с хронична HCV-инфекция в следните групи: лекувани с интерферонови режими, DAAs-лечение, лечение без DAAs и нелекувани пациенти; резултатите са отчетени на 12-ти, 24-ти месец и за период на най-дълго проследяване. Седемнадесет проучвания (4452 участници) сравняват резултати между режими на лечение с DAAs без *interferone* и без антивирусна терапия. Пет проучвания (2381 пациенти) съобщават за риск от рецидив на ХЦК на 12-ти месец, който варира от 0 до 53 рецидива на проучване за пациенти, лекувани с DAAs без *interferone,* и от 8 до 263 рецидива на проучване за пациенти, нелекувани с антивирусна терапия. Комбинираният RR за рецидив на ХЦК е 0.95 (95% CI 0.76-1.20), което показва отсъствие на разлика между DAAs и липса на антивирусна терапия, при липса на статистическа хетерогенност ($I^2 = 0.0\%$). Четири проучвания (2325 пациенти) съобщават за риск от рецидив на ХЦК на 24-ти месец. Рецидивът на ХЦК варира от един до 69 рецидива на проучване за пациенти, лекувани с DAAs, и от 28 до 525 рецидива на проучване за пациенти, нелекувани с антивирусна терапия. Комбинираният RR за рецидив на ХЦК е 0.48 (95% CI 0.11-2.12), което показва отсъствие на разлика между DAAs и липса на антивирусна терапия, с възможна значителна хетерогенност ($I^2 = 97.3\%$). По отношение на най-дълъг период на проследяване 9 проучвания (2887 пациенти) съобщават за риск от рецидив на ХЦК, който варира от един до 61 рецидива на проучване за пациенти, лекувани с DAAs, и от 20 до 525 рецидива на проучване за пациенти, нелекувани с антивирусна терапия. Комбинираният RR за рецидив на ХЦК е 0.42 (95% CI 0.24-0.73), което показва благоприятни резултати за DAAs в сравнение с липсата на антивирусна терапия, със значителна хетерогенност ($I^2 = 90.8\%$).

Ioannou GN, et al. съобщават проучване върху 62354 пациенти: 35871 (58%) с режим от самостоятелен *interferone*, 4535 (7.2%) с режими от DAAs + *interferone* и 21948 (35%) с режими от самостоятелен DAAs.[10] След средно проследяване от 6.1 години са диагностицирани 3271 случая на ХЦК. Честотата на ХЦК е най-висока при пациенти с цироза и неуспех на лечението (3.25 на 100 пациентогодини), следвана от цироза и траен вирусологичен отговор (SVR) (1.97), без цироза и неуспех на лечение (0.87) и без цироза и SVR (0.24). В мултивариационни модели наличие на SVR корелира със сни-

жен риск от ХЦК, независимо дали антивирусното лечение е само с DAAs (HR 0.29; 95% CI 0.23-0.37), DAAs + *interferone* (HR 0.48; 95% CI 0.32-0.73), или със самостоятелен *interferone* (HR 0.32; 95% CI 0.28-0.37). Режимът със самостоятелен DAAs или DAAs + *interferone* не корелира с повишен риск от ХЦК в сравнение с режим със самостоятелен *interferone*.

Kanwal F, et al. провеждат ретроспективно кохортно проучване при пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с DAAs.[11] Резултатите установяват 271 нови случая на ХЦК при 22500 пациенти, лекувани с DAAs (SVR n = 87%; цироза n = 39%), включително с 183 пациенти, постигнали SVR (обща годишна честота на ХЦК от 1.18%; 95% CI 1.04-1.32). Рискът от ХЦК е значимо снижен при пациенти с SVR в сравнение с тези без отговор – 0.90 срещу 3.45 ХЦК/100 човекогодини (HR 0.28; 95% CI 0.22-0.36). Пациенти с цироза са с по-висока годишна честота на ХЦК след постигане на SVR, отколкото тези без отговор – 1.82 срещу 0.34 ХЦК/100 човекогодини (HR 4.73; 95% CI 3.34-6.68). В това проучване SVR, индуциран от DAAs, корелира със 76% намаление на риск от развитие на ХЦК. Рискът от ХЦК обаче остава висок при пациенти с цироза по време на SVR – годишна честота от 0.9%.

PICO 3.

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Ретроспективно ендоцентрово проучване на *Joko K, et al.* изследва ефекта на лечение с DAAs върху HBV-статуса и риска от рецидив на ХЦК сред лекувани пациенти.[12] От 378 пациенти с HCV-инфекция, подложени на DAAs-терапия, приблизително половината (188 случаи) са с овладяна HBV-инфекция. Не е наблюдавана положителна конверсия на HBV-DNA при пациенти с овладяна HBV-инфекция (без данни за HbsAg). Въпреки това, 53.8% от пациентите показват снижение на нивата както на анти-HBs, така и на анти-HBc антитела, а 93.6% – снижение на нивата или на анти-HBs, или на анти-HBc антитела. Наблюдава се висок процент на снижен имунен отговор към HBV-протеини, въпреки че никой от пациентите не показва положителна HBV-DNA конверсия. Както овладяната HBV-инфекция (OR 1.432; 95% CI 0.767-2.691, p = 0.2581), така и промяната в имунните отговори към HBV-протеини (Anti-HBs OR 0.058; 95% CI 0.001-2.090, p = 0.1384; Anti-HBc OR 0.163; 95% CI 0.014-3.476, p = 0.2212) не повлияват рецидивиране на ХЦК след DAAs терапия за HCV-инфекция.

Според ретроспективно проучване на *Hsu CE, et al.*, проведено сред 906 пациенти с хронична HCV-инфекция, 52 (5.7%) случаи са с коинфекция с HBV/HCV.[13] Честотата на *de novo* ХЦК е сравнима между групи, инфектирани с HBV/HCV и моно-HCV (HBV/HCV срещу моно-HCV: 1/45 (2.2%) срещу 5/136 (3.67%) (p = 0.6366).

PICO 4.

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Ефектът от въвеждане на ваксинация срещу HBV е описан в няколко ретроспективни проуч-

вания, но истинският ефект предстои да се наблюдава в бъдеще, тъй като първите ваксинационни кампании са стартирани масово през 90-те години на миналия век.

Наративен преглед на *Flores JE, et al.* (2022) обобщава резултати от няколко ретроспективни проучвания с цел да изследва глобалното въздействие на ваксинацията срещу HBV върху развитието на ХЦК.[14] Големи и дългосрочни проучвания на ефекти от ваксинация срещу HBV са проведени в Тайван, като от 1984 г. до 1986 г. е предоставяна на бебета, родени от майки с позитивен Hbs антиген, а след 1986 г. универсалната ваксинация е разширена до всички новородени. Ранен анализ на данни за честота и смъртност от ХЦК от Националния регистър за рака на Тайван и Националния регистър за смъртност от 1981 г. до 1994 г., проведен от *Chang MH, et al.*, отбелязва значително снижение на честотата на ХЦК при деца на възраст от 6 до 14 години, с коригиран спрямо възрастта коефициент на риск (RR) от 0.33 за развитие на ХЦК и RR за смъртност, свързана с ХЦК, от 0.51 след 1990 г. ($p < 0.001$).[15] Оценка на данни за смъртност, свързана с ХЦК в Тайван, между 1974 г. и 1999 г., е проведена от *Lee CL, et al.,* които наблюдават значимо снижение на смъртността във възрастовата група 0-14 години със 70% и снижение на смъртността при мъже и жени с 62%, съотв. през периодите 1996-1999 г. срещу 1980-1983 г.[16] Според *Chang MH, et al.* честотата на развитие на ХЦК във всички възрастови групи, родени през 1984-1998 г. след въвеждане на програма за универсална ваксинация, показва значимо снижение на честотата (на 100 000 човекогодини), вариращо от 0.15-0.19 срещу 0.49-0.60 в същите възрастови групи през 1973-1979 г. Проследяване на тези кохорти в началото на 2000-те години продължава да показва достоверно снижение на честотата на ХЦК, свързана с HBV, а RR от развитие на ХЦК във ваксинираната в сравнение с неваксинираната кохорта варира от 0.31 до 0.38 във възрастовите групи 6-9, 10-14 и 15-19 години ($p < 0.001$).[17] Към 2013 г. обхватът на ваксинация на кърмачета в Тайван е много висок – 98%, а през периода 2003-2011 г. е наблюдаван значителен спад в дела на ХЦК, дължащ се на хепатит В, диагностициран при деца и млади хора под 29 години, до по-малко от 1%. По-голяма част от случаи на ХЦК, свързан с хепатит В, преобладава при хора на средна възраст и възрастни, родени преди въвеждане на универсална ваксинация. През същия период между 2003-2011 г. е наблюдаван значителен годишен процентен спад ($p < 0.05$) в честотата на ХЦК (в резултат от всички причини) до 16.6%, 7.9% и 2.0%, съотв. във възрастовите групи 0-14, 15-29 и 30-64 години.[18] По-скорошни данни на *Liao SH, et al.* от проследяване до 2017 г. показват, че кохорта на възраст 30 и по-малко години, която е получила универсална ваксинация срещу хепатит В, демонстрира 35.9% снижение на честотата на ХЦК в сравнение с периода преди прилагане на ваксина.[19]

Проучвания от Китай също разглеждат ефекта на ваксинация срещу HBV и риска от развитие на ХЦК.[20] Рутинна имунизация на всички кърмачета е въведена в началото на 1992 г., но с различия в изпълнението на програмата в различните окръзи. В ретроспективно проучване на *Wang XY, et al.* смъртността от ХЦК е оценена при сравнение на данни от два подобни окръга. В окръг ЛонгАн всички новородени, родени между 1986 г. и 1996 г., са ваксинирани, а окръг БинЯнг не е приел универсална ваксинация на кърмачетата до 2002 г. и е служил като подходяща сравнителна неваксинирана група. Данните за смъртност, свързана с ХЦК, от двата региона са получени от националната система за наблюдение на смъртността през 2017-2018 г.: ЛонгАн показва значимо по-висок процент, коригиран спрямо възрастта, на смъртност, свързана с ХЦК, от 53.3 на 100 000 човекогодини срещу 45.3 на 100 000 човекогодини в БинЯнг между 2017 г. и 2018 г. (p = 0.005). Когато детската смъртност в ЛонгАн е оценена преди и след началото на клиничното изпитване за ваксинация, смъртността от ХЦК (на 100 000 души) във възрастовата група 20-29 години през 2004 г. (лица, които не са били ваксинирани при раждане) е по-висока – 7.9 срещу 1.4 през 2017-2018 г. (p = 0.018). Това проучване подчертава спад в ХЦК, свързан с универсална имунизация на новородени. Проучване Qidong Hepatitis B Intervention Study е клъстерно рандомизирано контролирано проучване на ваксинация срещу плацебо в 41 села в провинция Кидонг, проведено между 1985-1990 г. и проследено до 2013 г.; резултатите демонстрират защитен ефект на универсалната ваксинация срещу хепатит В върху развитие на ХЦК с RR от 0.16 във ваксинираната кохорта (95% CI 0.01-0.77, p = 0.0224).[21]

Въздействието на ваксинацията срещу HBV върху честотата на ХЦК е доказано и при ключови популации с висок риск в страни с ниска ендемичност. Например, кохортно проучване в Аляска при лица на възраст под 20 години през 2010 г., които са получили ваксинация като бебета, показва снижение на честотата на ХЦК в детска възраст до 0 случая на 100 000 души от 1999 г. насам, сравнена с пикова честота от 3 на 100 000 през 1984-1988 г.; авторите заключават, че резултатите показват елиминиране на ХЦК в детска възраст, свързан с хепатит В, чрез ваксинация.[22]

Испанско проучване на *Dominguez A, et al.* изследва резултати от въвеждане на ваксинация срещу HBV, използвайки данни за изписвания от болници от 2005 г. до 2021 г., свързани с хроничен HBV, вкл. и по повод ХЦК, свързан с HBV.[23] Оценен е ефектът от ваксинация във възрастова група 20-39 години; стойностите на коефициента на изписване от болница (HDRR) е по-нисък във ваксинираната кохорта като цяло (HDRR 0.53; 95% CI 0.45-0.62), в групата с ХЦК (HDRR 0.66; 95% CI 0.53-0.82) и с цироза (HDRR 0.41; 95% CI 0.33-0.53).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. При пациенти с хронична HBV-инфекция клиницистите трябва да прилагат лечение с нуклеозидни/нуклеотидни аналози с цел снижение на риск от развитие на хепатоцелуларен карцином (*de novo* и рецидивен) [умерено качество на доказателства].** **PICO 2. При пациенти с хронична HCV-инфекция и чернодробна фиброза клиницистите трябва да прилагат лечение с директно действащи антивирусни средства с цел снижение на риск от усложнения, свързани с цироза, включително и от хепатоцелуларен карцином [ниско качество на доказателства].** **PICO 4. Здравните институции трябва да създават и провеждат превантивни ваксинационни програми срещу HBV при всички новородени с цел достоверно снижение на риска от развитие на хронична хепатит B инфекция и хепатоцелуларен карцином [ниско качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 2. При пациенти с хронична HCV-инфекция и хепатоцелуларен карцином след радикална хирургия или пълна аблация клиницистите биха могли да обсъждат приложение на антивирусна терапия без достоверен ефект върху риск от рецидив [ниско качество на доказателства].** **PICO 3. При пациенти с коинфекция от HBV и HCV клиницистите биха могли да прилагат лечение с директно действащи антивирусни средства, следвайки същите критерии, както при моноинфектирани пациенти, без това да повишава риска от рецидив на хепатоцелуларен карцином [много ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***Пациенти, при които предстои имуносупресивно лечение или са диагностицирани с имунен дефицит, трябва да бъдат изследвани за HBV- и HCV-статус и при нужда да бъдат лекувани по съответен начин с цел снижение на чернодробни усложнения, включително хепатоцелуларен карцином.***

- ***Пациенти с напреднала чернодробна фиброза/цироза с HCV-генеза след лечение с директно действащи антивирусни средства с цел намаляване на чернодробни усложнения продължават да са с висок риск от развитие на хепатоцелуларен карцином и трябва да бъдат проследявани.***
- ***С цел снижение на риска от неблагоприятни чернодробни събития, включително развитие на хепатоцелуларен карцином, се препоръчва редукция на наднормено тегло, прекратяване на алкохолна консумация и тютюнопушене.***
- ***Европейските здравни органи, включително Европейският център за профилактика и контрол на заболяванията и Световната здравна организация (СЗО), препоръчват ваксинация срещу хепатит В за лица с повишен риск от експозиция на вируса: лица, употребяващи интравенозни наркотици, лица в затворени среди (затворническо население), сексуални партньори и членове на домакинства на лица с хронична HBV-инфекция, лица с многобройни сексуални партньори или тези, живеещи с HIV, медицински персонал, пациенти на диализа и реципиенти на солидни органи.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Kong Y, Lv T, Li M, et al. Systematic review and meta-analysis: impact of anti-viral therapy on portal hypertensive complications in HBV patients with advanced chronic liver disease. *Hepatol Int* 2022; 16: 1052-1063. doi: https://doi.org/10.1007/s12072-022-10369-w.
2. Wu CY, Lin JT, Ho HJ, et al Association of nucleos (t) ide analogue therapy with reduced risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B—A nationwide cohort study. *Gastroenterology. 2014;*147:143–151.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.048.
3. Gordon SC, Lamerato LE, Rupp LB, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B virus infection and development of hepatocellular carcinoma in a US population. *Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 May*;12(5):885-93. doi: 10.1016/j.cgh.2013.09.062.
4. Nguyen MH, Yang HI, Le A, et al. Reduced incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis B treated with Tenofovir—A propensity Score–Matched study. *J Infect Dis* 2019; 219: 10-18. doi: 10.1093/infdis/jiy391.
5. Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2017; 66: 1444-1453. doi: 10.1002/hep.29320.
6. Giri S, Agrawal D, Afzalpurkar S, et al. Tenofovir versus entecavir for tertiary prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B infection after curative therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2023; 30 (2): 108-115. doi: 10.1111/jvh.13766.

7. Saraiya N, Yopp AC, Rich NE, et al. Systematic review with meta-analysis: Recurrence of hepatocellular carcinoma following direct-acting antiviral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48 (2): 127-137. doi: 10.1111/apt.14823.
8. Sapena V, Enea M, Torres F, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after direct-acting antiviral therapy: An individual patient data meta-analysis. *Gut* 2022; 71 (3): 593-604. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323663.
9. Lindsley K, Burroughs M, Hernandez-Lopez C, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence in patients with chronic hepatitis c infection treated with direct-acting antivirals: A systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Ther* 2025; 14 (10): 2247-2276. doi: 10.1007/s40121-025-01180-9.
10. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017; S0168-8278 (17) 32273-0. doi: 10.1016/j.jhep.2017.08.030.
11. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, et al. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2017; 153: 996-1005. e1001. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.012.
12. Joko K, Mashiba T, Ochi H, et al. Relation of reduction of antibodies against hepatitis B virus to hepatocellular carcinoma recurrence in the patients with resolved hepatitis B virus infection following direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2019; 9 (2): 78-83. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1305.
13. Hsu CE, Liu YC, Cheng YT, et al. Hepatitis B co-infection has limited impact on liver stiffness regression in chronic hepatitis C patients treated with direct-acting antivirals. *Viruses* 2022; 14 (4): 786. doi: 10.3390/v14040786.
14. Flores JE, Thompson AJ, Ryan M, et al. The global impact of hepatitis B vaccination on hepatocellular carcinoma. *Vaccines (Basel)* 2022; 10 (5): 793. doi: 10.3390/vaccines10050793.
15. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Taiwan childhood hepatoma study group universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J. Med* 1997; 336: 1855-1859. doi: 10.1056/NEJM199706263362602.
16. Lee CL, Hsieh KS, Ko YC. Trends in the incidence of hepatocellular carcinoma in boys and girls in Taiwan after large-scale hepatitis B vaccination. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12 (1): 57-59. PMID: 12540504.
17. Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: A 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1348-1355. doi: 10.1093/jnci/djp288.
18. Hung GY, Horng JL, Yen HJ, et al. Changing incidence patterns of hepatocellular carcinoma among age groups in Taiwan. *J Hepatol* 2015; 63: 1390-1396. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.032.
19. Liao SH, Chen CL, Hsu CY, et al. Long-term effectiveness of population-wide multifaceted interventions for hepatocellular carcinoma in Taiwan. *J Hepatol* 2021; 75: 132-141. doi: 10.1016/j.jhep.2021.02.029.
20. Wang XY, Huang JM, Lu XM, et al. Changing risk factors for hepatocellular carcinoma in hyperendemic regions in the era of universal hepatitis B vaccination. *Cancer Epidemiol* 2020; 67: 101775. doi: 10.1016/j.canep.2020.101775.
21. Qu C, Chen T, Fan C, et al. Efficacy of neonatal HBV vaccination on liver cancer and other liver diseases over 30-year follow-up of the Qidong hepatitis B intervention study: A cluster randomized controlled trial. *PLoS Med* 2014; 11: e1001774. doi: 10.1371/journal.pmed.1001774.
22. McMahon BJ, Bulkow LR, Singleton RJ, et al. Elimination of hepatocellular carcinoma and acute hepatitis B in children 25 years after a hepatitis B newborn and catch-up immunization program. *Hepatology* 2011; 54: 801-807. doi: 10.1002/hep.24442.
23. Domínguez A, Avellón A, Hernando V, et al. Hepatitis B virus-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma hospital discharge rates from 2005 to 2021 in Spain: Impact of universal vaccination. *Vaccines* 2024; 12: 1254. doi: 10.3390/vaccines12111254.

1.3. ОЦЕНКА НА ГЕНЕТИЧЕН РИСК

Драга ТОНЧЕВА, Любомир БАЛАБАНСКИ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с хронично чернодробно заболяване (HBV, HCV, цироза, MASLD) наличие на рискови SNP-варианти (*PNPLA3 rs738409, TM6SF2 rs58542926, TERT rs10069690*) корелира ли със стратификация на индивидуален риск за развитие на хепатоцелуларен карцином (ХЦК)?**
PICO 2.	**При пациенти с наследствена хемохроматоза (НХ) идентифициране на рисков генотип в ген *HFE* (C282Y хомозиготност или C282Y/H63D) корелира ли с риск за ХЦК и индикация за скрининг?**
PICO 3.	**При пациенти с алфа-1 антитрипсинов дефицит (AATD) идентифициране на рисков генотип чрез *SERPINA1* генотипизиране (ZZ, SZ) притежава ли стойност за дефиниране на популация с индикации за скрининг за ХЦК?**
PICO 4.	**При пациенти със стеатозна чернодробна болест, свързана с метаболитна дисфункция (MASLD), определяне на генетичен рисков скор, базиран на варианти в гени, участващи в развитие на неалкохолна мастна чернодробна болест (NAFLD) (*PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7*), притежава ли стойност за дефиниране на популация с индикации за скрининг за ХЦК?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

GWAS метаанализ, обхващащ 11 кохорти (9 с европейски и 2 с източноазиатски произход, общо 6540 случая и 2096759 контроли), потвърждава корелация на рискови SNP-варианти с хронично чернодробно заболяване

и идентифицира пет нови локуса с геномно значима асоциация.[1] Най-голям ефект по рисков алел е установен за *TM6SF2* rs58542926 (β = 0.61; OR ≈ 1.84), следван от *PNPLA3* rs738409 (β = 0.55; OR ≈ 1.73), *HFE* rs1800562 (β = 0.45; OR ≈ 1.57) и *TERT* rs10069690 (β = 0.21; OR ≈ 1.23). Всички асоциации са валидирани в независими кохорти (7630 случая и 733689 контроли). Идентифицираните варианти показват сравними ефекти при пациенти със затлъстяване, висока консумация на алкохол, захарен диабет и цироза. Генетичните ефекти върху ХЦК силно корелират с хепатална стеатоза (r^2 = 0.75; $p = 2 \times 10^{-6}$) и цироза ($r^2 = 0.69$; $p = 2 \times 10^{-5}$).

GWAS геномно проучване обхваща популация от Северна Америка (фаза на откриване: 1872 случая/2907 контроли; фаза на валидиране: 1200 случая/1832 контроли), фокусирана върху ХЦК с невирусна етиология, и идентифицира 5 региона с геномна значимост, включително TM6SF2 rs58542926 (OR 1.49; 95% CI 1.29-1.72) и PNPLA3 rs738409 (OR 1.66; 95% CI 1.51-1.83).[2] Комбинацията от хомозиготни варианти на *PNPLA3* и *TERT* е свързана с 6.5-кратно по-висок риск за ХЦК с невирусна етиология. Liability-scale heritability за ХЦК е оценена на 24.4%, което потвърждава съществен генетичен принос към индивидуалния риск независимо от вирусния статус.

Мултипопулационен GWAS анализ върху чернодробна цироза, включващ 12 кохорти с 18265 случая и 1782047 контроли (до 1 милион индивида с чернодробни функционални тестове) и валидизационна кохорта от 21689 случая и 617729 контроли, идентифицира и валидира 14 рискови асоциации, локализирани предимно в гени на чернодробния липиден метаболизъм.[3] Вариантът *PNPLA3 p.Ile148Met* взаимодейства адитивно с консумация на алкохол, затлъстяване и захарен диабет при определяне на риск за цироза и ХЦК. Разработеният полигенен рисков скор е достоверно асоцииран с прогресия от цироза към ХЦК. При хомозиготно носителство на *PNPLA3* в комбинация с тежко затлъстяване и прекомерна консумация на алкохол рискът от цироза нараства свръхмултипликативно (aHR 17.52; 95% CI 12-84-23.90), а рискът от ХЦК при наличие на всички три фактора достига HR 30.13 (95% CI 16.51-54.98).

PICO 2.

Актуализиран систематичен преглед и метаанализ по PRISMA, включващ 43 проучвания, 5758 случая и 14741 контроли (PubMed, EMBASE, WoS, Scopus, CNKI; до август 2016 г.), установява, че *HFE C282Y* е статистически значимо свързан с повишен риск от ХЦК в обща популация при всички генетични модели (OR > 1, $p < 0{,}05$).[4] Положителна асоциация е установена и за компаунд-хетерозиготност *C282Y/H63D* с риск от NAFLD и ХЦК (OR > 1, $p < 0.05$). Важна подробност е фактът, че *H63D* самостоятелно не е свързан с повишен риск от ХЦК в общата популация ($p > 0.05$ при всички генетични модели); асоциация е открита само за нецирозен ХЦК в африканска попу-

лация. Също така *HFE*-мутации не увеличават риска от чернодробна цироза ($p > 0.05$ при всички модели).

Проспективно кохортно проучване (UK Biobank с 45186 участници от европейски произход от 40 до 70 години, медиана на проследяване 8.9 години от 2006 г. до 2018 г. и данни за инцидентен първичен ХЦК и обща смъртност) доказва, че при мъже *C282Y*-хомозиготи рискът от ХЦК е с HR 10.5 (95% CI 6.6-16.7, $p < 0.001$); кумулативният риск до 75-годишна възраст е 7.2% (95% CI 3.9-13.1) срещу 0.6% (95% CI 0.4-0.7) при мъже без варианти. Рискът от обща смъртност е 19.5% срещу 15.1%. Допълнително е установен повишен риск от карцином на интрахепатални жлъчни пътища: HR 7.18 (95% CI 2.87-17.99) при хомозиготни мъже.[5] При жени *C282Y*-хомозиготи асоциациите са статистически незначими. Клинично съществен факт е, че от 21 мъже, развили ХЦК, 10 са без поставена диагноза за НХ към момента на онкологичната диагноза, потвърждавайки значението на проактивно генотипиране.

Ретроспективно кохортно проучване на 5225 пациенти с ≥ 1 *HFE* генотипен тест (Администрация по здравеопазване на ветераните, САЩ; проследяване до 30.06.2019 г.) доказва, че честотата на ХЦК при *C282Y*-хомозиготи е 5.59 нови случая на 1000 изследвани лица годишно – почти 6 пъти по-висока в сравнение с 0.92 случая при лица без *HFE*-мутация.[6] Установяват се следните коригирани стойности на HR: *C282Y/C282Y* – HR 8.80 (95% CI 4.17-18.54); *C282Y/H63D* – HR 5.25 (95% CI 2.24-12.32); *H63D*-хетерозиготи – HR 2.82 (95% CI 1.21-6.58), като последната асоциация корелира предимно с наличие на стеатозна чернодробна болест, свързана с метаболитна дисфункция (MASLD), а не с желязно претоварване. Идентифицирани са допълнителни рискови фактори за ХЦК при тип-1 НХ: захарен диабет с HR 3.74 (95% CI 1.25-11.20); висок APRI (маркер за чернодробна фиброза) с HR 3.91 (95% CI 1.29-11.89); персистиращ серумен феритин > 250 ng/mL.

Клиничните насоки със систематична оценка на доказателства препоръчва генотипиране за *p.C282Y* при лица от европейски произход с биохимични данни за желязно претоварване.[7] Роднини от първа степен на пациенти с *C282Y*-хомозиготна НХ трябва да се тестват за *p.C282Y*-варианта в *HFE* (LoE 4, силна препоръка, силен консенсус). При пациенти с НХ и цироза се препоръчва задължителен ехографски скрининг за ХЦК на всеки 6 месеца. Ранната диагностика и лечение с флеботомия могат да предотвратят развитие на цироза, ХЦК, захарен диабет и артропатия.

PICO 3.

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Проспективно лонгитудинално кохортно проучване включва 1595 индивиди с *PiZZ*-генотип (от Шведски национален AATD регистър) и 5999 контроли (от популационни кохорти) с медиана на проследяване 17 години.[8] Честотата на ХЦК е 1.6 нови случая на 1000 изследвани лица годишно при *PiZZ*-индивиди срещу 0.1 при контроли. Коригираната стойност на HR за ХЦК при *PiZZ* срещу

контроли е 23.4 (95% CI 9.9-55.4). Медианата на преживяемост след диагностициране на ХЦК е само 0.4 години, което предполага предимно напреднал стадий при установяване – пряк аргумент в полза на структурирано проследяване за ранна диагноза.

Национално кохортно проучване в Дания включва 2702 индивиди с AATD (ZZ n = 1061; SZ n = 323) и 26750 контроли, съпоставени по рождена дата, пол и община, с медиана на проследяване 62 години.[9] Стойността на HR за ХЦК при AATD срещу сдвоени контроли е 3.91 (95% CI 2.23-6.85); при използване на цялата датска популация като контролна група HR е 4.46 (95% CI 2.74-7.28). Рискът от ХЦК остава повишен при AATD независимо от наличие или отсъствие на чернодробна цироза ($p \geq 0.76$), което предполага, че хепато-канцерогенезата при AATD е частично независима от цироза.

Многонационално кохортно проучване анализира 482380 участници от UK Biobank и клинична кохорта от 1104 участници (586 *PiZZ*, 239 *PiSZ*, 279 неносители).[10] Резултатите показват, че *PiZZ*-индивиди демонстрират най-висока честота на чернодробна фиброза/цироза (ICD-10 кодове — около 20 пъти по-чести спрямо неносители, aOR 21.7) и на първичен ХЦК (aOR 44.5). От друга страна, *PiSZ*-индивиди демонстрират значимо, но по-умерено повишен риск: OR 3.1 (95% CI 1.1-8.2) за фиброза/цироза и a OR 6.6 (95% CI 1.6-26.9) за първичен ХЦК. Рисковите фактори за чернодробна фиброза са сходни при двата генотипа – мъжки пол, възраст ≥ 50 години, затлъстяване и захарен диабет. Проучването дефинира хепатобилиарен фенотип по генотип и обосновава индивидуализиран подход към чернодробно проследяване.

Наративен преглед с актуализиран анализ на UK Biobank данни обобщава налични доказателства за връзкат между AATD и първичен ХЦК.[11] Установява се, че популация с AATD е изложена на 20 до 50 пъти по-висок риск от развитие на първичен ХЦК в сравнение с обща популация. Прегледът разглежда въздействието на различни AATD генотипи (*PiZZ, PiSZ, PiMZ*) върху честотата на ХЦК и обсъжда патогенетични механизми на *PiZZ*-свързана хепатална канцерогенеза, включително вътреклетъчна полимеризация на Z-AAT-протеина и протеотоксичен стрес.

PICO 4.

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Кохортно проучване валидира полигенен рисков скор (PRS) при MASLD: 2566 пациенти с NAFLD (226 с ХЦК) и репликационна кохорта от 427 германски пациенти, плюс UK Biobank (364 048 участници, 202 с ХЦК).[12] Хепаталният PRS-HFC включва *PNPLA3* + *TM6SF2* + *GCKR* + *MBOAT7*, коригиран с *HSD17B13* (PRS-5); PRS предсказва ХЦК по-стабилно от единични варианти ($p < 10^{-13}$). Асоциацията между PRS и ХЦК е основно медиирана чрез тежка фиброза, но е независима от фиброза в клинично значими подгрупи и се наблюдава и при пациенти без тежка фиброза ($p < 0.05$). В UK Biobank кохортата PRS предсказва ХЦК независимо от класическите рискови фактори и цироза

($p < 10^{-7}$). Авторите отбелязват, че показателят AUC е относително нисък (< 0.70) и PRS не се предлага като самостоятелен диагностичен тест.

Проспективно проучване на мултиетническа американска кохорта от 1644 пациенти анализира случаи с цироза от различни етиологии (NAFLD – 25.7%, алкохол – 42.1%, активен HCV – 19.5%).[13] Резултатите показват, че 93 пациенти (5.7%) развиват ХЦК по време на проследяване от около 3 години. Инструментът PRS (*PNPLA3 + MBOAT7 + TM6SF2 + GCKR*) е свързан с HR 2.30 (95% CI 1.35-3.92) за ХЦК на единица увеличение на скора. Пациентите в най-висок терцил имат 2 пъти по-висок риск в сравнение с най-нисък терцил (HR 2.05; 95% CI 1.22-3.44). Мултиетническата структура на кохортата потвърждава приложимост на PRS отвъд европейски популации.

Проспективни кохорти CirVir и CIRRAL (Франция) от 1145 пациенти с компенсирана цироза (алкохолна и/или излекувана HCV-етиология) са включени в програми за скрининг за ХЦК.[14] Резултатите показват, че 86 (7.5%) развиват ХЦК след медиана от 43.7 месеца. От друга страна, 7-SNP генетичен рисков скор (GRS), включващ *PNPLA3, TM6SF2, HSD17B13, APOE, MBOAT7* и *WNT3A–WNT9A* (rs708113), разделя популацията на три групи с прогресивно нарастваща 5-годишна честота на ХЦК: група 1 с нисък риск (n = 627, 5.4%), група 2 със среден риск (n = 276, 10.7%; $p < 0.001$) и група 3 с висок риск (n = 242, 15.3%; $p < 0.001$). Варианти на *PNPLA3* и *WNT3A–WNT9A* са независимо асоциирани с развитие на ХЦК. Добавянето на оценка чрез GRS към клиничните модели подобрява C-индекса, но инкременталната стойност е умерена.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СЛАБА	**PICO 1. При пациенти с хронично чернодробно заболяване клиницистите биха могли да обсъждат генотипиране за установени рискови SNP-варианти (*PNPLA3 rs738409, TM6SF2 rs58542926, TERT rs10069690*) с цел прецизна стратификация на индивидуален риск и ранно идентифициране на пациенти с висок риск за развитие на хепатоцелуларен карцином [ниско качество на доказателства].** **PICO 2. При пациенти с наследствена хемохроматоза клиницистите биха могли да обсъждат генетично тестване за мутации в *HFE*-ген (C282Y, H63D) с цел включване в програма за скрининг за хепатоцелуларен карцином при доказана C282Y-хомозиготност или C282Y/H63D-съставна хетерозиготност [ниско качество на доказателства].**

СЛАБА	**PICO 3. При пациенти с алфа-1 антитрипсинов дефицит клиницистите биха могли да обсъждат генотипизиране за патогенни мутации в *SERPINA1* ген (*ZZ, SZ, Mmalton/Z*) с цел по-прецизна стратификация на индивидуален риск за хепатоцелуларен карцином и насочване към чернодробен скрининг при доказан *PiZZ-* или *PiSZ*-генотип [ниско качество на доказателства].** **PICO 4. При пациенти със стеатозна чернодробна болест, свързана с метаболитна дисфункция, клиницистите биха могли да обсъждат оценка на полигенен рисков скор (PRS) въз основа на генетични варианти с висок риск (*PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7*) с цел прецизна стратификация на риск и дефиниране на популация с индикации за скрининг за хепатоцелуларен карцином [ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***Генетично консултиране е необходимо да предхожда генотипизиране при всички пациенти (с хронично чернодробно заболяване, наследствена хемохроматоза и алфа-1 антитрипсинов дефицит, стеатозна чернодробна болест, свързана с метаболитна дисфункция), при които се обсъжда генетична стратификация на риск за хепатоцелуларен карцином.***
- ***При установени рискови генотипи (на ген HFE C282Y/C282Y, HFE C282Y/H63D или на SERPINA1 ZZ, SZ, или висок PRS) е необходимо пациентът да получи медикогенетична консултация в акредитиран медикогенетичен кабинет и да бъде насочен към структурирана програма за скрининг за хепатоцелуларен карцином съгласно EASL CPG HCC 2025.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Ghouse J, Gellert-Kristensen H, O'Rourke CJ, et al. Genome-wide meta-analysis identifies nine loci associated with higher risk of hepatocellular carcinoma development. *JHEP Reports* 2025; 7 (9): 101485. doi: 10.1016/j.jhepr.2025.101485.
2. Hassan MM, Li D, Han Y, et al. Genome-wide association study identifies high-impact susceptibility loci for HCC in North America. *Hepatology* 2024; 80 (1): 87-101. doi: 10.1097/HEP.0000000000000800.
3. Ghouse J, Sveinbjörnsson G, Vujkovic M, et al. Integrative common and rare variant analyses provide insights into the genetic architecture of liver cirrhosis. *Nat Genet* 2024; 56: 827-837. doi: 10.1038/s41588-024-01720-y.
4. Ye Q, Qian BX, Yin WL, et al. Association between the HFE C282Y, H63D polymorphisms and the risks of non-alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: An updated systematic review and meta-analysis of 5,758 cases and 14,741 controls. *PLoS ONE* 2016; 11 (9): e0163423. doi: 10.1371/journal.pone.0163423.

5. Atkins JL, Pilling LC, Masoli JAH, et al. Association of hemochromatosis HFE p.C282Y homozygosity with hepatic malignancy. *JAMA* 2020; 324 (20): 2048-2057. doi: 10.1001/jama.2020.21566.
6. Natarajan Y, Patel P, Chu J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with various HFE genotypes. *Dig Dis Sci* 2023; 68 (1): 312-322. doi: 10.1007/s10620-022-07602-9.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on Haemochromatosis. *J Hepatol* 2022; 77 (2): 479-502. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.033.
8. Hiller AM, Ekström M, Piitulainen E, et al. Cancer risk in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2022; 60 (4): 2103200. doi: 10.1183/13993003.03200-2021.
9. Korsbæk NJ, Landt EM, Marott SCW, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency associated with increased risks of skin cancer, leukemia, and hepatic cancer: A nationwide cohort study. *J Intern Med* 2024; 296 (6): 460-467. doi: 10.1111/joim.20016.
10. Fromme M, Schneider CV, Pereira V, et al. Hepatobiliary phenotypes of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Gut* 2022; 71 (2): 415-423. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323729.
11. Schneider CV, Decraecker M, Beaufrère A, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency and primary liver cancers. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2025; 1880 (2): 189290. doi: 10.1016/j.bbcan.2025.189290.
12. Bianco C, Jamialahmadi O, Pelusi S, et al. Non-invasive stratification of hepatocellular carcinoma risk in non-alcoholic fatty liver using polygenic risk scores. *J Hepatol* 2021; 74 (5): 775-782. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.045.
13. Muñoz-Martínez S, Sherman C, Gallego-Durán R, et al. Risk stratification for hepatocellular cancer among patients with cirrhosis using a hepatic fat polygenic risk score. *PLoS ONE* 2023; 18 (2): e0282309. doi: 10.1371/journal.pone.0282309.
14. Nahon P, Bamba-Funck J, Layese R, et al. Integrating genetic variants into clinical models for hepatocellular carcinoma risk stratification in cirrhosis. *J Hepatol* 2023; 78 (3): 584-595. doi: 10.1016/j.jhep.2022.11.003.

1.4. МОНИТОРИНГ НА СЕРУМНИ ТУМОРНИ МАРКЕРИ

Веселина КОЛЕВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с цироза, включени в скрининг за хепатоцелуларен карцином (ХЦК), добавяне на серумно ниво на алфа-фетопротеин (AFP) към абдоминална ехография (АЕГ), сравнено със самостоятелна АЕГ, подобрява ли ранно откриване?**
PICO 2.	**При пациенти с хронично чернодробно заболяване (цироза, хроничен В или С вирусен хепатит) с риск за развитие на ХЦК серумен AFP с прагова стойност ≥ 400 ng/mL, определен самостоятелно или в комбинация с АЕГ, сравнен със серумен AFP с прагова стойност ≥ 200 ng/mL или ≥ 20-100 ng/mL, определен самостоятелно или в комбинация с АЕГ, демонстрира ли подобрена диагностична точност?**
PICO 3.	**При пациенти с висок риск за развитие на ХЦК самостоятелно определяне на серумен маркер дез-гама-карбокси протромбин [(DCP)/ протеин, индуциран от липса на витамин К (PIVKA-II)], сравнен със самостоятелно определяне на AFP, демонстрира ли по-добра диагностична точност?**
PICO 4.	**При пациенти с хронични чернодробни заболявания с риск за ХЦК мултимаркерни модели (GALAD, GAAD или ASAP скор), сравнени със самостоятелно определяне на серумен AFP, демонстрират ли превъзходство за откриване на ранен ХЦК?**
PICO 5.	**При пациенти с ХЦК, третирани с трансартериална терапия [трансартериална химиоемболизация (TACE) или с интраартериална химиотерапия с имплантируема помпа (HAIC)], ниска предлечебна стойност на PIVKA-II и/или наличие на PIVKA-II-отговор след лечение, сравнени с висока предлечебна концентрация на PIVKA-II и/или липса на PIVKA-II-отговор, демонстрират ли прогностична стойност за преживяемост?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Метаанализ на *Tzartzeva et al.* обхваща 32 проучвания с 13367 пациенти, от които 1877 развиват ХЦК.[1] Петнадесет от проучванията с общо 4480 пациенти предоставят данни за ранен стадий на ХЦК; в тази подгрупа 516 пациенти развиват ХЦК, а 319 (61.8%) са открити в ранен стадий. Повечето проучвания са проспективни (23/32), а 28 включват изцяло пациенти с цироза; само 4 включват и малка част пациенти със значима фиброза. Няма данни за достоверно публикационно отклонение по тест на *Begg* (p = 0.85). Основните резултати показват: за самостоятелна АЕГ обобщената чувствителност за откриване на ХЦК във всеки стадий е 84% (95% CI 76-92%), но за ранен стадий спада до 47% (95% CI 33-61%). В подгрупа от 9 проучвания, в които са налични данни за ранен стадий на ХЦК, обобщената чувствителност на АЕГ е 53% (95% CI 35-70%), обобщената специфичност е 91% (95% CI 86-94%), площта под ROC кривата (AUC) е 0.88 (95% CI 0.85-0.90), позитивният коефициент на възможност (LR) е 5.8 (95% CI 3.7-9.2), негативният LR е 0.51 (95% CI 0.35-0.75), а диагностичният коефициент на шанс (OR) е 11 (95% CI 5-24). За директното сравнение на АЕГ срещу АЕГ + AFP: при всеки стадий на ХЦК в 18 проучвания (n = 8526) чувствителността е 78% (95% CI 67-86%) за самостоятелна АЕГ срещу 97% (95% CI 91-99%) за АЕГ + AFP, като RR е 0.88 (95% CI 0.83-0.93); при ранен стадий на ХЦК в 7 проучвания (n = 2770) чувствителността е 45% (95% CI 30-62%) за самостоятелна АЕГ срещу 63% (95% CI 48-75%) за АЕГ + AFP, като RR е 0.81 (95% CI 0.71-0.93, p = 0.002). Специфичността е в полза на самостоятелно използване на АЕГ: в 4 проучвания за ранен стадий на ХЦК и в 6 за всички стадии на ХЦК прилагане на самостоятелна АЕГ показва обобщена специфичност от 92% (95% CI 85-96%) срещу 84% (95% CI 77-89%) за АЕГ + AFP, при RR 1.08 (95% CI 1.05-1.09). Диагностичният OR за ранен стадий ХЦК е сходно: 7 (95% CI 3-15) за самостоятелна АЕГ срещу 8 (95% CI 3-23) за АЕГ + AFP. В проспективните кохорти обобщената чувствителност на самостоятелна АЕГ за ранен стадий на ХЦК е 42% (95% CI 27-58%), докато при добавяне на AFP достига 60% (95% CI 45-74%). За директното сравнение на АЕГ срещу АЕГ + AFP при ранен стадий на ХЦК статистическа хетерогенност не се установява (I^2 = 0%), а ползата от добавяне на AFP остава последователна и в анализа на чувствителност, включително след изключване на възможни отклонения и след изключване на проучвания, включващи пациенти без цироза. Въпреки това, авторите подчертават, че нито дизайнът на проучванията, нито географският регион, в който са проведени, нито периодът на провеждане обясняват изцяло вариабилността в представянето на АЕГ. Повечето включени изследвания не прилагат референтен стандарт при отрицателен скринингов тест, което може да надцени ефективността. Този метаанализ

показва, че самостоятелна АЕГ е недостатъчно чувствителен метод за откриване на ранен стадий на ХЦК, а добавянето на AFP подобрява чувствителността, но с цената на по-ниска специфичност.

PICO 2.

В метаанализ са включени данни от 59 оригинални проучвания за самостоятелно диагностично значение на серумен AFP и един систематичен преглед за комбинация на AFP и АЕГ, публикувани до 2019 г. включително.[2] Оценени са резултати за 11731 случая на ХЦК (верифициран хистологично) и 21972 контроли в 14 държави от Азия, Европа, Америка и Африка. В 4 проучвания избраната прагова стойност за AFP е 400 ng/mL, в други 4 тя е 200 ng/mL, а в 46 е в диапазона 20-100 ng/mL. В 18 проучвания са сравнени резултати от комбиниране на AFP с АЕГ между две кохорти – AFP ≥ 20-100 ng/mL и AFP ≥ 400 ng/mL. При анализ на диагностична точност на самостоятелен AFP с праг 20-100 ng/mL обобщените резултати показват чувствителност – 0.61 (95% CI 0.60-0.62), специфичност – 0.86 (95% CI 0.86-0.87), позитивен коефициент на възможност (+LR) – 4.71 (4.47-4.98), негативен коефициент на възможност (-LR) – 0.47 (0.46-0.48), OR – 10.64 (9.91-11.42), AUC – 0.8330 и Q-индекс – 0.7654. Този праг (най-широко възприет) дава най-висока диагностична чувствителност, но за сметка на по-ниска специфичност и значително по-слаб глобален диагностичен профил спрямо прагови стойности от 200 и 400 ng/mL. В обобщен анализ на проучванията за самостоятелно определяне на AFP с праг 200 ng/mL обобщената чувствителност е 0.49 (95% CI 0.47–0.50), обобщената специфичност е 0.98 (95% CI 0.97–0.99), +LR е 23.29 (16.65-32.57), -LR е 0.54 (0.52-0.56), OR е 42.06 (29.88-59.20), AUC е 0.9311 и Q-индекс е 0.8664. Прагова концентрация на AFP от 200 ng/mL осигурява много висока специфичност и съществено по-добра обща диагностична точност от 20-100 ng/mL, но чувствителността остава умерена. В групата от проучвания за самостоятелно определяне на AFP с прагова стойност от 400 ng/mL обобщената диагностична чувствителност е 0.32 (95% CI 0.31-0.34), специфичността е 0.99 (95% CI 0.98-0.99), +LR е 33.02 (20.34-53.6), -LR е 0.67 (0.65-0.69), OR е 47.63 (29.22-77.64), AUC е 0.9368 и Q-индекс е 0.8734. Изборът на прагова концентрация за AFP от 400 ng/mL има най-висока специфичност, най-висок +LR и най-висока AUC, но с цената на много ниска чувствителност. Това го прави по-силен в контекст на "правило" (rule-in), отколкото за изключване на заболяване. Също и при анализ на комбинация от AFP с АЕГ избраната прагова стойност от 400 ng/mL показва най-добра диагностична точност (AUC 0.939) макар разликата спрямо комбинация от AFP ≥ 200 ng/mL плюс АЕГ да е много малка (AUC 0.936). Комбиниране на AFP с АЕГ повишава чувствителността срещу самостоятелно определяне на маркера, но за сметка на понижена специфичност (за прагова концентрация от 400 ng/mL специфичността спада от 0.99 на 0.94). Между отделните групи не е установена значима хетерогенност ($p > 0.05$),

но е налице значима вътрегрупова хетерогенност: за група 20-100 ng/mL I^2 = 92-94%, а за група > 400 ng/mL I^2 = 83-97%, без доказан статистически значим източник в метарегресията (p > 0.10). Публикационно отклонение не е установено (Deek's funnel е симетричен), а качеството на включените проучвания общо е оценено като добро.

PICO 3.

Метаанализ на *Kobeissy et al.* (2023) прави оценка на налични данни за диагностична стойност на PIVKA-II (дез-гама-карбокси протромбин) в сравнение с класическия маркер AFP при ХЦК.[3] В анализа са включени общо 53 проучвания, обхващащи различни географски региони и етиологични подгрупи [хепатит В вирус (HBV), хепатит С вирус (HCV) и смесени популации], което осигурява добра външна валидност, но същевременно създава предпоставки за значителна хетерогенност. Общият брой пациенти не е изрично сумиран поради вариабилност в дизайна на проучванията, контролните групи и подгруповите анализи. Обобщените резултати показват, че PIVKA-II демонстрира по-добра диагностична ефективност от AFP: обобщената чувствителност е 0.71 (95% CI 0.70-0.72), а специфичността достига 0.90 (95% CI 0.89-0.90). За сравнение AFP показва по-ниска чувствителност – 0.64 (95% CI 0.63-0.65) и по-ниска специфичност – 0.87 (95% CI 0.87-0.88). Разликата между двата маркера е категорична при оценка на глобална диагностична точност: AUC е 0.89 за PIVKA-II срещу 0.78 за AFP, което свидетелства за съществено по-добра дискриминационна способност на PIVKA-II. Въпреки тази последователна тенденция в полза на PIVKA-II, анализът разкрива значима хетерогенност между включените проучвания. Един от основните фактори е наличие на прагов ефект, демонстриран чрез статистически значима корелация между чувствителност и специфичност (коефициент на *Spearman* 0.284, p = 0.039 за PIVKA-II и 0.374, p = 0.006 за AFP). Това показва, че различните диагностични прагови стойности, използвани в отделните изследвания, оказват значимо влияние върху оценките за точност. Хетерогенността вероятно се дължи и на други фактори: различия в популациите (етиология на чернодробното заболяване, стадий на ХЦК), вариабилност в дизайна на проучванията (проспективни срещу ретроспективни), различни аналитични методи и лабораторни платформи, смесване на диагностични и скринингови контексти. Метаанализът включва значителен брой проучвания случай-контрола, което повишава риска от отклонение и потенциално води до надценяване на диагностичната точност. Допълнително анализът установява сигнал за публикационно отклонение, което също ограничава увереността в абсолютната величина на ефекта. От клинична гледна точка резултатите ясно показват, че PIVKA-II е по-надежден диагностичен маркер от AFP, особено когато се разглежда като самостоятелен тест. Въпреки това, метаанализът не предоставя достатъчно данни за представянето на PIVKA-II в специфични клинични сцена-

рии, като ранен стадий на ХЦК или условия на проспективно наблюдение, което е ключово ограничение за директното му приложение в скринингови алгоритми. Засега най-логично клинично приложение на PIVKA-II е като част от комбинирани алгоритми (напр. GALAD или GAAD), където неговата добавена стойност може да бъде максимално използвана.

PICO 4.

В метаанализ са включени 15 проучвания, обединяващи 19 независими кохорти с общо 19021 пациенти, от които 4515 са с диагностициран ХЦК.[4] Проучванията са публикувани в периода 2016-2022 г. и са оценени чрез инструмента QUADAS-2, като общото им качество е определено като средно. Основният риск от систематична грешка е свързан с подбора на пациенти, особено при ретроспективни дизайни случай-контрола, които могат да доведат до надценяване на диагностичната ефективност. Диагностична точност на GALAD скор (комбиниран модел, включващ AFP, AFP-L3, DCP, PIVKA II, възраст и пол) за откриване на ХЦК (всички стадии и ранен стадий) е оценена чрез чувствителност, специфичност, AUC, позитивен и негативен коефициент на възможност (+LR, -LR), диагностичен OR (DOR) и хетерогенност между проучванията (I^2). Обединеният анализ за откриване на ХЦК (всички стадии) показва висока диагностична точност на GALAD скор: чувствителност – 0.82 (95% CI 0.78-0.85), специфичност – 0.89 (95% CI 0.85-0.91), +LR – 7.2 (95% CI 5.5-9.4), -LR – 0.21 (95% CI 0.17-0.25), DOR – 35 (95% CI 24-52) и AUC – 0.92 (95% CI 0.89-0.94). Тези резултати демонстрират много добра дискриминационна способност на GALAD скора за разграничаване на пациенти с ХЦК от такива без заболяване. При ранни стадии диагностичната ефективност остава висока, макар и с известно понижение: чувствителност – 0.73 (95% CI 0.66-0.79), специфичност – 0.87 (95% CI 0.81-0.91), DOR – 18 (95% CI 12-26) и AUC – 0.86 (95% CI 0.82-0.88). Важно е да се подчертае, че самостоятелен AFP показва значимо по-ниска ефективност с приблизително 38% чувствителност за ранни форми на ХЦК и AUC около 0.70, което подкрепя предимството на комбинирания GALAD модел. Диагностичната точност варира според етиологията на чернодробното заболяване: при HCV чувствителността е 0.86, специфичността – 0.89 и AUC – 0.94; при невирусна етиология чувствителността е 0.87, специфичността – 0.91 и AUC – 0.94; при HBV чувствителността е 0.76, специфичността – 0.96 и AUC – 0.85. Тези данни показват, че етиологията влияе съществено върху диагностичната ефективност, като при HBV се наблюдава по-ниска чувствителност. Хетерогенността между проучванията е оценена чрез Q-тест и статистика I^2, като при $I^2 > 50\%$ или $p < 0.10$ е използван модел на случайни ефекти. За основния анализ (ХЦК във всички стадии): I^2 за чувствителност е 89.6%, I^2 за специфичност – 99.0%. Тези стойности отразяват висока до изключително висока хетерогенност, което показва значителна вариабилност между включените проучвания. Метарегресионният анализ идентифицира като потенциални източници на хе-

терогенност дизайн на проучванията, брой кохорти и расова/популационна характеристика. Въпреки това, при мултивариационен анализ нито един фактор не остава статистически значим, което предполага, че хетерогенността е многофакторна и не напълно обяснена. Не е установено статистически значимо публикационно отклонение ($p = 0.52$, оценен чрез Deeks'funnel plot test). Силни страни на метаанализа са голям обем на извадката (> 19000 пациенти), включване на различни етиологични подгрупи, изчерпателен набор от диагностични показатели, формална оценка на хетерогенност и публикационно отклонение. Ограниченията включват висока хетерогенност между проучванията (I^2 до 99%), преобладаване на ретроспективни проучвания и такива с дизайн случай-контрола, липса на унифицирани прагови стойности (cut-off) за GALAD, вариабилност в ефективността между етиологичните групи и ограничени данни за I^2 за всички подгрупови анализи. Авторите заключават, че GALAD скорът демонстрира висока диагностична точност за откриване на ХЦК, включително в ранни стадии, и показва превъзходство спрямо AFP като самостоятелен маркер. Въпреки това, поради значителна хетерогенност между проучванията, методологични ограничения и вариабилност между популациите силата на доказателствата следва да се оцени като умерена. Към настоящия момент той не следва да се използва като самостоятелен заместител на утвърдените образни методи, а по-скоро като част от комбиниран диагностичен подход до натрупване на допълнителни проспективни данни и стандартизация.

По-нов систематичен преглед и метаанализ от 2025 г. разширява периметъра на клиничното значение на мултимаркерните алгоритми при проследяване на пациенти, високорискови за ХЦК.[5] Включени са 37 проучвания за GALAD с общо 27835 пациенти като обобщената чувствителност и специфичност за ранен стадий ХЦК са съотв. 70.2% (95% CI 66.5-73.7; $I^2 = 75\%$) и 87.2% (95% CI 84.4-89.6; $I^2 = 96\%$). В подгрупа само с цироза чувствителността е 71.0%, специфичността – 81.8%, а хетерогенността остава значима. Това означава, че GALAD вероятно превъзхожда самостоятелно определяне на AFP и е поне конкурентен на проследяване с АЕГ по отношение на ранно откриване на ХЦК, но все още страда от проблеми, свързани с ретроспективен дизайн на повечето проучвания, различно подбрани прагови стойности и висока хетерогенност.

Дванадесет проучвания с 6731 пациенти оценяват GAAD скора (комбиниращ пол, възраст, AFP и DCP). Повечето от тези проучвания са с дизайн случай-контрола (с изключение на 2 рандомизирани проучвания) и са проведени в Азия. При анализ на данните без значение от стадий на ХЦК обобщените чувствителност и специфичност са съотв. 78.3% (95% CI 73.0-82.7; $I^2 = 80\%$) и 89.4% (95% CI 83.8-93.2; $I^2 = 93\%$). За ранен стадий на ХЦК обобщената чувствителност е 74.1% (95% CI 59.3-84.9; $I^2 = 76\%$), а обобщената специфичност е 85.7% (95% CI 66.3-94.8; $I^2 = 99\%$). В подгрупа проучвания, които използват прагова

стойност 2.57, обобщената чувствителност за ранен стадий ХЦК е 68.1% (95% CI 62.8-73.0; I^2 = 16%), а обобщената специфичност е 92.8% (95% CI 82.3-97.3; I^2 = 88%). Същият метаанализ показва, че при директно сравнение (резултати от 9 проучвания) GALAD и GAAD имат сходна обща ефективност за ранен стадий на ХЦК, с обобщена AUC – 0.86 и за двата алгоритъма, като достоверна разлика в чувствителността не се доказва. Обаче хетерогенността е висока, преобладават проучвания с дизайн случай-контрола, което вероятно надценява реалната клинична характеристика на моделите.

Клиничното значение на мултимаркерния модел ASAP (възраст, пол, AFP и PIVKA II) за откриване на ХЦК при високорискови пациенти е оценено в панел от 11 проучвания с общ брой от 8702 пациенти. Отново повечето от проучванията са проведени в Азия, едно в Америка и едно в Европа. Обобщените чувствителност и специфичност за откриване на ХЦК без значение от стадий са 80.4% (95% CI 72.0-86.8; I^2 = 89%) и 88.1% (95% CI 84.3-91.1; I^2 = 91%). В подгрупов анализ при пациенти с цироза ASAP демонстрира обобщена чувствителност от 68.5% (95% CI 55.0-79.5; I^2 = 83%) и обобщена специфичност от 87.4% (95% CI 82.9-90.8; I^2 = 85%). За откриване на ранен стадий ХЦК (дефиниран като BCLC 0/A) ASAP демонстрира чувствителност от 72.1% (95% CI 43.8-89.5; I^2 = 92%) и специфичност от 83.3% (95% CI 61.3-94.0; I^2 = 99%). Този метаанализ подчертава обещаващо клинично значение на мултимаркерните панели (GALAD, GAAD и ASAP) за ранно откриване на ХЦК при пациенти с хронично чернодробно заболяване. Докладваните данни подкрепят планиране и провеждане както на големи директни сравнителни проучвания, така и проспективни проучвания за оценка на клиничната полезност на панелите с биомаркери, със или без комбинация с АЕГ, срещу самостоятелно използване на АЕГ за наблюдение на високорискови пациенти.

PICO 5.

В систематичен преглед и метаанализ са включени 6 ретроспективни кохортни проучвания с общо 943 пациенти.[6] Проучванията са публикувани между 2011 г. и 2018 г., проведени са в Япония и Корея, а размерът на извадките варира от 90 до 327 пациенти. От всички включени пациенти 712 (76%) са лекувани с трансартериална химиоемболизация (TACE), а 231 (24%) — с интраартериална химиотерапия с имплантируема помпа (HAIC). Качеството на проучванията е оценено чрез Newcastle-Ottawa Scale (NOS), което съответства на дизайн с наблюдателни кохорти, но трябва да се подчертае, че всички включени изследвания са ретроспективни, което ограничава силата на доказателствата. Обобщеният анализ показва, че ниска предлечебна стойност на PIVKA-II е свързана със статистически значимо по-благоприятна обща преживяемост (ОП) (HR 0.653; 95% CI 0.444-0.960). Четири проучвания, включващи 592 пациенти, оценяват връзката между DCP-отговор след лечение и ОП; обобщеният резултат показва, че наличие на PIVKA-II-отговор е асоциирано със значимо по-добра ОП (HR 0.387; 95% CI 0.215-0.697). Ав-

торите отбелязват, че тази благоприятна асоциация се наблюдава във всички включени проучвания, макар в едно от тях да не достига самостоятелно статистическа значимост. Три проучвания оценяват връзка между DCP-отговор и преживяемост без прогресия (ПБП); обобщеният анализ показва, че пациенти с DCP-отговор имат по-продължителна ПБП (HR 0.42; 95% CI 0.23-0.74). В извършен подгрупов анализ според вид на приложено лечение резултатите са сходни: при анализ на изходен PIVKA-II при HAIC HR е 0.70 (95% CI 0.51-0.96), а при TACE HR е 0.64 (95% CI 0.42-0.97). За PIVKA-II-отговор и ОП също се запазва благоприятна прогностична стойност и в двата терапевтични подтипа: при TACE HR е 0.32 (95% CI 0.20-0.52), а при HAIC HR е 0.54 (95% CI 0.35-0.84). Това подсказва, че прогностичната роля на DCP не е ограничена до една конкретна форма на трансартериално лечение. Хетерогенността е оценена чрез Cochran's Q и I^2, като за отделните крайни цели са отчетени следните стойности: за предлечебен DCP и ОП – I^2 = 55.3%, p = 0.08, т.е. умерена хетерогенност; за DCP-отговор и ОП – I^2 = 67.7%, p = 0.03, т.е. умерена към значима хетерогенност; за DCP-отговор и ПБП – I^2 = 55.6%, p = 0.105, т.е. умерена хетерогенност. Като вероятни причини за наблюдаваната хетерогенност са посочени различия в използваните химиотерапевтични режими, различни времеви точки за измерване на PIVKA-II след лечение, различна продължителност на проследяване и неоднородност в клинико-патологичните характеристики на пациентите. За оценка на публикационно отклонение е използван тест на *Egger*; резултатите са: p = 0.624 за анализ на предлечебна концентрация на DCP и p = 0.111 за анализ на DCP-отговор. Тези резултати не показват статистически значимо публикационно отклонение, въпреки че малкият брой включени изследвания ограничава чувствителността на подобна оценка. Като ограничения на метаанализа авторите посочват малък брой проучвания – само 6, всички ретроспективни, всички проведени в азиатски популации, а дефиницията на DCP-отговор не е унифицирана между отделните изследвания (в някои проучвания е > 20% спад в концентрацията, а в други е > 50% спад в концентрацията на PIVKA-II). Част от стойностите на HR са извлечени индиректно от кривите на *Kaplan-Meier*, което въвежда допълнителна методологична несигурност. Наблюдаваната хетерогенност е умерена и не е напълно елиминирана от подгруповите анализи. Наличните данни показват, че както ниската предлечебна стойност на PIVKA-II, така и понижението на PIVKA-II след трансартериална терапия, са свързани с по-благоприятна ОП, а PIVKA-II-отговорът е свързан и с по-дълга ПБП при пациенти с ХЦК, лекувани с TACE или HAIC. Към настоящия момент PIVKA-II е по-подходящ като допълващ инструмент за мониториране и стратификация на прогноза, отколкото като самостоятелна основа за терапевтични решения, до натрупване на повече проспективни и методологично хомогенни данни.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. При проследяване на пациенти с цироза за скрининг на хепатоцелуларен карцином се препоръчва добавяне на серумно ниво на алфа-фетопротеин (AFP) към абдоминална ехография с цел подобрена чувствителност и по-ранно откриване на болестта [ниско качество на доказателства].** **PICO 2. При пациенти с висок риск за развитие на хепатоцелуларен карцином клиницистите трябва да използват серумни нива на AFP с прагова стойност ≥ 20 ng/mL в комбинация с абдоминална ехография на всеки 6 месеца поради най-висока чувствителност за ранно откриване [ниско качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 2. При пациенти с нарастващ серумен AFP за потвърдителна диагностика на хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да използват прагова стойност ≥ 400 ng/mL, осигуряваща най-висока специфичност; при стойности между 20 и 400 ng/mL е необходима допълнителна образна диагностика [ниско качество на доказателства].** **PICO 3. При пациенти с висок риск за развитие на хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да предпочитат изследване на дез-гама-карбокси протромбин (PIVKA-II) като по-надежден диагностичен биомаркер от серумен алфа-фетопротеин (AFP) (с по-добър баланс между чувствителност и специфичност), но засега приложението му следва да бъде допълващо, а не заместващо стандартните диагностични алгоритми [ниско качество на доказателства].** **PICO 4. За скрининг и проследяване на пациенти с повишен риск от хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да използват мултимаркерни модели GALAD, GAAD и ASAP като допълващ диагностичен инструмент с цел подобряване на ранна диагностика [ниско качество на доказателства].** **PICO 5. За проследяване на пациенти с хепатоцелуларен карцином, лекувани с трансартериална терапия (TACE или HAIC), клиницистите биха могли да използват PIVKA-II като прогностичен маркер, особено когато се оценява динамичният отговор на маркера след лечение [ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***Основните ограничения при използване на серумен алфа-фетопротеин (AFP) включват ниска чувствителност при ранни стадии на хепатоцелуларен карцином, както и чести фалшиво положителни резултати при активен хепатит, цироза и регенеративни процеси в черен дроб, герминативноклетъчни тумори, бременност и др. Допълнително съществува значителна вариабилност в използваните прагови стойности, което затруднява стандартизирана интерпретация.***
- ***Тъй като PIVKA-II отразява дефектна гама-карбоксилация на протромбина, всички състояния, свързани с дефицит на витамин К, могат да повишат серумната му концентрация. Това включва малнутриция, холестаза, малабсорбция (панкреатична, билиарна), продължителна антибиотична терапия, тежко чернодробно увреждане.***
- ***Особено внимание изискват пациенти на терапия с витамин К-антагонисти, при които PIVKA-II може да бъде значително повишен, независимо от наличие на хепатоцелуларен карцином. В тези случай се препоръчва, ако е възможно, временно спиране/корекция на лечението плюс повторно изследване на маркера.***
- ***Използване на различни прагови стойности и аналитични платформи може да доведе до вариабилност в резултатите за PIVKA II, което налага интерпретация в контекста на конкретна лаборатория и клинична ситуация.***
- ***Макар и по-специфичен от AFP, PIVKA-II може да бъде повишен и при други чернодробни тумори или тежки некротични процеси.***
- ***Основни ограничения при използване на мултимаркерните модели GALAD и GAAD включват зависимост от компонентни биомаркери, липса на стандартизирани прагови стойности и значителна хетерогенност между проучванията. Допълнително интерференции, свързани с витамин К-метаболизма, възпалителна активност и чернодробна дисфункция, могат да доведат до повишени стойности на алгоритмите при липса на злокачествен процес.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2018; 154 (6): 1706-1718.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.064.
2. Zhang J, Chen G, Zhang P, et al. The threshold of alpha-fetoprotein (AFP) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2020; 15 (2): e0228857. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228857.
3. Kobeissy AA, Khalifeh M, Sarkis F, et al. Diagnostic value of PIVKA-II versus AFP for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med Res* 2023; 15 (11): 563-574. doi: 10.14740/jocmr4951.
4. Guan MC, Zhang SY, Ding Q, et al. The performance of GALAD score for diagnosing hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2023; 12 (3): 949. https://doi.org/10.3390/jcm12030949.
5. Mohammad J, Ashwini A, Purva G, et al. Performance of GALAD, GAAD, and ASAP for early HCC detection in chronic liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver Cancer* 2025. https://doi.org/10.1159/000547895.
6. Yang M, Zhang X, Liu J. Prognostic value of des-γ-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *PloS ONE* 2019; 14 (11): e0225170. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225170.

2 Диагностични изследвания

2 ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2.1. ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2.1.1. АБДОМИНАЛНА ЕХОГРАФИЯ

Петко КАРАГЬОЗОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с чернодробна цироза, подложени на рутинен скрининг, приложение на B-mode абдоминална ехография, сравнена с компютър-томография (КТ)/магнитнорезонансна томография (МРТ), демонстрира ли сравними чувствителност и специфичност за ранно откриване на хепатоцелуларен карцином (ХЦК)?**
PICO 2.	**При пациенти с чернодробна цироза или с висок риск от развитие на ХЦК приложение на контраст-усилена ехография (КУЕГ), сравнена с конвенционална B-mode абдоминална ехография, демонстрира ли превъзходство за ранно диагностициране?**
PICO 3.	**При пациенти с висок риск за развитие на ХЦК приложение на КУЕГ, сравнена с магнитнорезонансна томография (МРТ) с контраст или компютър-томография (КТ) с контраст, демонстрира ли превъзходство за чувствителност, специфичност и диагностична точност?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Систематичен преглед с метаанализ на *Tzartzeva et al.* от 2018 г. (данни от MEDLINE и SCOPUS, 1990-2016 г.) включва 32 проучвания и 13367 пациенти, проследяващи чувствителност на АЕГ със/без серумни нива на алфафетопротеин (AFP) за ранна детекция на ХЦК при пациенти с чернодробна цироза.[1] Резултатите показват, че АЕГ установява ХЦК с 84% чувствителност за всички стадии (95% CI 76-92%), но ранен ХЦК – само с 47% чувствителност (95% CI 33-61%). Комбинацията от АЕГ + AFP открива заболяване в ранен стадий в около 63% от случаите, докато самостоятелна АЕГ – в приблизително 45%. Ултразвукът самостоятелно е с по-висока специфичност в сравнение с комбинацията (RR 1.08; 95% CI 1.05-1.09). Само 4 проучвания изследват КТ и МРТ, показвайки чувствителност 84% за всички стадии. В друг метаанализа от 2021 г. за ролята на МРТ в скрининг за ХЦК *Kim et al.* включват 7 проучвания и 1830 пациенти.[2] Резултатите показват обединена чувствителност на скрининговата МРТ от 85% за всички стадии (95% CI 79-90%, I^2 = 0%) и 77% за много ранен стадий (95% CI 66-85%, I^2 = 32%). Специфичността е 94% за всички стадии (95% CI 90-97%, I^2 = 94%) и 94% за много ранен стадий (95% CI 88-97%, I^2 = 96%). Съкратените МРТ-протоколи демонстрират сходна диагностична ефективност: чувствителност – 87% (95% CI 80-94%), специфичност – 94% (95% CI 90-98%) в сравнение със стандартни протоколи: съотв. 84% и 94% (p = 0.83).

PICO 2.

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Проспективно мултицентрово, рандомизирано клинично проучване на *Kudo et al.* от 2019 г. (23 институции, 656 пациенти с HCV/HBV-цироза) сравнява B-mode абдоминална ехография (n = 313) и КУЕГ (n = 309) за скрининг на ХЦК.[3] Първична крайна цел е максимален размер на ХЦК при първото му установяване. Резултатите показват, че средният размер на тумора е значимо по-малък в групата с КУЕГ: 13.0 ± 4.1 mm (n = 28) срещу 16.7 ± 4.1 mm (n = 26) в групата с B-mode абдоминална ехография (p = 0.011), в подгрупата с HCV-цироза разликата е запазена: 12.7 ± 3.1 mm срещу 17.6 ± 7.0 mm (p = 0.012) , а в подгрупата с HBV-цироза разликата не достига статистическа значимост: 13.6 ± 6.0 mm срещу 14.5 ± 2.7 mm (p = 0.715).

PICO 3

Wang et al. провеждат първи метаанализ, сравняващ директно КУЕГ LI-RADS и КТ/МРТ LI-RADS за диагностика на ХЦК при пациенти с висок риск, регистриран в PROSPERO (CRD42022328107).[4] При включени 5 проучвания с 831 пациенти и 877 лезии обединената чувствителност и специфичност на КУЕГ LR-5 са 0.79 и 0.81, срещу 0.78 и 0.79 за КТ/МРТ LR-5 — без статистически значима разлика (AUC 0.877 срещу 0.866, Z = 0.447, p > 0.05). Значима хетерогенност е установена за специфичност на КУЕГ (I^2 = 86.9%, p < 0.01), за позитивна предсказваща стойност (PPV) на КУЕГ (I^2 = 85.2%, p < 0.01), за

чувствителност на КТ/МРТ (I^2 = 89.8%, $p < 0.01$) и за негативна предсказваща стойност (NPV) на КТ/МРТ (I^2 = 89.0%, $p < 0.01$), като метарегресионен анализ не идентифицира страна, размер на извадката или размер на лезията като източници на хетерогенност. При разширен праг от LR-4/5 приложение на КТ/МРТ показва по-висока чувствителност (0.93 срещу 0.86), но по-ниска специфичност (0.59 срещу 0.70). Авторите заключват, че КУЕГ LI-RADS притежава сравнима диагностична ефективност с КТ/МРТ LI-RADS, което предоставя доказателствена база за по-широкото му клинично приложение — особено предвид предимствата му (без йонизиращо лъчение, приложим при бъбречна недостатъчност, по-кратко изследване, по-ниска цена).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. При пациенти с чернодробна цироза клиницистите трябва да провеждат скрининг на всеки 6 месеца с абдоминална ехография плюс серумни нива на алфа-фетопротеин (AFP) като метод на първа линия за ранно диагностициране на хепатоцелуларен карцином, а при пациенти с висок риск, при които ехографска визуализация е затруднена, или при суспектни находки – магнитнорезонансна томография като метод на избор за потвърждение [ниско качество на доказателства].** **PICO 3. За рутинна диагностика на хепатоцелуларен карцином при пациенти с чернодробна цироза или хроничен хепатит клиницистите трябва да използват абдоминална ехография като основен метод, въпреки че магнитнорезонансна томография с хепатобилиарен агент (*gadoxetate disodium*) демонстрира най-висока диагностична точност, особено за малки лезии, а компютър-томография е надеждна алтернатива при противопоказания или липса на достъп до магнитнорезонансна томография [много ниско качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 2. При пациенти с чернодробна цироза и нехомогенна паренхимна структура клиницистите биха могли да прилагат контраст-усилена ехография като метод на втора линия за диагностика на ранен хепатоцелуларен карцином поради значимо по-малък тумор-ен размер при първото му установяване [много ниско качество на доказателства].**

СЛАБА	**PICO 3. За рутинна начална диагностика за хепатоцелуларен карцином при пациенти с чернодробна цироза или хроничен хепатит клиницистите биха могли да използват контраст-усилена ехография предвид сравнимата ѝ диагностична ефективност със компютър-томография и магнитнорезонансна томография и предимствата ѝ като липса на йонизиращо лъчение, приложимост при бъбречна недостатъчност и по-ниска цена [много ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***B-mode ехография остава метод за начална диагностика на хепатоцелуларен карцином при пациенти с чернодробна цироза.***
- ***Магнитнорезонансна томография е метод с най-висока диагностична точност при суспектни лезии и при пациенти, при които ехографска визуализация е субоптимална.***
- ***Контраст-усилена ехография може да се прилага като допълнителен диагностичен метод, но резултатите следва да се потвърдят с компютър-томография или магнитнорезонансна томография.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2018; 154 (6): 1706-1718.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.064.
2. Kim SY, An J, Lim YS, et al. MRI with liver-specific contrast for surveillance of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Diagnostics* (Basel) 2021; 11 (9): 1665. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3147.
3. Kudo M, Ueshima K, Osaki Y, et al. B-mode ultrasonography versus contrast-enhanced ultrasonography for surveillance of hepatocellular carcinoma: A prospective multicenter randomized controlled trial. *Liver Cancer* 2019; 8 (4): 271-280. doi: 10.1159/000501082.
4. Wang H, Cao J, Fan H, et al. Compared with CT/MRI LI-RADS, whether CEUS LI-RADS is worth popularizing in diagnosis of hepatocellular carcinoma – A direct head-to-head meta-analysis. *Quant Imaging Med Surg* 2023; 13 (8): 4919-4932. doi: 10.21037/qims-22-1383.

2.1.2. КОНТРАСТ-УСИЛЕНА МАГНИТНОРЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФИЯ

Марин ПЕНКОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с хронични чернодробни заболявания и риск от развитие на хепатоцелуларен карцином (ХЦК) магнитнорезонансна томография (МРТ) с контраст, сравнена с компютър-томография (КТ) с контраст, демонстрира ли превъзходство за диагностична ефективност и проследяване?**
PICO 2.	**При пациенти с висок риск за ХЦК прилагане на МРТ с хепатоспецифичен контраст, сравнена с МРТ с екстрацелуларен контраст, демонстрира ли превъзходство за откриване на малки суспектни лезии?**
PICO 3.	**При пациенти след радикална резекция/чернодробна трансплантация за ХЦК предоперативна МРТ-находка за хипоинтенсни лезии в хепатобилиарна фаза притежава ли прогностична стойност за рецидив?**
PICO 4.	**При пациенти със съмнение за ХЦК радиомичен анализ от МРТ, сравнен със стандартна контраст-усилена МРТ, демонстрира ли подобряване на диагностична точност?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Систематичен преглед и метаанализ върху 40 проучвания (6 на мултидетекторна КТ, 22 на МРТ и 12 на КТ плюс МРТ) оценява общо 1135 пациенти с мултидетекторна КТ и 2489 пациенти с МРТ.[1] Резултатите показват,

че общата чувствителност на МРТ за всеки пациент е 88% (95% CI 83-92%), със специфичност от 94% (95% CI 85-98%). Общата чувствителност на МРТ за всяка лезия е по-висока от тази на мултидетекторна КТ, когато сдвоените данни от 11 налични проучвания са обединени (80% срещу 68%, $p = 0.0023$). Интерпретацията на МРТ изображения, усилени с гадоксетична киселина, показва значимо по-висока чувствителност за всяка лезия, отколкото МРТ-изображения, извършени с други контрастни вещества (87% срещу 74%, $p = 0,03$). Чувствителността на отделните лезии е достоверно по-ниска за ХЦК по-малък от 1 cm, отколкото за ХЦК ≥ 1 cm ($p < 0.001$ за КТ, $p = 0.02$ за МРТ) и за тези в експлантиран черен дроб ($p = 0.04$ за КТ, $p < 0.001$ за МРТ). В друг метаанализ на *Suyoung Lee, et al.* са включени 14 проучвания, състоящи се от 2708 наблюдения с 1841 случая на ХЦК.[3] Обединената чувствителност и специфичност на категорията LR-5 за диагностициране на ХЦК са съотв. 70% (95% CI 61-78%) и 91% (95% CI 89-93%). Не са докладвани ХЦК за LR-1 и LR-2. Обединените пропорции на ХЦК са 31% (95% CI 12-50%) за LR-3, 64% (95% CI 47-80%) за LR-4, 95% (95% CI 93-96%) за LR-5, 54% (95% CI 30-77%) за LR-TIV и 33% (95% CI 21-46%) за LR-M. Пропорциите на ХЦК се различават значително между категориите LI-RADS ($p = 0.022$). Пореден метаанализ на *Chung Zhao, et al.* включва 21 публикации с 5361 пациенти.[4] Обобщената чувствителност и специфичност на диагнозата за ХЦК е съотв. 75% (95% CI 70-80%) и 90% (95% CI 88-92%) за МРТ, усилен с гадоксетична киселина, и съотв. 70% (95% CI 57-81%) и 94% (95% CI 85-97%) за МРТ с извънклетъчни контрастни вещества (ECA-MRI). Установява се значима хетерогенност със значителен Chi^2 тест и I^2 статистика > 75%. Установява се също и значимо публикационно отклонение според резултатите от теста на *Deeks* и funel plot. В метаанализ на *Cong Wang MM, et al.* са включени общо 19 проучвания с 3914 участници, публикувани от 2013 г. до 2024 г.[2] Резултатите показват, че обединената чувствителност и специфичност на МРТ за ХЦК са съотв. 0.85 (95% CI 0.83-0.87) и 0.93 (95% CI 0.91-0.94). Подгрупов анализ показва, че обединената чувствителност и специфичност на съкратена без контраст МРТ (NCA MRI) и хепатобилиарно фазова МРТ (HBP MRI) са съотв. 0.84 (95% CI 0.80-0.87), 0.92 (95% CI 0.89-0.94) и 0.88 (95% CI 0.84-0.91), 0.93 (95% CI 0.91-0.95). Най-висока диагностична ефикасност при HBP-MRI демонстрира протокол T2 (T2-претеглено изобразяване) + DWI (дифузионно претеглено изобразяване) + HBP с обединена чувствителност, специфичност и площ под кривата на обобщена работна характеристика на приемника (SROC, AUC) съотв. 0.88 (95% CI 0.83-0.92), 0.93 (95% CI 0.91-0.95) и 0.96 (95% CI 0.94-0.98).

В систематичен преглед и метаанализ на *Yeun-Yoon Kim, et al.* обединената чувствителност и специфичност на LR-5 при използване на КТ са съотв. 48% (95% CI 31-65%; $I^2 = 97\%$, $p < 0.001$) и 96% (95% CI 92-98%; $I^2 = 0\%$, $p = 0.822$) за диагностициране на ХЦК.[8] Обединената чувствителност и спе-

цифичност на LR-5 при използване на МРТ са съотв. 61% (95% CI 43-76%; I^2 = 95%, $p < 0.001$) и 93% (95% CI 88-96%; I^2 = 16%, $p = 0.410$) за диагностициране на ХЦК. Обединената чувствителност на LR-5 при използване на МРТ е по-висока от тази при КТ (61% срещу 48%, $p < 0.001$); въпреки това, обединените специфичности на LR-5 не показват статистически значима разлика между КТ и МРТ (96% срещу 93%, $p = 0.054$).

PICO 2.

В систематичен преглед и метаанализ на *Nurin Syazwina Mohd Haniff, et. al.* са включени 29 проучвания, за да се оцени AUC (площ под кривата) на класификацията на методите за ХЦК.[11] Само 12 проучвания предоставят точност на техния модел за класификация, докато 17 предоставят както чувствителност, така и специфичност. Осем проучвания ясно уточняват и трите набора от данни: обучение, тестване и валидиране. Извършен е метаанализ с модел на случайни ефекти, за да се демонстрират обобщени пропорции, използвайки размер на извадката и AUC в различните проучвания. Стойността на AUC за класификация е 0.86 (95% CI 0.83-0.89), а I^2 е 66.50% от общата дисперсия между проучванията, което е значително високо. Направен е допълнителен анализ на три различни показателя за ефективност: точност, чувствителност и специфичност. Точността на класификация е 0.83 (95% CI 0.78-0.88). Истинската хетерогенност между изследванията по отношение на точност е висока (I^2 = 69.52%). Чувствителността и специфичността на класификацията са съотв. 0.8 (95% CI 0.75-0.84) и 0.84 (95% CI 0.80-0.88). Анализът показа, че I^2 е 77.45% за чувствителност, а за специфичност е 67.01%. Всички четири показателя за ефективност показват хетерогенност, подкрепена от стойности на I^2 за всеки показател, които са повече от 50% ($p < 0.001$) поради вариабилност на методите на изследванията и други аспекти на дизайна. В систематичен преглед и метанализ на *Zhao C, et al.* за МРТ, усилена с гадоксетична киселина, общата чувствителност за диагностициране на ХЦК е 75% (95% CI 70-80%), а общата специфичност е 90% (95% CI 88-92%); стойността на коефициента на шанс (dOR) е 28 (95% CI 22-36), позитивният коефициент на възможност (+LR) е 7 (95% CI 6-29), а негативният коефициент на възможност (-LR) е 0.27 (95% CI 0.22-0.33).[4] Методът на МРТ с усилване с гадоксетична киселина не може да се използва за потвърждаване или изключване на ХЦК. Номограмата на *Fagan* показва умерена клинична полезност на МРТ с контрастно усилване с гадоксетична киселина за диагноза на ХЦК (положителен = 95%; отрицателен = 39%), която е значително различна от вероятността преди теста (70%). Установява се значима вариабилност между изследванията с χ^2 p-стойност от < 0.001 и I^2 стойност > 75% и това допълнително се потвърждава в съответна двувариантна боксова диаграма. След метарегресията за изследване на източника на хетерогенност, използвайки потенциални коварианти, резултатите показват, че страната ($p < 0.05$) може да бъде потенциален източ-

ник на хетерогенност в модела на чувствителност, докато всичките четири параметъра за оценка на качеството ($p < 0.001$) са значими източници на хетерогенност в модела на специфичност. Източниците на хетерогенност в съвместния модел включват страната, размера на извадката и изпълнението и интерпретацията на референтния стандарт ($p < 0.001$). Тестът на *Deeks* за публикационно отклонение показа значителна *p*-стойност ($p = 0.01$). Общата чувствителност и специфичност на МРТ с екстрацелуларни контрастни материи за диагностициране на ХЦК са съотв. 70% (95% CI 57-81%) и 94% (95% CI 85-97%), а LR-скатерната диаграма ситуира показетелите +LR и -LR в горния десен квадрант, което показва, че МРТ с екстрацелуларни контрастни материи може да се използва за потвърждаване на ХЦК, но не и за изключването му. Номограмата на *Fagan* показва добра клинична полезност на гадоксетична киселина с контрастно усилване за диагностициране на ХЦК (положителен = 96%; отрицателен = 42%), което е значително различно от вероятността преди теста (70%). Открива се значителна вариабилност между изследванията с χ^2 *p*-стойност < 0.001 и $I^2 > 75\%$. Двувариантната боксова диаграма допълнително потвърждава тези открития. Не е извършена метарегресия (за източник на хетерогенност) или тест на *Deeks* (за публикационно отклонение) поради ограничени данни.

PICO 3.

В систематичен преглед и метаанализ на *Braga FA, et al.* са включени 5 проучвания с общо 718 пациенти.[5] Резултатите показват, че коефициентът на вероятност (HR) за рецидив на заболяването в рамките на 3 години след операция при пациенти с хипоинтенсен ХЦК в хепатобилиарна фаза (HBP) е 3.12 пъти по-висок от този при пациенти с хиперинтензен ХЦК (OR 3.12; 95% CI 1.27-7.68, $p = 0.01$). Хетерогенността е класифицирана като междинна ($I^2 = 52\%$), т.е. като цяло, статиите, включени в прегледа, представят нисък риск от отклонения.

В метаанализ на *Tae-Hyung Kim, et al.* са анализирани 8 проучвания с 842 пациенти.[8] Общият HR за интрахепатален далечен рецидив (ИДР) е 2.44 (95% CI 1.99-2.98) и е съотв. 2.14 (95% CI 1.66-2.76) и 3.07 (95% CI 2.19-4.31) за пациенти, претърпели хепатектомия и радиофреквентна аблация (РФА). Не е наблюдавана значителна хетерогенност ($I^2 = 0\%$). Наличието на тези нодули е последователно показано като значим фактор за ИДР в други подгрупи (HR 1.74-3.07). Качеството на проучването е като цяло умерено. Общият обединен HR на 8 включени проучвания е 2.44 (95% CI 1.99-2.98, $p < 0.01$) и не е наблюдавана значителна хетерогенност ($I^2 = 0\%$). Публикационното отклонение не е значимо според теста на *Eger* ($p = 0.11$), но funel plot показва тенденция за по-високи HR в проучвания с по-малка стандартна грешка (когато се подразделят според методите на лечение). Обединеният HR от 2.14 (95% CI 1.66-2.76) в 4 проучвания с хепатектомия и от 3.07 (95% CI 2.19-4.31) в 4 проучвания с РФА не показват значима статистическа разлика

(p = 0.09). По отношение на включване на хиперваскуларизация на хипоинтензни нодули на HBP преди лечение без свръхусилване на артериалната фаза (APHE) като ИДР обединените HR в 7 проучвания, които включват хиперваскуларизация като ИДР, са 2.76 (95% CI 2.14-3.56), а в 2 проучвания, които включват само новопоявил се ХЦК, не произтичащ от хипоинтенсни нодули в HBP без APHE, са 1.74 (95% CI 0.67-4.51). Разликата не показва статистическа значимост (p = 0.35). Резултати от други подгрупови анализи, стратифицирани по дял на пациенти с хипоинтензни нодули на HBP без APHE, мултиплицираност на ХЦК преди лечение и размер, показват хипоинтенсни нодули на HBP без APHE като значим рисков фактор за ИДР след куративно лечение и не демонстрират статистически разлики между стратифицираните подгрупи (p = 0.65-0.90); разпространението на хипоинтензни нодули на HBP без APHE е > 30.2% (HR 2.63; 95% CI 1.93-3.57) срещу разпространение на хипоинтензни нодули на HBP без APHE ≤ 30.2% (HR 2.38; 95% CI 1.74-3.24); наличие на единичен ХЦК (HR 2.51; 95% CI 1.46-4.32) срещу включване на множествен ХЦК (HR 2.43; 95% CI 1.95-3.02) и ХЦК ≤ 3 cm (HR 2.48; 95% CI 1.57-3.91) срещу включване на ХЦК > 3 cm (HR 2.49; 95% CI 1.93-3.22).

PICO 4.

В метаанализ на *Gou et al.,* включващ 26 проучвания с 3539 пациенти с единичен ХЦК, радиомичните модели показват обединена чувствителност и специфичност от 0.79 (95% CI 0.72-0.85) и 0.78 (95% CI 0.73-0.82), с AUC 0.85 (95% CI 0.82-0.88).[13] Обратно, нерадиомичните модели имат чувствителност и специфичност от 0.74 (95% CI 0.65-0.81) и 0.88 (95% CI 0.82-0.92) и AUC 0.88 (95% CI 0.85-0.91). Подгрупи с предоперативна МРТ, по-големи тумори и функционално образно изследване имат по-висока точност от тези, използващи предоперативна КТ, по-малки тумори и конвенционално образно изследване.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. При пациенти с цироза и суспектен хепатоцелуларен карцином клиницистите трябва да предпочитат магнитнорезонансна томография с контраст пред компютър-томография поради по-висока чувствителност и специфичност [умерено качество на доказателства].**

СИЛНА	**PICO 2. За откриване на малки лезии, суспектни за хепатоцелуларен карцином, клиницистите трябва да предпочитат използване на магнитнорезонансна томография с хепатоспецифичен вместо екстрацелуларен контраст поради по-високи чувствителност и специфичност [ниско качество на доказателства].** **PICO 3. При пациенти след радикална резекция/чернодробна трансплантация клиницистите трябва да използват наличие на хипоинтензитет в хепатобилиарна фаза на чернодробна магнитнорезонансна томография като прогностичен фактор за рецидив [ниско качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 4. При пациенти със съмнение за хепатоцелуларен карционм клиницисти биха могли да използват радиомичен анализ от магнитнорезонансна томография само като допълнение към стандартни диагностични процедури [ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

	***При пациенти с чернодробна цироза с висок риск за развитие, при доказан или при проследяване на лечение за хепатоцелуларен карцином клиницистите трябва да предпочитат магнитнорезонансна томография.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Lee YJ, Lee JM, et al. Hepatocellular carcinoma: Diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging – A systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2015; 275: 97-109. https://doi.org/10.1148/radiol.14140690.
2. Cong Wang, Shao-cheng Zhu, et al. Value of abbreviated magnetic resonance sequence in hepatocellular carcinoma screening: A systematic review and meta-analysis. *Academic Radiology* 2005; 32 (6): 3304-3314. https://doi.org/10.1016/j.acra.2024.12.024.
3. Lee S, Kim YY, Shin J, et al. Percentages of hepatocellular carcinoma in LI-RADS categories with CT and MRI: A systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2023; 307 (1): e220646. doi: 10.1148/radiol.220646.
4. Zhao C, Jin M, et al. Poor adherence to hepatocellular carcinoma surveillance: A systematic review and meta-analysis of a complex issue. *Liver Int* 2018; 38 (3): 503-514. doi: 10.1111/liv.13555.
5. Braga FA, Torres US, et al. Hypointense HCC in the hepatobiliary phase at gadoxetate-enhanced MRI predict recurrence after surgery – A systematic review and meta-analysis. *Acad Radiol* 2023; 30 (7): 1298-1305. doi: 10.1016/j.acra.2022.09.015.
6. Salehi MA, Harandi H, et al. Diagnostic performance of artificial intelligence in detection of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Imaging Inform Med* 2024; 37 (4): 1297-1311. doi: 10.1007/s10278-024-01058-1.

7. Xin Han, Lianfeng Shan, et al. Assessing MRI-based artificial intelligence models for preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Academic Radiology* 2025; 32 (11): 6463-6477. https://doi.org/10.1016/j.acra.2025.06.030.
8. Kim TH, Woo S, Han S, et al. Hepatobiliary phase hypointense nodule without arterial phase hyperenhancement: Are they at risk of HCC recurrence after ablation or surgery? A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2020; 30: 1624-1633. https://doi.org/10.1007/s00330-019-06499-9.
9. Gupta P, Soundararajan R, Patel A, et al. MRI for hepatocellular carcinoma screening: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2021; 75 (1): 108-119. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.041.
10. Kim YY, Lee S, Shin J, et al. Diagnostic performance of CT versus MRI Liver Imaging Reporting and Data System category 5 for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Eur Radiol* 2022; 32: 6723-6729. https://doi.org/10.1007/s00330-022-08985-z.
11. Haniff NSM, Ng KH, et al. Systematic review and meta-analysis on the classification metrics of machine learning algorithm based radiomics in hepatocellular carcinoma diagnosis. *Heliyon* 2024; 10 (16): e36313. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e36313.
12. Zhao C, Dai H, Shao J, et al. Accuracy of various forms of contrast-enhanced MRI for diagnosing hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2021; 11: 680691. doi: 10.3389/fonc.2021.680691.
13. Gou J, Li J, Li Y, et al. The diagnostic accuracy between radiomics model and non-radiomics model for preoperative of microvascular invasion of solitary hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Academic Radiology* 2024; 31 (11): 4419-443. https://doi.org/10.1016/j.acra.2024.04.003.

2.1.3. МУЛТИФАЗОВА КОМПЮТЪР-ТОМОГРАФИЯ

Пламен ГЕЦОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1.	**При пациенти с подозрение за хепатоцелуларен карцином (ХЦК), подлежащи на образна диагностика по LI-RADS, компютър-томография (КТ), сравнена с магнитнорезонансна томография (МРТ), демонстрират ли съпоставима диагностична чувствителност и специфичност за детекция?**
PICO 2.	**При пациенти с чернодробна цироза трифазна КТ, сравнена с хистопатологично изследване, демонстрира ли оптимална диагностична точност за разграничаване на злокачествени от доброкачествени фокални чернодробни лезии?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Метаанализ на *Kim YY, et al.* сравнява ефективност на системата за отчитане и данни за чернодробни изображения с категория 5 (LR-5) за диагностициране на ХЦК между компютър-томография (КТ) и магнитнорезонансна томография (МТР), използвайки сравнителни проучвания.[1] Проучени са база данни от MEDLINE и EMBASE до 21 април 2021 г., за да се идентифицират проучвания, които директно сравняват диагностичната ефективност на LR-5 за ХЦК между КТ и МРТ. Използван е бивариационен модел на случайни ефекти, за да се изчисли общата чувствителност и специфичност на LR-5 за всяко наблюдение и да се сравнят общите оценки на сдвоените данни. Извършен е подгрупов анализ според контрастното вещество. В окончателния анализ са включени 7 проучвания с 1145 случая (725 ХЦК). Общата чувствителност на LR-5 за всяко наблюдение за диагностициране на ХЦК е достоверно по-висока при използване на МРТ – 61%

(95% CI 43-76%, I^2 = 95%) отколкото при КТ – 48% (95% CI 31-65%, I^2 = 97%, p < 0.001). Общата специфичност на LR-5 за всяко наблюдение не показват статистически значима разлика между КТ (96%; 95% CI 92-98%, I^2 = 0%) и МРТ (93%; 95% CI 88-96%, I^2 = 16%, p = 0.054). В подгрупов анализ МРТ с усилване чрез екстрацелуларно контрастно вещество показа значимо по-висока обща чувствителност на наблюдение в сравнение с МРТ с усилено контрастно вещество с гадоксетична киселина за диагностициране на ХЦК – 73% (95% CI 55-85%) срещу 55% (95% CI 39-70%, p = 0.007), без значима разлика в специфичност – 93% (95% CI 80-98%) срещу 94% (95% CI 87-97%, p = 0.884). Авторите заключават, че показателят за LR-5 на МРТ показа значимо по-висока обща чувствителност на наблюдение в сравнение с КТ за диагностициране на ХЦК. Общите специфичности на LR-5 на наблюдение са сравними между двата метода. Въпреки че LI-RADS предоставя общ диагностичен алгоритъм за КТ или МРТ, производителността на LR-5 на наблюдение може да бъде повлияна от образната модалност, както и от МРТ контрастно вещество.

PICO 2.

Alturiqy MA, et al. провеждат метаанализ за място на КТ при разграничаване на доброкачествени от локачествени формации при пациенти с цироза.[2] Трифазна КТ се използва широко като неинвазивна образна диагностична техника за оценка на огнищни лезии на черен дроб, особено при пациенти с цироза, при които разграничаването между доброкачествени и злокачествени формации, включително ХЦК, продължава да бъде от съществено значение. Подборът на проучванията в метаанализа е съгласно насоки PRISMA 2020. Критерии за включване са: всички наблюдателни, тип напречно сечение (cross-section) и кохортни проучвания, които оценяват диагностичната ефективност на трифазна КТ при разграничаване на злокачествени и доброкачествени фокални чернодробни лезии при пациенти с цироза, като се използва хистопатологията като референтен стандарт за всяка лезия. Проучванията трябва да предоставят адекватни диагностични данни или достатъчно параметри, позволяващи реконструкция. Изследвания със смесени популации са включени само когато данните за подгрупата с цироза могат да бъдат ясно извлечени. Включени са едноцентрови и многоцентрови проучвания. Рискът от систематична грешка е изчислен с помощта на инструмента ROBINS-I за оценка на нерандомизирани диагностични проучвания. Инструментът оценява седем области: смесващи фактори, подбор на участниците, класификация на интервенциите, отклонения от планираните интервенции, липсващи данни, измерване на резултати и подбор на отчетени резултати. Областите са класифицирани като нисък, умерен, сериозен или критичен риск. Освен това е използван AXIS за оценка на качество на cross-section проучвания. Системата GRADE е използвана за оценка на степен на сигурност на доказателствата за всеки параметър,

свързан с диагностичната точност. Степента на сигурност е оценена, като се вземат предвид риск от отклонения, хетерогенност между проучванията, косвеност, неточност (широки доверителни интервали) и публикационна пристрастност. Резултатите показват, че трифазната КТ се отличава с висока чувствителност на индивидуално ниво, като обикновено надхвърля 93%, а в няколко проучвания е отчетен процент на откриване на злокачествени лезии, достигащ 100%. Високата чувствителност се дължи на точно откриване на типични признаци като артериално хиперконтрастиране и портално венозно отмиване, особено при ХЦК. Специфичността обаче е по-непредсказуема, вариращa от 50% до 100%, в зависимост от наличие или отсъствие на незлокачествени възли с атипичен модел на контрастиране или малки неопределени лезии, които имитират злокачествено заболяване. По-ниски стойности на специфичност често се срещат при погрешна идентификация на доброкачествени регенеративни възли в циротичен черен дроб. Положителната предсказваща стойност (PPV) е постоянно висока в повечето проучвания, често над 90%, което показва точността на трифазната КТ, ако лезията проявява типични за злокачествени образувания характеристики на контрастиране. Отрицателната предсказваща стойност (NPV) се оказа сравнително по-непостоянна, което показва предизвикателствата, с които се сблъскваме при изключване на злокачествени заболявания, когато лезиите не оказват типични образни характеристики или образната диагностика е извършена в неоптимални фази. Примери за това са проучвания с фалшиви отрицателни резултати при малък ХЦК или атипични холангиокарциноми, което показва по-ниска NPV, посочвайки, че липса на контрастиране не изключва категорично малигненост при пациенти с цироза. Изчислена е обща PPV от 0.95 (95% CI 0.89-0.98), без хетерогенност (I^2 = 0%). Тези резултати показват висока надеждност на метода при потвърждаване на злокачественост. Междувременно общата NPV е изчислена на 0.96 (95% CI 0.85-1.00), без хетерогенност (I^2 = 0%). Във всички включени проучвания високите прогнозни стойности предполагат, че трифазната КТ е надеждна не само за потвърждаване на злокачественост, но и за изключването ѝ, когато се интерпретира в подходящ хистопатологичен контекст. Общата диагностична точност се характеризира с висока степен на хомогенност между четирите разгледани проучвания. Точността е оценена като цяло на 0.92 (95% CI 0.88-0.95) и ниска хетерогенност (I^2 = 18.0%), което показва, че резултатите са хомогенни между проучваните кохорти. Забележително е, че точността на отделните проучвания варира от 88% до 96%, което потвърждава, че трифазната КТ е добър диагностичен инструмент в клиничната практика за разграничаване на злокачествени и доброкачествени чернодробни лезии както при онкологични, така и при циротични групи, с минимална хетерогенност между проучванията. Чувствителността е 0.97 (95% CI 0.92-1.00) при умерена хетерогенност (I^2 = 44.9%), вероятно пора-

ди различия в характеристиките на популацията и подтиповете на злокачествените заболявания между проучванията. Включените проучвания имат висока чувствителност, вариращa от 92% до 100%. Специфичността обаче е по-относителна с обединена оценка от 0.84 (95% CI 0.70-0.94), макар и без хетерогенност (I^2 = 0%). Това отразява относителна тенденция на трифазната КТ да поставя погрешни диагнози за доброкачествени лезии, вероятно поради припокриващи се модели на контрастиране при хронично чернодробно заболяване. Авторите заключават, че трифазна КТ е в състояние да отрази адекватно типичните образни характеристики на ХЦК, като хиперконтрастиране в артериална фаза и забавено отмиване, демонстрирайки отлични резултати при диференциална диагноза на доброкачествени срещу злокачествени фокални чернодробни лезии при пациенти с цироза с изключително висока чувствителност. Специфичността в цитирания метаанализ е намалена, което вероятно се дължи на фонови промени в черния дроб. Отбелязват се диагностични затруднения при лезии с атипични съдови модели и при циротични състояния, при които доброкачествените регенеративни възли могат да бъдат объркани с злокачествени образувания.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. За образна детекция на хепатоцелуларен карцином чрез категория LR-5 по система LI-RADS клиницистите трябва да предпочитат магнитнорезонансна томография пред компютър-томография поради по-висока чувствителност и съпоставима специфичност [ниско качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 2. При пациенти с чернодробна цироза клиницистите биха могли да обсъждат приложение на трифазна компютър-томография за разграничаване на малигнени от бенигнени фокални лезии с оптимална чувствителност и незадоволителна специфичност [ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***При пациенти с висок риск за хепатоцелуларен карцином (чернодробна цироза, хроничен хепатит В без цироза, предходна история за хепатоцелуларен карцином или кандидати за чернодробна трансплантация) се препоръчва оценката на компютър-томографски и магнитнорезонансни изследвания да се осъществява по LI-RADS алгоритъм.***
- ***При възможност за избор между двата метода се препоръчва използване на магнитнорезонансна томография.***
- ***При прилагане на компютър-томография се препоръчва трифазен протокол.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Kim YY, Lee S, Shin J, et al. Diagnostic performance of CT versus MRI 1. Liver imaging reporting and data system category 5 for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Eur Radiol* 2022; 32 (10): 6723-6729. doi: 10.1007/s00330-022-08985-z.
2. Alturiqy MA. Diagnostic accuracy of triphasic CT scan in differentiating malignant from benign focal liver lesion by taking histopathology as gold standard in cirrhotic patients – A systematic review and meta-analysis. *J Pioneer Medical Scienc* 2025; 14 (2): 157-169. doi : https://doi.org/10.47310/jpms202514S0225.

2.1.4. ХИБРИДНО ФУНКЦИОНАЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ (FDG ПЕТ/КТ)

Елена ПИПЕРКОВА, Лидия ЧАВДАРОВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с хепатоцелуларен карцином (ХЦК) ПЕТ/КТ с различни радиофармацевтици, сравнена с компютър-томография/магнитнорезонансна томография (КТ/МРТ), демонстрира ли допълнителна диагностична стойност за детекция на първичен тумор, екстрахепатални метастази и рецидив?**
PICO 2.	**При пациенти с ХЦК прилагане на ПЕТ/КТ, сравнена с КТ и МРТ, демонстрира ли допълнителна стойност за оценка на терапевтичен отговор?**
PICO 3.	**При пациенти с ХЦК приложение на ПЕТ/КТ, сравнено с конвенционален диагностичен алгоритъм, демонстрира ли допълнителна прогностична и предиктивна стойност по отношение на микроваскуларна инвазия, далечни метастази и преживяемост?**
PICO 4.	**При пациенти с ХЦК комбинация от ^{18}F-FAPI ПЕТ/КТ с контраст-усилена КТ и/или с МРТ, сравнена със самостоятелно приложение на методите, демонстрира ли превъзходство за разграничаване на локален рецидив от терапия-индуцирани (неспецифични) лезии (ТИЛ)?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ, сравняващи методите по отношение на диагностична стойност за първичен тумор. Доказателствата предлагат синтез на данни за екстрахепатално стадиране/откриване на рецидив. В метаанализ от 2012 г. *Lin et al.* оценяват ролята на ^{18}F-FDG ПЕТ/КТ за детекция на екстрахепатални метастази и рецидив.[1] За екстра-

хепатални лезии се установяват обобщени стойности за чувствителност, специфичност, позитивен и негативен коефициент на възможност (+LR и -LR), съотв. 76.6%, 98.0%, 14.68 и 0.28, а за оценка на рецидив – съотв. 81.7%, 88.9%, 4.72 и 0.19. Липсват данни за хетерогенност. В систематичен преглед и метаанализ на *Liao et al.* върху 11 проучвания (572 пациенти) се оценява ^{18}F-FDG ПЕТ, със или без КТ, за детекция на екстрахепатални метастази или остатъчен/рецидивен тумор.[2] Разликата в чувствителността между ПЕТ с КТ (74%) срещу ПЕТ без КТ (52%) е статистически незначима (p = 0.279); подобно и за специфичност липсва значима разлика между ПЕТ с КТ (93%) срещу ПЕТ без КТ (95%) (p = 0.481). Липсват данни за доверителен интервал (95% CI). Авторите установяват значима хетерогенност с I^2 = 52-81.7%. В друг систематичен преглед и метаанализ на *Mohebbi A, et al.* от 2024 г. върху 8 проучвания с 521 пациенти и 672 екстрахепатални метастатични лезии се установява, че двойно белязан ПЕТ/КТ (^{18}F-FDG плюс ^{11}C-acetate) демонстрира чувствителност "на лезия" – 96.3% (95% CI 91.8-98.4%) и "на пациент" – 95.5% (95% CI 89.1-98.2%), т.е. по-високи спрямо ПЕТ/КТ с единичен белязан атом.[3] Специфичността "на пациент" е сравнима – 98.5% (95% CI 84.1-99.9%), като при 9.3% от пациентите (95% CI 4.7-13.9%) терапевтичният подход е променен спрямо резултатите от КТ/МРТ. Авторите докладват ниска хетерогенност с I^2 < 25%. В систематичен преглед и метаанализ на същите автори (*Mohebbi A, et al.)* от 2025 г. върху 24 проучвания (оценени за хетерогенност по QUADAS 2 и за качество на доказателства по GRADE, без посочени стойности за I^2) двойно белязан ПЕТ/КТ (^{18}F-FDG плюс ^{11}C-acetate) при по-голяма група пациенти демонстрира 92% чувствителност "на лезия", т.е. по-висока директна чувствителност от КТ с 30%, от ^{18}F-FDG – с 44.7% и от ^{11}C-acetate – с 12%.[4] Авторите посочват, че двойно белязаният метод подобрява диагностичната точност при лезии с размер 1-5 cm, но не и за тези < 1 cm. Прилагане на ^{18}F-FDG показва по-висока диагностична точност по отношение на ниско диференцирани лезии, а ^{11}C-acetate – по отношение на добре диференцирани лезии. В систематичен преглед и метаанализ на *Rizzo A, et al.* се анализират възможности на стадираща и рестадираща PSMA ПЕТ/КТ за детекция на ХЦК "на пациент" и "на лезия".[5] Анализът е проведен върху 6 селектирани проучвания (126 пациенти) с установена честота на детекция (DR) – 85.1% (95% CI 77.9-90.7%) и с умерена хетерогенност (I^2 = 56%). При изключване на единственото проучване, касаещо ПЕТ/МРТ, подгрупов анализ показва обобщена DR – 89.6% (променя статистическия резултат) при липсваща хетерогенност (I^2 = 0%). Авторите коментират по-добра детекция на лезии от ХЦК с ^{18}F-FDG ПЕТ при сравнение с КТ и МРТ, с лек превес по отношение на екстрахепатални лезии. Наблюдава се значително по-интензивно натрупване на PSMA в лезии, контрастиращи се на КТ/МРТ, отдиференцирайки ги от регенераторни нодули при цироза. Проучването няма компаратор и

е с едноръменен анализ за диагностична точност, поради което не е възможно представяне в SoF GRADE таблица. В проспективно мултицентрово проучване на *Nault JC, et al.* върху 215 пациенти провеждане на стадираща ПЕТ/КТ (с ^{18}F-FDG и ^{18}F-choline) води до промяна в терапевтичния подход само при 2% от пациентите (95% CI 1-5), което е под приетия праг от 10% за клинична значимост.[6] Авторите заключават, че методът не би следвало да се използва рутинно при стадиране. Проспективно проучване на *Lopci E, et al.* върху 45 пациенти, провели ^{11}C-choline ПЕТ/КТ, установява точност на метода за детекция на екстрахепатални лезии – 99% срещу 32% за КТ и/или МРТ.[7] Най-висока диагностична стойност се наблюдава при комбинация на ПЕТ и КТ/МРТ, съотв. 92% за базиран на цялостен скан-анализ и 96% за лезия-базиран анализ. Прилагане на ПЕТ модифицира терапията при 24% от пациентите. За оценка на първичен тумор и рецидив при ХЦК приложение на ПЕТ/КТ намира място чрез метаболитни прогностични индекси. В метаанализ на *Sun DW, et al.* върху 22 проучвания (1721 пациенти) с проведена предтерапевтична ^{18}F-FDG ПЕТ/КТ се демонстрира значима зависимост между високо съотношение tumor SUV/liver SUV (Tsuv/Lsuv) и по-кратка обща преживяемост (ОП) (HR 2.04; 95% CI 1.50-2.79, p = 0.000) и преживяемост без болест (ПББ) (HR 7.17; 95% CI 3.58-14.36, p = 0.000).[11] Авторите установяват значима хетерогенност (стойностите на I^2 варират от 51.4 до 73.1).

PICO 2.

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. В проспективно пручване върху 88 пациенти, провели стадираща ^{68}Ga-PSMA ПЕТ/КТ с последваща оценка на отговор (след локорегионална терапия или имунни чекпойнт инхибитори) с ^{68}Ga ПЕТ/КТ и КТ/МРТ, *Antony A, et al.* установяват значимо по-точна възпроизводимост на оценката на отговора по система mRECIST (inter- и intra-reader agreement) с ПЕТ/КТ срещу КТ/МРТ.[8] В ретроспективно проучване на *Reizine E, et al.* върху 37 пациенти с проведена трансартериална радиоемболизация (TARE) се установява по-добра чувствителност на ПЕТ/КТ за ранна (4-8 седмици) срещу 6-месечна mRECIST оценка на отговора, съотв. 100% срещу 67%.[9] Оценката на отговор с ранна и посттерапевтична ПЕТ/КТ се оказва значим предиктор за ОП, интерпретирана чрез унивариационен (HR 0.4; 95% CI 0.2-0.9, p = 0.03) и мултивариационен анализи (HR 0.2; 95% CI 0.1-0.8, p = 0.01). В проучване на *Ma W, et al.* върху 27 пациенти ^{18}F-FDG ПЕТ/КТ, проведена преди и един месец след TACE, демонстрира корелация с по-добра преживяемост за пациентите с добър отговор спрямо неотговорили на лечението (p = 0.025).[10]

PICO 3.

В метаанализ на *Sun DW, et al.* върху 22 проучвания (1721 пациенти) с проведена предтерапевтична ^{18}F-FDG ПЕТ/КТ се демонстрира значима зависимост между високо съотношение tumor SUV/liver SUV (Tsuv/Lsuv) и

по-кратки ОП (HR 2.04; 95% CI 1.50-2.79, p = 0.000) и преживяемост без болест (ПББ) (HR 7.17; 95% CI 3.58-14.36, p = 0.000).[11] С по-ниска ОП корелират и високи стойности на SUVmax на първичния тумор (Tsuv) (HR 1.53; 95% CI 1.26-1.87, p = 0.000). Авторите не посочват конкретни стойности за I^2, но се предполага значима хетерогенност поради използвания статистически модел (случайни ефекти и широки стойности на доверителен интервал 95% CI). В систематичен преглед и метаанализ на *Lee SW, et al.* се оценява ролята на радиомични параметри от ^{18}F-FDG ПЕТ/КТ спрямо конвенционални показатели по отношение на предикция за микроваскуларна инвазия.[12] Общата AUC от 3 проучвания (274 пациенти) с радиомични параметри е 0.79 (95% CI 0.75-0.84, I^2 = 36%), общата AUC за 6 проучвания (368 пациенти) с използване на визуален анализ е 0.76 (95% CI 0.73-0.80, I^2 = 41%), а общата AUC за 9 проучвания (661 пациенти) с използване на полуколичествен анализ е 0.80 (95% CI 0.76-0.83, I^2 = 47%). Засега авторите не намират значима разлика между трите метода за предикция на микроваскуларна инвазия при ХЦК. Проведеният Cochran's Q-тест не показва значима хетерогенност на метаанализа.

В проспективно проучване върху 36 пациенти *Xu H, et al.* сравняват диагностична и прогностична стойност на ^{18}F-FDG, ^{11}C-acetate и ^{68}Ga-FAPI-04 ПЕТ/КТ, като установяват, че ^{18}F-FDG ПЕТ/КТ демонстрира най-високи стойности за SUVmax и TBR при ХЦК с по-висок грейдинг (G) и наличие на микроваскуларна инвазия (MVI), докато най-висока чувствителност за откриване на ХЦК има комбинацията ^{68}Ga-FAPI-04/^{11}C-acetate (88.6%).[13] Мултицентрично ретроспективно кохортно проучване на *Hyun SH, et al.* върху 317 пациенти с BCLC 0/A ХЦК установява, че в курабилната кохорта по-високи стойности на тумор-черен дроб индекса (TLR) (≥ 2) корелират достоверно с повишена смъртност (HR 2.68; 95% CI 1.16-6.15, p = 0.020) и по-ниска 5-годишна ОП (61% срещу 79.4 %, p = 0.006); не се наблюдава подобна корелация в кохортата, подлежаща на трансартериална химиоемболизация (TACE).[14] Подобно проучване на *Lee JW, et al.* върху 214 пациенти с по-авансирал ХЦК, подлежащи на TACE или на едновременна интраартериална химиотерапия и перкутанно лъчелечение (CCRT), установява, че TLR > 2 корелира със значимо по-добри преживяемост без прогресия (ПБП) (p = 0.018) и ОП (p = 0.009) в групата със CCRT срещу TACE, съотв. с ОП 11.4 срещу 7.9 месеца; в мултивариационен анализ, включващ туморен размер и брой лезии, аналогично с по-нисък риск от прогресия при TLR > 2 са пациенти след CCRT (p = 0.014; HR 0.61; 95% CI 0.41-0.90) и по-нисък риск от смъртност (p = 0.014; HR 0.58; 95% CI 0.37-0.89) срещу тези с TACE.[15] В ретроспективно проучване върху 67 пациенти *Morio K, et al.* установяват, че съотношение тумор към норма SUV (TNR) ≥ 1.53 от ^{18}F-FDG ПЕТ/КТ, проведена преди куративна резекция, е един от независимите предиктивни фактори за поява на далечни метастази, заедно с множествени туморни ле-

зии и наличие на микроваскуларна инвазия (HR 0.037, p = 0.003); стойност на TNR ≥ 1.53 показва чувствителност от 91.7%, специфичност от 76.4%, позитивна предсказваща стойност (PPV) от 45.8%, негативна предсказваща стойност (NPV) от 97.7% и точност от 79.1%.[16] В едноцентрово ретроспективно проучване на *Alimenti E, et al.* от 2026 г. се установява предиктивна роля на ПЕТ/КТ за наличие на микроваскуларна инвазия преди провеждане на чернодробна трансплантация, с последваща постексплантационна верификация; интрахепатално позитивна ^{18}F-FDG ПЕТ/КТ преди трансплантация показва значима предиктивна стойност за наличие на микроваскуларна инвазия в експланта (OR 3.90; 95% CI 1.30-11.71, p = 0.01).[17]

PICO 4.

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Приложение на ^{18}F-FAPI ПЕТ/КТ е иновативен диагностичен подход и липсват систематичен преглед и/или метаанализ, сравняващи го със „златен стандарт", но съобщаваните резултати от проспективни проучвания са обещаващи за повишена диагностична стойност при мониторинг на ХЦК. В проспективно проучване на *Liang J, et al.* върху 44 пациенти (с общо 129 лезии) комбинацията от ^{18}F-FAPI-04 ПЕТ/КТ и контраст-усилена КТ/МРТ демонстрира по-висока чувствителност (86.8% срещу 70.3%, срещу 72.5%), специфичност (89.5% срещу 42.1%, срещу 52.6%) и точност (87.6% срещу 62.0%, срещу 66.7%) спрямо същите методи, използвани самостоятелно (p < 0.001), като променя терапевтичния подход при 22.7% от пациентите.[18] В полуколичествен анализ стойностите на SUVmax и съотношението лезия/фон (LBR) на ^{18}F-FAPI-04 ПЕТ/КТ при рецидив (n = 91) са достоверно по-високи от тези при ТИЛ (n = 38) (p < 0.001), като при гранични стойности от 5.1 за SUVmax и от 2.3 за LBR прилагането на ^{18}F-FAPI-04 ПЕТ/КТ отдиференцира рецидив от ТИЛ с чувствителност и специфичност съотв. 83.5%, 78.9% и 96.2%, 63.2%.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. За детекция на екстрахепатални метастази от хепатоцелуларен карцином клиницистите трябва да обсъждат прилагане на ПЕТ/КТ с ^{18}F-FDG и/или с различно таргетиращи радиофармацевтици (при наличност) според степен на диференциация на първичен тумор (G1/G2 срещу G3/G4) при високорискови и/или потенциално курабилни пациенти, включително и преди чернодробна трансплантация [ниско качество на доказателства].**

СИЛНА	**PICO 3. При пациенти с хепатоцелуларен карцином клиницистите трябва да обсъждат прилагане на ПЕТ/КТ с цел прогностична оценка за обща преживяемост, микроваскуларна инвазия и екстрахепатални метастази, особено при високостепенни тумори (G3/4), демонстриращи висока степен на натрупване на радиофармацевтици [ниско качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 1. При пациенти с хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да прилагат ПЕТ/КТ за оценка на първичен тумор и/или рецидив с различно таргетиращи радиофармацевтици (при наличност) само в случаи, когато компютър-томография и магнитнорезонансна томография показват неубедителни данни, с цел оценка на метаболитни индекси с прогностичен потенциал [ниско качество на доказателства].** **PICO 2. При пациенти с хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да прилагат ПЕТ/КТ за ранна оценка на отговор към локорегионално или системно лечение предвид потенциално по-добри чувствителност, възпроизводимост и прогностична стойност спрямо компютър-томография и магнитнорезонансна томография [много ниско качество на доказателства].** **PICO 4. При пациенти с хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да прилагат ^{18}F-FAPI ПЕТ/КТ в допълнение към контраст-усилена компютър-томография/магнитнорезонансна томография за отдиференциране на локален рецидив от терапия-индуцирани лезии [много ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

	■ ***Засега не е оправдано рутинно провеждане на ПЕТ/КТ за новодиагностициран хепатоцелуларен карцином, но може да има ценна роля при неубедителни данни от компютър-томография/магнитнорезонансна томография, както и в следните специфични клинични сценарии:*** ● ***за оценка на метаболитни параметри с прогностична цел (високи стойности се свързват с по-агресивна туморна биология и по-лоша преживяемост), включително за посттрансплантационен рецидив;***



- ***за ранна оценка на терапевтичен отговор след локорегионална и системна терапия; за детекция/изключване на екстрахепатални лезии, особено при потенциално курабилни пациенти и/или предстояща чернодробна трансплантация (предтрансплантационна стратификация).***
- ***за оценка на метаболитни параметри с прогностична цел (високи стойности се свързват с по-агресивна туморна биология и по-лоша преживяемост), включително за посттрансплантационен рецидив;***
- ***за ранна оценка на терапевтичен отговор след локорегионална и системна терапия;***
- ***за детекция/изключване на екстрахепатални лезии, особено при потенциално курабилни пациенти и/или предстояща чернодробна трансплантация (предтрансплантационна стратификация).***

◘ ***Използване на ПЕТ/КТ с радиофармцаевтици с различно таргетиране (при наличност) е с по-висока диагностична стойност спрямо широко прилаганата ^{18}F-FDG ПЕТ/КТ. Приложение на ^{18}F-FDG има по-голям потенциал за по-точно разграничаване на недиференцирани от добре диференцирани/бенигнени лезии, където по-обещаваща е комбинация с ^{11}C-acetate или ^{18}F-choline.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Lin, CY, Chen JH, Liang JA et al. 18F-FDG PET or PET/CT for detecting extrahepatic metastases or recurrent hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J of Radiol* 2012; 81 (9): 2417 - 22. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.08.004.
2. Liao X, Wei J, Li Y, et al. 18F-FDG PET with or without CT in the diagnosis of extrahepatic metastases or local residual/recurrent hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (34): e11970. doi: 10.1097/md.0000000000011970.
3. Mohebbi A, Kiani I, Mohammadzadeh S, et al. Enhanced staging of extrahepatic hepatocellular carcinoma metastasis through dual-tracer PET/computed tomography: A systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2024; 45 (9): 758-769. doi: 10.1097/MNM.0000000000001870.
4. Mohebbi A, Kiani I, Mohammadzadeh S, et al. Qualitative and quantitative differentiation efficiency of dual-tracer PET/CT with 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-acetate for primary hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)* 2025; 50 (1): 198-212. doi: 10.1007/s00261-024-04302-y.
5. Rizzo A, Racca M, Albano D, et al. Can PSMA-targeting radiopharmaceuticals be useful for detecting hepatocellular carcinoma using positron emission tomography? An updated systematic review and meta-analysis. *Pharmaceuticals* 2022; 15 (11): 1368. doi: 10.3390/ph15111368.
6. Nault JC, Boubaya M, Wartski M, et al. [18F]fluorodeoxyglucose and [18F]fluorocholine PET-CT for staging optimisation and treatment modification in hepatocellular carcinoma (PET-HCC01): A prospective multicentre study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2025; 10 (4): 306-314. doi: 10.1016/S2468-1253(25)00011-1.

7. Lopci E, Torzilli G, Poretti D, et al. Diagnostic accuracy of ^{11}C-choline PET/CT in comparison with CT and/or MRI in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42 (9): 1399-13407. doi: 10.1007/s00259-015-3079-5.
8. Antony A, Tran NH, Patnam NG, et al. Interpretive consistency of a qualitative 68Ga-PSMA PET framework for treatment response assessment in hepatocellular carcinoma: A head-to-head comparison with cross-sectional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2026; 53 (4): 2427-2438. doi: 10.1007/s00259-025-07629-w.
9. Reizine E, Chalaye J, Mule S, et al. Utility of early posttreatment PET/CT evaluation using FDG or 18F-FCH to predict response to 90Y radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2022; 218 (2): 359-369. doi: 10.2214/AJR.21.26485.
10. Ma W, Jia J, Wang S, et al. The prognostic value of 18F-FDG PET/CT for hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization (TACE). *Theranostics* 2014; 4 (7): 736-744. doi: 10.7150/thno.8725.
11. Sun DW, An L, Wei F, et al. Prognostic significance of parameters from pretreatment (18) F-FDG PET in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41 (1): 33-41. doi: 10.1007/s00261-015-0603-9.
12. Lee SW, Jeong SY, Kim SJ. Diagnostic performance of FDG PET/CT radiomics in predicting microvascular invasion in hepatocellular carcinoma compared to conventional metabolic parameters: A systematic review and meta-analysis. *Ann Nucl Med* 2025; 39 (1146-1156). doi: 1007/s12149-025-02075-y.
13. Xu H, Wang H, Yu SZ, et al. Prognostic and diagnostic value of [18F]FDG, 11C-acetate, and [68Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT for hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol* 2025; 35 (7): 4121-4131. doi: 10.1007/s00330-025-11352-3.
14. Hyun SH, Eo JS, Lee JW, et al. Prognostic value of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with Barcelona Clinic Liver Cancer stages 0 and A hepatocellular carcinomas: A multicenter retrospective cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43 (9): 1638-1645. doi: 10.1007/s00259-016-3348-y.
15. Lee JW, Oh JK, Chung YA, et al. Prognostic significance of ^{18}F-FDG uptake in hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization or concurrent chemoradiotherapy: A multicenter retrospective cohort study. *J Nucl Med* 2016; 57 (4*)*: 509-516. doi: 10.2967/jnumed.115.167338.
16. Morio K, Kawaoka T, Aikata H et al. Preoperative PET-CT is useful for predicting recurrent extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma after resection. *Eur J Radiol* 2020; 124: 108828. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108828.
17. Alimenti E, Canova L,Iavarone M, et al. The predictive role of [18F]FDG PET/CT in early HCC recurrence after liver transplantation. *Cancers* 2026; 18 (4): 555. doi: 10.3390/cancers18040555.
18. Liang J, Weng S, Zhang J,et al. Diagnostic performance of [18F]FAPI-04 PET/CT in suspected recurrent hepatocellular carcinoma: prospective comparison with contrast-enhanced CT/MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2025; 52 (11): 3951-3962. doi: 10.1007/s00259-025-07273-4.

2.2. БИОПСИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ
2.2.1. ИГЛЕНА КОР-БИОПСИЯ

Александър КАЦАРОВ, Гълъбина ХИНКОВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти в рискова група за хепатоцелуларен карцином (ХЦК) извършване на иглена кор-биопсия (ИКБ), сравнена с неинвазивни критерии за диагностика, демонстрира ли превъзходство за диагностична стойност?**
PICO 2.	**При пациенти с хронични чернодробни заболявания извършване на чернодробна перкутанна ИКБ корелира ли с клинично значими усложнения и технически неуспехи?**
PICO 3.	**При суспектни чернодробни лезии ендоскопска ултразвукова чернодробна биопсия (EUS-FNB), сравнена с ПИКБ, демонстрира ли сравнима диагностична ефективност и профил на безопасност?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Високорискови групи пациенти включват случаи с чернодробна цироза, с хронична хепатит B (HBV) инфекция със среден или висок риск за развитие на хепатоцелуларен карцином (ХЦК) по PAGE-B ≥ 10, с предходно поставена диагноза ХЦК. Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Едно от първите проучвания, което изследва диагностичната стойност на иглената кор-биопсия (ИКБ) за поставяне на диагноза ХЦК е на *Huang G T, et al.* (1996).[1] При първоначална биопсия е получена дос-

татъчна тъкан за хистологична диагноза в 391 от 455 случая (86%), като останалите 64 случая са потвърдени като ХЦК чрез последващи изследвания. Биопсията променя първоначалната клинична диагноза при 9 от 420 пациенти. Усложненията са редки, но включват разпространение на тумора към гръдната стена при 9 пациенти и кървене при 5 пациенти. Авторите заключават, че макар ИКБ да е ценна за диагностициране на ХЦК, тя трябва да се запази за случаи, при които резултатите от образната диагностика са неясни, с цел да се минимизират усложненията. В ретроспективно проучване на *Durand F, et al.* (2001) е изследвана диагностична стойности на ИКБ, като чувствителността и точността на биопсията са съотв. 90% и 91%.[2] Ретроспективно проучване на *Levy I, et al.* (2001) изследва нужда от предоперативна хистологична верификация на лезии, суспектни за ХЦК, при пациенти с чернодробна цироза или хронично чернодробно заболяване.[3] При общо 65 пациенти са налични лезии с клинични/образни суспекции за ХЦК. Патологично изследване след операция потвърждава наличие на ХЦК при 63 резецирани проби (96.9%) и е отрицателно за ХЦК само при 2 пациенти. Това проучване показва, че клинично-образната диагноза има положителна предсказваща стойност от 96.9% (63/65) и процент на фалшиво положителни резултати от 3.1%. *Sangiovanni A, et al.* (2010) изследват проспективно чувствителност, специфичност, диагностична точност и икономическо въздействие на последователни комбинации от контрастни образни методи – контраст-усилена ехография (КУЕ), компютър-томография (КТ) и магнитнорезонансна томография (МРТ) – за характеризиране на чернодробни възли с размер 1-2 cm, открити при наблюдение на пациенти с цироза.[4] Включени са 64 пациенти с 67 *de novo* чернодробни лезии (55 с размер 1-2 cm); лезиите са последователно изследвани с КУЕ, КТ, МРТ; извършена е и ИКБ като диагностичен стандарт. Характерната особеност на ХЦК от образните изследвания е дефинирана като хиперваскуларизация в артериална фаза, последвана от феномен на отмиване (wash-out) в портална/венозна фаза. В резултатите 44 от 67 (66%) лезии са диагностицирани като ХЦК, включително 34 от 55 лезии с размери в диапазона 1-2 cm. Чувствителността за диагностициране на ХЦК с размер 1-2 cm за КУЕ, КТ и МРТ е съотв. 26%, 44% и 44%, като всички са със 100% специфичност. Типичният съдов модел на ХЦК е идентифициран с една-единствена техника в 65% от случаите срещу само 35%, при които са използвани поне две техники (p = 0.028). В сравнение с най-евтината стратегия за двойно изследване (КУЕ + КТ) поетапният подход с една техника е също толкова рентабилен, като същевременно постига 23% намаление на нужда от ИКБ (p = 0.031). Авторите заключават, че при пациенти с цироза, при които по време на наблюдение е открита лезия с размер 1-2 cm, наличие на типична контрастна картина при един-единствен образен метод позволява с висока степен на

сигурност да се постави диагнозата ХЦК, като по този начин се намалява необходимостта от ИКБ. В ретроспективно корейско проучване на *Kim D W, et al.* (2021) са анализирани 145 пациенти с висок риск от ХЦК, претърпели МРТ, последвана от ИКБ за фокална чернодробна лезия предоперативно.[5] След изключване на 16 недиагностични резултата са анализирани 131 лезии (45 LR-5, 24 LR-4, 4 LR-3 и 58 LR-M). Всички LR-5 лезии са ХЦК и ИКБ правилно категоризира 97.8% (44/45) от LR-5 лезиите. Също така ИКБ правилно категоризира всички 24 LR-4 лезии, 16.7% (4/24) от които са злокачествени заболявания, различни от ХЦК. Заключението от проучването е, че ИКБ може да бъде полезна за LR-4 лезии, но е ненужна за LR-5 лезии. *Moctezuma-Velázquez C, et al.* (2021) изследват ретроспективно ефективността на образни изследвания за диагностициране на ХЦК при пациенти с хроничен хепатит B (HBV) без цироза.[6] Включени са 280 пациенти с 338 фокални лезии на черния дроб, като 76% от тях са ХЦК, 12% — други злокачествени образувания, а 12% — доброкачествени. Оценката по LI-RADS – LR-5/LR-TIV показва 100% съгласуваност при класифициране на лезии като ХЦК. Диагностичната ефективност показва чувствителност от 82.1%, специфичност от 81.5%, позитивна предсказваща стойност (PPV) от 93.4% и негативна предсказваща стойност (NPV) от 58.9%. Когато вероятността за ХЦК преди теста надвишава 70% (при пациенти с хронична HBV-инфекция, оценена чрез PAGE-B резултат > 9), лезия, оценена като LR-5/LR-TIV, е с вероятност след теста > 90% действително да бъде ХЦК, което предполага, че само образната диагностика може да бъде достатъчна за поставяне на диагноза в тази подгрупа. Проучване на *Brusset B, et al.* (2024) изследва корелация между хистологично доказана диагноза чрез ИКБ и диагноза, получена от образни изследвания (КТ/МРТ или и двете) при пациенти с нодули на фона на чернодробна цироза.[8] В проучването са включени 167 пациенти. От общо 137 подходящи биопсии при 114 пациенти е установен ХЦК (83.2%), при 12 (9%) – злокачествени лезии, различни от ХЦК, а при 11 (8%) – доброкачествени възли. Чувствителността на биопсията е 85.1%, а специфичността – 100%, PPV и NPV са съотв. 100% и 62%, фалшиво отрицателни резултати има при 12%; 30 биопсии не са дали резултат. От 100 лезии LR-5 при 11 е направено неправилно класифицирани, като от тях 9 са идентифицирани чрез биопсия. Спрямо това проучване LR-5 показва чувствителност – 66.4%, специфичност – 66.7%, PPV – 89% и NPV – 32.8%. При комбиниране на LI-RADS 4 + 5 + TIV чувствителността се подобрява на 92.5%.

PICO 2.

Усложненията след перкутанна игленa кор-биопсия (ПИКБ) с цел диагностика на ХЦК са анализирани в голямо ретроспективно немско проучване на *Graf M, et al.* (2024).[9] За периода от 2018 до 2021 г. в 194 участващи центъра в Германия са извършени общо 12117 перкутанни чернодробни биопсии.

Усложнения възникват при 235 биопсии (1.9%), от които 195 (16%) са тежки нежелани събития. Леки усложнения под формата на процедурна хипотония и болка са настъпили в 7 и 33 случая (съответно 0.06% и 0.3%). Тежки усложнения като кървене, увреждане на органи и пневмоторакс са наблюдавани в 166, 3 и 26 случая (14%, 0.02% и 0.2%). Трима пациенти (0.02%) са починали в резултат на масивно интраперитонеално кървене. Чрез мултивариационен логистичен регресионен анализ брой на тромбоцити, използван метод за навигиране при провеждане на ПИКБ (КТ срещу ултразвуково насочване) и биопсиран сегмент на черния дроб са идентифицирани като независими рискови фактори за кървене след биопсия (p < 0.001 за всеки). Голям анализ на *Chung S J, et al.* (2025) на Корейски регистър за първичен рак на черния дроб за периода 2008-2019 г. цели да сравни обща преживяемост (ОП) и преживяемост без трансплантация (ПБТ) между пациенти, на които е извършена биопсия за поставяне на диагноза ХЦК, и такива, диагностицирани единствено въз основа на образни изследвания.[10] Изследвани са общо 18304 пациенти. След коригиране за променливи като възраст, пол, стадий по mUICC (modified Union for International Cancer Control – TNM), оценка по Child-Pugh и метод на лечение биопсията на черния дроб преди лечение не е идентифицирана като независим рисков фактор за намалена ОП (HR 1.021; 95% CI 0.961-1.085, $p = 0.504$) и ПБТ (HR 1.013; 95% CI 0.954-1.076, $p = 0.674$). Напреднал стадий по mUICC и по-високи оценки по скалата на Child-Pugh са потвърдени като най-значими прогностични фактори ($p < 0.001$). При анализ на резултати относно провеждане на ИКБ за доказване на ХЦК преди започване на системно лечение в проспективен мултицентров одит от Обединеното Кралство (2021г.) става ясно, че съотношението риск-полза при чернодробна биопсия е благоприятно при диагностично изследване в случай на съмнение за ХЦК: рискът, свързан с процедурата, е минимален (0.7% леки кръвоизливи, без сериозни усложнения), докато получената диагностична информация е значителна.[7]

В систематичен преглед на *Midia M, et al.* са проучени кръвоизливни усложнения и свързани с тях рискови фактори при образ-насочени чернодробни биопсии.[11] Анализирани са 34 проучвания [едно рандомизирано контролирано проучване (РКП), 5 проспективни неконтролирани и 28 ретроспективни проучвания], публикувани в периода 1994-2015 г. Като цяло, кървене е настъпило до 10.9% от случаите (от 0% до 10.9%), повечето проучвания отчитат честота под 2%. Тежко кървене варира от 0.1% до 4.6%, докато леко кървене – от 0.3% до 10.9% от процедурите. Фактори за повишен риск от кървене, свързани с пациента, включват екстремни възрасти (> 50 години или < 2 години), хоспитализация (8% срещу 4% при амбулаторни пациенти, $p < 0.001$), наличие на съпътстващи заболявания и нарушени параметри на коагулацията – 3.3% при INR 1.2-1.5 срещу 7.1% при INR > 1.5 ($p < 0.001$). Авторите на проучването споменават, че

при включените проучвания се наблюдава значителна хетерогенност, но не дават определена I^2-стойност. Систематичен преглед и метаанализ на *Thomaides-Brears HB, et al.* от периода 2010-2020 г., обхващащ 30 проучвания (64356 ПИКБ), установява, че тежки усложнения настъпват в 2.44% (I^2 = 97%, p < 0.0001) от случаите, леки усложнения – в 9.53%, а технически неуспех – в 0.91% (I^2 = 97%, p < 0.0001) от процедурите.[12] Тежките усложнения включват смъртност – 0.01% (I^2 = 76%, p = 0.5157 (несигнификантна), хоспитализация – 0.65% (I^2 = 86%, p < 0.0001), силно кървене – 0.48% (I^2= 94%, p < 0.0001) и умерена/силна болка – 0.34%. Леките усложнения включват предимно болка (12.9%, I^2 = 99%, p = 0.7079). В метаанализ на *Silva M, et al.* (2008) общата честота на разпространение на туморни клетки (tumor seeding) е 2.7%, като варира от 1.5% до 5.8%.[13] Този метаанализ установява ниска статистическа хетерогенност (Q = 4.802, p = 0.684). В пореден метаанализ на *Maducolil J, et al.* (2024) също е проучен риск от разпространение на туморни клетки по хода на иглата след чернодробна ПИКБ, като в него са включени проучвания със или без едновременна аблация на тракта.[14] Анализирани са 23 проучвания, обхващащи 8857 пациенти. Общата честота на разпространение на туморни клетки по хода на иглата е приблизително 1% и в двете групи – пациенти, подложени само на биопсия (0.01; 95% CI 0.00-0.02, I^2 = 90%, Cochran Q p < 0.01) и пациенти, подложени на биопсия с едновременна аблация (0.01; 95% CI 0.01-0.04, I^2 = 0%, Cochran Q $p \approx 0.41$). Подгрупов анализ показа малко по-висока честота на разпространение при вторични ракови заболявания на черен дроб (3%) в сравнение с първични чернодробни ракови заболявания (1%). Авторите подчертават, че рискът от разпространение може да е по-малко клинично значим, отколкото се е смятало преди, и че техники като коаксиална биопсия и едновременна аблация на тракта могат да намалят още повече този риск. Те твърдят, че ниската честота на разпространение трябва да насърчи по-широкото използване на чернодробна ПИКБ, което може да подобри характеристиката на лезиите, класифицирането на туморите и да улесни персонализираните/целеви терапии.

PICO 3.

Систематичен преглед и метаанализ на рандомизирани клинични проучвания (РКП) от *Bhandari M. et al.* (2024) сравнява ендоскопска ултразвукова чернодробна биопсия (ЕУЧБ) с ПИКБ.[15] Включени са 4 РКП с общо 258 пациенти (129 ЕУЧБ, 129 ПИКБ). Като първичен резултат е оценена адекватност на пробата: няма значима разлика между ЕУЧБ и ПИКБ (RR 1.18; 95% CI 0.58-2.38, p = 0.65, I^2 = 88%). Последователният анализ на проучването показва, че метаанализът е с недостатъчна статистическа мощност (необходим размер на информацията ≈ 1064 срещу 258 набрани), така че не може да се изключи фалшиво отрицателен резултат. Сравнени са и вторични резултати: равностойни са диагностичната точ-

ност при двете техники (RR 1.00; 95% CI 0.95-1.05, p = 0.88, I^2 = 0%), броят пълни портални трактове (средна разлика – 2.29, от -4.08 до 8.66, p = 0.48, I^2 = 90%) и общата дължина на пробата (средна разлика – -0.51, от -20.92 до 19.9, p = 0.96, I^2 = 75%); максималната дължина на пробата е значимо по-дълга при ПИКБ (средна разлика ≈ -3.11 mm; p = 0.01, I^2 = 95%). По отношение на безопасност няма съобщени сериозни нежелани събития във включените проучвания, освен няколко леки случая на коремна болка след процедурата. Авторите заключават, че ЕУЧБ и ПИКБ показват сравними диагностични резултати при добър профил на безопасност, въпреки че ПИКБ дава по-дълги нефрагментирани проби. В систематичен преглед/метаанализ на *Mohan BP, et al.* (2019) се оценява ЕУЧБ при изследвани 437 пациенти.[16] Общата диагностична ефективност е 93.9% (95% CI 84.9-97.7%, I^2 = 75.3%), процентът на недостатъчни проби е 10.1% (95% CI 3.5-25.8%, I^2 = 71.6%), а процентът на нежелани събития е 2.3% (95% CI 1.1-4.8%, I^2 = 0%). Подгрупов анализ показа, че иглите за тънкоиглена аспирация (FNA) 19 G имат по-малко недостатъчни проби (4% срещу 20%, p = 0.03) и тенденция към по-висока диагностична ефективност и по-малко усложнения в сравнение с другите игли за биопсия.

Метаанализ на *Arruda do Espirito Santo P, et al.* (2024), който включва 4 РКП (258 пациенти), сравнява ЕУЧБ с ПИКБ.[17] Диагностичната адекватност и показателите за пробите (брой пълни портални трактове, най-дълга и обща дължина на проба), както и честотата на нежелани събития са сходни при двата метода, докато при ЕУЧБ болката след процедура е отчетена като по-слаба (SMD -0.58; 95% CI -0.95 – -0.22). Като цяло, ЕУЧБ изглежда толкова безопасна и ефективна, колкото ПИКБ, но с по-малко болка. Пълните резултати са следните: диагностична адекватност (RR 1.0; 95% CI 0.96-1.04), брой пълни портални трактове (MD 2.57; 95% CI -4.09-9.22, I^2 = 93%), най-голяма дължина на проба (MD -2.91 mm; 95% CI -5.86-0.03, I^2 87%), обща дължина на проба (MD 4.16 mm; 95% CI -10.12-18.45, I^2 = 92%), общи нежелани събития (RR 0.54; 95% CI 0.20-1.46, I^2 = 68%) и нежелани събития, с изключение на леки симптоми след процедурата (RR 1.65; 95% CI 0.21-13.02, I^2 = 70%). *Facciorusso A, et al.* (2022) сравняват ЕУЧБ и ПИКБ в метаанализ на 7 проучвания.[18] Общата дължина на пробите при ЕУЧБ е 29.9 mm (95% CI 24.1-35.7), а при ПИКБ – 29.7 mm (95% CI 27.1-32.2), като не се наблюдава разлика между двата подхода (MD -0.35 mm; 95% CI -5.31-4.61, p = 0.89, I^2 = 44%), въпреки че анализът на чувствителността, ограничен до проучвания с по-високо качество, установява по-добри резултати за ПИКБ срещу ЕУЧБ. Общият брой на пълни портални трактове е 12.9 (7.7-18) при ЕУЧБ и 14.4 (10.7-18) при ПИКБ, без разлика при директно сравнение (MD -1.58; 95% CI -5.98 – 2.81, p = 0.48, I^2 = 36%). Не е наблюдавана разлика между двете групи по отношение на честота на тежки нежелани събития (OR 1.11; 95% CI 0.11-11.03, p = 0.93, I^2 = 0%).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 2. При пациенти с хронични чернодробни заболявания и нужда от перкутанна игленa кор-биопсия клиницистите трябва да обсъждат провеждане на интервенцията, мотивирайки избора ѝ с относително нисък риск от процедурни усложнения [ниско качество на доказателства].** **PICO 3. За хистологична верификация на суспектни чернодробни лезии клиницистите трябва да обсъждат провеждане на ендоскопска ултразвукова чернодробна биопсия като алтернатива на перкутанна игленa кор-биопсия (когато е противопоказана или технически неосъществима) със сходна диагностична ефективност и съпоставим добър профил на безопасност [ниско качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 1. При пациенти в рискови групи (чернодробна цироза, хронична хепатит В инфекция със среден или висок риск за развитие на хепатоцелуларен карцином по PAGE-B ≥ 10, с предходно поставена диагноза хепатоцелуларен карцином) и сигурни образни данни за хепатоцелуларен карцином от компютър-томография или магнитнорезонансна томография с контраст (т.е. LR-5 лезия) клиницистите биха могли да не извършват игленa кор-биопсия за потвърждаване на диагнозата [много ниско качество на доказателства].** **PICO 4. При пациенти в рискови групи (чернодробна цироза, хронична хепатит В инфекция със среден или висок риск за развитие на хепатоцелуларен карцином по PAGE-B ≥ 10, с предходно поставена диагноза хепатоцелуларен карцином) и сигурни образни данни за хепатоцелуларен карцином от компютър-томография или магнитнорезонансна томография с контраст (т.е. LR-5 лезия) клиницистите биха могли да не извършват игленa кор-биопсия за потвърждаване на диагнозата [много ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

	■ ***При пациенти с чернодробна цироза и наличие на чернодробна лезия, установена при скрининг с абдоминална ехография, която остава недетерминирана от образно изследване с контраст (различна от LI-RADS 5), може да се обсъжда провеждане на игленa кор-биопсия, когато поставяне на категорична хистологична диагноза би довело до непосредствена промяна в терапевтичното поведение.***



- ***Неинвазивните критерии за диагностика на хепатоцелуларен карцином трябва да се прилагат само при пациенти в рискови групи, при останалите пациенти диагнозата трябва да бъде потвърдена чрез биопсия.***
- ***При чернодробни лезии под 20 mm у рискови групи пациенти без убедителни данни от образни изследвания може да се обмисли извършване на иглена кор-биопсия с цел поставяне на диагноза след мултидисциплинарно обсъждане.***
- ***При новопоявили се лезии под 10 mm, при които диагностичната точност на образни изследвания и на иглена кор-биопсия са незадоволителни, може да се препоръча проследяване с образно изследване през 3 месеца. При установено нарастване, но все още без категорични данни за LI-RADS 5 лезия, се препоръчва извършване на иглена кор-биопсия.***
- ***При пациенти с хронично чернодробно заболяване, водещо до формиране на чернодробни нодули, които биха могли да затруднят интерпретацията на неинвазивни образни изследвания, както и при такива с противоречиви серумни туморни маркери, се препоръчва провеждане на иглена кор-биопсия за диагностика на хепатоцелуларен карцином, тъй като алтернативна диагноза би променила терапевтичното поведение.***
- ***При пациенти, подложени на иглена кор-биопсия за диагностициране на хепатоцелуларен карцином, може да се обмисли едновременно извършване на биопсия и от нетуморния чернодробен паренхим, особено в случаи с неизяснена етиология на хронично чернодробно заболяване, както и за определяне на степен на фиброза.***
- ***При пациенти с хепатоцелуларен карцином се препоръчва извършване на иглена кор-биопсия преди започване на системна терапия с цел изключване на алтернативна диагноза, както и за прогнозиране и планиране на таргетна терапия.***
- ***При провеждането на иглена кор-биопсия оптималните характеристики на пробата са: дължина от 20 до 25 mm и/или съдържание на повече от 11 пълни портални пространства/тракта.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Huang GT, Sheu JC, Yang PM, et al. Ultrasound-guided cutting biopsy for the diagnosis of hepatocellular carcinoma – A study based on 420 patients. *J Hepatol* 1996; 25 (3): 334-338. doi: 10.1016/s0168-8278(96)80120-6.
2. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2001; 35: 254-258. doi: 10.1016/s0168-8278(01)00108-8.
3. Levy I, Greig PD, Gallinger S, et al. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Ann Surg* 2001; 234 (2): 206-209. doi: 10.1097/00000658-200108000-00010.
4. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010; 59 (5): 638-644. doi: 10.1136/gut.2009.187286.
5. Kim DW, Kim SY, Kang HJ, et al. Diagnostic performance of ultrasonography-guided core-needle biopsy according to MRI LI-RADS diagnostic categories. *Ultrasonography* 2021; 40 (3): 387-397. doi: 10.14366/usg.20110.
6. Moctezuma-Velázquez C, Lewis S, Lee K, et al. Non-invasive imaging criteria for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis B. *JHEP Rep* 2021; 3 (6): 100364. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100364.
7. Childs A, Zakeri N, Ma YT, et al. Biopsy for advanced hepatocellular carcinoma: Results of a multicentre UK audit. *Br J Cancer* 2021; 125 (10): 1350-1355. doi: 10.1038/s41416-021-01535-2.
8. Brusset B, Jacquemin M, Teyssier Y, et al. Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma does not preclude biopsy before treatment. *JHEP Rep* 2023; 6 (1): 100957. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100957.
9. Graf M, Graf C, Ziegelmayer S, et al. Complications of image-guided liver biopsies: Results of a nationwide database analysis. *PLoS One* 2025; 20 (5): e0323695. doi: 10.1371/journal.pone.0323695.
10. Chun SJ, Yoo JJ, Kim SG, et al. Current trends and impact of liver biopsy on survival in hepatocellular carcinoma: A Korean multicenter analysis. *Diagnostics (Basel)* 2025; 15 (7): 818. doi: 10.3390/diagnostics15070818.
11. Midia M, Odedra D, Shuster A, et al. Predictors of bleeding complications following percutaneous image-guided liver biopsy: A scoping review. *Diagn Interv Radiol* 2019; 25 (1): 71-80. doi: 10.5152/dir.2018.17525.
12. Thomaides-Brears HB, Alkhouri N, Allende D, et al. Incidence of complications from percutaneous biopsy in chronic liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2022; 67 (7): 3366-3394. doi: 10.1007/s10620-021-07089-w.
13. Silva MA, Hegab B, Hyde C, et al. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008; 57 (11): 1592-1596. doi: 10.1136/gut.2008.149062.
14. Maducolil JE, Girgis S, Mustafa MA, et al. Risk of tumour seeding in patients with liver lesions undergoing biopsy with or without concurrent ablation: Meta-analysis. *BJS Open* 2024; 8 (3): zrae050. doi: 10.1093/bjsopen/zrae050.
15. Bhandari M, Samanta J, Spadaccini M, et al. Diagnostic yield of endoscopic ultrasound-guided liver biopsy in comparison to percutaneous liver biopsy: A meta-analysis of randomized controlled trials and trial sequential analysis. *Diagnostics (Basel)* 2024; 14 (12): 1238. doi: 10.3390/diagnostics14121238.
16. Mohan BP, Shakhatreh M, Garg R, et al. Efficacy and safety of EUS-guided liver biopsy: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2019; 89 (2): 238-246.e3. doi: 10.1016/j.gie.2018.10.018.
17. Arruda do Espirito Santo P, Meine GC, Nau AL, et al. Endoscopic ultrasound-guided versus percutaneous liver biopsy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endoscopy* 2025; 57 (1): 41-48. doi: 10.1055/a-2368-4608.
18. Facciorusso A, Crinò SF, Ramai D, et al. Diagnostic yield of endoscopic ultrasound-guided liver biopsy in comparison to percutaneous liver biopsy: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 16 (1): 51-57. doi: 10.1080/17474124.2022.2020645.

2.3. МОРФОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ
2.3.1. ПАТОЛОГИЧНА КЛАСИФИКАЦИЯ

Весела ИВАНОВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**Кои са класификациите за патоморфологична оценка на премалигнени лезии на хепатоцелуларен карцином (ХЦК)?**
PICO 2.	**Кои са класификациите за патоморфологична оценка на ХЦК?**
PICO 3.	**Кои са молекулярните класификации за ХЦК?**
PICO 4.	**Комбиниране на морфологични и молекулярни характеристики на ХЦК притежава ли прогностична и предиктивна стойност?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Наративен анализ на премалигнени лезии на хепатоцелуларен карцином[1]

Премалигнените лезии на ХЦК се откриват почти винаги в циротичен черен дроб и включват диспластични фокуси (ДФ) и диспластични нодули (ДН). По правило ДФ са микроскопски лезии, докато ДН най-често се идентифицират (макар и неспецифично) чрез образна диагностика в скринингови програми за откриване на ранен ХЦК или при изследване на резециран или експлантиран черен дроб.[2] Диспластичните фокуси са с диаметър < 1 mm и са случайни лезии, открити при хистологично из-

следване на чернен дробо с напреднала фиброза. Фокусите са съставени от групи хепатоцити с цитологични промени, които допълнително се подразделят на дребноклетъчна, едроклетъчна промяна и фокуси без желязо. Дребноклетъчната промяна се дефинира като наличие на хепатоцити с намален клетъчен обем, цитоплазмена базофилия, повишено съотношение ядро/цитоплазма, лек ядрен плеоморфизъм и хиперхромазия, създаващи на малко увеличение впечатление за повишена клетъчна плътност. Тези хепатоцити имат по-висока пролиферативна активност от околните, както и хромозомни мутации, скъсяване на теломерите и *p21*-чекпойнт-инактивация, доказващи премалигнената им природа. При едроклетъчната промяна се откриват хепатоцити с уголемяване както на цяла клетка, така и на ядро (със запазено съотношение ядро/цитоплазма), ядрен плеоморфизъм, често ядрена хиперхромазия и мултинуклеация. Едроклетъчната промяна е хетерогенна и доказателствата за нейния премалигнен характер в сравнение с дребноклетъчната са по-малко убедителни. Тя може да бъде индикатор за риск от ХЦК при хроничен вирусен хепатит B, но може да е резултат и на клетъчно стареене. Свободните от желязо фокуси се наблюдават при болести с натрупване на желязо и са предракови лезии. Няма консенсус относно необходимостта от докладване на случайно идентифицирани ДФ в чернодробна биопсия, въпреки че описването на фокуси без желязо при хемохроматоза и дребноклетъчна промяна на хепатоцитите при хроничен вирусен хепатит може да има клинична стойност за стратифициране на пациенти с по-висок риск от развитие на ХЦК. Диспластичните нодули обикновено са с диаметър 5-15 mm и се откриват макроскопски или чрез образна диагностика в циротичен черен дробо под форма на единични или множествени лезии. Класифицират се допълнително като нискостепенни или високостепенни според степен на цитологичен и архитектурен атипизъм. Съдовото ремоделиране на ДН води до прогресивно преминаване от венозно към артериално кръвоснабдяване. Порталните трактове в ДН обикновено са запазени, но броят им намалява, тъй като броят на новообразувани несдвоени лобуларни артерии постепенно се увеличава при прогресия от нискостепенни към високостепенни ДН и ХЦК. Хистологичното разграничаване между нискостепенен ДН и голям регенеративен нодул (макрорегенеративен нодул) може да бъде трудно. Липсват възпроизводими и общоприети хистологични критерии, но наличие на несдвоени артерии или цитологичен атипизъм в сравнение с фоновия черен дроб е в полза на ДН. Диференциалната диагноза между високостепенен ДН и ранен ХЦК (с диаметър ≤ 20 mm) в биопсичен материал винаги е предизвикателство. Моделът на растеж „нодул в нодул“ и стромалната инвазия индикират ХЦК. Външният нодул (родителски) обикновено е високостепенен ДН или ранен високо диференциран ХЦК. Вътрешният нодул (субнодул) е нов, по-злокачествен и по-ниско диферен-

циран ХЦК, който възниква в рамките на родителския. Стромалната инвазия може да се дефинира като липса на CK7/CK19-позитивна дуктуларна реакция около ХЦК за разлика от наличната дуктуларна реакция около доброкачествени нодули. Стромалната инвазия обаче често не се открива в биопсични проби. Имунохистохимията е полезна, по-специално панелът от HSP70, glypican-3 (GPC3) и glutamine synthetase (GS). Позитивността за поне два от тези маркери сочи ХЦК с почти 100% специфичност и 72% чувствителност.[3] По правило ДН имат относителен риск от развитие на ХЦК до 31%, като най-висок се наблюдава при високостепенни ДН.[4] Въпреки това, значителна част от ДН не прогресират и дори могат да изчезнат по време на проследяване; следователно наблюдение, базирано на образна диагностика и хистологична оценка чрез чернодробна биопсия, са от решаващо значение за менажиране на пациенти с ДН.[5]

PICO 2.

Наративен анализ на хепатоцелуларен карцином[1]

Хепатоцелуларният карцином е най-честият (75-85%) първичен злокачествен тумор на черния дроб, съставен от епителни клетки с хепатоцитна диференциация. Диагностицира се два до четири пъти по-често при мъже, обичайно над 60-годишна възраст. При по-голяма част от пациентите (> 90%) развитието му се асоциира с хронични чернодробни заболявания: хроничен хепатит B/C, хроничен алкохолизъм, стеатозна чернодробна болест, свързана с метаболитна дисфункция (MASLD), както и някои наследствени заболявания (генетична хемохроматоза, гликогенози, наследствена тирозинемия тип 1). В повечето случаи ХЦК следва еволюция, започваща от хронично чернодробно заболяване като основа за премалигнени лезии (диспластични фокуси/нодули – ДФ/ДН), от които се развива високо диференциран ранен ХЦК, прогресиращ в умерено и ниско диференциран ХЦК с интрахепатални и накрая екстрахепатални метастази. Това развитие е съпроводено с нарастващо натрупване на клонални онкогенни мутации, като съществуването им е доказано още на етап премалигнени лезии. Молекулярните характеристики на високостепенните ДН са по-близки до тези на ХЦК, отколкото на нискостепенните, включително скъсяване на теломерите, активиране на *TERT* и инактивиране на контролните регулатори на клетъчния цикъл. Мутациите на *TERT*-промотор са ранно събитие, наблюдавано при 14-19% от високостепенни ДН, с постепенно увеличаване на честотата им от ранен към прогресирал ХЦК. В повечето случаи ХЦК е последица от хронично чернодробно възпаление, формиращо комплексна туморна микросреда от имунни и стромални клетки с имуносупресивен и тумор-промотиращ ефект. Макроскопски ХЦК варира по цвят от зеленикав до жълтокафеникав според съдържание на липиди и жлъчка. Често има (псевдо)капсула, съставена от инфламирана фиброзна тъкан,

най-вече при развитие в циротичен черен дроб. Описват се четири основни макроскопски модела на ХЦК, важни за целите на клиничното стадиране. При първия модел съществува единичен нодул. При втория са налични голям доминантен нодул и множество по-малки сателитни нодули, обикновено разположени в рамките на 20 mm от доминантния, представляващи локално разпространение на ХЦК, обикновено през портални венули. Третият модел е множество малки нодули (десетки до стотици), които са приблизително с размер и форма на циротични нодули – модел на растеж, наречен дифузен или циротомиметичен; в тези случаи хистологично определеният туморен товар е сигнификантно по-голям от диагностицирания при образно или макроскопско изследване. При четвъртия модел множеството ясно отделени един от друг нодули на ХЦК представляват независими първични тумори, особено когато са малки (≤ 20 mm). Педункулираният ХЦК не представлява уникален макроскопски модел на растеж и няма отчетливи хистологични корелати. Във всички случаи трябва да се докладва размер на тумора и евентуално наличие на руптура. Хепатоцелуларен карцином с диаметър ≤ 20 mm се определя като малък и допълнително се подразделя на ранен и малък прогресирал. При макроскопско изследване ранният показва нодуларен модел на растеж с неясни граници и без туморна капсула; хистологично е високо диференциран, с едва забележима стромална, но без съдова инвазия. За разлика от него, малкият прогресирал ХЦК е видимо добре отграничен нодул, често капсулиран, с хистологични характеристики, подобни на тези на по-големите по размер тумори.

Хистологично ХЦК показва морфологична и/или имунохистохимична хепатоцитна диференциация. Загубата на нормална чернодробна архитектура се проявява със загуба на портални трактове и намаляване на нормалната ретикулинова мрежа. Обикновено ХЦК демонстрира повишена артериализация с аберантни артериоли в паренхима и синусоидална капиляризация, детектирани чрез CD34-имунопозитивност. В някои случаи се наблюдава стромална фиброза и формиране на третични лимфоидни структури. Цитологичният атипизъм варира от минимален до изразен, а туморните клетки са с повишена пролиферативна активност. Някои хистологични субтипове показват характерни клетъчни промени, включително производство на жлъчка, натрупване на липофусцин или гликоген, водещо до светлоклетъчна или стеатозна визия. В туморните клетки могат да се открият включвания под форма на хиалинни телца, телца на *Mallory-Denk* или „бледи“ телца (често във фиброламеларния подтип на ХЦК, но без да са специфични за него). Хепатоцелуларният карцином има четири основни хистологични модела на растеж: трабекуларен, солиден (компактен), псевдогландуларен (псевдоацинарен) и макротрабекуларен (съставен от трабекули с дебелина ≥ 6-10 реда клетки). Около 50% от ре-

зециранитe ХЦК имат смесен модел, обикновено трабекуларен плюс един или два други. Всеки от четирите модела на растеж може да се наблюдава в рамките на специфичните подтипове на ХЦК. Експертите на СЗО препоръчват тристепенно градиране на ХЦК (високо, умерено и ниско диференциран) чрез сравнение на морфологията на туморните клетки със зрели хепатоцити в рутинно оцветени с H&E препарати. Някои ХЦК могат да имат повече от една степен на диференциация (G), като в този случай трябва да се посочат както преобладаващата, така и най-ниската степен, която определя прогнозата. Около 35% от ХЦК могат да бъдат допълнително класифицирани в отделни подтипове, които според 6-та редакция на класификацията на СЗО са девет. Най-чест от тях е стеатохепатитният (релативна честота 5-20%), развиващ се на фона на стеатохепатит с метаболитна или алкохолна генеза. Хистологичните му характеристики включват стеатоза, перицелуларна фиброза, клетъчно балониране, възпаление и телца на *Mallory-Denk*, като тези белези се откриват в > 50% от тумора. Молекулярни характеристики: *IL-6/JAK/STAT*-активация и ниска честота на *CTNNB1-*, *TERT-* и *TP53-* мутации.[6] Следващ по честота е светлоклетъчният подтип (3-7%), при който по дефиниция > 80% от туморните клетки демонстрират светла цитоплазма поради натрупване на гликоген; отличава се с добра прогноза. Макротрабекулярният масивен подтип ХЦК (5%) корелира с високо серумно ниво на алфа-фетопротеин (AFP), изисква наличие на макротрабекуларен архитектурен модел на растеж в > 50% от тумора, често демонстрира съдова инвазия, *TP53*-мутации и *FGF19*-амплификация и има лоша прогноза. Циротичният подтип ХЦК (4%) при образни изследвания наподобява холангиокарцином поради наличие на интратуморна фиброза в > 50% от тумора; при него се намират *TSC1/TSC2*-мутации и активиране на TGF-β-сигнализация. Хромофобният подтип ХЦК (3%) демонстрира бледа, почти светла (хромофобна) цитоплазма, доминират ядра с лек атипизъм, редом с фокуси на изразен атипизъм; откриват се мутации в гени, асоциирани с алтернативно удължаване на теломерите. Фиброламеларният подтип ХЦК (1%) се отличава с млада възраст на пациентите (25 години) и отсъствие на подлежащо заболяване на черния дроб. Хистологично се намират еозинофилни туморни клетки с проминиращи нуклеоли и плътна ламеларна фиброза, а молекулярно е налице активиране на PKA чрез *DNAJB1::PRKACA*-фузия или биалелни мутации в *PRKAR1A*. При богатия на неутрофили подтип (< 1%) дифузната неутрофилна инфилтрация в тумора корелира с неутрофилия и високи серумни нива на С-реактивен протеин и IL-6 поради продукция от туморните клетки на гранулоцит-стимулиращ колони фактор (G-CSF); този подтип има лоша прогноза. За разлика от богатия на неутрофили, богатият на лимфоцити подтип (< 1%) няма описан клиничен корелат; хистологично в отделни полета броят на лимфоцити надхвърля този на ту-

морните клетки; прогнозата е добра. Включеният едва в 6-та редакция на класификацията последен субтип е саркоматоидният (< 1%); хистологично се намира вретеновидноклетъчен компонент с високо ниво на PD-L1-експресия поради активиране на гени, свързани с епително-мезенхимен преход и възпалителен отговор; прогнозата при този подтип е лоша.

PICO 3.

Наративен анализ на молекулярни класификации на хепатоцелуларен карцином

Многобройни проучвания, използващи геномни, епигеномни, имунологични и клиникопатологични анализи, идентифицират различни молекулярни категории на ХЦК. Молекулярните класове се определят от основните активиращи мутации и сигнални пътища или от имунния статус на тумора.

Хепатоцелуларният карцином може да бъде разделен на два основни молекулярни класа: пролиферативен и непролиферативен клас, тясно свързани с геномни аномалии, морфологични характеристики и клинични резултати.[7] Пролиферативният клас представлява приблизително 50% от случаите на ХЦК. Той включва агресивни, ниско диференцирани, съдово инвазивни тумори, често асоциирани с HBV и повишени нива на AFP. При този клас се открива повишена хромозомна нестабилност, чести *TP53*-мутации и амплификации на *FGF19* и *CCND1*. Пролиферативният клас може да бъде допълнително подразделен на прогениторноклетъчен и Wnt-TGF-подклас. Прогениторноклетъчният се определя от транскрипционна и протеинова свръхекспресия на чернодробни прогениторни маркери и съответства на S2 или iCluster 1.[8,9] Този подклас представлява приблизително 30% от ХЦК. Той показва активиране на пътища за клетъчно оцеляване и пролиферация като mTOR, RAS-MAPK, MET и др., както и инактивиращи мутации в *AXIN1* и *RPS6KA*. Туморите от този клас експресират стволови маркери като CK19 и EpCAM. Вторият пролиферативен подклас обхваща около 20% от ХЦК, означава се като WNT-TGF (съответства на S1 или iCluster 3) и се характеризира с активиране на Wnt- и TGF-сигнални пътища.[8,9] Непролиферативният туморен клас представлява приблизително 50% от ХЦК и съответства на S3 и iCluster 2.[8,9] Той включва по-малко агресивни, високо до умерено диференцирани тумори, с рядка съдова инвазия и ниски нива на AFP, асоциирани с неалкохолен или алкохолен стеатохепатит и HCV-инфекция. Непролиферативните тумори са хромозомно стабилни и могат да се разделят на два специфични подкласа: подклас Wnt-β-catenin *CTNNB1* и интерферонов подклас. Както подсказва наименованието, първият подклас се представя със *CTNNB1*-мутации и активиране на Wnt–β catenin-сигналния път, но мутациите на *TERT*-промотора също са често срещани; клинично се проявява с холестаза. Интерфероновият

подклас представлява силно активиран *IL-6-JAK-STAT*-сигнален път. Хепатоцелуларният карцином може да бъде класифициран в два основни имунни класа: инфламаторен (~35%) и неинфламаторен клас (~65%).[10-12] Инфламаторният клас включва три подкласа: имуноактивен, имуноизтощен и имуноподобен. Имуноактивният се характеризира с високи нива на CD8+ Т-лимфоцити и инфилтрация от М1-макрофаги, богат е на интерферонови сигнатури, свръхекспресира гени, свързани с адаптивния имунен отговор, и има благоприятна прогноза. За разлика от него, имуноизтощеният подклас се характеризира с обилие от М2-макрофаги, високи нива на TGF-сигнализация, изчерпани Т-лимфоцити, стромална активация и имуносупресивни компоненти. Имуноподобният подклас демонстрира характеристики на имуноактивния, но с повишена Wnt-β catenin сигнализация. Неинфламаторният клас включва два отделни подкласа: имуноинтермедиерен и имуноизключен. Имуноинтермедиерният се свързва с висока честота на *TP53*-мутации, висока степен на хромозомна нестабилност и чести загуби на гени, свързани с антигенно представяне и интерферонова сигнализация. Имуноизключеният подклас се характеризира с високи нива на Wnt–β catenin-сигнализация чрез *CTNNB1*-мутации и има белези на имунна „пустиня“.

PICO 4.

Липсват систематичен и/или метаанализ. Наличие на CTNNB1-мутации са докладвани при приблизително 20-40% от ХЦК.[13] Известно е, че *CTNNB1* кодира β-catenin, който играе ключова роля във WNT-сигналния път, регулиращ чернодробната функция и зонирането. Освен това, експресията на транспортера на жлъчни соли е нарушена в тези тумори и често това се проявява с интратуморна холестаза. Хистологично ХЦК със *CTNNB1*-мутация обичайно са високо диференцирани тумори с микротрабекуларен и/или псевдогландуларен модел на растеж, интратуморна холестаза и по-малко инфилтрирани с имунни клетки в сравнение с другите подтипове. Въпреки това, *CTNNB1*-мутиралите ХЦК не са морфологично хомогенни, като приблизително 40% не демонстрират описаната „класическа“ морфология. Имунохистохимични изследвания за β-catenin (ядрена експресия) и glutamine synthetase (GS, дифузна, силна и хомогенна експресия) могат да служат като полезни сурогатни маркери за *CTNNB1*-мутация. Този подтип на ХЦК е имунологично „студен“ (имуноизключен подклас) и има по-малка вероятност да отговори на терапия с имунни чекпойнт инхибитори, но прогнозата е добра. Хепатоцелуларен карцином с експресия на стволови маркери, или прогениторен молекулярен подклас ХЦК, се дефинира като ХЦК, експресиращ CK19, EpCAM или SALL4 в > 5% от туморните клетки.[14] Тези тумори се различават от комбинирания хепатоцелуларен/холангиокар-

цином по липсата на жлезна диференциация и производство на муцин; асоциират се с повишени серумни нива на AFP, честа съдова инвазия, ниска диференциация, висок процент на рецидиви, резистентност към системна химиотерапия и локорегионално лечение и като цяло, лоша прогноза. По-често демонстрират *TP53*-мутации, хромозомна нестабилност и повишена експресия на PD-L1.

Хепатоцелуларен карцином с модел на съдово-капсулиращи туморни клъстери (VETC) се дефинира с наличие на този модел в > 55% от тумора, характеризиращ се със CD34-позитивни съдове, които капсулират и изолират отделни туморни клъстери, образувайки подобен на паяжина модел.[15] По правило VETC-моделът се среща често в макротрабекуларно-масивния подтип на ХЦК и се свързва с агресивно поведение и метастатично разпространение.[16] Пациенти с VETC-позитивен ХЦК показват по-добър ефект от терапия със *sorafenib* в сравнение с тези с VETC-негативен, което предполага, че моделът може да служи като потенциален предиктивен маркер.[17] Прогнозата на фиброламеларния подтип ХЦК е по-добра от тази на конвенционалния, развиващ се на фона на цироза.[18] В > 95% от случаите с този подтип се идентифицира *DNAJB1::PRKACA*-фузия и флуоресцентната *in situ* хибридизация за пренареждане на ген *PRKACA* е полезен спомагателен тест за потвърждаване на диагнозата.[19] Той може също да отдиференцира *BAP1*-мутирал и протеинкиназа А (PKA)-активиран вариант на ХЦК, който хистологично наподобява фиброламеларния подтип, но се среща при възрастни мъже с цироза и има лоша прогноза.[20] В допълнение на фиброламеларните белези се наблюдава обилна фиброзна строма, висока лимфоцитна инфилтрация, интратуморна стеатоза, инвазия на жлъчни пътища и периневрална инвазия. Активирането на PKA и инфилтрацията с Т-лимфоцити предполагат лечение с PKA-инхибитори. Анализ на морфологичния и фенотипен пейзаж на имунната микросреда на ХЦК предполага, че имуноактивният подклас се среща по-често при определени хистотипове, като богат на лимфоцити и стеатохепатитен ХЦК или при ХЦК със специфични микроскопски характеристики (ниска съдова плътност или лека фиброза). За разлика от имуноизключените тумори (асоциирани със *CTNNB1*-мутации), имуноактивните биха имали полза от терапия с имунни чекпойнт инхибитори.[21] Инфламаторният клас е по-често срещан при пациенти с ХЦК, които реагират на антитела срещу PD-1/PD-L1.[22] Хепатоцелуларният карцином може да бъде разделен на четири различни имуноваскуларни подтипа: имуновисок/ангиостатичен, имуносреден/ангиосреден, имунонисък/ангиогенен и имунонисък/ангионисък.[23] Класификацията отразява реципрочното взаимодействие между имунна и ангиогенна туморна микросреда и може да предостави ценна информация за терапевтичната ефективност на имунотерапия, антиангиогенна терапия и техните комбинации.[24]

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. За хистологична класификация на премалигнени лезии на хепатоцелуларен карцином трябва да се използва актуалната класификация на СЗО за тумори на храносмилателен тракт [високо качество на доказателства].** **PICO 2. За хистологична класификация на хепатоцелуларен карцином трябва да се използва актуалната класификация на СЗО за тумори на храносмилателен тракт [високо качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 3. За молекулярна класификация на хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да използват номенклатура за два основни молекулярни класа (пролиферативен и непролиферативен) и два имунни класа (инфламаторен и неинфламаторен) [ниско качество на доказателства].** **PICO 4. За предиктивно и прогностично стратифициране на пациенти с хепатоцелуларен карцином патолозите биха могли да използват комбиниране на морфологични и молекулярни характеристики [много ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***Премалигнени лезии на хепатоцелуларен карцином се откриват почти винаги в циротичен черен дроб и включват диспластични фокуси и диспластични нодули (нискостепенни и високостепенни). Диспластичните нодули имат относителен риск от развитие на хепатоцелуларен карцином до 31%, като най-голям риск се наблюдава при високостепенните.***
- ***Диспластичните фокуси са с размер < 1 mm и са съставени от групи хепатоцити с цитологични промени, които допълнително се подразделят на едроклетъчна, дребноклетъчна промяна и фокуси без желязо. Няма консенсус относно необходимостта от докладване на случайно идентифицирани диспластични фокуси в чернодробна биопсия, въпреки че описването на фокуси без желязо при хемохроматоза и дребноклетъчна промяна на хепатоцити при хроничен вирусен хепатит може да има клинична стойност за стратифициране на пациенти с по-висок риск от развитие на хепатоцелуларен карцином.***

- ***Хепатоцелуларен карцином с диаметър ≤ 20 mm се определя като малък и допълнително се подразделя на ранен и малък прогресирал.***
- ***Хистологично хепатоцелуларният карцином показва морфологична и/или имунохистохимична хепатоцитна диференциация. Описват се четири основни хистологични модела на растеж: трабекуларен, солиден (компактен), псевдогландуларен (псевдоацинарен) и макротрабекуларен (съставен от трабекули с дебелина ≥ 6-10 реда клетки). Около 50% от резецираните карциноми имат смесен модел, обикновено трабекуларен плюс един или два други. Всеки от четирите модела на растеж може да се наблюдава в рамките на специфичните подтипове на хепатоцелуларен карцином.***
- ***Препоръчва се тристепенно градиране на хепатоцелуларен карцином (G) (високо, умерено и ниско диференциран) чрез сравнение на морфологията на туморните клетки със зрели хепатоцити в рутинно оцветени с H&E препарати. Някои хепатоцелуларни карциноми могат да имат повече от една степен на диференциация, като в този случай трябва да се посочат както преобладаващата, така и най-ниската степен, която определя прогнозата.***
- ***Около 35% от хепатоцелуларните карциноми могат да бъдат допълнително класифицирани в отделни подтипове, които според 6-та редакция на класификацията на СЗО са девет: стеатохепатитен; светлоклетъчен; макротрабекуларен-масивен; циротичен; хромофобен; фиброламеларен; богат на неутрофили; богат на лимфоцити; саркоматоиден.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. World Health Organization. WHO classification of tumours. Available at: https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/72/83.
2. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: A report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009; 9 (2): 658-664. doi: 10.1002/hep.22709.
3. Uthamalingam P, Das A, Behra A, et al. Diagnostic value of glypican3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase in hepatocellular carcinoma arising in cirrhotic and non-cirrhotic livers. *J Clin Exp Hepatol* 2018; 8 (2): 173-180. doi: 10.1016/j.jceh.2017.09.005.
4. Borzio M, Fargion S, Borzio F, et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2003; 39 (2): 208-214. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00190-9.
5. Seki S, Sakaguchi H, Kitada T, et al. Outcomes of dysplastic nodules in human cirrhotic liver: A clinicopathological study. *Clin Cancer Res* 2000; 6 (9): 3469-3473. PMID: 10999730.
6. Dimopoulou K, Myoteri D, Contis J, et al. Central histopathological review of a European hepatocellular carcinoma cohort: Impact of the WHO 2019 classification on histological diagnosis and TNM staging. *Virchows Arch* 2026; 488 (3): 639-649. doi: 10.1007/s00428-025-04301-4.

7. Choi JH, Thung SN. Advances in histological and molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Biomedicines* 2023; 11 (9): 2582. doi: 10.3390/biomedicines11092582.
8. Hoshida Y, Nijman SM, Kobayashi M, et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2009; 69 (18): 7385-7392. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1089.
9. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive and integrative genomic characterization of hepatocellular carcinoma. *Cell* 2017; 169 (7): 1327-1341.e23. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.046.
10. Sia D, Jiao Y, Martinez-Quetglas I, et al. Identification of an immune-specific class of hepatocellular carcinoma, based on molecular features. *Gastroenterology* 2017; 153 (3): 812-826. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.007.
11. Llovet JM, Castet F, Heikenwalder M, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2022; 19 (3): 151-172. doi: 10.1038/s41571-021-00573-2.
12. Montironi C, Castet F, Haber PK, et al. Inflamed and non-inflamed classes of HCC: A revised immunogenomic classification. *Gut* 2023; 72 (1): 129-140. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325918.
13. Torbenson M, McCabe CE, O'Brien DR, et al. Morphological heterogeneity in beta-catenin-mutated hepatocellular carcinomas: Implications for tumor molecular classification. *Hum Pathol* 2022; 119: 15-27. doi: 10.1016/j.humpath.2021.09.009.
14. Lee JS, Heo J, Libbrecht L, et al. A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat Med* 2006; 12 (4): 410-6. doi: 10.1038/nm1377.
15. Rhee H, Kim H, Park YN. Clinico-radio-pathological and molecular features of hepatocellular carcinomas with keratin 19 expression. *Liver Cancer* 2020; 9 (6): 663-681. doi: 10.1159/000510522.
16. Renne SL, Woo HY, Allegra S, et al. Vessels encapsulating tumor clusters (VETC) is a powerful predictor of aggressive hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2020; 71 (1): 183-195. doi: 10.1002/hep.30814.
17. Fang JH, Xu L, Shang LR, et al. Vessels that encapsulate tumor clusters (VETC) pattern is a predictor of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2019; 70 (3): 824-839. doi: 10.1002/hep.30366.
18. El-Serag HB, Davila JA. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. *Hepatology* 2004; 39 (3): 798-803. doi: 10.1002/hep.20096.
19. Graham RP, Yeh MM, Lam-Himlin D, et al. Molecular testing for the clinical diagnosis of fibrolamellar carcinoma. *Mod Pathol* 2018; 31 (1): 141-149. doi: 10.1038/modpathol.2017.103.
20. Hirsch TZ, Negulescu A, Gupta B, et al. BAP1 mutations define a homogeneous subgroup of hepatocellular carcinoma with fibrolamellar-like features and activated PKA. *J Hepatol* 2020; 72 (5): 924-936. doi: 10.1016/j.jhep.2019.12.006.
21. Donne R, Lujambio A. The liver cancer immune microenvironment: Therapeutic implications for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2023; 77 (5): 1773-1796. doi: 10.1002/hep.32740.
22. Haber PK, Castet F, Torres-Martin M, et al. Molecular markers of response to anti-PD1 therapy in advanced hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2023; 164 (1): 72-88.e18. doi: 10.1053/j.gastro.2022.09.005.
23. Kurebayashi Y, Matsuda K, Ueno A, et al. Immunovascular classification of HCC reflects reciprocal interaction between immune and angiogenic tumor microenvironments. *Hepatology* 2022; 75 (5): 1139-1153. doi: 10.1002/hep.32201.
24. Zhu AX, Abbas AR, de Galarreta MR, et al. Molecular correlates of clinical response and resistance to atezolizumab in combination with bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma. *Nat Med* 2022; 28 (8): 1599-1611. doi: 10.1038/s41591-022-01868-2.

2.3.2. ПРИНЦИПИ НА ХИСТОЛОГИЧНО И ИМУНОХИСТОХИМИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

Иван ИВАНОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с хепатоцелуларен карцином (ХЦК) след резекция наличие на първичен тумор с по-голям размер, по-висок Т-стадий, повече от един туморен фокус, лимфносъдова и съдова инвазия, сателитни възли, чернодробна цироза и позитивен статус на резекционна линия корелират ли с риск за намалена преживяемост?**
PICO 2.	**При пациенти с ХЦК след резекция наличие на първичен тумор с голям размер, по-висок Т-стадий, засягане на големи съдове, ниска степен на диференциация, мултифокалност и наличие на лимфносъдова инвазия корелират ли с риск за рецидив?**
PICO 3.	**При пациенти с ХЦК имунопозитивност за кои биомаркери демонстрира диагностична и прогностична стойност?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

В метаанализ на *Xie QS, et al.*, базиран на 26 проучвания с общо 2745 пациенти с ХЦК, несвързан с цироза, при които е предприета хирургична чернодробна резекция, са анализирани корелации на преживяемост с размер, брой на туморни фокуси, туморен стадий, радикалност на хирургична намеса и наличие на съдова и лимфносъдова инвазия.[1] Броят на първичните тумори (единичен спрямо множествен) и неговата прогностична роля е разгледан в 6 от анализираните проучвания и е установено, че наличие на множествени тумори корелира с по-неблагоприятна прогноза (риск от летален изход) (HR 1.68; 95% CI 1.25-2.11); между проучванията не е установена хетерогенност (I^2 = 0.0%,

p = 0.749). Размерът на тумора и отношението му към прогнозата е разгледан в 9 от анализираните проучвания и е установено, че по-голям туморен размер корелира с по-неблагоприятна прогноза (риск от летален изход) (HR 2.66; 95% CI 1.69-3); между проучванията е установена хетерогенност (I^2 = 77.8%, p = 0.000). В метаанализа едно проучване сравнява размер до и над 10 cm, 2 проучвания – до и над 8 cm, едно проучване – до и над 7 cm, 4 проучвания – до и над 5 cm и едно проучване използва за прагова стойност 3 cm. Статусът на резекционни линии при туморите и отношението му към прогнозата е разгледан в 4 от анализираните проучвания и е установено, че наличие на позитивен статус корелира с повишен риск от летален изход (HR 3.52; 95% CI 1.63-5.42), при стойности за хетерогенност с I^2 = 60.9% (p = 0.053). Т-категорията на туморите и отношението ѝ към прогнозата е разгледана в 9 от анализираните проучвания, като са анализирани разлики между (Т1 и/или Т2 срещу Т3 и/или Т4). Установено е, че Т3- и/или Т4-тумори корелират с по-лоша прогноза (HR 2.61; 95% CI 1.64-3.58), при хетерогенност с I^2 = 69.7% (p = 0.001). Статусът на съдова и лимфносъдова инвазия е разгледан в 8 от анализираните проучвания и е установено, че тумори с лимфносъдова инвазия корелират с по-лоша прогноза (HR4.85; 95% CI 2.67-7.02), при хетерогенност с I^2 = 84.7% (p = 0.000). Ретроспективно проучване, публикувано през 2025 г. от *Gurbadam U, et al.* върху 1100 пациенти с ХЦК, лекувани с чернодробна резекция, потвърждава, че туморен размер (отчетен като до и над 5 cm), брой на първични туморни фокуси (единичен спрямо множествени), стадий на тумора (ранен срещу напреднал), наличие спрямо липса на макро- и микросъдова инвазия са свързани с по-ниска преживяемост.[2] Метаанализ на *Lv TR, et al.* върху 19 проучвания с 1876 пациенти със спонтанно руптурирал ХЦК показва, че от анализираните морфологични показатели корелация с обща преживяемост (ОП) имат туморен размер, туморен брой, наличие на сателитни фокуси, микросъдова инвазия и статус на хирургични резекционни линии.[3] Сравняването на туморен размер (голям срещу малък), разглеждан в 7 проучвания, показва, че по-голям размер на тумора корелира с по-лоша ОП (HR 2.04; 95% CI 1.60-2.61, p < 0.00001), при хетерогенност с I^2 = 37% (p = 0.13). При анализ на туморен брой спрямо ОП при пациенти със солитарни и с множествени лези са включени 6 проучвания, които демонстрират наличие на прогностична стойност на туморна фокалност за ОП (HR 1.56; 95% CI 1.17-2.09, p = 0.002), при стойности на хетерогенност с I^2 = 0% (p = 0.95). Диференциацията (сравнявана като висока, умерена и ниска) е разгледана в 3 от проучванията и не е установена значима корелация с ОП (HR 1.23; 95% CI 0.89-1.71, p = 0.21), при хетерогенност с I^2 = 7% (p = 0. 34). Наличие на сателитни огнища е разгледано в 3 проучвания и се установява корелация с ОП (HR 1.65; 95% CI 1.24-2.19, p = 0.0006), при стойности за хетерогенност с I^2 = 0% (p = 0.72). Статус на съдова инвазия, сравнявана като налична и липсваща, е разгледан в 4 от проучванията и е установена значима корелация с ОП (HR 2.09; 95% CI 1.54-2.84, p < 0.00001), при хетероген-

ност с $I^2 = 0\%$ ($p = 0.63$). Три проучвания разглеждат връзка между статус на резекционни линии (позитивен срещу негативен) и корелация с ОП (HR 3.75; 95% CI 2.42-5.80, $p < 0.00001$), при хетерогенност с $I^2 = 46\%$ ($p = 0.16$). Чернодробна цироза, сравнявана като налична и липсваща, е разгледана в 4 от проучванията и е установена значима корелация с ОП (HR 1.42; 95% CI 1.06-1.90, $p = 0.02$), при стойности за хетерогенност с $I^2 = 0\%$ ($p = 0.76$).[3] Съгласно препоръките на актуалното издание на СЗО хистологичният вариант на туморите и наличието на съпътстваща чернодробна цироза имат отношение към прогнозата на ХЦК.[4]

PICO 2.

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Едноцентрово проучване върху риск от рецидиви при ХЦК, проведено със 111 пациенти, получили радикална терапия, показва, че рискът зависи от размер на тумора (HR 1.014, $p = 0.001$), туморен грейдинг (HR 2.864, $p = 0.002$) и микросъдова инвазия (HR 4.865, $p = 0.001$), но не зависи от брой на първични тумори (HR 0.383, $p = 0.840$).[5] Ретроспективно проучване върху 114 пациенти със солитарен ХЦК с размери над 5 cm показва, че наличие на макроскопски видима туморна инвазия във портална вена (HR 2.30, $p = 0.011$) и микросъдова инвазия (HR 2.15, $p = 0.004$) са достоверно свързани с повишен риск от рецидиви след резекция.[6] Според обзор на *Abdelhamed W, et al.* туморната агресивност, туморният размер (5 cm и повече в диаметър), микросъдовата инвазия, напреднал стадий на заболяването, мултифокалността на тумора и наличието на сателитни лезии са фактори, свързани с риск от рецидив.[7]

PICO 3.

Липсват систематичен и/или метаанализ. Сред най-използваните в практиката имунохистохимични маркери за идентифициране на ХЦК са: HepPar-1, при който имунопозитивността показва чувствителност – 70% и специфичност – 84%; glypican-3 (GPC3), показващ чувствителност около 89%, включително в нискодиференцирани карциноми, и специфичност – 86%; алфафетопротеин (AFP), показващ специфичност – 97% и чувствителност около 30%; поликлонален карциноембрионален антиген (pCEA), показващ чувствителност – 70% и специфичност – 100% за хепатоцелуларна диференциация; CD10, показващ чувствителност около 68% и специфичност – 100%; arginase-1 (ARG1), показващ чувствителност около 84% и специфичност – 96%.[8] По данни от обзор, публикуван от *Gao YX, et al.*, експресия на цитокератини, включително CK7 и CK19, е свързана с по-агресивен клиничен ход при ХЦК и по-кратка ОП.[9] Обзор за имунохистохимични маркери при ХЦК показва използваемост на няколко допълнителни теста, включително за Ki-67 (който се очаква да е по-висок при малигнен тумор). Използване на CD34 е свързано с оценка на оцветяване в синусоидалния ендотел, като се очаква да демонстрира дифузна синусоидална капиляризация при ХЦК или петнист характер при високостепенни чернодробни карциноми.[10] Друг полезен маркер е glutamine synthetase (GS), който може да се използва за разграничаване на бенигнени лезии от нискостепенен ХЦК с чувствителност в диапазон от 43.9% до 100%.[10]

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. При пациенти с първичен хепатоцелуларен карцином след резекция патолозите трябва задължително да изследват и отразяват в хистологичния резулат Т-стадий, фокалност на тумора, наличие на лимфносъдова инвазия, наличие на сателитни възли, статус на резекционна линия и съпътстваща чернодробна цироза поради тяхната прогностична стойност за обща преживяемост [ниско качество на доказателства].** **PICO 2. При пациенти с хепатоцелуларен карцином след резекция патолозите трябва задължително да изследват и отразяват в хистологичния резулат Т-стадий, фокалност на тумора, наличие на лимфносъдова инвазия, наличие на сателитни възли и грейдинг поради тяхната прогностична стойност за преживяемост без метастази [много ниско качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 3. При пациенти с хепатоцелуларен карцином патолозите биха могли да използват имунохистохимични маркери за уточняване на хистогенеза, малигнен потенциал и прогноза на тумора [много ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***При пациенти с хепатоцелуларен карцином патолозите трябва да стадират според актуалната ревизия на TNM-класификацията.***
- ***При пациенти с хепатоцелуларен карцином патолозите трябва да отбелязват наличие на съпътстваща чернодробна патология, размер и фокалност на туморите, съдова инвазия, статус на резекционни линии (при резекция), хистологичен грейдинг, хистологичен вариант и наличие на сателитни нодули.***

- ***При пациенти с хепатоцелуларен карцином патолозите биха могли да използват имунохистохимични маркери като HepPar-1, glypican-3, алфа-фетопротеин (AFP), поликлонален карциноембрионален антиген (pCEA) и CD10, arginase-1 (ARG1) за уточняване на хистогенеза, като се съобразяват със съответната чувствителност и специфичност на всеки от маркерите.***
- ***При пациенти с хепатални лезии патолозите биха могли да използват имунохистохимични маркери като Ki-67, CD34 и glutamine synthetase за разграничаване на бенигнени лезии от нискостепенен хепатоцелуларен карцином.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Xie QS, Chen ZX, Zhao YJ, et al. Systematic review of outcomes and meta-analysis of risk factors for prognosis after liver resection for hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *Asian J Surg* 2021; 44 (1): 36-45. doi: 10.1016/j.asjsur.2020.08.019.
2. Gurbadam U, Dorj G, Otgongerel A, et al. Determinants of survival and prognostic factors in patients undergoing liver resection for primary hepatic carcinoma – A follow-up study. *Clin Pract* 2025; 15 (7): 121. doi: 10.3390/clinpract15070121.
3. Lv TR, Liu F, Jin YW, et al. Meta-analysis of prognostic factors for overall survival among resected patients with spontaneous ruptured hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2023; 27 (12): 2983-3000. doi: 10.1007/s11605-023-05860-0.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019 [cited 2026 03 28]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 1). Available from: https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/31.
5. Gryziak M, Stec R, Woźniak K, et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation or resection – single-center experience. *Heliyon* 2024; 10 (22): e40228. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e40228.
6. Noh JH, Kim TS, Ahn KS, et al. Prognostic factors after hepatic resection for the single hepatocellular carcinoma larger than 5 cm. *Ann Surg Treat Res* 2016; 91 (3): 104-111. doi: 10.4174/astr.2016.91.3.104.
7. Abdelhamed W, El-Kassas M. Hepatocellular carcinoma recurrence: Predictors and management. *Liver Res* 2023; 7 (4): 321-332. doi: 10.1016/j.livres.2023.11.004.
8. Koehne de Gonzalez AK, Salomao MA, Lagana SM. Current concepts in the immunohistochemical evaluation of liver tumors. *World J Hepatol* 2015; 7 (10): 1403-1411. doi: 10.4254/wjh.v7.i10.1403.
9. Gao YX, Yang TW, Yin JM, et al. Progress and prospects of biomarkers in primary liver cancer (Review). *Int J Oncol* 2020; 57 (1): 54-66. doi: 10.3892/ijo.2020.5035.
10. Li B, Huang L, Huang J, et al. An update of immunohistochemistry in hepatocellular carcinoma. *Diagnostics* (Basel) 2025; 15 (17): 2144. doi: 10.3390/diagnostics15172144.

2.4. МОЛЕКУЛЯРНО ПРОФИЛИРАНЕ

Драга ТОНЧЕВА, Любомир БАЛАБАНСКИ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с хронично чернодробно заболяване анализ на циркулираща туморна ДНК (ctDNA) след течна биопсия в комбинация с измерване на серумен алфа-фетопротеин (AFP), сравнено със самостоятелно изследване на AFP, демонстрира ли по-висока диагностична точност за ранна детекция на хепатоцелуларен карцином (ХЦК)?**
PICO 2.	**При пациенти с ХЦК след резекция или аблация постоперативна позитивност на ctDNA, сравнена с клинично проследяване без ctDNA изследване, демонстрира ли превъзходство за предсказване на риск от рецидив и по-лоша преживяемост?**
PICO 3.	**При пациенти с потвърден ХЦК изследване за наличие на циркулиращи туморни клетки (CTC) в периферна кръв, сравнено с клиникопатологична оценка без CTC-тестване, демонстрира ли по-висока диагностична и прогностична стойност за преживяемост и риск от рецидив?**
PICO 4.	**При пациенти с хронично чернодробно заболяване използване на серумни microRNA-профили (miRNA-сигнатури) като биомаркери, сравнено със самостоятелно изследване на AFP, демонстрира ли превъзходство за ранна детекция на ХЦК?**
PICO 5.	**При пациенти с потвърден ХЦК определяне на мутационния статус в гени *TP53* и *CTNNB1* чрез молекулярен анализ на туморна тъкан, сравнено с клиникопатологична оценка без молекулярен анализ, демонстрира ли превъзходство като прогностичен биомаркер?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Систематичен преглед и метаанализ на 59 проучвания (n = 9 766 участници) обхваща литература до януари 2022 г. и прави комплексна оценка на диагностичната чувствителност на течната биопсия (ctDNA) при ХЦК.[1] Анализирани са 4 подгрупи: качествен ctDNA анализ с чувствителност – 0.50 (95% CI 0.43-0.56), специфичност – 0.90 (95% CI 0.86-0.93) и AUC – 0.78 (95% CI 0.74-0.81) (мярка близо до добра точност на дадения тест); количествен ctDNA анализ с чувствителност – 0.69 (95% CI 0.63-0.74), специфичност – 0.84 (95% CI 0.77-0.89) и AUC – 0.81 (95% CI 0.77-0.84), комбинация от ctDNA плюс AFP и метилационни биомаркери (mSEPT9). Комбинацията от ctDNA плюс AFP постига най-висока диагностична точност в анализа: площта под кривата на работната характеристика на приемника (AUROC) е 0.89 (стойност за отлична точност на теста), чувствителността е 0.82 (95% CI 0.77-0.86) и специфичността е 0.84 (95% CI 0.76-0.90), което значимо надвишава показателите за самостоятелен AFP, който демонстрира чувствителност – 0.60 и специфичност – 0.80. Метилационният биомаркер mSEPT9 (6 проучвания) показва чувствителност – 0.80 (95% CI 0.71-0.87, I^2 = 85.27%), специфичност – 0.77 (95% CI 0.68-0.85, I^2 = 80.97%) и AUC – 0.86 (95% CI 0.74-0.93, I^2 = 83.85%). Авторите заключват, че самостоятелно изследване на ctDNA не е достатъчно и се препоръчва като допълнение към AFP за подобряване на ранна детекция на ХЦК. Втори метаанализ на 33 проучвания оценява диагностичната точност на ctDNA при ХЦК.[2] Общата чувствителност е 0.722 (95% CI 0.695-0.748), а общата специфичност – 0.823 (95% CI 0.801-0.844). Изследването на ctDNA демонстрира умерена диагностична точност с приемлив баланс между чувствителност и специфичност. Методологичната хетерогенност е съществено ограничение на анализа.

PICO 2.

Систематичен преглед и метаанализ по PRISMA-критерии обхваща публикации до ноември 2024 г. и включва 10 ретроспективни проучвания (n = 793 пациенти с некурабилен ХЦК след куративно лечение).[3] Постоперативна ctDNA позитивност корелира с по-кратка преживяемост без рецидив (ПБР) (HR 4.48; 95% CI 2.56-7.82, I^2 = 78%, $p < 0.001$) и с по-лоша обща преживяемост (ОП) (HR 2.99; 95% CI 1.94-4.61, I^2 = 47%, $p < 0.001$). Изходна (преди лечение) ctDNA позитивност корелира с намалена ПБР (HR 3.54; 95% CI 1.97-6.38, I^2 = 35%, $p < 0.001$). Чувствителността за предсказване на рецидив е 33-82%, а специфичността – 41-100%, което отразява значителна методологична хетерогенност. Авторите препоръчват включване на ctDNA в проспективни проучвания за оптимизиране на постоперативно проследяване и насочване на адювантна терапия. Втори систематичен преглед на 91 проучвания (74 с публикувани резултати и 17 текущи) от PubMed и Embase

до 2025 г. е фокусиран върху циркулиращи биомаркери за минимална резидуална болест (МРБ) при ХЦК след интервенция.[4] Изследване на ctDNA е идентифицирано като водещ биомаркер за детекция на МРБ. Наличните данни показват, че ctDNA позитивност след куративно лечение последователно корелира с повишен риск от рецидив в множество независими кохорти. Авторите подчертават значителна вариабилност в използваните методологии и необходимост от по-нататъшна валидизация в интервенционални проучвания преди ctDNA да може да насочва клинични решения относно адювантна терапия.

PICO 3.

Систематичен преглед и метаанализ е проведен върху 20 проучвания (n = 1191 участници).[5] Общата чувствителност на тестване за CTC за диагностика на ХЦК е 0.95 (95% CI 0.93-0.96), специфичността е 0.60 (95% CI 0.57-0.63), позитивният коефициент за възможност (+LR) е 11.64 (95% CI 5.85-23.14), негативният коефициент за възможност (-LR) е 0.36 (95% CI 0.28-0.48), а диагностичният коефициент на шанс (dOR) е 38.94 (95% CI 18.33-82.75). Авторите заключват, че CTC не се препоръчва като самостоятелен диагностичен инструмент поради висок процент на грешки при отрицателен резултат. Втори метаанализ е проведен върху 20 проучвания с 2256 субекта, от които 998 са с ХЦК.[6] Показателят за AUC по SROC-кривата е 0.93 (95% CI 0.90-0.95), а -LR е 0.33 (95% CI 0.23-0.48). Резултатите са по-устойчиви при техника с немагнитно изолиране в сравнение с магнитно изолиране (-LR 0.18 срещу -LR 0-41; p = 0.034). Авторите потвърждават, че CTC не се препоръчва като самостоятелен диагностичен инструмент.

Систематичен преглед е проведен върху 91 проучвания (74 с публикувани резултати, 17 текущи), от които 20 са посветени на CTC с данни до 2025 г.[7] Резултатите показват, че CTC и ctDNA се идентифицират като най-устойчиви циркулиращи биомаркери за детекция на МРБ при ХЦК след куративно лечение с чувствителност – 50-78% и специфичност – 71% до 94%, превъзхождайки самостоятелен AFP. Всички 74 проучвания с резултати са обсервационни и нито едно от 17-те текущи проучвания не включва биомаркер-водена интервенция.

PICO 4.

Систематичен преглед с метаанализ, регистриран в PROSPERO (CRD42023417494), включва 24 проучвания с 1668 пациенти с ХЦК и 1236 здрави контроли (литература в периода от 2018 г. до юли 2023 г.).[8] Резултатите показват обща чувствителност – 0.84 (95% CI 0.80-0.88), специфичност – 0.81 (95% CI 0.77-0.84), +LR – 4.36 (95% CI 3.59-5.30), -LR – 0.19 (95% CI 0.15-0.25), DOR – 22.47 (95% CI 14.47-32.64) и AUC – 0.89 (95% CI 0.86-0.91). Подгрупов анализ показва превъзходна диагностична точност при плазмени miRNA при по-голяма извадка (≥ 100) и при miRNA-панели в сравнение с единични маркери. Друг метаанализ е проведен върху 36 проучвания с 3362

пациенти с ХЦК и 2150 пациенти с хронично чернодробно заболяване без ХЦК.[9] Резултатите показват обща чувствителност – 0.79 (95% CI 0.75–0.82), специфичност – 0.79 (95% CI 0.73–0.84), а AUC е изчислен по SROC-крива. Резултатите са допълнително валидирани чрез RT-qPCR и ROC-анализ в независима кохорта. Това е най-голямата до момента метааналитична извадка за серумни miRNA при ХЦК. Трети метаанализ по PRISMA (със същия PROSPERO номер) включва 15 проучвания с 787 пациенти с ХЦК и 784 пациенти с чернодробна цироза.[10] Резултатите демонстрират обща чувствителност – 0.84 (95% CI 0.78-0.88), специфичност – 0.79 (95% CI 0.73-0.84), +LR – 3.9 (95% CI 3.0-5.2), -LR – 0.21 (95% CI 0.14-0.29), dOR – 19.44 (95% CI 11-34) и AUC – 0.88 (95% CI 0.85-0.91). Тези стойности надвишават значимо AUC на самостоятелен AFP в контекста на диференциране на ХЦК от цироза – клинична ситуация, при която AFP е ненадежден поради честото му покачване при цироза без ХЦК. Друг систематичен преглед и метаанализ обхваща 25 проучвания с 2290 пациенти с HBV-свързан ХЦК и 1551 HBV-позитивни пациенти без ХЦК.[11] Резултатите за обединена чувствителност са 0.84 (95% CI 0.79-0.88), за специфичност – 0.75 (95% CI 0.69-0.81), за PLR – 3.42 (95% CI 2.68-4.35), за NLR – 0.21 (95% CI 0.16-0.29), за dOR – 15.99 (95% CI 9.89-25.83) и за AUC – 0.87 (95% CI 0.83-0.89). За сравнение самостоятелно изследване на AFP в същата популация показва AUC – 0.73 (95% CI 0.69-0.77), чувствителност – 0.68 и специфичност – 0.76. Подгрупов анализ установява по-добра точност при множествени miRNA панели, низходящо регулирани miRNA и серумни проби. Конкретно MiR-125b показва особено висока стойност: AUC – 0.95 (95% CI 0.92-0.96) и чувствителност – 0.95 (95% CI 0.88-0.98) в 4 включени проучвания. Пореден метаанализ обхваща 6 проучвания с 515 пациенти с ХЦК и 338 контроли с хроничен хепатит или здрави лица.[12] Резултатите показват обединена чувствителност – 0.852 (95% CI 0.733-0.884), специфичност – 0.792 (95% CI 0.684-0.870), AUC – 0.89 (95% CI 0.85-0.91) и dOR – 21.97 (95% CI 7.43-64.94). Регистрирана е значима хетерогенност с I^2 = 90.4% за чувствителност и I^2 = 75.54% за специфичност. Авторите заключват, че miR-21 е полезен биомаркер за ранна диагностика на ХЦК, интерпретиран в клиничен контекст.

PICO 5.

Проведен е метаанализ на 9 проучвания с 1139 пациенти от данни до юли 2013 г.[13] Резултатите показват честота на *TP53*-мутация от 19.3% до 44.9%. Обединеният HR за ОП при пациенти с *TP53*-мутация е 1.46 (95% CI 1.15-1.76), а за преживяемостта без рецидив (ПБР) е 2.57 (95% CI 1.46-3.68). Наблюдава се умерена до значима хетерогенност при анализа за ОП (I^2 = 53.5%, p = 0.035), но не и за ПБР (I^2 = 0%, p = 0.597). Авторите заключват, че *TP53*-мутацията е независим предиктор за лоша прогноза при ХЦК. Друг самостоятелен метаанализ е извършен върху 24 проучвания, оценяващ връзка между TP53-протеинова експресия и клиничен изход при ХЦК с

данни до декември 2013 г.[14] Резултатите показват обединен HR за ОП – 1.64 (95% CI 1.40-1.85), а за ПБР – 1.57 (95% CI 1.26-1.87). Тези резултати са с по-висока прецизност на оценката в сравнение с анализ на мутационен статус поради по-голяма извадка (24 срещу 9 проучвания). Авторите потвърждават, че повишената TP53-протеинова експресия е независим предиктор за лоша прогноза при ХЦК.

Трети систематичен преглед с метаанализ включва проучвания от PubMed, Web of Science, Elsevier, Cochrane Library, Ovid и Embase до януари 2023 г.[15] За разлика от TP53-, резултатите за *CTNNB1*-мутация демонстрират обратна прогностична посока — *CTNNB1*-мутация корелира с по-благоприятни клинични резултати. Общшти OR за ОП при 6 проучвания са следните: за едногодишна ОП – OR 0.52 (95% CI 0.34-0.81, $p = 0.004$), за 3-годишна ОП – OR 0.28 (95% CI 0.18-0.42, $p < 0.00001$) и за 5-годишна ОП – OR 0.22 (95% CI 0.06-0.37, $p = 0.005$). Допълнително CTNNB1-мутацията корелира с по-добра туморна диференциация (OR 0.54; 95% CI 0.36-0.81, $p = 0.003$) и по-нисък TNM-стадий (OR 0.25; 95% CI 0.18-0.33, $p < 0.00001$), но не е свързана с туморен размер, съдова инвазия или HCV инфекция. Авторите заключват, че *CTNNB1*-мутация може да служи като индикатор за благоприятна прогноза при ХЦК.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СЛАБА	**PICO 1. При пациенти с хронично чернодробно заболяване клиницистите биха могли да обсъждат добавяне на течна биопсия (ctDNA) към стандартно изследване на серумен алфа-фетопротеин (AFP) с цел повишаване на диагностичната точност за ранна детекция на хепатоцелуларен карцином [много ниско качество на доказателства].** **PICO 2. При пациенти с хепатоцелуларен карцином след рецекция или аблация клиницистите биха могли да обсъждат постоперативно изследване на ctDNA като допълнителен прогностичен биомаркер за оценка на риск от рецидив и индивидуализиране на постоперативно наблюдение [ниско качество на доказателства].**

СЛАБА	**PICO 3. При пациенти с хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да обсъждат изследване на циркулиращи туморни клетки (CTC) в периферна кръв като допълнение към стандартна клиникопатологична оценка с цел прогностична стратификация и ранна детекция на минимална резидуална болест след хирургично лечение [ниско качество на доказателства].** **PICO 4. При пациенти с хронично чернодробно заболяване клиницистите биха могли да обсъждат използване на серумни microRNA-профили (miRNA-сигнатури) като допълнение към стандартен скрининг с ехография и серумен алфа-фетопротеин (AFP) с цел повишаване на диагностична точност за ранна детекция на хепатоцелуларен карцином, особено при пациенти с HBV-свързано чернодробно заболяване, и за диференциране на хепатоцелуларен карцином от чернодробна цироза [ниско качество на доказателства].** **PICO 5. При пациенти с хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да обсъждат молекулярно определяне на соматични мутации в гените *TP53* и *CTNNB1* като допълнение към стандартна клинико-патологична оценка с цел прогностична стратификация, като наличие на патогенен вариант в *TP53* е свързан с по-лоша, а в *CTNNB1* – с по-добра прогноза [ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***Методите за молекулярно профилиране при хепатоцелуларен карцином (ctDNA, CTC, miRNA-профили, соматични мутации в TP53/CTNNB1) са в процес на клинична валидизация и следва да се препоръчва на пациенти след обсъждане в мултидисциплинарен екип.***
- ***Изследване на ctDNA след течна биопсия, както и miRNA-профилиране не се препоръчват към момента като самостоятелен скринингов тест и не следва да заместват стандартния ехографски скрининг и измерването на алфа-фетопротеин (AFP).***
- ***Тестване за циркулиращи туморни клетки (CTC) не се препоръчва към момента като самостоятелен диагностичен инструмент за ранна детекция на хепатоцелуларен карцином поради висока чувствителност, но ниска специфичност, водеща до значителен процент фалшиво положителни резултати.***

- ***Молекулярно определяне на TP53- и CTNNB1-статус, ctDNA, CTC и miRNA трябва да се извършва в акредитирани генетични лаборатории и резултатите да се интегрират в клинично решение след обсъждане в мултидисциплинарен екип.***
- ***При установена ctDNA-позитивност след оперативно лечение е препоръчително пациентът да бъде насочен за интензифицирано проследяване или включване в проспективно клинично проучване съгласно EASL CPG HCC 2025.***
- ***Рутинно изследване на ctDNA като допълнителен прогностичен биомаркер извън клинични проучвания не се препоръчва към момента поради липса на стандартизирани протоколи и проспективни данни за клинична полза.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Li JJ, Huang GL, Chen QL, et al. Diagnostic performance of circulating tumor DNA as a minimally invasive biomarker for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Peer J* 2022; 10: e14303. doi: 10.7717/peerj.14303.
2. Zhang Z, Chen F, Sheng L, et al. Diagnostic accuracy of circulating tumor DNA for detection of hepatocellular carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2020; 9 (3): 1012-1021. doi: 10.1002/cam4.2735.
3. Buonopane IR, Saldanha EF, Menezes JSA, et al. Circulating tumour DNA for a minimal residual disease assessment and recurrence risk in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2026; 134 (5): 699-706. doi: 10.1038/s41416-025-03296-8.
4. Galli E, Conforti F, Barberis M, et al. Circulating blood biomarkers for minimal residual disease in hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2025; 134: 102887. doi: 10.1016/j.ctrv.2025.102887.
5. Cui K, Ou Y, Shen Y, Li S, Sun Z. Clinical value of circulating tumor cells for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC): A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (40): e22242. doi: 10.1097/MD.0000000000022242.
6. Chen Q, Ge F, Cui W, et al. The diagnostic value of assays for circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2017; 6 (5): 307-315. doi: 10.21037/hbsn.2017.06.07.
7. Galli E, Conforti F, Barberis M, et al. Circulating blood biomarkers for minimal residual disease in hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2025; 134: 102887. doi: 10.1016/j.ctrv.2025.102887.
8. Alemayehu E, Fasil A, Ebrahim H, et al. Circulating microRNAs as promising diagnostic biomarkers for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Mol Biosci* 2024; 11: 1353547. doi: 10.3389/fmolb.2024.1353547.
9. Xiao Y, Huang J, Luo H, Wang Q. Diagnostic value of serum microRNA for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Biochem Genet* 2025. doi: 10.1007/s10528-024-10990-6.
10. Alemayehu E, Belete MA, Walle M, et al. Diagnostic accuracy of circulating miRNAs to discriminate hepatocellular carcinoma from liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2024; 11: 1359414. doi: 10.3389/fmed.2024.1359414.

11. Jin X, Cai C, Qiu Y. Diagnostic value of circulating microRNAs in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer* 2019; 10 (20): 4754-4764. doi: 10.7150/jca.32833.
12. Hung CH, Hu TH, Lu SN et al. Circulating microRNA-21 as a clinical marker for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35 (5): 743-750. doi: 10.1111/jgh.14888.
13. Zhan P, Ji YN, Yu LK. TP53 mutation is associated with a poor outcome for patients with hepatocellular carcinoma: Evidence from a meta-analysis. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2013; 2 (5): 260-265. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2013.07.06.
14. Zhan P, Ji YN. Prognostic significance of TP53 expression for patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3 (1): 11-17. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.01.03.
15. Lu G, Lin J, Song G, Chen M. Prognostic significance of CTNNB1 mutation in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)* 2023; 15: 9759-9778. doi: 10.18632/aging.205047.

3 Стадиране

3 СТАДИРАНЕ

СТАДИРАНЕ

3.1. СТАДИРАНЕ

Димитър КАЛЕВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1.	**При пациенти с хепатоцелуларен карцином (ХЦК) кои са критериите за стадиране според TNM-класификацията на Union for International Cancer Control (UICC) и Барселонската клинична стадираща система (BCLC)?**
PICO 2.	**При пациенти с резециран ХЦК кои класификационни системи демонстрират валидирана прогностична стойност за преживяемост?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

За стадиране на ХЦК е уместно да се използват едновременно две класификации: 9-та редакция на TNM-класификацията на UICC от 2025 г.[1] и актуализираната Барселонска клинична стадираща система (BCLC) от 2026 г.[2]

UICC TNM-класификация, 9-та редакция, 2025

Въпреки че наличието на цироза е важен прогностичен фактор, тя не повлиява TNM-класификацията, защото е независима прогностична характеристика.

Регионални лимфни възли

Регионалните лимфни възли са хилусни, хепатални (покрай собствената чернодробна артерия), перипортални (покрай порталната вена), долни френични и кавални възли.

cTNM клинична класификация

T – първичен тумор

TX: първичният тумор не може да бъде оценен

T0: няма доказателство за първичен тумор

T1: солитарен тумор 2 cm или по-малко или над 2 cm без съдова инвазия

- T1a: единичен тумор 2 cm или по-малко в най-големия си размер, със или без съдова инвазия
- T1b: единичен тумор повече от 2 cm в най-големия си размер, без съдова инвазия

T2: единичен тумор със съдова инвазия по-голям от 2 cm *или* множествени тумори, никой от които не е по-голям от 5 cm в най-големия си размер

T3: множествени тумори, някой от които е по-голям от 5 cm в най-големия си размер

T4: тумор(и), ангажиращ(и) голям клон на портална или хепатална вена, или с директна инвазия в съседни органи (включително диафрагма), различни от жлъчен мехур, *или* с перфорация на висцерален перитонеум

N – регионални лимфни възли

NX: регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени

N0: няма метастази в регионални лимфни възли

N1: наличие на метастази в регионални лимфни възли

M – далечни метастази

M0: няма далечни метастази

M1: наличие на далечни метастази

pTNM патоанатомична класификация

Категориите pT и pN съответстват на T и N категориите.

pN0: хистологичното изследване на материал от регионална лимфаденектомия обикновено включва 3 или повече лимфни възли; ако не са открити метастази в регионални лимфни възли, но броят на изследваните възли е по-малък от обичайния, се определя pN0.

За pM: pM1 – далечни метастази, микроскопски потвърдени; pM0 и pMX са невалидни категории.

Стадий	T	N	M
Стадий IA	T1a	N0	M0
Стадий IB	T1b	N0	M0
Стадий II	T2	N0	M0
Стадий IIIA	T3	N0	M0
Стадий IIIB	T4	N0	M0
Стадий IVA	Всяко T	N1	M0
Стадий IVB	Всяко T	Всяко N	M1

Барселонска клинична стадираща система (BCLC), 2026

BCLC е система за прогностични групи, включващи чернодробна функция и пърформанс статус (PS), т.е. прогнозата зависи от доминиращите фактори – туморно натоварване и/или чернодробна функция, докато лечението се адаптира към развиващите се доказателства.

Стадий	Дефиниция
Много ранен (0)	Единичен тумор ≤ 2 cm. Запазена чернодробна функция, PS 0
Ранен (A)	Единичен или ≤ 3 нодула, всеки ≤ 3 cm. Запазена чернодробна функция, PS 0
Междинен (B)	Мултинодуларен, дефиниран като > 3 нодула или ≤ 3 нодула с поне един > 3 cm. Запазена чернодробна функция, PS 0

Стадий	Дефиниция
Авансирал (C)	Портална инвазия и/или екстрахепатално разпространение. Запазена чернодробна функция, PS 1-2
Терминален (D)	Всякакъв туморен обем. Чернодробна функция в краен стадий, PS 3-4

PICO 2.

Систематичен преглед и метаанализ сравнява 38 прогностични модела и интерпретира качеството им да предсказват преживяемост при външна валидизация.[3] Методологично са използвавни PRISMA- и CHARMS-насоки, интерпретирани са 150 валидизации за преживяемост без болест (ПББ) и 190 – за ОП, включвайки общо 32825 пациенти, и е извлечена описателна статистика с агрегиран C-индекс (IQR: 4-9). Утвърдените класификационни системи, като UICC, CLC и CLIP, се представят с умерена до лоша предсказваща стойност при външна валидизация. Шест китайски модела показват добри резултати за ОП при външна валидизация (C-индекс > 0.7): Li-post, Li-OS, Yang-pre, Yang-post, Shanghai score и Wang nomogram. Установява се подобряване на прогностичните модели с течение на времето с по-малко двусмислени прогностични фактори като асцит и енцефалопатия. Включените качествени прегледи на прогностични модели, неизискващи външна валидизация, при които не е извършен метаанализ за ефективност (C-индекс) заключават, че няма идеална система за стадиране, отчитаща географски и етиологични различия. Повечето публикации заключават, че BCLC е най-изчерпателната и често използвана система за стадиране и основното ѝ предимство е, че всеки стадий има специфични терапевтични препоръки. От друга страна, BCLC системата демонстрира лоша до умерена прогностична ефективност в 17 външни валидизационни проучвания (общ C-индекс от 0.61) тъй като не отчита някои известни прогностични фактори (например алфа-фетопротеин, AFP). Най-добри прогностични резултати демонстрират моделите, които изискват размер и брой тумори. Повечето модели включват също съдова инвазия и AFP. Различават се основно по отношение на диференциация на тумора, капсулиране, HBV-статус и лабораторни стойности (билирубин, INR, креатинин и натрий). Двата Li модела демонстрират висок C-индекс от около 0.75 и изискват само 7 прогностични фактора. Моделът Li-post е разработен за пациенти с голям ХЦК, а моделът Li-OS е за пациенти с HBV-свързан ХЦК в ранен стадий. Въобще Li-моделите са атрактивни за прогнозиране на ОП след резекция на ХЦК в следоперативна обстановка, тъй като са кратки и се представят добре, но не могат да се използват пре-

доперативно, тъй като изискват фактори, които са налични само след резекция (например микроваскуларна инвазия). Двата Yang-модела също демонстрират добри резултати с C-индекс от около 0.75. Основната им разлика от Li-моделите е, че изискват допълнителни лабораторни стойности. Предоперативният Yang-модел се основава само на фактори, налични предоперативно, а следоперативният модел добавя 4 следоперативни фактора. Производителността на предоперативния и следоперативния модел на Yang са със сходни при външна валидизация. По принцип предоперативният модел на Yang е най-добрият валидиран модел за прогнозиране на ОП след резекция. Рискът от отклонение е оценен като нисък за 7 модела (28%), среден за 10 модела (40%) и висок за 8 модела (32%). Нито едно от проучванията не посочва източника на данни (например кохортно проучване, рандомизирано контролирано проучване или регистър) и дали данните са събрани ретроспективно или проспективно. В 10 модела дефинициите за ОП и ПББ не уточняват как и кога са оценени. Само 8 от проучванията (27%) съобщават време на измерване на прогностични фактори (например дали размерът на тумора е измерен предоперативно при образна диагностика или следоперативно при патологично изследване). Нито едно от проучванията не изследва нелинейността на непрекъснатите прогностични фактори. Разграничителната ефективност на модела при вътрешна валидизация е оценена в 11 проучвания (36%), използвайки C-индекс, и е придружена от доверителен интервал (95% CI) в 8 проучвания (72%). Само 9 проучвания за разработка (30%) са проверили калибрирането на модела. Авторите на метаанализа заключават, че са идентифицирани 6 прогностични модела за ОП след резекция на ХЦК, които постигат добри резултати при външна валидизация и биха могли да са еталон за бъдещи модели, включващи нови биомаркери.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. За стадиране на хепатоцелуларен карцином клиницистите трябва да използват Девета редакция на TNM-класификацията от 2025 г. и Барселонската клинична стадираща система (BCLC) от 2026 г. [високо качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 2. За прогнозиране на преживяемост при пациенти с резециран хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да използват следните валидирани класификационни системи: Li-post, Li-OS, Yang-pre, Yang-post, Shanghai score и Wang nomogram [ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

	***TNM- и BCLC-стадиране при хепатоцелуларен карцином е задължителна и фундаментална стратификация на пациентите в прогностичен и предиктивен аспект.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Brierley J. Liver. In: Brierley J, Giuliani M, O'Sullivan B, Rous B, Van Eycken E, Editors-in-Chief. TNM Classification of Malignant Tumours, Ninth Edition. 2025 John Wiley & Sons Ltd. ISBN: 9781394216857.
2. Reig M, Sanduzzi-Zamparelli M, Forner A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendations: The 2026 update. *J Hepatol* 2025; 84: 631-654. doi: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.10.020.
3. Beumer BR, Buettner S, Galjart B, et al. Systematic review and meta-analysis of validated prognostic models for resected hepatocellular carcinoma patients. *Eur J Surg Oncol* 2022; 48 (3) 492-499. doi: https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.09.012.

3.2. ОЦЕНКА НА ФУНКЦИОНАЛЕН ПЪРФОРМАНС СТАТУС

Димитър КАЛЕВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. **При пациенти с хепатоцелуларен карцином (ХЦК) оценка на пърформанс статус (PS) по скалата на Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) демонстрира ли дългосрочна предсказваща стойност за преживяемост?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Голямо проспективно проучване върху общо 2381 пациенти с ХЦК изследва разпределението на PS, неговите детерминанти и прогностичното му въздействие в контекста на Барселонската клинична стадираща система (BCLC) от 2022 г.[1] Пърформанс статусът е определен съгласно скалата на Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Прогностичната стойност на оригиналната и трите модифицирани BCLC системи е сравнена чрез информационния критерий на Akaike (AIC). Съответно 60%, 17%, 11%, 8% и 4% от пациентите са класифицирани като PS 0, 1, 2, 3 и 4. По-лош PS достоверно корелира с възраст, алкохолизъм, хипоалбуминемия, хипербилирубинемия, бъбречна недостатъчност, хипонатриемия и удължаване на протромбиново време (всички $p < 0.001$). По-голямо тумор-но натоварване, по-лоша остатъчна чернодробна функция, по-честа съдова инвазия и захарен диабет също са наблюдавани при пациенти с по-лош PS (всички $p < 0.001$). Пациенти с по-лош PS по-често получават най-добри поддържащи грижи ($p < 0.001$). В Cox-модел на пропорционални рискове PS е независим прогностичен предиктор и дългосрочната преживяемост е по-лоша при пациенти с прогресивно влошен PS (всички $p < 0.05$). Пренасочване на пациенти с PS 0 или 1 към стадий B осигурява най-ниска AIC между четирите BCLC-базирани нива за стадиране. Авторите заключават, че PS по ECOG силно корелира както с туморни, така и с циротични фактори и точно предсказва дългосрочна преживяемост при пациенти с ХЦК, така че модификацията на BCLC системата въз основа на PS може допълнително да подобри нейната прогностична стойност при пациенти с ранен до напреднал стадий.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. При пациенти с хепатоцелуларен карцином, стадирани по Барселонската клинична стадираща система (BCLC), клиницистите трябва да извършват оценка на пърформанс статус (PS) по скалата на Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) с цел подобрение на дългосрочна предсказваща стойност за преживяемост [много ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***При всички пациенти с хепатоцелулан карцином трябва да се извършва задължителна оценка на пърформанс статус по скалите на Karnofski или ECOG за описване на развитието на болестта и отражението ѝ върху ежедневната дееспособност на болните.***
- ***При оценка на пърформанс статус трябва да се дискриминират симптоми на онкологичната болест от тези на придружаващи болести.***
- ***Количествената оценка на пърформанс статус притежава едновременно и прогностична, и предиктивна стойности.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Hsu CY, Lee YH, Hsia CY, 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): 112-119. doi: 10.1002/hep.25950.

4 Хирургично поведение

4 ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

4.1. ПРЕДОПЕРАТИВНА ФУНКЦИОНАЛНА ОЦЕНКА

Марина КОНАКЧИЕВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с хепатоцелуларен карцином (ХЦК), планирани за чернодробна резекция, определяне на албумин-билирубин индекс (ALBI) подобрява ли оценката на прогноза и риск за следоперативна чернодробна недостатъчност?**
PICO 2.	**При пациенти с ХЦК, планирани за чернодробна резекция, определянето на индекс на съотношение ASAT към тромбоцити (APRI) подобрява ли оценката на риск за следоперативна чернодробна недостатъчност (СЧН)?**
PICO 3.	**При пациенти с ХЦК, планирани за чернодробна резекция, измерване на чернодробен градиент на портално налягане (HVPG), сравнено с използване на индиректни критерии за оценка на портална хипертония (ПХ), подобрява ли предоперативната функционална оценка?**
PICO 4.	**При пациенти с ХЦК, планирани за чернодробна резекция, провеждане на ретенционен тест с индоцианиново зелено (ICG) подобрява ли предоперативната оценка за чернодробен функционален резерв?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Систематичен преглед с метаанализ на *Xu L, et al.*, включващ 8 проучвания, демонстрира сигнификантна връзка между повишен ALBI и намалена обща преживяемост (ОП) при пациенти с ХЦК, при регистрирана висока хетерогенност на групите – клас 1 срещу клас 2 (HR 1.71; 95% CI 1.52-1.92, $p < 0.001$, $I^2 = 75.40\%$, Ph < 0.001) и клас 1 срещу клас 3 (HR 3.81; 95% CI 2.75-5.29, $p < 0.001$, $I^2 = 75.40\%$, Ph < 0.001).[1] Тази тенденция се открива и при субгрупов анализ, включващ различни стратегии за лечение на ХЦК (хирургична резекция, трансартериална химиоемболизация, радиофреквентна албация и терапия със *sorafenib*) в различни региони (Япония, Европа, Китай и САЩ). В допълнение изчисляването на ALBI класифицира пациентите с Child-Turcotte-Pugh (CPT) клас А в две отделни прогностични кохорти – ALBI клас 1 и ALBI клас 2 с различна преживяемост и хирургична резекция: клас 1 срещу клас 2 (HR 1.74; 95% CI 1.55-2.06, $p < 0.001$). Авторите отчитат, че ALBI-скорът може да бъде независим прогностичен фактор при пациенти с ХЦК.

Друг систематичен преглед с метаанализ, включващ 12 ретроспективни проучвания с общо 21348 пациенти, от които 8762 са с ХЦК, изследва корелация на предоперативен ALBI с развитие на следоперативна чернодробна недостатъчност (СЧН) и постоперативни усложнения.[2] В проучванията са включени пациенти от Европа, Азия и Америка с разнородна патология. Десет от включените проучвания, обхващащи 20392 пациенти, анализират рискови фактори за СЧН. Резултатите демонстрират сигнификантно повишен риск от СЧН при повишен предоперативен ALBI (OR 2.48; 95% CI 2.00-3.07), като се регистрира ниска хетерогенност между сериите ($I^2 = 48.5\%$, $p = 0.084$). В 6 проучвания с 3833 пациенти, при които ALBI е изразен с цифрова стойност, се установява значима корелация с развитие на СЧН (OR 3.16; 95% CI 2.07-4.81); хетерогенността при тези проучвания е умерена ($I^2 = 59.2\%$, $p = 0.031$).

PICO 2.

Метатанализ на 28 кохортни проучвания, включващи повече от 11041 пациенти, показва, че висок APRI е асоцииран с намалена ОП и преживяемост без болест (ПББ) за всички пациенти с ХЦК, като общите коефициенти на вероятност (HR) за ОП и ПББ са съотв. 1.77 (95% CI 1.53-2.05, $p < 0.001$) и 1.59 (95% CI 1.47-1.71, $p < 0.001$).[3] При анализ на ОП е отчетена висока хетерогенност на групите ($I^2 = 7\ 9.0\%$, Ph < 0.001), а при анализ на ПББ е отчетена ниска хетерогенност на групите ($I^2 = 20.2\%$, Ph = 0.190). Данните са потвърдени и в субгрупов анализ на пациенти, третирани с хирургично лечение. Резултати от мултивариационен анализ показват, че нивата на APRI могат да послужат като независим прогностичен фактор при пациенти с ХЦК.

Едноцентрово проучване от Китай, включващо 1044 пациенти, демонстрира по-точно прогнозиране на СЧН при болни след резекция за ХЦК

при определянето на APRI, сравнено с CPT, MELD и ALBI.[4] Резултатите показват, че СЧН се регистрира при 213 (20.4%) от пациентите, с постоперативна смъртност при 28 случая (2.7%), 20 от които са свързана със СЧН, усложнена със сепсис. Анализ на площ под ROC кривата показва, че APRI-скорът е достоверно по-точен от Child-Pugh, MELD или ALBI за прогнозиране на СЧН: APRI-скор – AUC 0.743 (95% CI 0.706-0.780, $p < 0.001$), Child-Pugh – AUC 0.562 (95% CI 0.517-0.607, $p = 0.005$), MELD – AUC 0.647 (95% CI 0.606-0.687, $p < 0.001$) и ALBI – AUC 0.662 (95% CI 0.620-0.704, $p < 0.001$). При оптимална прагова стойност от 0.55 чувствителността и специфичността на APRI-скора за прогнозиране на СЧН са съотв. 72.2% и 68.0%, като честотата и степента на СЧН при пациенти с висок риск (APRI > 0.55) са достоверно по-високи отколкото в кохортата с нисък риск (APRI < 0.55). Въпреки че по-голямата част от публикуваните данни са от Азия, изчисляването на APRI е включено в европейските препоръки за мултипараметрична оценка при пациенти с ХЦК, планирани за чернодробна резекция.[5]

PICO 3.

Метанализ на *Aliseda D, et al.* изследва влияние на ПХ върху постоперативни резултати и преживяемост при пациенти с ХЦК след чернодробна резекция (ЧР), с акцент върху разликите при диагностициране на ПХ.[6] Включени са 9 проучвания, обхващащи 1124 пациенти, 549 (48.8%) от които са с ПХ. В 4 от проучванията са заложени неинвазивни методи за оценка на ПХ, а в 5 – измерване на HVPG. Чернодробната резекция при пациенти с ПХ е сигнификантно асоциирана с по-висок риск от усложнения при висока хетерогеност на групите – OR 1.45 (95% CI 1.116-1.888, $p = 0.006$, Ph = 0.03, $I^2 = 54.6\%$). Липсва сигнификантна разлика при риска от периоперативна смъртност – OR 1.258 (95% CI 0.550-2.901, $p = 0.590$, Ph = 0.96, $I^2 = 0.0\%$) и големи усложнения по класификацията на Clavien-Dindo ≥ III – OR 1.281 (95% CI 0.683-2.403, $p = 0.44$, Ph = 0.97, $I^2 = 0.0\%$) между пациентите със и без ПХ. При пациенти с ПХ след резекция се наблюдава повече от 3 пъти по-висок риск от СЧН, при ниска хетерогенност на групите – OR 3.303 (95% CI 1.511-7.219, $p = 0.003$, Ph = 0.31, $I^2 = 16.7\%$). Данни от 7 проучвания показват повишен риск от чернодробна декомпенсация при пациенти с ПХ след резекция, сравнено с група без ПХ – OR 1.894 (95% CI 1.230-2.915, $p = 0.004$, Ph = 0.14, $I^2 = 37.5\%$). Сред 1124 пациенти, оценената по *Kaplan-Meier* 5-годишна ОП е 48.2% (95% CI 43.1-53.1%) за пациенти в групата с ПХ и 57.0% (95% CI 52.1-61.6%) за пациенти в групата без ПХ ($p = 0.0008$). Направен е и субгрупов анализ на 109 пациенти (19.9%) с ПХ, диагностицирана с инвазивни методи, и на останалите 440 пациенти, при които диагнозата ПХ е поставена чрез неинвазивни методи. При първата група се отчита сигнификантно повишен риск от усложнения – OR 2.72 (95% CI 1.45-5.08), следоперативна чернодробна недостатъчност – OR 7.25 (95% CI 2.57-20.43) и чернодробна декомпенсация – OR 5.01 (95% CI 2.16-11.64). Не се отчита разлика в риска от периоперативна смъртност и големи усложнения между субгрупите. Оценената по *Kaplan-Meier* 5-годишна ОП е 55.2% (95% CI 40.5-67.7%) за

пациенти в подгрупа с инвазивно доказана ПХ и 46.6% (95% CI 41.2-51.9%) за пациенти от другата подгрупа. Авторите заключават, че измерване на HVPG трябва да бъде "златен стандарт" като решаващ фактор в процеса на вземане на решение за чернодробна резекция. Предвид тези резултати отчитане единствено на тромбоцитопения и спленомегалия или откриване на езофагеални варици по време на горна ендоскопия може да не се счита за надежден критерий за контраиндикация за чернодробна резекция.

PICO 4.

Систематичен преглед и метаанализ, включващ 17 проучвания с общо 4852 пациенти, оценява диагностичната ефективност на провеждане на ретенционен тест с ICG за прогнозиране на следоперативна чернодробна недостатъчност (СЧН).[7] Вторични цели на метаанализа са сравняване на концентрацията на ICG на 15-та минута (ICG-R15) и скорост на плазмена елиминация (ICG-PDR) при пациенти, развили СЧН. Чувствителността на метода варира в различните серии от 25% до 83%, а специфичността – от 66.1% до 93.8%. Комбинираната площ под кривата (AUC) е 0.673 (95% CI 0.632-0.713), средната стойност на ICG-R15 е 11% (95% CI 8.3-13.7) при висока хетерогенност на проучванията (I^2 = 94.81%), а средната стойност на ICG-PDR е 16.5% (95% CI 13.3-19.8) при I^2 = 91.73%. Регистриран е висок риск от отклонение във всички оценени области. Авторите заключават, че оценката на предоперативен чернодробен клирънс на ICG сам по себе си може да не представлява надежден метод за прогнозиране на СЧН.

Систематичен преглед на *Tomassini et al.,* включващ 79 проучвания, оценява всички налични диагностични възможности за оценка на предоперативна чернодробна функция за прогнозиране на риска от СЧН.[8] Изводите на авторите са, че динамични функционални тестове, като ICG, могат да оценят само общата чернодробна функция без да могат да дефинират функционалния капацитет на чернодробния остатък. За по-точна предоперативна оценка се препоръчва комбинация от динамичен квантитативен тест като ICG с магнитнорезонансна томография (МРТ) или с хепатобилиарна сцинтиграфия.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. При пациенти с хепатоцелуларен карцином, планирани за чернодробна резекция, клиницистите трябва да обсъждат изчисляване на албумин-билирубин индекс за оценка на прогноза и оценка на риск за следоперативна чернодробна недостатъчност [ниско качество на доказателства].**

СИЛНА	**PICO 2. При пациенти с хепатоцелуларен карцином, планирани за чернодробна резекция, клиницистите трябва да обсъждат определяне на индекс на съотношение ASAT към тромбоцити (APRI) за оценка на риск за следоперативна чернодробна недостатъчност [ниско качество на доказателства].** **PICO 3. При пациенти с хепатоцелуларен карцином, планирани за чернодробна резекция, клиницистите трябва да обсъждат инвазивно измерване на чернодробен градиент на портално налягане в хода на предоперативна функционална оценка [ниско качество на доказателства].** **PICO 4. За предоперативна оценка на чернодробна функция при пациенти, планирани за чернодробна резекция, клиницистите не трябва да провеждат ретенционен тест с индоцианиново зелено като самостоятелен метод за прогнозиране на следоперативна чернодробна недостатъчност [ниско качество на доказателства]**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***Оценка на чернодробна функция е ключов прогностичен фактор при пациенти с хепатоцелуларен карцином. Тя трябва да включва поне един лабораторно базиран метод (Child-Pugh, MELD, ALBI, APRI) за оценка на риск.***
- ***Инвазивно измерване на чернодробен градиент на портално налягане (HVPG) остава "златен стандарт" за оценка на клинично значима портална хипертония (CSPH). Наличието на CSPH, детерминирано като HVPG > 10 mm Hg или клинични прояви на портална хипертония, е асоциирано с по-висок риск от декомпенсация и смъртност след чернодробна резекция при пациенти с цироза и хепатоцелуларен карцином.***
- ***Индикациите за хирургично лечение трябва да се базират на мултипараметрична оценка, включваща чернодробна функция, портална хипертония, очакван остатъчен чернодробен обем, пърформанс статус (PS) и придружаващи заболявания.***



Клирънсът на индоцианиново зелено (ICG) може да бъде повлиян от определени състояния, като билиарна обструкция и хемодинамични промени (интрахепатален шънт, портална хипертония и тромбоза). Диагностичната му значимост трябва да бъде поставена в контекста на мултипараметрични модели, включващи клинични и образни характеристики.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Xu L, Wu J, Lu W, Yang C, Liu H. Application of the albumin-bilirubin grade in predicting the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Proc* 2019; 51 (10): 3338-3346. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.08.027.
2. Pang Q, Zhou S, Liu S, Liu H, Lu Z. Prognostic role of preoperative albumin-bilirubin score in posthepatectomy liver failure and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Updates Surg* 2022; 74 (3): 821-831. doi: 10.1007/s13304-021-01080-w.
3. Zhang X, Svn Z, Liv M, et al. Assessment of prognostic value of aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index in patients with hepatocellular carcinoma: Meta-analysis of 28 cohort studies. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 756210. doi: 10.3389/fmed.2021.756210.
4. Mai RY, Ye JZ, Long ZR, et al. Preoperative aspartate aminotransferase-to-platelet-ratio index as a predictor of posthepatectomy liver failure for resectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 1401-1414. doi: 10.2147/CMAR.S186114.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2025; 82 (2): 315-374. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.028.
6. Aliseda D, Zozaya G, Martí-Cruchaga P, et al. The impact of portal hypertension assessment method on the outcomes of hepatocellular carcinoma resection: A meta-analysis of matched cohort and prospective studies. *Ann Surg* 2024; 280 (1): 46-55. doi: 10.1097/SLA.0000000000006185.
7. Granieri S, Bracchetti G, Kersik A, et al. Preoperative indocyanine green (ICG) clearance test: Can we really trust it to predict post hepatectomy liver failure? A systematic review of the literature and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2022; 40: 103170. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.103170.
8. Tomassini F, Giglio MC, De Simone G, et al. Hepatic function assessment to predict post-hepatectomy liver failure: what can we trust? A systematic review. *Updates Surg* 2020; 72 (4): 925-938. doi: 10.1007/s13304-020-00859-7.

4.2. КРИТЕРИИ ЗА РЕЗЕКТАБИЛНОСТ

Атанас ЙОНКОВ, Елена АРАБАДЖИЕВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с хепатоцелуларен карцином (ХЦК) и цироза наличие на клинично значима портална хипертония (CSPH) (HVPG ≥ 10 mm Hg) демонстрира ли стойност на критерий за избор на чернодробна резекция с оптимална честота на чернодробна недостатъчност, декомпенсация и постоперативна смъртност?**
PICO 2.	**При ранен ХЦК наличие на солитарна лезия ≤ 3 cm при липса на макросъдова инвазия и запазена чернодробна функция демонстрират ли стойност на критерии за избор на чернодробна резекция с оптимална преживяемост, локален рецидив и следоперативни усложнения?**
PICO 3.	**При ранен ХЦК наличие на мултифокалност (2-3 нодула, обичайно ≤ 3 cm) при запазена чернодробна функция и техническа възможност за R0-резекция притежава ли стойност на критерии за избор на чернодробна резекция с оптимална преживяемост?**
PICO 4.	**При пациенти с ХЦК в междинен стадий BCLC-B наличие на запазена чернодробна функция и технически възможна R0-резекция, без съдова инвазия или извънчернодробно заболяване притежават ли стойност на критерии за избор на чернодробна резекция с оптимална преживяемост?**
PICO 5.	**При пациенти с ХЦК наличие на единичен голям нодул (> 5 cm), без макросъдова инвазия или извънчернодробно заболяване при запазена чернодробна функция, притежава ли стойност на критерий за избор на хирургична резекция с оптимална преживяемост?**

PICO 6. **При пациенти с ХЦК наличие на туморна тромбоза на портална вена (PVTT, Vp1–Vp4), липса на екстрахепатално заболяване и запазена чернодробна функция притежават ли стойност на критерии за избор на хирургична резекция (със или без неоадювантна терапия) с оптимална преживяемост?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Систематичен преглед и метаанализ на *Berzigotti et al.* от 2015 г. включва 11 проучвания с 2898 пациенти с компенсирана цироза и ХЦК, подложени на чернодробна резекция.[1] Наличие на клинично значима портална хипертония (CSPH), независимо от начина на определяне, е свързано със значимо по-висока 3-годишна смъртност (OR 2.09; 95% CI 1.52-2.88, I^2 = 8%), 5-годишна смъртност (OR 2.07; 95% CI 1.51-2.84, I^2 = 0%) и риск от следоперативна клинична декомпенсация (OR 3.04; 95% CI 2.02-4.59, I^2 = 0%). В анализите за обща преживяемост (ОП) хетерогенността е ниска. Авторите заключават, че CSPH е независим неблагоприятен прогностичен фактор след резекция при пациенти с компенсирана цироза.

Друг метаанализ на *Aliseda et al.* от 2024 г., включващ 9 проспективни или проучвания тип съпоставяне на резултат за склонност (PSM) с 1124 пациенти, анализира отделно индиректно дефинирана портална хипертония и инвазивно измерена CSPH (HVPG ≥ 10 mm Hg).[2] При индиректно определяне на портална хипертония не се установява значимо увеличение на следоперативна смъртност (OR 1.18; 95% CI 0.39-3.55), обща морбидност (OR 1.34; 95% CI 0.89-2.03) или следоперативна чернодробна недостатъчност (OR 1.31; 95% CI 0.73-2.34). За разлика от това, при директно измерена CSPH чрез HVPG ≥ 10 mm Hg рискът от общи усложнения се увеличава над 2 пъти (OR 2.52; 95% CI 1.52-4.18), а рискът от следоперативна чернодробна недостатъчност – над 3 пъти (OR 3.53; 95% CI 1.69-7.37). Въпреки това, 5-годишната ОП остава 55.2%, което не подкрепя разглеждането на CSPH като абсолютно противопоказание за резекция.

Пореден систематичен преглед и метаанализ на *Ruan et al.* от 2026 г. включва 21 проучвания, публикувани между 1996 г. и 2025 г., оценяващи влиянието на клинично значима CSPH върху риск от постхепатектомична чернодробна недостатъчност (PHLF).[3] Общият анализ показва, че CSPH е свързана с над трикратно повишаване на риск от PHLF (OR 3.14; 95% CI 2.45-4.02, $p < 0.001$), при ниска хетерогенност между проучванията (I^2 = 24.4%,

p = 0.151). Абсолютната честота на следоперативна чернодробна недостатъчност е 19.0% (276/1453) при пациенти с CSPH срещу 8.7% (481/5529) при пациенти без CSPH. При ограничаване на анализа само до пациенти с Child-Pugh A цироза (6 проучвания) ефектът остава статистически значим и дори по-изразен (OR 4.06; 95% CI 2.45-6.72, $p < 0.001$), при ниска до умерена хетерогенност (I^2 = 30.1%, p = 0.210). Подгрупов анализ според метода за диагностициране на CSPH показва съществени различия в оценявания риск. При използване на стандартни сурогатни критерии (варици и/или тромбоцити < 100×10^9/L със спленомегалия) CSPH остава независим рисков фактор за PHLF (OR 2.44; 95% CI 1.90-3.12, $p < 0.001$). Рискът е значимо по-висок при директно хемодинамично измерване на портално налягане. В проучвания, използващи HVPG, рискът от PHLF нараства повече от 15 пъти (OR 15.61; 95% CI 2.11-115.35, p = 0.007), докато при директно измерване на портално венозно налягане (PVP) рискът е приблизително петкратно повишен (OR 5.14; 95% CI 2.81-9.40, $p < 0.001$). Между отделните диагностични подгрупи се наблюдава умерена хетерогенност (I^2 = 23.8%, p = 0.173), а разликата между методите за диагностика е статистически значима (p = 0.019).

Систематичният преглед и метаанализ на *Xiang et al.* от 2024 г. включва 5 кохортни проучвания с общо 310 пациенти, подложени на лапароскопска чернодробна резекция за ХЦК, от които 143 с CSPH и 167 без CSPH.[4] Анализът не установява статистически значими разлики между двете групи по отношение на оперативно време (MD 10.15 min; 95% CI -20.95 – 41.24, I^2 = 0%), конверсия към отворена хирургия (RR 1.73; 95% CI 0.41-7.25, I^2 = 0%), честота на общи следоперативни усложнения (RR 1.32; 95% CI 0.79-2.20, I^2 = 0%), тежките усложнения по Clavien-Dindo ≥ III (RR 1.39; 95% CI 0.53-3.62, I^2 = 0%) или PHLF (RR 1.71; 95% CI 0.42-6.99, I^2 = 0%). Пациенти с CSPH имат по-голяма интраоперативна кръвозагуба (MD 74.29 ml; 95% CI 32.41-116.17, I^2 = 0%) и по-дълъг болничен престой (MD 0.59 дни; 95% CI 0.03-1.16, I^2 = 0%), но без съществено отражение върху ранни следоперативни резултати. По отношение на онкологичните резултати не се установяват значими различия в ОП (HR 0.97; 95% CI 0.66-1.43, I^2 = 0%) или преживяемостта без рецидив (ПБР) (HR 1.18; 95% CI 0.76-1.83, I^2 = 0%) между пациенти със и без CSPH. Липсата на статистическа хетерогенност във всички основни анализи (I^2 = 0%) показва висока консистентност на резултатите между включените проучвания. Авторите заключават, че при внимателно подбрани пациенти лапароскопска резекция може да неутрализира част от неблагоприятното влияние на CSPH върху периоперативните резултати и че наличие на CSPH не следва да се разглежда като абсолютно противопоказание за хирургично лечение, когато е възможен паренхим-съхраняващ минимално инвазивен подход.

PICO 2.

Метаанализ на *Dai et al.* от 2026 г. включва 25 проучвания с 10 322

пациенти и показва последователно предимство на резекция: 3-годишна ОП – HR 0.73 (95% CI 0.66-0.80, $p < 0.001$; $I^2 = 52.4\%$, $p = 0.002$), 5-годишна ОП – HR 0.70 (95% CI 0.62-0.79, $p < 0.001$; $I^2 = 32.5\%$, $p = 0.115$), едногодишна преживяемост без рецидив (ПБР) – HR 0.55 (95% CI 0.47-0.65, $p < 0.001$; $I^2 = 44.6\%$, $p = 0.019$), 3-годишна ПБР – HR 0.66 (95% CI 0.59-0.73, $p < 0.001$; $I^2 = 57.3\%$, $p = 0.001$), 5-годишна ПБР – HR 0.76 (95% CI 0.68-0.85, $p < 0.001$; $I^2 = 65.4\%$, $p < 0.001$), а локалният рецидив е значимо по-нисък – OR 0.24 (95% CI 0.15-0.40, $p < 0.001$; $I^2 = 44.7\%$, $p = 0.070$).[5] Подгрупов анализ е проведен за пациенти със ХЦК ≤ 2 cm, при който 3- и 5-годишната честота на ПБР са сравними между групите с резекция и радиофреквентна аблация (РФА). Тригодишната обща преживяемост също е сходна между двете лечения за тумори ≤ 2 cm.

Метаанализ *Yang et al.* от 2025 г. е фокусиран върху много ранен и ранен солитарен ХЦК, като са анализирани общо 6356 пациенти с единични ХЦК ≤ 3 cm и 5829 пациенти с единични ХЦК ≤ 2 cm от 39 включени проучвания (резекция = 5759, РФА = 6426).[6] Три от проучванията, включени в метаанализа, са рандомизирани контролирани проучвания (РКП). Резултатите показват, че в 2 РКП няма статистически значима разлика в ОП (HR 0.73; 95% CI 0.26-2.05, $p = 0.55$), без хетерогенност ($I^2 = 0\%$, $p = 0.90$). Обаче метаанализ на ПБР не е бил възможен, тъй като само едно РКП съобщава за този показател. В останалите проучвания, включени в метаанализа, резекцията превъзхожда РФА: HR 0.80 (95% CI 0.68-0.93, $p = 0.005$; $I^2 = 58\%$, $p < 0.0001$) за ОП, HR 0.63 (95% CI 0.49-0.81, $p = 0.0003$; $I^2 = 81\%$, $p < 0.00001$) за преживяемост без болест (ПББ) и HR 0.65 (95% CI 0.55–0.76, $p < 0.00001$; $I^2 = 52\%$, $p = 0.02$) за ПБР. При анализ за съпоставяне на резултат за склонност (PSM) се установи отново превъзходство при резекция за ОП (данни от 14 кохорти) (HR 0.82; 95% CI 0.72-0.95, $p = 0.006$; $I^2 = 23\%$, $p = 0.21$), за ПББ (6 кохорти) (HR = 0.64; 95% CI 0.48-0.85, $p = 0.002$; $I^2 = 0\%$, $p = 0.86$) и за ПБР (8 кохорти) (HR 0.64; 95% CI 0.57-0.71, $p < 0.00001$; $I^2 = 0\%$, $p = 0.52$). Сравнена с РФА, резекцията води до по-добра ОП (HR 0.73; 95% CI 0.54-0.97), ПББ (HR 0.74; 95% CI 0.67-0.82) и ПБР (HR 0.71; 95% CI 0.57-0.90) и при пациенти със солитарна ХЦК-лезия ≤ 2 cm.

Отделен метаанализ на *He et al.* от 2025 г. включва 10 РКП и 35 кохортни проучвания.[7] Показателят OR за 3- и 5-годишна ОП благоприятства резекция – съотв. OR 1.34 (95% CI 1.22-1.47, $p < 0.00001$, $I^2 = 51\%$) и OR 1.66 (95% CI 1.49-1.84, $p < 0.00001$, $I^2 = 42\%$). Процентът на рецидив е значимо по-нисък при пациенти след резекция – OR 0.61 (95% CI 0.54-0.70, $p < 0.00001$, $I^2 = 54\%$). От друга страна обаче, РФА е свързана с по-малко следоперативни усложнения (OR 3.35; 95% CI 2.52-4.45, $p < 0.00001$, $I^2 = 42\%$). Авторите заключават, че чернодробна резекция е по-ефективна от РФА при лечение на ХЦК по отношение на 5-годишна ОП, но при по-висок процент на следоперативни усложнения. Авторите препоръчват резекция като лече-

ние от първа линия, но РФА може да бъде предпочитан избор за пациенти, които не са подходящи за хирургични процедури.

PICO 3.

Метаанализът на *Romano et al.* от 2024 г. се базира на 14 проучвания, включващи 2601 пациенти, подложени на чернодробна резекция (1227 случая), РФА (686 случая) и трансартериална химиоемболизация (TACE) (688 случая).[8] В метаанализа липсват РКП. Сравнена с РФА (в 10 от проучванията), резекцията показва полза за 3- и 5-годишна ОП, но резултатът не е статистически значим: съотв. RR 0.78 (95% CI 0.37-1.62, I^2 = 51.3%) и RR 0.74 (95% CI 0.50-1.09, I^2 = 52.5%). Обаче по отношение на ПББ резекцията показва сигнификантна полза: 3-годишна – RR 0.70 (95% CI 0.54-0.93, I^2 = 49.1%) и 5-годишна – RR 0.82 (95% CI 0.72-0.95, I^2 = 27.4%). Спрямо TACE чернодробната резекция е с по-добри резултати за ОП: 3-годишна – RR 0.55 (95% CI 0.44-0.69, I^2 = 2.5%) и 5-годишна – RR 0.57 (95% CI 0.36-0.90, I^2 = 48.5%). За ПББ спрямо TACE има само едно сравнително проучване: 3- и 5-годишна съотв. 60.2% и 51.9% при резекция срещу 7.7% и 3.4% при TACE (HR 4.86; 95% CI 2.42-9.76).

По-нов метаанализ на *Viana et al.* от 2026 г. използва параметъра HR за време до събитие и включва 15 проучвания, 2869 пациенти, включително 2 РКП и 13 кохортни проучвания.[9] Сравнена с РФА, чернодробната резекция подобрява ОП (HR 1.38; 95% CI 1.03-1.84, p = 0.0, I^2 = 26%) и ПББ (HR 2.16; 95% CI 1.26-3.70, p = 0.001, I^2 = 71%); след анализ за чувствителност за ПББ ефектът остава сигнификантен (HR 1.60; 95% CI 1.28-2.05, p < 0.0001, I^2 = 0%). Спрямо TACE резекцията подобрява ОП (HR 2.11; 95% CI 1.37-3.25, p < 0.0001, I^2 = 48%) и ПББ (HR 2.77; 95% CI 1.04-7.36, p = 0.04, I^2 = 87%).

Доказателства от метаанализ на *Hu et al.* от 2024 г. са индиректни тъй като включва 36 проучвания (6 РКП и 30 тип съпоставяне на резултат за склонност) за ранен (солитарен и мултинодален) ХЦК.[10] Въпреки това, резултатите подкрепят същото заключение: сравнена с РФА, резекцията показва по-добри ОП (HR 1.22; 95% CI 1.13-1.31, p < 0.01, I^2 = 32%) и ПББ (HR 1.56; 95% CI 1.39-1.74, p < 0.01, I^2 = 50%).

Метаанализът на *Dai et al.* от 2026 г. е насочен към сравняване на резултати от резекция и РФА при пациенти с ранен ХЦК < 3 cm, като в проучването е проведен подгрупов анализ конкретно при мултинодален ранен ХЦК.[5] Последният включва 8 проучвания и резултатите за ОП са в полза на чернодробна резекция – 3-годишна (HR 0.77; 95% CI 0.70-0.85, p < 0.001, I^2 = 43.6%) и 5-годишна (HR 0.75; 95% CI 0.62-0.90, p = 0.002, I^2 = 0.0%).

PICO 4.

Систематичният преглед и метаанализ на *Liu et al.* от 2015 г. включва 9 проучвания върху 4958 пациенти и показва, че резекция срещу TACE подобрява 3-годишната (HR 0.403; 95% CI 0.364-0.446, p = 0.000; I^2 = 0 %, p = 0.643) и 5-годишната ОП (HR 0.433; 95% CI 0.394-0.475, p = 0.000; I^2 = 0%, p = 0.468), при сходни усложнения (OR 0.990; 95% CI 0.934-1.049, p = 0.728; I^2 = 64.5%, p = 0.060).[11]

Най-информативен е метаанализът на *Liang et al.* от 2018 г., включващ 9 проучвания (едно РКП и 8 кохортни) с 2619 пациенти с резекция (n = 1204, 46%) и TACE (n = 1415, 54%).[12] В сравнение с групата TACE параметърът HR за едно-, 3- и 5-годишна ОП при пациенти, претърпели хирургична резекция, е съотв. 0.62 (95% CI 0.51-0.75, $p = 0.39$; $I^2 = 6\%$, $p < 0.001$), 0.58 (95% CI 0.51-0.67, $p = 0.25$; $I^2 = 22\%$, $p < 0{,}001$) и 0.59 (95% CI 0.54-0.64, $p = 0.18$; $I^2 = 20\%$, $p < 0.001$). Не се откриват значими разлики в параметъра OR между хирургична резекция и TACE за следоперативни усложнения и 30-дневна смъртност – съотв. OR 1.23 (95% CI 0.87-1.74, $p = 0.390$; $I^2 = 0\%$, $p = 0.240$) и OR 1.11 (95% CI 0.60-2,04, $p = 0.89$; $I^2 = 0\%$, $p = 0.740$).

По-нов метаанализ на *Bogdanovic et al.* от 2023 г., включващ 9 проучвания (едно РКП, едно проспективно и 6 ретроспективни) с 3355 пациенти, потвърждава подобна посока на ефекта, включително след анализ за съпоставяне на резултат за склонност (PSM), макар с умерена до висока хетерогенност.[13] Резекцията е свързана с по-добра ОП срещу TACE (HR 0.52; 95% CI 0.39-0.69, $I^2 = 79\%$), включително и след анализ за съпоставяне на резултат за склонност (HR 0.45; 95% CI 0.34-0.59, $I^2 = 55\%$).

Индиректни данни представя и метаанализ на *Lopez-Lopez et al.* от 2024 г. тъй като проучването не сравнява чернодробна резекция с TACE, но изследва задълбочено ефективността на чернодробна резекция при пациенти с междинен стадий BCLC-B и фактори, които влияят на резектабилността.[14] Анализът включва 31 ретроспективни проучвания. Общата медианна ОП след резекция е 50 месеца, а ПБР е 15 месеца. Честотата на значими усложнения след резекция е 0.11 (95% CI 0.0-0.17), с 90-дневна смъртност от 0.03 (95% CI 0.03-0.08). Случаи с Child-Pugh A (93%), малка по обем резекция (60%), ниво на алфа-фетопротеин (AFP) под 400 ng/ml (64%) са чести при резецирани пациенти. Пациентите, подложени на резекция, в 99% от случаите са предимно извън Милански критерии.

PICO 5.

Метаанализ на *Lee et al.* от 2023 г. включва 24 ретроспективни кохорти и 23747 пациенти след резекция — 3326 с ХЦК ≥ 10 cm и 20421 с ХЦК < 10 cm.[15] Негигантските тумори имат по-добра ОП (HR 0.53; 95% CI 0.50-0.55, $p < 0.001$, $I^2 = 84\%$) и ПББ (HR 0.62; 95% CI 0.58-0.84, $p < 0.001$, $I^2 = 89\%$), което показва значителна хетерогенност. Въпреки това не се установява значима разлика по отношение на 30-дневна смъртност (OR 0.73; 95% CI 0.50-1.08, $p = 0.116$, $I^2 = 0\%$), общи следоперативни усложнения (OR 0.81; 95% CI 0.62-1.06, $p = 0.140$, $I^2 = 34\%$) или следоперативна чернодробна недостатъчност (OR 0.81; 95% CI 0.62-1.06, $p = 0.140$, $I^2 = 34\%$).

Метаанализ на *Zhou et al.* от 2023 г. при голям ХЦК показва предимство на хирургична резекция срещу TACE за 3-годишна (HR 3.11; 95% CI 1.49-6.49, $p = 0.002$) и 5-годишна ОП (HR 2.95; 95% CI 1.30-6.66, $p = 0.009$).[16]

Мрежов метаанализ на *Chierici et al.* от 2024 г. върху 13 ретроспективни проучвания, анализиращи пациенти с ХЦК ≥ 10 cm, подкрепя мултимода-

лен подход: резекция + TACE е свързана с по-добра ОП срещу самостоятелна резекция (HR 0.55; 95% CI 0.45-0.67), докато самостоятелна TACE е с по-лоша ОП (HR 2.29; 95% CI 1.92-2.72).[17] Не е установена обща хетерогенност (I^2 = 0%; 95% CI 0-62.4%, p = 0.7018).

Метаанализ на *Jamtani et al.* от 2024 г. включва 5 проучвания (3 ретроспективни, едно нерандомизирано проспективно и едно РКП) с 1556 пациенти със солитарен голям ХЦК – 474 с неоадювантна TACE (N-TACE) преди резекция и 1082 с резекция като първи избор на лечение.[18] Не се установява убедително общо предимство на N-TACE за ПББ: едногодишна (OR 0.66; 95% CI 0.32-1.34, I^2 = 89%), 3-годишна (OR 0.70; 95% CI 0.37-1.33, I^2 = 83%) и 5-годишна (OR 0.75; 95% CI 0.28-1.98, I^2 = 83%). За ОП хетерогенността е висока: съотв. I^2 = 76%, 55% и 70% за едно-, 3- и 5-годишна. Интраоперативната кръвозагуба не се различава значимо между N-TACE и резекция като първи избор на лечение – SMD 0.64 (95% CI -0.34 – 1.62, I^2 = 94%).

PICO 6.В систематичен преглед и метаанализ на *X-P Zhang, et al.* от 2017 г. са включени 12 ретроспективни сравнителни проучвания с 3129 пациенти — 1483 след резекция и 1646 след TACE; повечето случаи са с Child-Pugh A/B, HBV-асоцииран ХЦК, тумори с най-чест размер от 5-10 cm, като преобладава туморна тромбоза на портална вена (PVTT) тип I-II по Cheng.[19] Резултатите показват, че резекцията превъзхожда TACE за едно-, 2-, 3- и 5-годишна ОП: съотв. OR 0.48 (95% CI 0.41-0.57, I^2 = 37), OR 0.21 (95% CI 0.12-0.38, I^2 = 43%), OR 0.35 (95% CI 0.28-0.44, I^2 = 53%) и OR 0.28 (95% CI 0.14-0.54, I^2 = 72%). Подгрупов анализ показва, че при PVTT тип I резекция има предимство срещу TACE за едно-, 2-, 3- и 5-годишна ОП: съотв. OR 0.33 (95% CI 0.17-0.64, I^2 = 20%), OR 0.32 (95% CI 0.16-0.63, I^2 = 0%), OR 0.18 (95% CI 0.09-0.36, I^2 = 0%) и OR 0.07 (95% CI 0.01-0.32, I^2 = 0%). При PVTT тип II предимството за ОП също се запазва: едногодишна – OR 0.37 (95% CI 0.20-0.70, I^2 = 59%), 3-годишна – OR 0.22 (95% CI 0.13-0.39, I^2 = 0%) и 5-годишна – OR 0.16 (95% CI 0.03-0.91, I^2 = 51%). За PVTT тип III, т.е. общ портален ствол, значима полза за ОП не се доказва: едногодишна – OR 0.86 (95% CI 0.61-1.21, I^2 = 0%), 3-годишна – OR 0.83 (95% CI 0.42-1.64, I^2 = 0%), 5-годишна – OR 0.59 (95% CI 0.06–6.04, I^2 = 65%).

Метаанализ на *Z-Y Zhang, et al.* от 2019 г. включва 10 ретроспективни азиатски проучвания; 4 използват анализ за съпоставяне на резултат за склонност (PSM).[20] Общото сравнение на резекция срещу TACE не показва стабилно предимство поради много висока хетерогенност: OR 0.96 (95% CI 0.44-2.11, I^2 = 94%). След стратификация по локализация на PVTT обаче ефектът става клинично интерпретируем: при периферна PVTT резекцията превъзхожда TACE — OR 0.36 (95% CI 0.28-0.46, I^2 = 0%, $p < 0.0001$), а при PVTT Vp4 няма значима разлика — OR 1.47 (95% CI 0.48-4.47, p = 0.50). Резекцията превъзхожда и консервативно/системно лечение общо: OR 0.12 (95% CI 0.06-0.24, I^2 = 45%).

Метаанализ на *Lin et al.* от 2026 г. включва 8 проучвания с общо 1024 пациенти — 417 в група за неоадювантна терапия + резекция и 607 в група за първична резекция.[21] Включени са проучвания от 2007-2024 г., като само едно е РКП, а останалите са предимно ретроспективни или проспективни нерандомизирани кохорти. Неоадювантна терапия + резекция показва значимо по-добра ПБР — HR 0.42 (95% CI 0.33-0.52, $p < 0.001$) и ОП — HR 0.47 (95% CI 0.39-0.56, $p < 0.001$). В същия анализ GRADE сигурността за ОП и ПБР е оценена като ниска. Отговорът към неоадювантна терапия е клинично значим: пълен отговор (CR) – 9.1% (95% CI 1.6-20.9%), частичен отговор (PR) – 36.9% (95% CI 25.4-49.1%), стабилна болест (SD) – 43.5% (95% CI 26.8-61.0%) и прогресия на болестта (PD) – 6.3% (95% CI 1.7-12.9%). Степента на обективен отговор (ORR), изчислен като CR + PR, е приблизително 46%, а степента на контрол на болестта (DCR) — приблизително 95%. Стадият на PVTT е ключов. Подгрупов анализ по японската Vp класификация показва полза както при Vp1-Vp2, така и при Vp3-Vp4, но клиничната интерпретация е различна. При Vp1-Vp2 са включени само 2 проучвания и 188 пациенти; ОП е по-добра след неоадювантна терапия + резекция — HR 0.57 (95% CI 0.37-0.88, $p = 0.003$). При Vp3-Vp4 са включени 5 проучвания и 454 пациенти; ОП също е по-добра — HR 0.58 (95% CI 0.36-0.93, $p = 0.022$). Лъчелечение-базирана неоадювантна терапия показва полза по отношение на ОП — HR 0.35 (95% CI 0.26-0.48, $p < 0.001$), а останалите режими — HR 0.53 (95% CI 0.43-0.66, $p < 0.001$). Това подкрепя мултимодалния подход, но не позволява категорично да се избере един оптимален режим.

Метаанализът на *Rajagopal et al.* от 2026 г. включва 7 сравнителни проучвания, публикувани в периода 2015-2024 г., с общо 621 пациенти: 5 ретроспективни кохорти, едно нерандомизирано сравнително проучване и едно РКП.[22] Неоадювантна терапия + резекция е свързана с по-добра ОП — HR 0.48 (95% CI 0.295-0.67, $p < 0.001$, $I^2 = 0\%$) и по-добра ПБР — HR 0.40 (I95% CI 0.20-0.58, $p < 0.001$, $I^2 = 0\%$). Оценката за риск от отклонение показва обаче сериозни ограничения: сред нерандомизираните проучвания част са със сериозен или критичен, докато единственото РКП е оценено като нискорисково.

Xuan et al. през 2025 г. включват 6 проучвания, публикувани в периода 2007-2023 г., с 750 пациенти — 312 след неоадювантна терапия и 438 контроли.[23] Общата преживяемост е значимо по-добра след неоадювантна терапия (HR 0.39; 95% CI 0.30-0.50, $p < 0.001$, $I^2 = 18.0\%$) заедно с ПБР (HR 0.31; 95% CI 0.17-0.55, $p < 0.001$), но с висока хетерогенност ($I^2 = 72.6\%$).

Най-силно първично доказателство е рандомизираното мултицентрично проучване на *Wei et al*. от 2019 г., включващо 164 пациенти с резектабилен ХЦК и PVTT, рандомизирани 1:1 към неоадювантно 3D конформно лъчелечение + резекция или директна резекция.[24] В групата с неодювантно лечение 20.7% постигат частична ремисия. Общата преживяемост на 6-ти, 12-ти, 18-ти и 24-ти месец е съотв. 89.0%, 75.2%, 43.9% и 27.4% срещу 81.7%,

43.1%, 16.7% и 9.4% при първична резекция. Показателят за ПБЗ на 6-ти, 12-ти, 18-ти и 24-ти месец е съотв. 56.9%, 33.0%, 20.3% и 13.3% срещу 42.1%, 14.9%, 5.0% и 3.3%. При мултивариационен Cox анализ неоадювантното лъчелечение намалява смъртността, свързана с ХЦК (HR 0.35; 95% CI 0.23-0.54, $p < 0.001$), и рецидивите (HR 0.45; 95% CI 0.31-0.64, $p < 0.001$).

По отношение на безопасност метаанализите не показват ясно увеличение на хирургичния риск. При *Lin et al.* липсва значима разлика между неоадювантна терапия + резекция и първична резекция по отношение на кръвозагуба, трансфузии, периоперативна смъртност и постоперативни усложнения.[21] При *Xuan et al.* също липсва значима разлика за трансфузии (OR 1.44; 95% CI 0.85-2.43, $p = 0.18$, $I^2 = 28\%$), кръвозагуба (MD 83.60 ml; 95% CI -149.43 – 316.62, $p = 0.48$, $I^2 = 53$), оперативно време (MD 14.76 min; 95% CI -7.14 – 36.66, $p = 0.19$, $I^2 = 82\%$), билирагия (OR 1.11; 95% CI 0.27-4.48, $p = 0.89$, $I^2 = 0\%$), асцит/плеврален излив (OR 0.91; 95% CI 0.19-4.35, $p = 0.91$, $I^2 = 50\%$), интраабдоминална инфекция (OR 0.43; 95% CI 0.12-1.60, $p = 0.21$, $I^2 = 0\%$), постоперативен кръвоизлив (OR 1.90; 95% CI 0.64-5.64, $p = 0.25$, $I^2 = 0\%$), общи постоперативни усложнения (OR 1.72; 95% CI 0.90-3.28, $p = 0.10$, $I^2 = 55\%$) и смъртност (OR 0.74; 95% CI 0.20-2.82, $p = 0.66$, $I^2 = 0\%$).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. При пациенти с хепатоцелуларен карцином и цироза с клинично значима портална хипертония и намерение за хирургия клиницистите трябва да обсъждат индивидуализирана селекция и ограничаване на обема на резекция в опитен мултидисциплинарен център [умерено качество на доказателствата].** **PICO 2. При пациенти със запазена чернодробна функция и солитарен хепатоцелуларен карцином ≤ 3 cm клиницистите трябва да предпочитат резекция, особено ако лезията е > 2 cm (аблацията е приемлива алтернатива за много малки тумори – BCLC 0, ≤ 2 cm или при повишен оперативен риск) [умерено качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 3. При селектирани пациенти с ранен мултифокален хепатоцелуларен (2-3 нодула, обичайно ≤ 3 cm), запазена чернодробна функция и техническа възможност за R0-резекция, клиницистите биха могли да обсъждат чернодробна резекция след мултидисциплинарна оценка [ниско качество на доказателства].**

СЛАБА	**PICO 4. При пациенти с хепатоцелуларен карцином в стадий BCLC-B, запазена чернодробна функция и технически възможна R0-резекция клиницистите биха могли да обсъждат чернодробна резекция след мултидисциплинарна оценка [ниско качество на доказателства].** **PICO 5. При селектирани пациенти с единичен голям хепатоцелуларен карцином (> 5 cm) без макросъдова инвазия или извънчернодробно заболяване, с адекватна чернодробна функция (предпочитан Child-Pugh A) и възможност за постигане на R0-резекция клиницистите биха могли да обсъждат хирургична резекция след мултидисциплинарна оценка [ниско качество на доказателства].** **PICO 6. При селектирани пациенти с хепатоцелуларен карцином, запазен чернодробен резерв, липса на екстрахепатално заболяване и туморна тромбоза на портална вена, ограничена до сегментни или субсегментни портални клонове (Cheng I/Vp1-Vp2), клиницистите биха могли да обсъждат чернодробна резекция, със или без неоадювантна терапия след мултидисциплинарна оценка. За пациенти с туморна тромбоза на главен ствол (Vp3-Vp4) резекция може да се обсъжда само в специализирани центрове с висок обем след документиран туморен отговор на неоадювантна терапия след мултидисциплинарна оценка [ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

	◘ ***Резектабилността при хепатоцелуларен карцином следва да се определя чрез интегрирана мултипараметрична оценка, включваща чернодробна функция, портална хипертония, обем/функция на бъдещия чернодробен остатък и онкологични характеристики на тумора, а не чрез единичен критерий.*** ◘ ***Идеалните кандидати за чернодробна резекция са пациенти с запазен функционален резерв (обичайно без цироза или Child-Pugh A, без клинично значима портална хипертония) и ограничен туморен товар – солитарни или ограничен брой (1-3) нодули, при които е възможна R0-резекция.***

- ***Наличие на клинично значима портална хипертония, Child-Pugh B или ограничена съдова инвазия не представлява абсолютна противопоказание, а неблагоприятен прогностичен фактор, изискващ внимателна селекция и паренхим-съхраняващ хирургичен подход.***
- ***При първоначално нерезектабилни пациенти постигнатият отговор към локорегионална или системна терапия може да позволи последваща резекция при строго подбрани случаи.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, et al. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015; 61 (2): 526-536. doi: 10.1002/hep.27431.
2. Aliseda D, Zozaya G, Martí-Cruchaga P, et al. The impact of portal hypertension assessment method on the outcomes of hepatocellular carcinoma resection: A meta-analysis of matched cohort and prospective studies. *Ann Surg* 2024; 280 (1): 46-55. doi: 10.1097/SLA.0000000000006185.
3. Ruan MH, Ye FY, Ma JN, et al. Impact of clinically significant portal hypertension on post-hepatectomy liver failure: A systematic review and meta-analysis. *World J Hepatol* 2026; 18 (1): 111871. doi: 10.4254/wjh.v18.i1.111871.
4. Xiang Zq, Wu Yc, Qu Xl, et al. Laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with clinically significant portal hypertension: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Onc* 2024; 22: 3. https://doi.org/10.1186/s12957-023-03264-7.
5. Dai, LA., Sun, M., Li, T. et al. Comparison of surgical resection and radiofrequency ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma (≤ 3 cm): An updated meta-analysis. *Syst Rev* 2026; 15: 59. https://doi.org/10.1186/s13643-025-03057-x.
6. Yang M, Li G, Chen K, et al. Liver resection versus radiofrequency ablation for solitary small hepatocellular carcinoma measuring ≤ 3 cm: A systematic review and meta-analysis. I*nt J Surg* 2025; 111 (5): 3456-3466. doi: 10.1097/JS9.0000000000002302.
7. He Z, Song G, Yang G, et al. Liver resection versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: A systemic review and meta-analysis. *Front. Oncol* 2025; 15: 1607338. doi: 10.3389/fonc.2025.1607338.
8. Romano P, Busti M, Billato I, et al. Liver resection versus radiofrequency ablation or transarterial chemoembolization for early-stage (BCLC A) oligo-nodular hepatocellular carcinoma: Meta-analysis. *BJS Open* 2024; 8 (1): zrad158. doi: 10.1093/bjsopen/zrad158.
9. Viana MFF, Braga AA, Carvalho LB, et al. Liver resection versus radiofrequency ablation or transarterial chemoembolization for early multinodular BCLC-A hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Liver Cancer* 2026; 26 (1): 157-168. doi: 10.17998/jlc.2026.02.21.
10. Hu L, Lin J, Wang A, et al Comparison of liver resection and radiofrequency ablation in long-term survival among patients with early-stage hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of randomized trials and high-quality propensity score-matched studies. *World J Surg Oncol* 2024; 22 (1): 56. doi: 10.1186/s12957-024-03330-8.

11. Liu W, Zhou JG, Sun Y, et al. Hepatic resection improved the long-term survival of patients with BCLC stage B hepatocellular carcinoma in Asia: A systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2015; 19 (7): 1271-80. doi: 10.1007/s11605-015-2811-6.
12. Liang L, Xing H, Zhang H, et al. Surgical resection versus transarterial chemoembolization for BCLC intermediate stage hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2018; 20 (2): 110-119. doi: 10.1016/j.hpb.2017.10.004.
13. Bogdanovic A, Djokic Kovac J, Zdujic P, et al. Liver resection versus transarterial chemoembolisation for the treatment of intermediate hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2023; 109 (5): 1439-1446. doi: 10.1097/JS9.0000000000000344.
14. Lopez-Lopez V, Kalt F, Zhong JH, et al. The role of resection in hepatocellular carcinoma BCLC stage B: A multi-institutional patient-level meta-analysis and systematic review. *Langenbecks Arch Surg* 2024; 409: 277. https://doi.org/10.1007/s00423-024-03466-x.
15. Lee AJ, Wu AG, Yew KC, Shelat VG. Does size matter for resection of giant versus non-giant hepatocellular carcinoma? A meta-analysis. *World J Gastrointest Surg* 2023; 15 (2): 273-286. doi: 10.4240/wjgs.v15.i2.273.
16. Zhou L, Zhang M, Chen S. Comparison of surgical resection and transcatheter arterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol* 2023; 28 (2): 100890. doi: 10.1016/j.aohep.2022.100890.
17. Chierici A, El Zibawi M, Liddo G, et al. Multimodal treatment confers best overall survival results in patients with huge hepatocellular carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2024; 26 (7): 895-902. doi: 10.1016/j.hpb.2024.04.002.
18. Jamtani I, Lalisang TJM, Mulyawan W. Effect of neoadjuvant transarterial chemoembolization followed by resection versus upfront liver resection on the survival of single large hepatocellular carcinoma patients: A systematic review and meta-analysis. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg 2024; 28 (3): 325-336. doi: 10.14701/ahbps.24-009.
19. Zhang XP, Wang K, Li N, et al. Survival benefit of hepatic resection versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2017; 17: 902. https://doi.org/10.1186/s12885-017-3895-z.
20. Zhang Z-Yi, Dong K-Sh, Zhang E-L, et al. Resection might be a meaningful choice for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimor) 2019; 98 (50): e18362. 10.1097/MD.0000000000018362.
21. Lin W, Wang K, Pan C, et al. Neoadjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: An updated systematic review with meta-analysis. World J Surg Onc 2026; 24: 68. https://doi.org/10.1186/s12957-025-04164-8.
22. Rajagopal P, Vijayagopal KA, Kannan SS, et al. Impacts of liver resection with neoadjuvant treatment versus surgery alone in hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis: A systematic review and meta-analysis. Cancers 2026; 18 (2): 277. https://doi.org/10.3390/cancers18020277.
23. Xuan W, Zhang X, Fang Y, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: A meta-analysis. Oncology Letters 2025; 29: 122. https://doi.org/10.3892/ol.2025.14868.
24. Wei X, Jiang Y, Zhang X, et al. Neoadjuvant three-dimensional conformal radiotherapy for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A randomized, open-label, multicenter controlled study. J Clin Oncol 2019; 37 (24): 2141-2151. doi: 10.1200/JCO.18.02184.

4.3. АНАТОМИЧНИ ИЛИ АТИПИЧНИ РЕЗЕКЦИИ

Николай БЕЛЕВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с резектабилен хепатоцелуларен карцином (ХЦК) с микроваскуларна инвазия (MVI), анатомична резекция (АР), сравнена с неанатомична (атипична) резекция (НАР), демонстрира ли полза за преживяемост и локален рецидив?**
PICO 2.	**При пациенти с резектабилен ХЦК по-малък от 5 cm извършване на АР, сравнена с НАР, демонстрира ли полза за честота на екстрахепатални метастази, преживяемост без болест и честота на вътречернодробни рецидиви?**
PICO 3.	**При пациенти с резектабилен ХЦК извършване на АР, сравнена с НАР, демонстрира ли полза за хирургични резултати, постоперативни усложнения и смъртност?**
PICO 4.	**При пациенти с резектабилен ХЦК и подлежаща цироза извършване на АР, сравнена с НАР, демонстрира ли полза за постоперативни усложнения, смъртност и преживяемост?**
PICO 5.	**При пациенти с ХЦК прилагане на индоцианиново зелено (ICG) флуоресцентно навигирана хепатектомия (флуоресцентно навигирана хирургия, ФНХ), сравнена с традиционни техники на хепатектомия, демонстрира ли полза за постоперативни хирургични резултати и хирургични усложнения?**

PICO 6. **При пациенти с ХЦК прилагане на флуоресцентно навигирана лапароскопска хепатектомия (ЛХ), сравнена с лапароскопска хепатектомия без навигация, демонстрира ли полза за периоперативни хирургични резултати?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Въз основа на систематичен преглед и метаанализ на 12 ретроспективни проучвания, включващи 1550 пациенти (729 АР срещу 821 НАР), доказателствата последователно подкрепят АР по отношение на обща преживяемост (ОП) при пациенти с ХЦК и с микроваскуларна инвазия (МВИ).[1] Резултатите показват последователна и статистически значима полза от АР на всеки измерен времеви период: на първа (HR 0.66; 95% CI 0.45-0.98, $p = 0.037$), на 3-та (HR 0.64; 95% CI 0.50-0.82, $p < 0.001$) и на 5-та година (HR 0.76; 95% CI 0.65-0.89, $p = 0.001$). Общият HR от 0.62 (95% CI 0.47-0.82, $p = 0.001$) показва, че пациенти, подложени на АР, имат приблизително 38% по-нисък риск от смърт в сравнение с тези, подложени на НАР. Анализът за отклонения потвърждава стабилност на тези резултати, без значимо публикационно отклонение. По отношение на преживяемост без рецидив (ПБР) ползата от АР е последователна във времето: на първа (HR 0.65; 95% CI 0.52-0.82, $p < 0.001$), на 3-та (HR 0.75; 95% CI 0.66-0.86, $p < 0.001$) и на 5-та година (HR 0.84; 95% CI 0.75-0.94, $p = 0.002$). Общият HR от 0.64 (95% CI 0.45-0.91, $p = 0.012$) показва, че АР снижава риска от рецидив или поява на нов тумор с около 36% срещу НАР. Важно е да се отбележи, че е установено значимо публикационно отклонение ($p = 0.019$), което налага внимателна интерпретация на резултатите. Проучването не анализира локални рецидиви като самостоятелен първичен изход, но предоставя важни косвени данни. Честотата на ранен рецидив след хирургия е по-висока в групата с НАР в сравнение с АР. Приложение на АР елиминира тумора заедно с микроваскуларната инвазия (MVI) в резецирания чернодробен сегмент, като по този начин намалява риска от локален интрахепатален рецидив в съседство с първоначалния тумор. По-вероятно е, че АР осигурява широка хирургична граница (> 1 cm), свободна от тумор, което редуцира риска от дисеминация на микроваскуларни туморни тромби. Според цитирани в статията данни пациенти с тясна резекционна граница (< 1 cm) и позитивна MVI имат най-лоши онкологични резултати – най-висок риск от намалена ОП и ПБР (съотв. HR 2.96 и HR 3.15).

PICO 2.

Систематичен преглед и метаанализ включва 8 ретроспективни проучвания и, използвайки метода на съпоставяне на резултат за склонност (PSM), обхващащи 1861 пациенти (984 в група с АР и 877 в група с НАР) с ХЦК с туморен диаметър ≤ 5 cm.[3] Резултатите показват, че АР корелира с по-до-

бра преживяемост без болест (ПББ) на първа, 3-та и 5-та година след операция в сравнение с НАР: съотв. HR 1.09 (95% CI 1.04-1.15, p = 0.0003), HR 1.16 (95% CI 1.07-1.27, p = 0.0005) и HR 1.29 (95% CI 1.07-1.55, p = 0.008). Тези резултати са доказателство, че ползата от АР нараства постепенно с времето в средносрочен план. Важно изключение обаче е ПББ на 7-ма година, където разликата между двете групи не достига статистическа значимост (HR 1.13; 95% CI 0.87-1.47, p = 0.35). Авторите обясняват това с факта, че при по-дългосрочно проследяване екстрахепаталните метастази, при които НАР е в по-неизгодна позиция, стават по-честа причина за смъртност, изравнявайки по парадоксален начин разликата в ПББ между двете групи. По отношение на ОП резултатите показват ясна зависимост от времевия хоризонт: на първа и 3-та година не се наблюдава статистически значима разлика между двете групи: съотв. HR 1.01 (95% CI 0.99-1.02, p = 0.50) и HR 1.06 (95% CI 0.99-1.14, p = 0.10). Тестовете за хетерогенност, проведени в проучвания, отчитащи 5-годишна преживяемост без прогресия (ПБП), показват, че има хетерогенност между проучванията (p = 0.01, I^2 = 61%). Симетричен фуниевиден анализ доказва липса на публикационно отклонение. Авторите обясняват липсата на краткосрочна разлика с факта, че интрахепаталният рецидив, при който двете техники са сходни, е доминираща причина за смъртност в ранния постоперативен период. Картината се променя значително при дългосрочно проследяване: на 5-та (HR 1.12; 95% CI 1.03-1.21, p = 0.01), на 7-ма (HR 1.19; (95% CI 1.04-1.36, p = 0.01) и на 10-та година (HR 1.18; 95% CI 1.05-1.34, p = 0.008). Авторите свързват тази дългосрочна полза с по-ниска честота на екстрахепатални метастази в групата с АР, тъй като при дългосрочно проследяване именно те се превръщат в основен определящ фактор за преживяемост. Честотата на екстрахепатални метастази е достоверно по-ниска след АР срещу НАР (HR 0.61; 95% CI 0.40-0.94, p = 0.03), т.е. с около 39% е с по-нисък риск. Именно тази разлика е ключов механизъм, чрез който АР постига превъзходство за дългосрочна ОП.

Общо 5086 пациенти (АР, n = 2496; НАР, n = 2590) от 22 PSM проучвания са включени в метаанализ.[2] В подгрупов анализ от 14 проучвания се изследва преживяемост без рецидив (ПБР) при тумори ≤ 5 cm. Не е установена значима разлика в едногодишна ОП и ПБР между АР и НАР, но АР показва превъзходство в 3- и 5-годишната ОП и ПБР срещу НАР при тумори с диаметър ≤ 5 cm. Екстрахепатални рецидиви са анализирани в обща кохорта (неспецифично за подгрупа ≤ 5 cm). При анализ на модела на рецидив след чернодробна резекция честотата на интрахепатални и екстрахепатални рецидиви е значимо по-ниска в групата на АР: интрахепатален рецидив – HR 0.70 (95% CI 0.54-0.92, p = 0.009), екстрахепатален рецидив – HR 0.74 (95% CI 0.55-0.99, p = 0.04). Важно е да се отбележи, че тези данни са за цялата кохорта, а не са изрично разделени по размер на тумор. В сравнение с НАР приложение на АР значимо намалява честотата на локален ре-

цидив (HR 0.43; 95% CI 0.25-0.77, $p = 0.004$) (локалният рецидив е дефиниран като рецидив в резидуалната част на тумор-носещите портални клонове от трети ред след НАР или рецидив в близост до чернодробната повърхност). Относно инициални рецидиви не е установена разлика между АР и НАР за солитарни интрахепатални рецидиви. Броят пациенти с множествени интрахепатални рецидиви в групата на АР обаче е значимо по-малък, отколкото в групата на НАР (HR 0.59; 95% CI 0.45-0.78, $p = 0.0002$).

PICO 3.

Систематичен преглед и метаанализ включва 25 проучвания, публикувани между 1996 г. и 2015 г. с общо 10216 пациенти – 4576 в група с АР и 5640 в група с НАР. Резултатите показват, че честотата на постоперативни усложнения е сходна между двете групи.[4] При пациентите с АР заболеваемостта варира между 12.11% и 47%, докато при НАР тя е в диапазона от 10.0% до 53.0%, като разликата не достига статистическа значимост (HR 1.04; 95% CI 0.88-1.21, $p = 0.67$). Единственото проучване, което отчита значима разлика, е на *Hirokawa et al.*, установявайки, че АР може да доведе до по-лоши краткосрочни резултати при пациенти с единичен тумор под 3 cm, включително и достоверно по-дълго оперативно време, по-голяма кръвозагуба, повече хемотрансфузии и по-продължителен болничен престой. Що се отнася до периоперативни параметри, АР корелира с по-значима интраоперативна кръвозагуба в сравнение с НАР – среднопретеглена разлика от 303.95 mL (95% CI 226.13-381.71, $p < 0.001$) и статистически значимо по-дълго оперативно време – среднопретеглена разлика от 40.02 min (95% CI 38.30-41.75, $p < 0.001$). Въпреки това, болничният престой е сходен между двете групи, без статистически значима разлика ($p = 0.250$).

Втори систематичен преглед и метаанализ включва 43 проучвания с общо 12429 пациенти (6839 в група с АР и 5590 в група с НАР).[7] Резултатите показват, че по отношение на постоперативна ОП не се наблюдава значима разлика между АР и НАР (HR 0.95; 95% CI 0.81-1.11, $p = 0.49$), без хетерогенност между проучванията ($I^2 = 0\%$, $p = 0.79$). При анализ на специфични усложнения също не се установяват разлики: честота на чернодробна недостатъчност – 1.9% при АР срещу 2.6% при НАР (OR 0.95, $p = 0.88$), честотата на билиарна фистула – 4.1% при АР срещу 5.8% при НАР (OR 1.14, $p = 0,58$), а постоперативното кървене е сходно — 1.3% при АР срещу 1.1% при НАР (OR 1.37, $p = 0.52$). По отношение на периоперативна смъртност проучването регистрира 14 смъртни случая от 923 пациенти с АР (1.5%) срещу 16 от 834 пациенти с НАР (1.9%), без статистически значима разлика (HR 0.91; 95% CI 0.43-1.95, $p = 0.82$). Болничният престой е сходен между двете групи ($p = 0.32$). Трябва да се отбележи обаче, че АР корелира с по-голяма интраоперативна кръвозагуба (средна разлика от +229.74 mL, $p = 0.0007$), малко по-висока честота на трансфузии (26.9% срещу 22.1%, $p = 0.05$) и по-дълго оперативно време (средна разлика от +33.8 min, $p < 0.001$). Тези разлики, макар и статистически значими, са с умерена клинична тежест.

Според метаанализ на *Huang & Lu* от 2017 г., включващ 17 ретроспективни проучвания с общо 3129 пациенти (1626 в АР група, 1503 в НАР група), липсва статистически значими разлика между АР и НАР (OR 0.97; 95% CI 0.48-1.99, p = 0.943) по отношение на морбдитет.[8] Не е намерена статистически значима разлика между АР и НАР (RR 1.00; 95% CI 0.80-1.25, p = 0.980) при анализ на смъртност. Авторите подчертават, че пациенти с АР имат значимо по-благоприятни изходни характеристики — по-ниска честота на хепатитна вирусна инфекция, по-ниска честота на цироза и по-добра чернодробна функция (Child-Pugh A) в сравнение с НАР-групата. Това предполага, че хирурзите са избирали АР предимно при пациенти с по-добре запазена чернодробна функция, което създава селекционно отклонение — по-добрите резултати при АР могат частично да отразяват по-благоприятния изходен профил на пациентите, а не единствено ефекта на самата хирургична техника. Липсата на разлика в краткосрочните резултати (морбидитет/морталитет) допълнително подкрепя тезата за внимателен избор на пациенти за по-разширена резекция.

PICO 4.

Систематичен преглед и метаанализ включва 43 проучвания с общо 12429 пациенти (6 839 в група с АР и 5590 в група с НАР).[7] Резултатите показват, че по отношение на обща постоперативна заболяемост не се наблюдава значима разлика между АР и НАР (HR 0.95; 95% CI 0.81-1.11, p = 0.49), без хетерогенност между проучванията (I^2 = 0%, p = 0.79). При анализ на специфични усложнения също не се установяват разлики: честота на чернодробна недостатъчност – 1.9% при АР срещу 2.6% при НАР (OR 0.95, p = 0.88), честотата на билиарна фистула – 4.1% при АР срещу 5.8% при НАР (OR 1.14, p = 0.58), а постоперативното кървене е сходно – 1.3% при АР срещу 1.1% при НАР (OR 1.37, p = 0.52). По отношение на периоперативна смъртност проучването регистрира 14 смъртни случая от 923 пациенти с АР (1.5%) срещу 16 от 834 пациенти с НАР (1.9%), без статистически значима разлика (HR 0.91; 95% CI 0.43-1.95, p = 0.82). Болничният престой е сходен между двете групи (p = 0.32). Обаче АР корелира с по-голяма интраоперативна кръвозагуба (средна разлика от +229.74 mL, p = 0.0007), малко по-висока честота на трансфузии (26.9% срещу 22.1%, p = 0.05) и по-дълго оперативно време (средна разлика от +33.8 min, p < 0.001). Тези разлики, макар и статистически значими, са с умерена клинична тежест. При циротични пациенти АР не демонстрира значимо превъзходство над НАР по отношение на ОП и това е ключова и клинично най-важна находка на проучването. При анализ на обща кохорта АР корелира с по-добра 5-годишна ОП (HR 0.88; 95% CI 0.79-0.97, p = 0.01). Въпреки това, когато се анализират само пациенти с цироза, тази полза изчезва напълно. При 5-годишна ОП не се наблюдава статистически значима разлика между АР и НАР (HR 0.83; 95% CI 0.69-1.01, p = 0.07), без хетерогенност между проучванията (I^2 = 0%, p = 0.48). Авторите

подчертават, че ползата от АР е по-изразена при пациенти без цироза, отколкото при циротични пациенти. Важно е да се отбележи, че този подгрупов анализ се базира само на 4 проучвания, което значително ограничава статистическата мощност и надеждност на изводите; увеличаване на броя проучвания би могло да промени тези резултати. Авторите заключават, че АР при циротични пациенти не подобрява значимо ПББ. При анализ само на циротични пациенти 5-годишната ПББ е сходна между двете групи (HR 0.92; 95% CI 0.78-1.07, $p = 0.28$), без значима хетерогенност ($I^2 = 0\%$, $p = 0.57$). Тази находка контрастира с резултата от цялата кохорта, при която АР демонстрира значима полза за ПББ на първа, 3-та и 5-та година. Липсата на разлика при циротични пациенти вероятно отразява по-важна роля на подлежащата чернодробна болест за определяне на прогнозата в сравнение с избор на хирургична техника.

PICO 5.

Публикуван от *Xiong et al.* (2025) метаанализ включва 20 проучвания с общо 1283 пациенти с ХЦК – 672 в група с ICG-ФНХ и 611 в група с традиционни техники (ТТ).[5] При анализ на 19 проучвания обединените резултати показват значимо по-ниска интраоперативна кръвозагуба в групата с ICG-ФНХ в сравнение с ТТ – среднопретеглена разлика от -88.75 mL (95% CI -128.48 – -49.02, $p < 0.05$). При подгрупов анализ това предимство е потвърдено при пациенти с първичен ХЦК – среднопретеглена разлика от -99.12 mL (95% CI -161.24 – -36.99, $p < 0.05$), но не и при метастатичен ХЦК, където разликата не достига статистическа значимост – среднопретеглена разлика от -84.28 mL (95% CI -284.80 – -116.25, $p > 0.05$). При анализ на 14 проучвания обединените резултати показват значимо по-ниска честота на трансфузии в групата с ICG-ФНХ (HR 0.50; 95% CI 0.36-0.70, $p < 0.05$), което означава двукратно по-нисък риск от необходимост от трансфузия в сравнение с ТТ. При подгрупов анализ това предимство е потвърдено при първичен ХЦК (HR 0.46; 95% CI 0.33-0.66, $p < 0.05$), докато при метастатичен ХЦК не се наблюдава статистически значима разлика (HR 1.13; 95% CI 0.38-3.37, $p > 0.05$). При анализа на 16 проучвания болничният престой в групата с ICG-ФНХ е значимо по-кратък в сравнение с ТТ – среднопретеглена разлика от -1.11 дни (95% CI -1.79 – -0.43, $p < 0.05$). При подгрупов анализ тази разлика е статистически значима само при първичен ХЦК – среднопретеглена разлика от -1.37 дни (95% CI -1.96 – -0.78, $p < 0.05$), но не и при метастатичен ХЦК – среднопретеглена разлика от +2.57 дни (95% CI -7.31 – 12.44, $p > 0.05$). При анализа на 16 проучвания честотата на общи постоперативни усложнения е значимо по-ниска в групата с ICG-ФНХ в сравнение с ТТ (HR 0.59; 95% CI 0.44-0.79, $p < 0.05$), което съответства на приблизително 41% по-нисък риск от усложнения. При подгрупов анализ тази разлика е потвърдена при първичен ХЦК (HR 0.48; 95% CI 0.35-0.67, $p < 0,05$), но не и при метастатичен ХЦК (HR 1.37; 95% CI 0.70-2.69, $p > 0.05$).

При анализ на 19 проучвания не се наблюдава статистически значима разлика в оперативното време между двете групи – среднопретеглена разлика от -4.36 min (95% CI -21.39 – 12.66, $p > 0.05$). Подгруповите анализи за първичен и метастатичен ХЦК потвърждават липса на значима разлика. Ааанализът за отклонения показва, че премахването на което и да е единично проучване не променя общите резултати, което свидетелства за стабилност на находките. Фуниевидните графики за честота на трансфузии и общи усложнения са симетрични, а тестът на *Egger* за обща честота на усложнения дава $p = 0.376$, което изключва значимо публикационно отклонение. Интерпретацията на резултатите изисква отчитане на няколко ключови ограничения: повечето от включените проучвания са с ретроспективен дизайн и с ограничени размери на извадките, което увеличава риска от селекционно отклонение. Налице е хетерогенност по отношение на вида на заболяване – някои проучвания включват едновременно първичен и метастатичен ХЦК, което ограничава сравнимостта. Съществуват и различия в техниките на флуоресцентна навигация – някои проучвания комбинират ICG-ФНХ с триизмерно изображение или интраоперативна ехография, което може да влияе на резултатите. Освен това ICG-ФНХ има технически ограничения – дълбочината на проникване на близо-инфрачервената светлина е до 1 cm чернодробна тъкан, а липсата на таргетна специфичност води до висок процент фалшиво положителни резултати.

PICO 6.

Метаанализ на *Liu et al.* (2021) включва 6 проучвания (5 ретроспективни кохортни проучвания и едно рандомизирано контролирано проучване) с общо 417 пациенти с чернодробни заболявания — 174 в група с ICG-ЛХ и 243 в група без ICG-навигация.[6] Резултатите показват, че при анализ на 5 проучвания кръвозагубата в групата с ICG-ЛХ е значимо по-ниска в сравнение с тази без ICG-ЛХ – средноизмерена разлика от -108.16 mL (95% CI -127.88 – -88.44, $p < 0.001$). Между проучванията е установена умерена хетерогенност ($I^2 = 43.5\%$), поради което е използван модел с фиксирани ефекти. Намаленото интраоперативно кървене се обяснява с факта, че ICG-флуоресцентното оцветяване позволява по-прецизна навигация при дисекция на чернодробен паренхим, намалявайки необходимостта от многократна интраоперативна ехография и осигурявайки по-ясна визуализация на анатомичните граници. При анализ на 4 проучвания не се наблюдава статистически значима разлика в честота на кръвопреливания между двете групи (HR 0.75; 95% CI 0.18-3.14, $p = 0.693$); между проучванията е установена умерена хетерогенност ($I^2 = 55.5\%$), поради което е използван модел на случайни ефекти. Авторите отбелязват, че са необходими допълнителни изследвания за потвърждение на тази находка. При анализ на 4 проучвания болничният престой в групата с ICG-ЛХ е значимо по-кратък в сравнение с тази без ICG-ЛХ – среднопретеглена разлика от -1.23 дни

(95% CI -1.50 – -0.95, $p < 0.001$); между проучванията е установена умерена хетерогенност ($I^2 = 49.5\%$), поради което е използван модел с фиксирани ефекти. По-краткият болничен престой е свързан с по-бързо възстановяване на чернодробната функция след по-прецизна анатомична резекция, ръководена от ICG-флуоресценция. Освен основните изходни показатели, проучването оценява и допълнителни параметри. По отношение на оперативно време ICG-ΛX е свързана със значимо по-кратко времетраене – среднопретеглена разлика от -20.81 min (95% CI -28.02 – -13.59, $p < 0.001$). По отношение на време на хиларна оклузия не се наблюдава значима разлика между двете групи – среднопретеглена разлика от -1.19 min (95% CI -4.42 – 2.04, $p = 0.470$). По отношение на хирургична резекционна граница също не е установена значима разлика между двете групи – среднопретеглена разлика от -2.50 mm (95% CI -7.06 – 2.06, $p = 0.283$), макар при тази метрика да е налице значителна хетерогенност ($I^2 = 90.6\%$).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. При резектабилен хепатоцелуларен карцином с микроваскуларна инвазия хирурзите трябва да предпочитат анатомична чернодробна резекция с оглед по-добра обща преживяемост и преживяемост без болест [ниско качество на доказателства].** **PICO 2. При резектабилен хепатоцелуларен карцином по-малък от 5 cm клиницистите трябва да предпочитат анатомична чернодробна резекция с оглед по-добри резултати за преживяемост без болест и обща преживяемост в дългосрочен план, както и по-ниска честота на екстрахепатални рецидиви [ниско качество на доказателства].** **PICO 3. При пациенти с резектабилен хепатоцелуларен карцином клиницистите трябва да предпочитат анатомична пред неанатомична резекция с оглед по-добри дългосрочни онкологични резултати при сравними хирургични резултати, периоперативни усложнения и смъртност [ниско качество на доказателства].** **PICO 4. При пациенти с резектабилен хепатоцелуларен карцином и подлежаща цироза клиницистите трябва да правят индивидуален избор между анатомична и атипична резекция, отдавайки приоритет на запазване на максимален функционален чернодробен паренхим и минимизиране на риск от постоперативна чернодробна недостатъчност [ниско качество на доказателства].**

СИЛНА	**PICO 5. При резекция на първичен хепатоцелуларен карцином клиницистите трябва да обсъждат прилагане на флуоресцентно навигирана хепатектомия с оглед по-малка интраоперативна кръвозагуба, намалена честота на трансфузии, скъсен болничен престой и по-ниска честота на постоперативни усложнения [ниско качество на доказателства].** **PICO 6. При лапароскопска хепатектомия клиницистите трябва да обсъждат прилагане на флуоресцентна навигация с оглед по-кратко оперативно време, по-малка интраоперативна кръвозагуба, по-кратък болничен престой и по-ниска честота на постоперативни усложнения [ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***Анатомична чернодробна резекция при резектабилен хепатоцелуларен карцином осигурява широка хирургична граница (> 1 cm), свободна от тумор, което редуцира риска от дисеминация на микроваскуларни туморни тромби.***
- ***Ползите от анатомична резекция са по-значими при еденични и множествени тумори по-малки от 5 cm.***
- ***Добре запазена чернодробна функция (Child-Pugh A), предоперативно предвидена или потвърдена микроваскуларна инвазия чрез образни методи (магнитнорезонансна томография, компютър-томография) или биомаркери, както и технически изпълнима анатомична резекция с достатъчен остатъчен чернодробен обем са основни предпоставки за успешна хепатектомия при резектабилен хепатоцелуларен карцином.***
- ***При избор на навигационна техника за хепатектомия с цел намаляване на кръвозагуба и усложнения при хепатоцелуларен карцином флуоресцентна навигация се разглежда като част от мултимодален подход.***
- ***Някои логистични параметри (подготовка за индоцианиново зелено, време на инжектиране, доза, наличност на флуоресцентна визуализация и обучен екип) могат да компрометират очаквания ефект.***



■ ***Навигация с индоцианиново зелено е съществена част от минимално инвазивната чернодробна хирургия.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Sun Z, Li Z, Shi X-L, et al. Anatomic versus non-anatomic resection of hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surgery* 2021; 44: 1143-1150. https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2021.02.023.
2. Shin SW, Kim T-S, Ahn KS, et al. Effect of anatomical liver resection for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Intern J Surgery* 2023; 109: 2784-2793. http://dx.doi.org/10.1097/JS9.0000000000000503.
3. Dai X-M, Xiang Z-Q, Wang Q, et al. Oncological outcomes of anatomic versus non-anatomic resections for small hepatocellular carcinoma: Systematic review and meta-analysis of propensity-score matched studies. *World J Surg Oncol* 2022; 20: 299. https://doi.org/10.1186/s12957-022-02770-4.
4. Xiong D, Li J, Li L, et al. A meta-analysis of the value of indocyanine green fluorescence imaging in guiding surgical resection of primary and metastatic liver cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2025; 52: 104489. doi: 10.1016/j.pdpdt.2025.104489.
5. Yu L, Qing W, Bo D, et al. Meta-analysis of indocyanine green fluorescence imaging-guided laparoscopic hepatectomy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2021; 35: 102354. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102354.
6. Moris D, Tsilimigras DI, Kostakis ID, et al. Anatomic versus non-anatomic resection for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44 (7): 927-938. doi: 10.1016/j.ejso.2018.04.018.
7. Huang X, Lu S. A meta-analysis comparing the effect of anatomical resection vs. non-anatomical resection on the long-term outcomes for patients undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2017; 19 (10): 843-849. doi: 10.1016/j.hpb.2017.06.003.

4.4. МУЛТИМОДАЛНИ ПОДХОДИ И АСОЦИИРАНИ РЕЗЕКЦИИ

Никола ВЛАДОВ, Цветан ТРИЧКОВ, Иван ИВАНОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с хепатоцелуларен карцином (ХЦК) и недостатъчен чернодробен обем извършване на емболизация на портална вена (PVE), сравнена с лигиране на портална вена (PVL), демонстрира ли превъзходство за нарастване на остатъчен чернодробен паренхим (FLR), време до извършване на чернодробна резекция, кратко- и дългосрочни резултати?**
PICO 2.	**При пациенти с ХЦК и недостатъчен чернодробен обем извършване на оклузия на хепатална вена (HVD), сравнена с PVE, демонстрира ли превъзходство относно хипертрофия на FLR, интервал от емболизация до хирургия, осъществени чернодробни резекции, хирургични и онкологични резултати?**
PICO 3.	**При пациенти с ХЦК и недостатъчен чернодробен обем извършване на асоциирана чернодробна трансекция и лигиране на портална вена за двуетапна хепатектомия (ALPPS), сравнено с лигиране на портална вена – PVL/PVE, чернодробна венозна оклузия и двуетапна чернодробна резекция (ДЧР), демонстрира ли превъзходство за хипертрофия на FLR, интервал между двата етапа, достигане и извършване на чернодробна резекция?**
PICO 4.	**При пациенти с ХЦК и недостатъчен чернодробен обем извършване на трансартериална химиоемболизация (TACE) в комбинация с PVE, сравнени със самостоятелна PVE, демонстрира ли превъзходство за хипертрофия на FLR, честота на достигане до чернодробна резекция, хирургични и онкологични резултати?**

PICO 5.	**При пациенти с билобарен ХЦК и недостатъчен чернодробен обем извършване на HVD, сравнена с PVE, демонстрира ли превъзходство за хипертрофия на FLR и честота на чернодробна резекция?**
PICO 6.	**При пациенти с ХЦК и недостатъчен чернодробен обем извършване на PVE, сравнена с трансартериална радиоемболизация (TARE) с Yttrium-90 (90Y), демонстрира ли превъзходство за хипертрофия на FLR?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

В британски метаанализ (2014 г.) са включени 7 ретроспективни серии с общо 218 пациента (PVL – 89 и PVE – 129).[1] Резултатите показват, че при процента на нарастване на остатъчен чернодробен паренхим (FLR) не се установява хетерогенност (Chi^2 = 2.26, df = 2, p = 0.32, I^2 = 11%) и сигнификантност между групите (MD = 6.04; 95% CI -0.23 – 12.32, Z = 1.89, p = 0.06). Спрямо време от емболизиране/лигиране на портален клон до чернодробна резекция се наблюдава значима хетерогенност (Tau^2 = 135.11, df = 3, p = 0.004, I^2 = 77%), но при сравняване на PVL и PVE не се установява статистически разлика (MD 12.6 дни; 95% CI 25.9-0.68, Z = 1.86, p = 0.06). Спрямо прогресия на заболяването липсва хетерогенност (Chi^2 = 2.43, df = 3, p = 0.49, I^2 = 0%), като броят стратифицирани пациенти е идентичен (RR 0.93; 95% CI 0.52-1.66, Z = 0.24, p = 0.81). Спрямо оперативно време също не се наблюдава значима хетерогенност (Chi^2 = 1.07, df = 1, p = 0.30, I^2 = 6%), като резултатите между групите са сходни (MD 28.76; 95% CI -65.25 – 7.72, Z = 1.55, p = 0.12). Относно постоперативна чернодробна недостатъчност (ЧН) липсва хетерогенност (Chi^2 = 0.65, df = 2, p = 0.72, I^2 = 0%), като не се установява сигнификантност (RR 1.12; 95% CI 0.41-3.06, Z = 0.23, p = 0.82). Спрямо морбидитет и морталитет не се наблюдава значима съответна хетерогенност (Tau^2 = 0.18, Chi^2 = 5.00, df = 3, p = 0.17, I^2 = 40% и Chi^2 = 1.62, df = 2, p = 0.44, I^2 = 0%), като резултатите между двете групи са съответно сравними (RR 1.08; 95% CI 0.55-2.09, Z = 0.21, p = 0.83 и RR 0.87; 95% CI 0.19-3.92, Z = 0.18, p = 0.85).

Нидерландски метаанализ от 2017 г. включва 21 серии (17 проучвания, 1953 пациенти с PVE и 8 кохорти, 123 пациенти с PVL).[2] Не са налични ран-

домизирани проучвания. Резултатите показват, че 2 проучвания съдържат нисък риск от субективност, а в 11 има опасения за потенциални рискове от отклонения. Средната хипертрофия в групата при PVE е 43.2% (95% CI 38.0-48.3, I^2 = 93.9%) и 38.5% (95% CI 29.2-47.7, I^2 = 88.9%) при PVL. Въпреки че увеличението на FLR е по-ефективно след PVE, разликата не е сигнификантна (p = 0.386). Морбидността след PVE е 3.9% (74/1879), а след PVL – 5.2% (8/154), без статистическа значимост (p = 0.397). Тридесет-дневната смъртност е 3.8% (61/1587) при PVE и 2.8% (3/108) след PVL, без сигнификантност (p = 0.795).

PICO 2.

В интернационален метаанализ (2024 г.) са включени 5 ретроспективни и 4 проспективни, нерандомизирани серии с общо 557 пациента (HVD – 207 и PVE – 350).[3] Установява се сигнификантно по-голям обем на FLR след емболизация в група с HVD (SMD 0.62; 95%CI 0.06-1.19, p = 0.03) при ниска хетерогенност (Tau^2 = 0.29). Спрямо процента на FLR след емболизация не се наблюдава разлика (SMD 0.53; 95% CI -0.14 – 1.21, p = 0.12), като хетерогенността е незначителна (Tau^2 = 0.29). Наблюдава се по-добра хипертрофия на FLR след HVD (SMD 0.80; 95%CI 0.39-1.21, p = 0.0001), при ниска хетерогенност (Tau^2 = 0.24). Не се наблюдава разлика относно съотв. 3-месечна смъртност и обща морбидност (OR 0.45; 95% CI 0.18-1.13, p = 0.09 и OR 1.07; 95%CI 0.59-1.97, p = 0.82), при липсваща и ниска хетерогенност между съответните сериии (Tau^2 = 0 и 0.24). Спрямо оперативно време, кръвозагуба и честота на билирагия не се наблюдава съответно статистическа разлика за SMD 0.02 (95% CI -0.41 – 0.46, p = 0.91 и SMD 0.18; 95%CI -0.04 – 0.39, p = 0.11) и за OR 0.80 (95% CI 0.18-3.53, p = 0.77), при ниска съответна хетерогенност (Tau^2 = 0.16, 0 и 0.2). При развитие на следоперативна чернодробна недостатъчност не се установява разлика (OR 0.77; 95%CI 0.34-1.79, p = 0.55), с ниска хетерогенност (Tau^2 = 0.33). За 3-годишна обща преживяемост (ОП) не се установява сигнификантност между групите (OR 0.70; 95% CI 0.22-2.20, p = 0.54, Tau^2 = 0.16), докато за 3-годишната преживяемост без болест (ПББ) се наблюдава предимство при PVE (OR 5.88; 95% CI 1.05-32.87, p = 0.04, Tau^2 = 0.55).

Британски систематичен преглед от 2022 г. включва 8 ретроспективни проучвания с общо 523 пациенти (HVD – 190 и PVE – 333).[4] Хипертрофията на FLR е по-голяма при HVD – 638 mL срещу 559 mL (MD 78.52; 95% CI 9.95-147.08, Z = 2.24, I^2 = 95%, p = 0.02) и 34% срещу 32% (MD 2.36; 95% CI 0.17-4.54, Z = 2.12, I^2 = 805, p = 0.03). Хипертрофията е по-голяма в групана с HVD – 66% срещу 27% (MD 39.07; 95% CI 9.09-69.05, Z = 2.55, I^2 = 97%, p = 0.01). Времето до чернодробна резекция е по-кратко при HVD, отколкото при PVE – 36 срещу 40 дни (MD -4.67; 95% CI -6.97 – -2.36, Z = 3.97, I^2 = 5%, $p \leq 0.001$). По-малко пациенти са отпаднали от извършване на чернодробна резекция при HVD, отколкото при PVE – 13% срещу 25% (OR 0.53; 95% CI

0.31-0.90, Z = 2.36, I^2 = 20%, p = 0.020). Честотата на чернодробна недостатъчност е по-ниска в групата с HVD, съотв. 13% срещу 22% (OR 0.62; 95% CI 0.33-1.16, Z = 1.51, I^2 = 45%, p = 0.130). Лисва статистическа разлика в морбидитета между групите – 20% при HVD срещу 28% при PVE (OR 0.76; 95% CI 0.46-1.25, Z = 1.08, I^2 = 0%, p = 0.280). Смъртността е по-ниска при HVD – 1% срещу 10% при PVE (OR 0.24; 95% cI 0.08-0.75, Z = 2.47, I^2 = 0%, p = 0.01).

В китайски метаанализ от 2025 г. са включени 13 ретроспективни серии с общо 761 пациента (HVD – 288 и PVE – 473).[5] Наблюдава се сигнификантно по-бързо нарастване на очаквания чернодробен паренхим при HVD (MD 24.57; 95% CI 15.49-33.66, p < 0.01) на фона на значима хетерогенност (I^2 = 75%, p < 0.01). Времевият интервал от емболизация до чернодробна резекция е по-къс при HVD (MD -5.28; 95% CI -7.49 – -3.07, p < 0.01), при налична хетерогенност (I^2 = 54%, p = 0.03). Спрямо честота на успешни чернодробни резекции предимството отново е за HVD (OR 1.73; 95% CI 1.12-2.66, p = 0.01), като не се наблюдава хетерогенност (I^2 = 0%, p = 0.56). Спрямо оперативно време не се наблюдава статистическа разлика (MD -19.02; 95% CI -69.04 – 31.00, p = 0.4), при значима хетерогенност (I^2 = 80%, p < 0.01). Относно честота на R0-резекция, интраоперативна кръвозагуба, морбидитет, чернодробна недостатъчност, честота на рецидив и 90-дневна смъртност не се наблюдават статистически значими разлики между двете съответни групи: OR 1.22 (95% CI 0.52-2.84, p = 0.65, I^2 = 0%, p = 0.54), MD 54.45 (95% CI -77.29 – -186.19, p = 0.42, I^2 = 72%, p < 0.01), OR 0.96 (95% CI 0.63-1.45, p = 0.83, I^2 = 35%, p = 0.16), OR 0.58 (95% CI 0.34-0.99, p = 0.05, I^2 = 6%, p = 0.30), OR 0.40 (95% CI 0.13-1.22, p = 0.11, I^2 = 48%, p = 0.14) и OR 0.40 (95% CI 0.13-1.22, p = 0.11, I^2 = 48%, p = 0.14).

Друг метаанализ от 2024 г. включва 12 кохортни проучвания с общо 644 пациенти (HVD – 245 и PVE – 399).[6] Резултатите показват, че очакваният чернодробен паренхим нараства сигнификантно по-бързо в групата с HVD (SMD 0.84; 95% CI 0.59-1.09, p < 0.00001), при незначима хетерогенност (I^2 = 34%, p > 0.1). Интервалът от емболизация до чернодробна резекция е по-къс при HVD (SMD -0.81; 95% CI -1.32 ~ -0.29, p = 0.002), като се наблюдава значима хетерогенност (I^2 = 84%, p < 0.1). Спрямо честота на извършени чернодробни резекции след емболизация предимството е за HVD (RR 1.09; 95% CI 1.01-1.18, p = 0.03), без значима хетерогенност (I^2 = 40%, p < 0.1). При сравняване на кратко- и дългосрочни резултати между двете групи не се установяват статистически значими разлики: R0-резекция (RR 1.10; 95% CI 0.98-1.25, p = 0.12, I^2 = 49%, p > 0.1), оперативно време (SMD -0.48; 95% CI -1.62 ~ 0.66, p = 0.41, I^2 = 93%, p < 0.1), кръвозагуба (SMD 0.03; 95% CI -0.43 – 0.49, p = 0.90, I^2 = 72%, p < 0.1), морбидитет (RR 0.96; 95% CI 0.78-1.19, p = 0.71, I^2 = 24%, p > 0.1), постоперативна чернодробна недостатъчност (RR 0.69; 95% CI 0.44-1.11, p = 0.12, I^2 = 21%, p > 0.1), билирагия (RR 0.85; 95% CI 0.30-2.44, p = 0.76, I^2 = 0%, p > 0.1), 90-дневна смъртност (RR 0.44; 95% CI 0.15-1.27,

p = 0.13, I^2 = 45%, p > 0.1) и честота на рецидиви (RR 1.20; 95% CI 0.51-2.79, p = 0.68, I^2 = 75%, p < 0.1).

В гръцки систематичен преглед от 2025 г. са включени 12 кохортни серии с общо 922 пациенти (HVD – 191, PVE – 318, начална чернодробна резекция – 483).[7] Рискът от субективност е оценен с помощта на ROBINS-I. Една от сериите е оценена с умерен риск от отклонение, докато друга е счетена за умерена до високорискова поради липсващи данни за FLR в две от подгрупите. Качеството на проучванията е оценено с помощта на Newcastle-Ottawa-Scale (NOS), като за всеки изпълнен критерий е присъдена по една звезда. Десет проучвания получават повече от 7 звезди и са счетени за висококачествени; 4 проучвания получават 6 звезди, главно поради липса на сравнителна група; 3 проучвания сравняват 69 пациенти, подложени на HVD, и 85 – с PVE. И в трите проучвания HVD води до значимо увеличение на FLR в сравнение с PVE. В 4 кохорти чернодробната хипертрофия след HVD е оценена при общо 122 пациенти. Три от тях съобщават за сигнификантно увеличение на FLR след ЧВЕ с последваща чернодробна резекция. Авторите заключават, че HVD е безопасна и ефективна алтернатива на PVE, предлагайки по-бърза хипертрофия на FLR, със съпоставими морбидност и смъртност.

В китайски систематичен преглед и метаанализ от 2024 г. са включени 10 серии с кохортен дизайн с общо 588 пациенти (HVD – 219 и PVE – 369).[8] Групата с HVD показва сигнификантно повишена честота на чернодробни резекции в сравнение с PVE (OR 1.89; 95% CI 1.13-3.15, p = 0.01); не е наблюдавана хетерогенност (I^2 = 0, p = 0.47). Времето до чернодробна резекция в групата на HVD е статистически по-късо в сравнение с PVE (MD 6.66; 95% CI -8.03 – 5.30, p < 0.0001), при незначима хетерогенност (I^2 = 44%, p = 0.09). Честотата на R0-резекции не се различава сигнификатно (OR 1.22; 95% CI 0.52-2.84, p = 0.65), без данни за значима хетерогенност (I^2 = 0, p = 0.54). Не се различават статистически общ морбидитет (OR 1.09; 95% CI 0.68-1.75, p = 0.72, I^2 = 46%, p = 0.11), значими постоперативни усложнения (OR 0.70; 95% CI 0.43-1.14, p = 0.15, I^2 = 0, p = 0.61) и 90-дневна смъртност (OR 0.38; 95% CI 0.13-1.09. p = 0.07, I^2 = 23%, p = 0.27).

В международен метаанализ от 2024 г. са включени 23 серии (18 ретроспективни, 3 проспективни и 2 рандомизирани контролирани проучвания), съдържащи общо 1557 пациенти.[9] Приложение на HVD показва най-висока ефективност със средно увеличение на FLR от 17.32% (95% CI 2.49-32.15) в сравнение с PVE, при наличие на умерена хетерогенност (I^2 = 34%). Чернодробна недостатъчност се развива по-рядко след HVD в сравнение с PVE (OR 0.35; 95% CI 0.14-0,87), при сигнификантна хетерогенност (I^2 = 93%).

PICO 3.

В китайски систематичен преглед и метаанализ от 2019 г. са включени 9 серии (8 кохортни и едно рандомизирано контролирано проучване) с общо

557 пациенти (PVE – 207, ДЧР – 180, ALPPS – 170).[10] Резултатите показват, че увеличението на FLR е по-голямо след ALPPS, отколкото след PVE (RR 6.30; 95% CI 3.97-8.64). Прилагане на ALPPS показа по-добър процент на хипертрофия на FLR в сравнение с PVE (RR 4.87; 95% CI 3.41-6.33); хетерогенността между проучванията е значима (I^2 = 93.4%). Процентът на достигане до втори етап след ALPPS (82 пациенти) и PVE (207 пациенти) е съотв. 94% срещу 63% (RR 1.26; 95% CI 1.11-1.43); не се установява хетерогенност (I^2 = 0%). Честотата на усложненията е 25% след ALPPS и 21% след PVE (RR 1.37; 95% CI 0.84-2.21); не се наблюдава хетерогенност (I^2 = 0). Смъртността е 9.9% след ALPPS и 3.8% след PVE/ДЧР (RR 2.11; 95% CI 1.02-4.33), като и тук не се наблюдава хетерогенност (I^2 = 0). Процентното увеличение на FLR е по-голямо след ALPPS отколкото при ДЧР (RR 3.27; 95% CI 1.63-4.91). Пациенти, подложени на ALPPS, са с по-добър процент на повишаване на FLR в сравнение с PVE и ДЧР (RR 4.87; 95% CI. 3.41-6.33). Хетерогенността между проучванията на ALPPS срещу PVE, ALPPS срещу ДЧР и ALPPS срещу PVE/ДЧР е значима (съотв. I^2 = 93.4%, 94.4% и 95.3%). Процентът на достигане до чернодробна резекция (ЧР) след ALPPS и ДЧР е съотв. 95% срещу 72% (RR 1.38; 95% CI 1.21-1.44). Хетерогенността сред проучванията на ALPPS срещу ДЧР и ALPPS срещу PVE/ДЧР е значима (I^2 = 85.6% и 60.8%). Морбидитетът между ALPPS и ДЧР е наличен в 4 проучвания – 42% след ALPPS и 33% след ДЧР (RR 1.13; 95% CI 0.89-1.44). Изследваната хетерогенност между проучвания е малка (I^2 = 1.9%). Смъртността е 8.7% след ALPPS и 2.4% след ДЧР (RR 1.89; 95% CI 0.62-5.81), като не се установява хетерогенност (I^2 = 0%).

Друг китайски систематичен преглед и метаанализ от 2016 г. включва 6 ретроспективни проучвания с общо 502 пациенти (ДЧР – 384, ALPPS – 118).[11] Средните проценти на хипертрофия на FLR са 74.8% при ALPPS и 46.5% в групата на ДЧР. Средната разлика в хипертрофията на FLR между ALPPS и ДЧР е 31.1% (95% CI 17.4-44.7%, p = 0.00), при значима хетерогенност (Chi^2 = 18.95, df = 5, p = 0.002, I^2 = 73.6%). Вторият оперативен етап е проведен средно между 6-11-ти ден при ALPPS и 31-39-ти ден при ДЧР, като не се наблюдава хетерогенност (Chi^2 = 3.99, df = 5, p = 0.55, I^2 = 0.0%). Сто процента в групата на ALPPS и 76.6% от ДЧР завършват втория етап, т.е. ДЧР (Z = 4.32, p = 0.00). При усложненията не се установява хетерогенност (Chi^2 = 2.28, df = 3, p = 0.52, I^2 = 0.0%). Морбидитет ≥ IIIa се наблюдава при 23.4% при ALPPS и 15.3% при ДЧР (Z = 3.12, p = 0.002).

Пореден китайски систематичен преглед с метаанализ от 2022 г. включва 27 серии – 3 рандомизирани контролирани проучвания (РКП), 3 проспективни и 21 ретроспективни – с общо 2075 пациенти.[12] Спрямо хипертрофия на FLR приложение на ALPPS демонстрира най-висока степен на регенерация в сравнение с PVE – 55.25% (95% CI 45.27-65.24%), HVD – 43.26% (95% CI 22.05-64.47%), ДЧР – 30.53% (95% CI 16.84-44.21%), PVL – 58.42% (95% CI 37.62-79.23%), хетерогенност – IF 50.5 (95% CI 0.00-361,93, τ^2

= 36.555). Спрямо време до резекция приложение на ALPPS показва значимо по-кратък период в сравнение с PVE – -32.79 дни (95% CI -42.92 – 22.66), HVD – -34.02 дни (95% CI -47.85 – 20.20), ДЧР – -22.85 дни (95% CI -30.97 – 14.72), PVL – -43.37 дни (95% CI -64.11 – 22.62), хетерогенност – IF 7.59 (95% CI 0.00-30.92, $\tau^2 = 0.00$). Спрямо извършени резекции приложение на ALPPS притежава най-висока честота в сравнение с ДЧР (OR 6.09; 95% CI 2.76-13.41), ЛПВ (OR 3.52; 95% CI 1.16-10.72) или PVE (OR 4.12; 95% CI 2.19-7.77), хетерогенност (IF 1.33; 95% CI 0.00-3,58, $\tau^2 = 0.088$). Въпреки че ALPPS показа по-висока честота на резекция в сравнение с PVE (OR 2.20; 95% CI 0.83-5.86), резултатът не показа значима разлика. Честотата на усложнения по Clavien-Dindo ≥ 3а не показа значима разлика между ALPPS, HVD, PVE, PVL и ДЧР с хетерогенност – IF 0.45 (95% CI 0.00-2.71, $\tau^2 = 0.0$). Въпреки това, ALPPS има тенденция към по-висока морбидност в сравнение с другите групи. При разглеждане на 90-дневна смъртност не е установена сигнификантност между ALPS, HVD, PVE, PVL и ДЧР, с хетерогенност – IF 1.99 (95% CI 0.00-4.35, $\tau^2 = 0.0$).

Мрежов метаанализ от 2017 г. включва общо 10 ретроспективни серии с 451 пациенти.[13] Резултатите показват 42.2% намаление на хипертрофията на FLR за PVE в сравнение с ALPPS (95% CI 26.52-57.87, $p < 0.001$). В 89.2% се наблюдава недостигане до резекция при PVE в сравнение с ALPPS (OR 0.108; 95% CI 0.02-0.585, $p = 0.01$). В 44.7% от случаите се наблюдава намаляване на смъртността при PVE в сравнение с ALPPS, но разликата не е статистически значима (OR 0.553; 95% CI 0.158-1.938, $p = 0.371$). Резултатите показват 27.7% намаление на морбидитета при PVE в сравнение с ALPPS, но разликата не е статистически значима (OR 0.723; 95% CI 0.258-2.207, $p = 0.537$). При PVE интервалът между етапите е с 3.42 дни по-дълъг в сравнение с ALPPS, но не е налична сигнификантност (95% CI -29.5 – 36.33, $p = 0.839$).

Бразилски систематичен преглед и и метаанализ от 2018 г. включва 45 проучвания с общо 1284 пациенти.[14] Резултатите показват, че хипертрофията на FLR след ЕПВ/ЛПВ е 26%, а след ALPPS – 54%. При ALPPS процентът на достигане до резекция е 84% (n = 43), а за PVL/PVE е 75% (n = 254). Приложение на ALPPS е свързано с повишен риск от смъртност – 0.189 (95% CI 0.119-0.288, n = 127). Абсолютното увеличение на риска (ARI) при ALPPS е около 15% в сравнение с PVL/PVE. При ALPPS рискът от чернодробна недостатъчност (ЧН) е по-висок – OR 0.269 (95% CI 0.163-0.412, n = 85). При ALPPS рискът от усложнения е по-висок – OR 0.282 (95% CI 0.194-0.391, n = 99).

Систематичен преглед и метаанализ от САЩ от 2021 г. включва 21 статии (с 636 пациенти), 4 статии (с 65 пациенти) и 4 статии (със 195 пациенти) съотв. за PVE, ALPPS и радиационна лобектомия (РЛ).[15] Почти всички проучвания са с ретроспективен дизайн. Средният процент на хипертрофия на FLR е 30.9% (95% CI 22-39%, Q = 4034.8, $p < 0.0001$) за 40.3 ± 26.3 дни за PVE,

54.9% (95% CI 36-74%, Q = 73.8, $p < 0.0001$) за 11.1 ± 3.1 дни за ALPPS и 29% (95% CI 23-35%, Q = 56.2, $p < 0.0001$) за 138.5 ± 56.5 дни за РЛ, при значима хетерогенност ($I^2 = 100\%$, $p = 0$). Стигналите до двуетапна хепатектомия са 91% (95% CI 83-95%, Q = 43.9, $p = 0.002$) след PVE и 98% (95% CI 50-100%, Q = 0.0, $p = 1.0$) след ALPPS, при значима хетерогенност ($I^2 = 82\%$, $p < 0.01$). Усложненията са 5% (95% CI 2-10%, Q = 7.3, $p = 0.887$) след PVE и 38% (95% CI 18-63%, Q = 10.0, $p = 0.019$) след ALPPS, при несигнификантна хетерогенност ($I^2 = 50\%$, $p = 0.89$). Приложение на ALPPS е способно да постигне по-бърза и по-качествена степен на хипертрофия на FLR, но носи много по-висок риск от усложнения.

В международен систематичен преглед с мрежов метаанализ от 2024 г. са включени 23 серии (18 ретроспективни, 3 проспективни и 2 рандомизирани контролирани проучвания), съдържащи общо 1557 пациенти.[9] При сравняване на времето до резекция приложение на ALPPS е свързано с най-кратки интервали и със средно намаление от 33.7 дни (95% CI 27.97-39.43) в сравнение с PVE; налице е висока хетерогенност ($I^2 = 90\%$). Спрямо процент на пациенти, претърпели резекция, ALPPS е най-ефективен (OR 0.29; 95% CI 0.15-0.55) в сравнение с PVE. Подобно е сравнението с PVL (OR 0.29; 95% CI 0.11-0.72) и PVE, въпреки че при последното няма статистическа значимост (OR 0.41; 95% CI 0.16-1.02); хетерогенността е незначима ($I^2 = 24\%$).

В китайски систематичен преглед с метаанализ от 2019 г. са включени 7 ретроспективни серии с общо 561 пациенти.[16] В сравнение с ДЧР приложение на ALPPS се свързва с по-голяма честота на достигане до втори етап на интервенцията (RD 14.70; 95% CI 4.70-45.98, $p < 0.00001$), без сигнификантност при усложнения на всеки етап (RD 4.04; 95% CI 0.81-20.27, $p = 0.09$ и RD 1.58; 95% CI 0.98-2.56, $p = 0.06$) и 90-дневна смъртност (RD 2.04; 95% CI 0.96-4.36, $p = 0.06$).

В китайско-японски систематичен преглед с метаанализ от 2015 г. са включени 3 ретроспективни серии с общо 282 пациенти (48 при ALPPS и 234 при ДЧР).[17] Сравнението на морбидитет е с висока хетерогенност ($Chi^2 = 9.97$, df = 2, $p = 0.007$, $I^2 = 80\%$). Усложнения се наблюдават при 56.3% от пациентите в групата на ALPPS и 36.1% в групата на ДЧР (RR 1.08; Z = 3.24, $p = 0.001$). Сравнението на достигане до втора фаза на чернодробна операция е с висока хетерогенност ($Chi^2 = 1.54$, df = 2, $p = 0.46$, $I^2 = 72\%$). Етапните операции са извършени успешно при 79.1% в ДЧР и 100% в ALPPS-групата (Z = 2.48, $p = 0.01$). Сравнението на хипертрофията на FLR е с висока хетерогенност ($Chi^2 = 36.12$, df = 2, $I^2 = 94\%$). Няма разлика при хипертрофията на FLR между ALPPS и ДЧР ($p = 0.34$).

В китайски систематичен преглед и метаанализ от 2020 г. са включени 5 ретроспективни серии с общо 435 пациенти (103 при ALPPS и 332 при ДЧР).[18] Сравнението на смъртност е с висока хетерогенност ($\chi 2 = 11.23$, df = 4, $p = 0.02$, $I^2 = 64\%$). Морталитетът в групата с ALPPS (61.4%) е значимо

по-висок от този при ДЧР (39.1%) ($\chi2 = 11.23$, $Z = 4.77$, $p < 0.0001$). Сравнение на процента на достигане до втора операция е без хетерогенност ($\chi2 = 2.33$, $df = 4$, $p = 0.68$, $I^2 = 0\%$). Процентът на завършване на втора оперативна интервенция при ALPPS (92.2%) е сигнификантно по-висок в сравнение с този при ДЧР (75.9%) ($\chi2 = 2.33$, $Z = 3.53$, $p = 0.0004$). Сравнението на чернодробна хипертрофия е с висока хетерогенност ($\chi2 = 51.05$, $df = 4$, $I^2 = 92\%$); при ALPPS (69.5%) тя е достоверно по-висока в сравнение с тази при ДЧР (48.3%) ($\chi2 = 51.05$, $Z = 10.56$, $p < 0.0001$).

PICO 4.

В китайски метаанализ от 2024 г. са включени 8 проучвания, обхващащи 689 участници.[19] Резултатите показват, че FLR при пациенти, лекувани с TACE + PVE е сигнификатно по-голям от тези със самостоятелна PVE (MD 3.99%; 95% CI 1.03-6.94). Освен това, сравнена със самостоятелно приложение на PVE, комбинацията TACE + PVE демонстрира положителен ефект върху преживяемост без болест (ПББ) (OR 2.16; 95% CI 1.20-3.88), честота на рецидив (OR 0.79; 95% CI 0.07-9.42) и усложнения (OR 0.53; 95% CI 0.30-0.96). Не се наблюдава статистическа значимост за смъртност при TACE + PVE. Степента на хетерогенност е оценена с помощта на I^2 статистика и Q-тест.

Бразилски систематичен преглед и метаанализ от 2018 г. включва 45 проучвания с общо 1284 пациенти.[14] Качеството на включените серии е оценено с помощта на Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist. При комбинация TACE + PVE процентът на резекция е 90% (n = 315). Сравнявайки двете стратегии, вероятността за успех при постигане на чернодробна резекция след TACE + PVE е с 14% по-висока от този при PVE/PVL (RD -0.143; 95% CI -0.206 – -0.08, $p < 0.001$).

PICO 5.

В западноевропейски метаанализ от 2022 г. са включени 8 проучвания, сравняващи PVE с HVD, и 6 ретроспективни серии от случаи на PVE.[20] Резултатите показват, че общата резектабилност в рамките на даденте проучвания е 75% в групата на PVE (n = 252) срещу 87% в групата на HVD (n = 166) (OR 1.92; 95%CI 1.13-3.25, $p = 0.015$). Не се наблюдава значима хетерогенност ($x^2 = 7.66$, $df = 7$, $p = 0.36$, $I^2 = 9\%$). След PVE е наблюдавана хипертрофия на FLR между 12% и 48% (медиана от 21-30 дни), докато след HVD е докладван растеж между 36% и 67% (медиана от 17-31 дни). В сравнителните проучвания 90-дневният морталитет е сходен между групите – 2.5% след PVE срещу 2.2% след HVD в кохортни проучвания с едно рамо (6.9%, при 12 от 175 пациенти). Авторите заключават, че HVD увеличава резектабилността на билобарни чернодробни тумори със сравним профил на безопасност.

PICO 6.

В пакистано-американски метаанализ от 2026 г. са включени 3 ретроспективни проучвания (две с добро и едно с лошо качество съгласно NOS) с общо 220 пациенти, сравняващи PVE (n = 146, 67.3%) и TARE с Y-90 (n = 72, 32.7%).[21] Първото проучване показва, че TARE с Y-90 води до по-висок процент на хипертрофия (63%) в сравнение с PVE (36%).

Другите две проучвания показват значимо по-висок процент на хипертрофия за PVE в сравнение с TARE (25.3% срещу 7.4% и 61.5% срещу 29%). Увеличаването на FLR е значимо по-висока в групата на PVE в сравнение с TARE (MD 23.75%; 95%CI 12.02-35.48, $p < 0.0001$, $I^2 = 48\%$); установява се умерена хетерогенност между проучванията. Авторите заключават, че PVE е по-ефективна от TARE за индуциране на чернодробна хипертрофия.

Далекоизточен систематичен преглед от 2015 г. включва 7 ретроспективни серии с общо 312 пациенти.[22] Установява се много голямо ниво на хетерогенност между сериите. Само едно проучване сравнява PVE с TARE и съобщава се, че PVE води до значимо по-ефективна хипертрофия: при PVE – 61.5%, а при TARE – 29.0%, в рамките на по-кратък среден период от време: при PVE – 33 дни (24-56 дни), а при TARE – 46 дни (27-79 дни).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. При пациенти с хепатоцелуларен карцином и недостатъчен чернодробен обем клиницистите трябва да обсъждат извършване на емболизация на портална вена или лигиране на портална вена като алтернативни относно нарастване на планиран чернодробен остатъчен паренхим, време до извършване на чернодробна резекция, кратко- и дългосрочни резултати [ниско качество на доказателства].** **PICO 2. При пациенти с хепатоцелуларен карцином и недостатъчен чернодробен обем клиницистите трябва да предпочитат чернодробна венозна оклузия пред емболизация на портална вена с цел по-ефективна хипертрофия на остатъчен чернодробен паренхим, по-къс интервал от оклузия до хирургия, по-висока честота на осъществени чернодробни резекции, при еквивалентни кратко- и дългосрочни резултати [умерено качество на доказателства].** **PICO 3. При пациенти с хепатоцелуларен карцином и недостатъчен чернодробен обем клиницистите трябва да обсъждат извършване на асоциирана чернодробна трансекция и лигиране на портална вена за двуетапна хепатектомия (ALPPS) при селектирани случаи поради по-бърза и ефективна хипертрофия на остатъчен чернодробен паренхим, по-кратък интервал между интервенциите, по-често достигане и извършване на чернодробна резекция, но при завишен риск от усложнения и смъртност [умерено качество на доказателства].**

СИЛНА	**PICO 4. При пациенти с хепатоцелуларен карцином и недостатъчен чернодробен обем клиницистите трябва да обсъждат комбинирано извършване на трансартериална химиоемболизация и емболизация на портална вена поради по-ефективна хипертрофия на остатъчен чернодробен паренхим, по-често постигане на чернодробна резекция и по-добри кратко- и дългосрочни резултати [умерено качество на доказателства].** **PICO 6. При пациенти с хепатоцелуларен карцином и недостатъчен чернодробен обем клиницистите трябва да предпочитат извършване на емболизация на портална венозна пред трансартериална радиоемболизация (TARE) с Yttrium-90 поради по-ефективно индуцирана хипертрофия на очакван чернодробен паренхим [ниско качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 5. При пациенти с билобарен хепатоцелуларен карцином и недостатъчен чернодробен обем клиницистите биха могли да предпочитат извършване на чернодробна венозна оклузия пред емболизация на портална вена поради по-ефективна хипертрофия на остатъчен чернодробен паренхим и по-често постигане на чернодробна резекция [много ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

	◘ ***Докато интактен черен дроб се нуждае само от 25-30% очакван чернодробен паренхим, пациенти с хепатоцелуларен карцином (често с подлежаща цироза) се нуждаят от поне 40%, за да избегнат развитие на постоперативна чернодробна недостатъчност.*** ◘ ***Трябва да се има предвид, че наличие на чернодробна фиброза/цироза значително забавя скоростта на хипертрофия на чернодробния паренхим.*** ◘ ***Асоциирана чернодробна трансекция и лигиране на портална вена за двуетапна хепатектомия (ALPPS) и емболизация на портална вена/чернодробна венозна оклузия трябва да се прилагат с изключително внимание при пациенти с тежка цироза и портална хипертония поради риск от индуциране на тежки усложнения.***

- ***Увеличение на остатъчен чернодробен обем не винаги е равно на функционално възстановяване на чернодробния остатък.***
- ***Предварителни функционални оценки (99mTc-mebrofenin сцинтиграфия или 15-минутен ретенционен тест с индоцианиново зелено) са от съществено значение, за да се гарантира функционалност на черния дроб след резекция.***
- ***Идеални кандидати за асоциирана чернодробна трансекция и лигиране на портална вена за двуетапна хепатектомия (ALPPS) са пациенти в по-млада възраст, добър ECOG пърформанс статус, MELD < 10 и компенсирана чернодробна функция (Child-Pugh A).***
- ***Най-голям риск при конвенционална двуетапна чернодробна резекция е, че туморът може да се разпространи между двете фази, което прави вторият етап невъзможен. За да се предотврати това, в интервала може да се извърши трансартериална химиоемболизация (TACE), за да се забави туморния растеж по време на хипертрофия на остатъчния чернодробен паренхим.***
- ***Мониторинг за синдром на малкия чернодробен остатък (small-for-size syndrome) между двете фази на интервенцията е от ключово значение. Ако при пациента персистира иктер или асцит след първия етап, то вторият се отлага или отменя.***
- ***При хепатоцелуларен карцином целта не е просто да се премахне туморната маса, а да се извърши анатомична резекция (премахване на целия сегмент). Двуетапните подходи позволяват по-радикални резекционни линии, които значимо снижават риска от локален рецидив и прогресия на болестта.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Pandanaboyana S, Bell R, Hidalgo E, et al. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection. *Surgery (United States)* 2015; 157 (4): 690-698. doi: 10.1016/j.surg.2014.12.009.
2. Isfordink CJ, Samim M, Braat MNGJA, et al. Portal vein ligation versus portal vein embolization for induction of hypertrophy of the future liver remnant: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2017; 26 (3): 257-267. doi: 10.1016/J.SURONC.2017.05.001.
3. Chaouch MA, Mazzotta A, da Costa AC, et al. A systematic review and meta-analysis of liver venous deprivation versus portal vein embolization before hepatectomy: Future liver volume, postoperative outcomes, and oncological safety. *Front Med (Lausanne)* 2024; 10. doi: 10.3389/fmed.2023.1334661.
4. Bell RJ, Hakeem AR, Pandanaboyana S, et al. Portal vein embolization versus dual vein embolization for management of the future liver remnant in patients undergoing major hepatectomy: Meta-analysis. *BJS Open* 2022; 6 (6). doi: 10.1093/BJSOPEN/ZRAC131.

5. Che J, Xu C, Cui X, Xie Y, Mo H. Meta-analysis of liver venous deprivation vs portal vein embolization in treating liver cancer with an insufficient liver remnant. *J Chin Med Assoc*. 2025;88(12):922-932. doi:10.1097/JCMA.0000000000001313
6. Yan K, Hu X, Liu H. Clinical efficacy of liver venous deprivation versus portal vein embolization in treatment of liver cancer with insufficient residual liver volume: A meta-analysis. *J Clin Hepatol* 2024; 40 (12): 2464-2472. doi: 10.12449/JCH241217.
7. Papakonstantinou M, Gkaitatzi AD, Chatzikomnitsa P, et al. Comparison of liver venous deprivation versus portal vein embolization in patients with liver malignancies: A systematic review. *Livers* 2025; 5 (4). doi: 10.3390/livers5040048.
8. Yang L, Yang M, Wang T, et al. Comparison of liver venous deprivation with portal vein embolization alone in patients undergoing major liver resection: A systematic review and meta-analysis. *HPB* 2024; 26 (11): 1329-1338. doi: 10.1016/j.hpb.2024.07.409.
9. Bozkurt E, Sijberden JP, Kasai M, Abu Hilal M. Efficacy and perioperative safety of different future liver remnant modulation techniques: A systematic review and network meta-analysis. *HPB* 2024; 26 (4): 465-475. doi: 10.1016/j.hpb.2024.01.002.
10. Liu Y, Yang Y, Gu S, Tang K. A systematic review and meta-analysis of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) versus traditional staged hepatectomy. *Medicine* 2019; 98 (15). doi: 10.1097/MD.0000000000015229.
11. Zhong Y, Yan L, Yang J, Jiang L, Li M. Comparison of feasibility, safety and oncological efficacy of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) with conventional two-stage hepatectomy (TSH): A systemic review and meta-analysis. *IInt J Clin Exp Med* 2016; 9 (11): 20509-20518.
12. Yi F, Zhang W, Feng L. Efficacy and safety of different options for liver regeneration of future liver remnant in patients with liver malignancies: A systematic review and network meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2022; 20 (1). doi: 10.1186/s12957-022-02867-w.
13. Huang H, Liu W, Wang A, et al. Comparison of portal vein embolization, portal vein ligation, associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in cases with a small future liver remnant: A network meta-analysis. *Transl Cancer Res* 2017; 6 (4): 826-833. doi: 10.21037/tcr.2017.08.21.
14. Tustumi F, Ernani L, Coelho FF, et al. Preoperative strategies to improve resectability for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *HPB* 2018; 20 (12): 1109-1118. doi: 10.1016/j.hpb.2018.06.1798.
15. Charalel RA, Sung J, Askin G, et al. Systematic reviews and meta-analyses of portal vein embolization, associated liver partition and portal vein ligation, and radiation lobectomy outcomes in hepatocellular carcinoma patients. *Curr Oncol Rep* 2021; 23 (11). doi: 10.1007/s11912-021-01075-1.
16. Shen YN, Bai XL, Ma T, Liang TB. A systematic review and meta-analysis of ALPPS versus two-stage hepatectomy (TSH). *HPB* 2019; 21: S571-S572. doi: 10.1016/j.hpb.2019.10.170.
17. Sun Z, Tang W, Sakamoto Y, et al. Retraction: A systematic review and meta-analysis of feasibility, safety and efficacy of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) versus two-stage hepatectomy (TSH). *Biosci Trends* 2015 ;9 (5): 284-288. doi: 10.5582/BST.2015.01139.
18. Yin G, Zhu W, Sun Z, et al. Efficacy and safety of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy versus two-stage hepatectomy: A systematic review and meta-analysis. Indian J Surg 2020; 84: 352-356. doi: 10.1007/S12262-020-02627-8.
19. Liu XJ, Song PW, Wang LG, et al. Meta-analysis on the therapeutic effect of transcatheter arterial chemoembolization combined with portal vein embolization. Chemotherapy 2024; 69 (4): 212-223. doi: 10.1159/000539347.
20. Korenblik R, Van Zon JFJA, Olij B, et al. Resectability of bilobar liver tumours after simultaneous portal and hepatic vein embolization versus portal vein embolization alone: Meta-analysis. BJS Open 2022; 6 (6). doi: 10.1093/bjsopen/zrac141.

21. Virani SS, Ahmed KS, Mahmud O, et al. Liver hypertrophy post-Yttrium-90 versus portal vein embolization: A systematic review and meta-analysis. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg 2026; 30 (1): 35. doi: 10.14701/AHBPS.25-228.

22. Teo JY, Allen JC, Ng DC, et al. A systematic review of contralateral liver lobe hypertrophy after unilobar selective internal radiation therapy with Y90. HPB (Oxford) 2015; 18 (1): 7. doi: 10.1016/J.HPB.2015.07.002.

4.5. МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНА ХИРУРГИЯ

Ивелин ТАКОРОВ, Димитрия ВЪЛЧЕВА, Радослав КОСТАДИНОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с резектабилен хепатоцелуларен карцином (ХЦК) лапароскопска чернодробна резекция, сравнена с отворена, демонстрира ли превъзходство по отношение на краткосрочни резултати (обем на кръвозагуба, болничен престой, постоперативни усложнения и смъртност) при сравними онкологични резултати?**
PICO 2.	**При пациенти с резектабилен ХЦК и подлежаща чернодробна цироза лапароскопска чернодробна резекция, сравнена с отворена, демонстрира ли превъзходство за понижаване на постоперативна чернодробна недостатъчност и смъртност?**
PICO 3.	**При пациенти с ХЦК, разположен в постеросуперiорни сегменти, лапароскопска резекция, сравнена с отворена резекция, демонстрира ли сравними хирургични и онкологични резултати?**
PICO 4.	**При пациенти с ХЦК роботизирана чернодробна резекция, сравнена с лапароскопска резекция, демонтрира ли превъзходство за краткосрочни и дългосрочни резултати?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.
Систематичен преглед и метаанализ от 2022 г. включва 43 проучвания (6673 пациенти), сравняващи минимално инвазивна (лапароскопска/роботизирана) с конвенционална отворена чернодробна резекция.[1] Наличните

доказателства се основават главно на ретроспективни анализи, чието качество е оценено по Нюкасъл-Отава скалата и в повечето случаи надхвърля 7. Резултатите показват, че минимално инвазивният подход е асоцииран със значимо по-добри краткосрочни резултати, включително по-малка интраоперативна кръвозагуба (MD -108.33 mL; 95% CI -148.15 – -68.50, $p < 0.00001$, $I^2 = 53\%$,), по-нисък риск от кръвопреливане (OR 0.64; 95% CI 0.54-0.76, $I^2 = 0\%$) и по-ниска честота на следоперативни усложнения (OR 0.46; 95% CI 0.39-0.55, $I^2 = 21\%$). Миниинвазивната хирургия е свързана с по-кратък болничен престой (MD -4.0 дни; 95% CI -4.72 – -3.27, $p < 0.00001$), но с по-дълго оперативно време (MD ~ +8-14 min, $p = 0.03$), като за този показател се наблюдава висока хетерогенност ($I^2 = 74\%$). Отворената хирургия показва леко статистически значимо предимство по отношение на обща преживяемост (ОП) (HR 1.17; 95% CI 1.02-1.35, $p = 0.02$, $I^2 = 0\%$) и преживяемост без болест (ПББ) (HR 1.15; 95% CI 1.05-1.26, $p = 0.002$, $I^2 = 0\%$), въпреки че абсолютните разлики са малки. Не се установява статистически значима разлика по отношение на честота на рецидив (OR 0.94; 95% CI 0.78-1.12, $I^2 = 19\%$).

В друг систематичен преглед и метаанализ върху 51 главно ретроспективни проучвания, включващи общо 6812 пациенти, се сравнява лапароскопска и отворена чернодробна резекция при ХЦК.[2] Лапароскопският подход е асоцииран със значимо по-добри краткосрочни резултати, включително по-нисък риск от кръвопреливане (OR 0.45; 95% CI 0.30-0.69, $p = 0.001$, $I^2 = 55.83\%$), по-кратък болничен престой (MD -3.87 дни; 95% CI -4.86 – -2.89, $p = 0.001$, $I^2 = 87.35\%$), по-ниска следоперативна смъртност (OR 0.32; 95% CI 0.16-0.66, $p = 0.001$, $I^2 = 0\%$) и по-ниска честота на усложнения (OR 0.42; 95% CI 0.34-0.52, $p = 0.001$, $I^2 = 39.64$). Интраоперативната кръвозагуба също е значимо по-ниска при лапароскопска резекция (MD -124.09 mL; 95% CI -188.21 – -59.97, $p = 0.001$, $I^2 = 94.09\%$). Не се установява статистически значима разлика по отношение на оперативно време (MD 18.29 min; 95% CI -1.58 – 38.15, $p = 0.07$; $I^2 = 91.73\%$) и честотата на R0-резекция (OR 1.31; 95% CI 0.98-1.76, $p = 0.07$, $I^2 = 0\%$). Лапароскопската резекция е асоциирана с по-добра едногодишна (OR 1.45; 95% CI 1.06-1.99, $p = 0.02$, $I^2 = 25.59\%$) и 5-годишна ОП (OR 1.36; 95% CI 1.07-1.72, $p = 0.01$, $I^2 = 14.88\%$), както и по-добра едногодишна ПББ (OR 1.42; 95% CI 1.03-1.97, $p = 0.032$, $I^2 = 55.57\%$). Не се установяват значими разлики за 3-годишна ОП и дългосрочна ПББ. Честотата на възникване на рецидив е по-ниска при лапароскопска хирургия (OR 0.83; 95% CI 0.71-0.98, $p = 0.03$, $I^2 = 0\%$). Хетерогенността на метаанализа варира значително между отделните крайни цели, като е ниска за смъртност и R0-резекция ($I^2 = 0\%$), умерена за усложнения и преживяемост ($I^2 = 15\text{-}55\%$) и висока за оперативни параметри като кръвозагуба и болничен престой ($I^2 > 85\%$).

PICO 2.

Наличните доказателства се основават на метаанализ върху 11 проучвания (1618 пациенти), едно рандомизирано контролирано проучване и

множество ретроспективни анализи по типа съпоставяне по резултат за склонност (PSM) при пациенти с ХЦК и цироза.[3] По отношение на ОП резултатите показват, че лапароскопска резекция е асоциирана със значимо снижение на риск от възникване на следоперативна смърт (HR 0.81; 95% CI 0.68-0.96, p = 0.018), като хетерогенността е ниска (I^2 = 0%). Подобен резултат се наблюдава и при двуетапен анализ (HR 0.84; 95% CI 0.74-0.96, p = 0.01), което потвърждава консистентност на ефекта. Анализ на индивидуални пациентски данни показва по-добри едно-, 3- и 5-годишни стойности на ОП при лапароскопски подход (96.1%, 82.6% и 68.8%) срещу отворена хирургия (92.7%, 76.9% и 64.2%). Лапароскопска хирургия е асоциирана с по-малка кръвозагуба (MD -99 mL; 95% CI -182 – -16), като за този показател се отчита умерена до висока хетерогенност (I^2 = 50-70%). Честотата на хемотрансфузии е по-ниска при лапароскопски подход, с ниска хетерогенност между проучванията (I^2 = 0-20%). Лапароскопска резекция демонстрира по-ниска честота на общи усложнения (OR 0.49; 95% CI 0.37-0.66, I^2 = 0-25%) и големи усложнения Clavien-Dindo > III (OR 0.45; 95% CI 0.26-0.79, I^2 = 0-30%). Продължителността на болничен престой е значимо по-кратка при лапароскопски операции (MD -3.22 дни; 95% CI -4.38 – -2.06), като за този показател се наблюдава умерена хетерогенност (I^2 = 40-60%).

В друг метаанализ, включващ 16 ретроспективни проучвания със съпоставени случаи, се сравнява лапароскопска резекция с отворен подход при пациенти с ХЦК и подлежаща чернодробна цироза.[4] В 12 от 16 проучвания е използвано статистическо съпоставяне на резултат за склонност (PSM), което частично намалява риска от отклонения. Всички включени проучвания са с високо качество по Нюкасъл-Отава скалата. По отношение на интраоперативни резултати данните показват, че лапароскопски подход не показва статистически значима разлика в оперативно време спрямо отворена хирургия (WMD 19.33; 95% CI -1.67 – 40.34, p = 0.07), но при този показател се наблюдава много висока хетерогенност (I^2 = 93.7%). Лапароскопска хирургия е асоциирана със значимо по-малка интраоперативна кръвозагуба (WMD -69.16 mL; 95% CI -101.72 – -36.61, p < 0.01), при умерена хетерогенност (I^2 = 57.0%). Честотата на кръвопреливане също е по-ниска в групата на лапароскопска резекция (OR 0.63; 95% CI 0.40-1.00, p = 0.05, I^2 = 7.3%). Лапароскопската хепатектомия е свързана с по-кратък болничен престой (WMD -2.65 дни; 95% CI -3.41 – -1.89, p < 0.01, I^2 = 69.4%) и по-ниска честота на следоперативни усложнения (OR 0.57; 95% CI 0.46-0.71, p < 0.01), при липса на статистическа хетерогенност (I^2 = 0.0%). Аналогично следоперативната смъртност е по-ниска в групата на лапароскопска хирургия (OR 0.27; 95% CI 0.11-0.66, p < 0.01), при липса на хетерогенност между проучванията (I^2 = 0.0%). Относно подлежаща чернодробна цироза лапароскопският подход е свързан с по-ниска честота на постоперативна чернодробна недостатъчност (OR 0.60; 95% CI 0.38-0.95, p = 0.03) и поява на асцит (OR 0.44;

95% CI 0.28-0.72, $p < 0.01$). Авторите заключават, че лапароскопска хирургия е асоциирана с по-добра едногодишна (HR 0.48; 95% CI 0.31-0.73, $p < 0.01$), 2-годишна (HR 0.61; 95% CI 0.45-0.83, $p < 0.01$) и 5-годишна ОП (HR 0.67; 95% CI 0.53-0.85, $p < 0.01$). Показателят за ПББ не показва статистически значима разлика между двата подхода.

PICO 3.

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Наличните доказателства се основават на мултицентрово рандомизирано контролирано проучване, включващо общо 251 пациенти, подложени на лапароскопска или отворена паренхим-съхраняваща чернодробна резекция при лезии в постеросуперионите сегменти.[5] От пациентите, включени в проучването, 91.5 % са с малигнени тумори. Резултатите показват, че основният краен показател (време до функционално възстановяване) е значимо по-кратък при лапароскопска хирургия – 3 срещу 4 дни, т.е. разлика от 19.2% (95% CI -28.8% – -8.4%, $p < 0.001$). Аналогично, болничният престой е по-кратък при лапароскопската група – 4 срещу 5 дни ($p < 0.001$). Не се установяват статистически значими разлики между двата подхода по отношение на обща следоперативна морбидност, тежки усложнения, чернодробно-специфични усложнения и честотата на рехоспитализации. Показателят за 90-дневна смъртност е нисък и сравним между групите – 2.5% при лапароскопска и 0.8% при отворена хирургия ($p = 0.336$). Не се установява статистически значима разлика в радикалността на резекцията, като честотата на R0-резекции е сходна – 87.7% при лапароскопска срещу 85.8% при отворената хирургия ($p = 0.539$).

PICO 4.

В систематичен преглед и метаанализ на *Hu L, et al.* от 2025 г., включващ 18 сравнителни проучвания с общо 4098 пациенти с ХЦК, са анализирани резултати от роботизирана чернодробна резекция, сравнена с лапароскопска и отворена чернодробна резекция.[6] От включените проучвания 7 са ретроспективни серии, а 11 използват статистическо съпоставяне на резултат за склонност (PSM), като не са включени рандомизирани контролирани проучвания. Качеството на включените изследвания е оценено по Нюкасъл-Отава скалата (едно проучване е с умерено качество, а останалите 18 са с високо). При сравнение между роботизирана и лапароскопска резекция метаанализът установява статистически значимо по-добра ОП в групата с роботизирана резекция (HR 0.72; 95% CI 0.56-0.92, $p = 0.010$) и по-добра ПББ (HR 0.78; 95%CI 0.64-0.94, $p = 0.009$), при липсваща хетерогенност между проучванията за тези показатели ($I^2 = 0\%$). По отношение на периоперативни резултати роботизираната резекция е асоциирана с по-ниска честота на конверсия към лапаротомия в сравнение с лапароскопска резекция (RR 0.50; 95% CI 0.31-0.79), но с по-продължително оперативно време – MD 30.7 min (95% CI 9.6-51.8).

В друг систематичен преглед и мрежов метаанализ на *Kim SH, et* al. са включени 69 сравнителни проучвания с общо 13257 пациенти с ХЦК, при

които са анализирани резултати от роботизирана, лапароскопска и отворена чернодробна резекция.[7] От включените изследвания едно е рандомизирано контролирано проучване (сравняващо обаче лапароскопски с отворен подход), 3 са проспективни, а по-голяма част представляват ретроспективни кохортни серии. По отношение на оперативните резултати данните показват, че лапароскопска резекция демонстрира сигнификантна редукция в оперативно време – SMD -0.31(95% CI -0.56 – 0.07, p = 0.01), без значима разлика между двата подхода по отношение на интраоперативна кръвозагуба, хемотрансфузия и честотата на R1-резекция. Роботизирана резекция е асоциирана със сигнификантно по-ниска честота на общи следоперативни усложнения (OR 2.23; 95% CI 1.30-3.82, p = 0.004), като не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на големи следоперативни усложнения, 90-дневна смъртност и постоперативен болничен престой. Не се наблюдава статистически значима разлика между двете методики по отношение на едно-, 3- и 5-годишна ОП и ПББ.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. При пациенти с резектабилен хепатоцелуларен карцином клиницистите трябва да предпочитат лапароскопска чернодробна резекция пред отворена резекция (при подходяща селекция на пациенти и налична хирургична експертиза) поради по-добри краткосрочни хирургични резултати, при сравними дългосрочни онкологични резултати [ниско качество на доказателства].** **PICO 2. При пациенти с хепатоцелуларен карцином и подлежаща чернодробна цироза клиницистите трябва да предпочитат лапароскопска чернодробна резекция пред отворена резекция поради понижаване на риск от постоперативна чернодробна недостатъчност и смъртност [ниско качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 3. При пациенти с хепатоцелуларен карцином, разположен в постеросуперіорни сегменти, клиницистите биха могли да предпочитат лапароскопски пред отворен подход при строга селекция поради по-добри краткосрочни резултати, при сравнима онкологична ефективност [много ниско качество на доказателства].**

СЛАБА	**PICO 4. При пациенти с хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да обсъждат роботизирана чернодробна резекция като алтернативен минимално инвазивен подход, осигуряващ сравними с лапароскопска резекция краткосрочни и дългосрочни онкологични резултати при наличие на експертиза [ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***При всички минимално инвазивни резекции силно препоръчителен е интраоперативен ултразвук за прецизна локализация на тумора и планиране на резекционна линия.***
- ***Изборът на хирургичен подход следва да се базира на туморни характеристики, чернодробна функция и опит на хирургичния екип, като минимално инвазивната хирургия следва да се прилага в центрове с подходяща експертиза.***
- ***Минимално инвазивната хирургия при хепатоцелуларен карцином изисква комбинация от структурирано обучение на хирурзи, експертен център и индивидуализиран подход, за да се постигнат оптимални онкологични и клинични резултати.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Fu B, Zhang JR, Han PS, Zhang YM. Comparison of survival and post-operation outcomes for minimally invasive versus open hepatectomy in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of case-matched studies. *Front Oncol* 2022; 12: 1021804. doi: 10.3389/fonc.2022.1021804.
2. Xiangfei M, Yinzhe X, Yingwei P, et al. Open versus laparoscopic hepatic resection for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2019; 33 (8): 2396-2418. doi: 10.1007/s00464-019-06781-3.
3. Kabir T, Tan ZZ, Syn NL, et al. Laparoscopic versus open resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Meta-analysis. *Br J Surg* 2021; 109 (1): 21-29. doi: 10.1093/bjs/znab376.
4. Pan Y, Xia S, Cai J, Chen K, Cai X. Efficacy of laparoscopic hepatectomy *versus* open surgery for hepatocellular carcinoma with cirrhosis: A meta-analysis of case-matched studies. *Front Oncol* 2021; 11: 652272. doi: 10.3389/fonc.2021.652272.
5. Sijberden JP, Kuemmerli C, Ratti F, et al. Laparoscopic versus open parenchymal preserving liver resections in the posterosuperior segments (ORANGE Segments): a multicentre, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Reg Health Eur*. 2025;51:101228. Published 2025 Feb 20. doi:10.1016/j.lanepe.2025.101228
6. Hu L, Shi X, Wang A, Zhang F. A meta-analytic and systematic review to compare perioperative outcomes and prognosis between robotic and conventional (laparoscopic or open) liver resection in hepatocellular carcinoma cases. *World J Surg Oncol* 2025; 23 (1): 348. doi: 10.1186/s12957-025-03983-z.
7. Kim SH, Kim KH, Pinto-Marques H, Coelho JS. Feasibility of robotic liver resection compared with laparoscopic and open liver resection for hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis. *Int J Surg* 2026; 112 (1): 27-41. doi: 10.1097/JS9.0000000000003528.

4.6. ХИРУРГИЯ ПРИ РЕЦИДИВНА БОЛЕСТ

Цонка ЛУКАНОВА, Димитрия ВЪЛЧЕВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с рецидивен хепатоцелуларен карцином (ХЦК) извършване на спасителна трансплантация, сравнено с повторна чернодробна резекция, демонстрира ли превъзходство за онкологични резултати?**
PICO 2.	**При пациенти с рецидивен ХЦК извършване на лапароскопска, сравнена с конвенционална резекция, демонстрира ли превъзходство за хирургични и онкологични резултати?**
PICO 3.	**При пациенти с рецидивен ХЦК извършване на ререзекция или спасителна чернодробна трансплантация, сравнено с локорегионални методи на лечение, демонстрира ли превъзходство за онкологични резултати?**
PICO 4.	**При пациенти с рецидивен ХЦК извършване на повторна хепатектомия, сравнена с радиофреквентна аблация, демонстрира ли превъзходство за усложнения и онкологични резултати?**
PICO 5.	**При пациенти с рецидивен ХЦК под форма на солитарна лезия след чернодробна трансплантация провеждане на чернодробна резекция, сравнена с локорегионална терапия, демонстрира ли превъзходство за онкологични резултати?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Систематичен преглед и метаанализ, публикуван през 2019 г., обхваща 3 нерандомизирани проспективни и 4 ретроспективни кохортни проучвания върху общо 516 пациенти с ХЦК, при които е извършена спасителна трансплантация или резекционна хирургия по повод рецидив.[1] Резултатите показват, че пациенти, при които е извършена спасителна трансплантация, са с по-големи по размер лезии със средна разлика от 0.73 cm (95% CI 0.29-1.18, p = 0.001, I^2 = 0%). Процентът на постоперативни усложнения е сигнификантно по-висок при пациенти с трансплантация срещу тези, при които е извършена ререзекция (RR 2.24; 95% CI 1.6-3.75, p < 0.0001, I^2 = 0%). По-висока е и смъртността при трансплантирани пациенти, но без да е налице статистически значима разлика спрямо тези, при които е осъществена резекционна хирургия (RR 6.48; 95% CI 0.51-82.54, p = 0.15, I^2 = 61%). По отношение на преживяемост без болест (ПББ) при трансплантирани по повод рецидивен ХЦК се отчита по-добра 5-годишна преживяемост спрямо тези, при които е извършена резекция (HR 0.42; 95% CI 0.25-0.7, p = 0.009), въпреки наличие на известна степен на хетерогенност между проучванията (I^2 = 63%, p = 0.03). Не се установява сигнификантна разлика между двете групи по отношение на 5-годишна обща преживяемост (ОП) след операция (HR 0.82; 95% CI 0.55-1.23, p = 0.34, I^2 = 0%).

В друг метаанализ от 2024 г. *Liu J, et al.* включват 15 кохортни проучвания с общо 2558 пациенти с рецидивен ХЦК, третирани със спасителна чернодробна трансплантация, ререзекция и радиофреквентна аблация.[2] В подгрупов анализ, сравняващ трансплантация с ререзекция, се демонстрира по-добра ОП при чернодробна трансплантация (HR 0.64; 95% CI 0.49-0.84, p = 0.639, I^2 = 0.0%). Стойността на ПББ също е значимо по-добра при трансплантирана група в сравнение с повторна резекция (HR 0.31; 95% CI 0.18-0.56), въпреки че се наблюдава висока хетерогенност (I^2 = 65.7%).

PICO 2.

Публикуван през 2022 г. систематичен преглед и метаанализ обхваща 9 нерандомизирани сравнителни проучвания върху общо 945 пациенти, при които е осъществена конвенционална (n = 485) и лапароскопска (n = 460) чернодробна резекция по повод рецидивен ХЦК.[3] Само в 3 от проучванията е отбелязана едногодишна ОП, като резултатите установяват по-ниска преживяемост при лапароскопска група срещу конвенционална (OR 0.60; 95% CI 0.41-0.89, p = 0.01, I^2 = 20%). Две проучвания сравняват 3- и 5-годишната ОП без да се отчита сигнификантно значима разлика между двете групи пациенти (съотв. OR 1.06; 95%CI 0.31-3.62, p = 0.93, I^2 = 70% срещу OR 0.76; 95% CI 0.44-1.32, p = 0.33, I^2 = 31%). При изследване на едногодишна преживяемост без рецидив (ПБР) при 673 пациенти с лапароскопски (n = 330) и с конвенционални (n = 343) резекции не се установява сигнификантна разлика (OR 1.25; 95%CI 0.53- 2.92, p

= 0.61, I^2 = 67%). Аналогични са резултатите при 3- и 5-годишна ПБР (съотв. OR 2.41; 95% CI 0.62-9.30, p = 0.20, I^2 = 80% и OR 0.85; 95% CI 0.16-4.46, p = 0.85, I^2 = 66%). По отношение на оперативно време също не се установява сигнификантна разлика между пациенти с локален рецидив, резециран лапароскопски или конвенционално (MD 11.63 min; 95% CI 17.58-40.83, p = 0.44, I^2 = 79%). При 945 пациенти, при които е отразена интраоперативна кръвозагуба (n = 460 с лапароскопска и n = 485 с конвенционална резекция), се установява сигнификантно по-малка кръвозагуба при лапароскопската група (MD 237.23 mL; 95% CI 338.26-136.20, p < 0.00001, I^2 = 90%), без обаче да се установява разлика за необходимост от извършване на кръвопреливане (OR 0.31; 95% CI 0.06-1.63, p = 0.17, I^2 = 69%). При 881 пациенти (n = 429 с лапароскопски и n = 452 с конвенционални резекции) са посочени постоперативни усложнения без да се отчита сигнификантно значима разлика (OR 0.44; 95% CI 0.17-1.14, p = 0.09, I^2 = 64%), като единствено болничният престой е по-кратък при лапароскопска група (MD 2.52; 95% CI 4.27-0.76, p = 0.005, I^2 = 86%). Не е установена сигнификантна разлика в 90-дневна смъртност между пациенти с лапароскопска и отворена резекция (OR 1.00; 95% CI 0.25-4.06, p = 1.00, I^2 = 0%).

PICO 3.

В систематичен преглед и метаанализ от 2023 г., обхващащ 30 нерандомизирани проспективни и ретроспективни кохортни проучвания, са включени общо 5025 пациенти с рецидивен ХЦК, при които са извършени серезекция (n = 1405), радиофреквентна аблация (n = 1013), трансартериална химиоемболизация (TACE) (n = 1123) и чернодробна трансплантация (n = 1484).[4] Резултатите показват парцелен (forest plot) анализ, установяващ, че пациенти с чернодробна трансплантация са със значимо по-добра ПББ спрямо другите методи: за едногодишна – с радиофреквентна аблация (OR 5.80; 95% CI 2.00-16.86, p = 0.001, I^2 = 86.65%), с серезекция (OR 4.25; 95% CI 1.49-12.17, p = 0.001, I^2 = 86.65%) и с TACE (OR 32.21; 95% CI 6.60-157.22, p = 0.001, I^2 = 86.65%); за 3-годишна – с радиофреквентна аблация (OR 6.86; 95% CI 2.90-16.23, p = 0.001, I^2 = 94.86%) и с серезекция (OR 3.96; 95% CI 1.79-8.79, p = 0.001, I^2 = 94.86%) и 5-годишна – с радиофреквентна аблация (OR 4.31; 95% CI 1.54-12.06, p = 0.001, I^2 = 95.81%) и с серезекция (OR 2.18; 95% CI 0.95-5.01, p = 0.001, I^2 = 95.81%). Регистрира се и по-добра едногодишна ОП при радиофреквентна аблация спрямо тези с серезекция (OR 0.96; 95% CI 0.31-2.96). Пациенти с серезекция са с несигнификантно по-добра едногодишна ОП спрямо тези с радиофреквентна аблация (OR 1.19; 95% CI 0.71-2.00, p= 0.8459, I^2 = 79.07%) и TACE (OR 2.56; 95% CI 1.26-5.20, p = 0.8459, I^2 = 79.07%), както и с по-добра 3- и 5-годишна ОП спрямо тези с чернодробна трансплантация, радиофреквентна аблация и TACE: за 3-годишна – с чернодробна трансплантация (OR 1.64; 95% CI 0.56-4.66, p = 0.0562, I^2 = 89.72%), с радиофреквентна аблация (OR 1.64; 95% CI 0.99-2.71, p = 0.0562 , I^2 = 89.72%) и с TACE (OR 5.27; 95% CI 2.40-11.57, p = 0.0562, I^2 = 89.72%) и 5-годишна – с чернодробна трансплантация (OR 1.05; 95% CI

0.43-2.58, p = 0.3574, I^2 = 93.43%), с радиофреквентна аблация (OR 1.60; 95% CI 0.94-2.73, p = 0.3574, I^2 = 93.43%) и с TACE (OR 6.97; 95% CI 2.97-16.39, p = 0.3574, I^2 = 93.43%). Заключението на авторите е, че чернодробната резекция и трансплантация при пациенти с рецидивен ХЦК са с по-добри ОП и ПБР спрямо тези, при които е извършена радиофреквентна аблация или TACE. Извършване на чернодробна трансплантация води до статистически значимо по-добра ПББ ($p < 0.001$), докато при резекция се установява статистически незначима по-добра ОП спрямо останалите терапевтични модалности. Независимо от това, в съображение влизат характеристики на тумора, коморбидност на пациента и експертиза на центъра.

Друг систематичен преглед и Bayesian мрежов метаанализ на 21 сравнителни ретроспективни кохортни проучвания с общо 2818 пациенти с интрахепатален рецидив на ХЦК сравнява 5 основни терапевтични подхода: чернодробна трансплантация, резекция, радиофреквентна аблация, TACE и стереотактично лъчелечение (SBRT).[5] Методологично анализът показва добра консистентност между директни и индиректни сравнения – всички p-стойности са над 0.05, което подкрепя валидността на използвания мрежов модел. По отношение на отклонения не се установява значима обща статистическа хетерогенност в повечето сравнения, без обаче да е отбелязана стойност. Авторите съобщават единствено за умерена хетерогенност при сравнение между спасителна чернодробна трансплантация и чернодробна резекция (I^2 = 0.55). Изводите са, че по отношение на ОП и ПББ най-благоприятни резултати се наблюдават при спасителна чернодробна трансплантация, следвана от резекция.

PICO 4.

През 2025 г. е публикуван систематичен преглед и метаанализ, обхващащ 38 проучвания, 2 от които са проспективни рандомизирани, а останалите са кохортни.[6] Включени са резултати от общо 5339 пациенти с рецидивен ХЦК, разпределени в две групи – пациенти с чернодробна резекция (n = 2254) и с проведена радиофреквентна аблация (n = 3085). Съпоставима информация за ОП е получена от 35 проучвания с общо 5054 пациенти в група с резекционна хирургия (n = 2116) и в група с радиофреквентна аблация (n = 2938). Не е установена статистически значима разлика между двете групи (HR 0.92; 95% CI 0.84-1.00, p = 0.04, Z = 2.02) при липса на хетерогенност (I^2 = 0%, p = 0.51). При анализ на едно-, 3- и 5-годишна преживяемост *Meng et al.* използват данни от 28 проучвания, като също не е установена статистически значима разлика между двете групи пациенти – за едногодишна (OR 0.91; 95% CI 0.74-0.92, p = 0.37, Z = 0.9, I^2 = 3%), за 3-годишна (OR 1.13; 95% CI 0.99-1.29, p = 0.07, Z = 1.82, I^2 = 38%) и 5-годишна (OR 1.05; 95% CI 0.81-1.34, p = 0.72, Z = 0.36, I^2 = 70%). Общо 19 проучвания докладват значими постоперативни усложнения при разпределение на пациенти по групи на резекционна хирургия (n = 1 303) и радиофреквентна аблация (n = 1891).

Поради изразена хетерогенност между двете групи (I^2 = 53%, p = 0.003) е приложен модел на случайни ефекти. Пациенти, при които е проведена радиофреквентна аблация, са с по-нисък процент на значими постоперативни усложнения спрямо тези с резекционна хирургия (OR 5.06; 95% CI 3.29-7.81, p < 0.00001, Z = 7.35, I^2 = 51%). Честотата на постоперативен рецидив е статистически значимо по-ниска в групата на резекционна хирургия (OR 0.67; 95% CI 0.51-0.89, p = 0.005, Z = 2.82, I^2 = 51%). Постоперативната смъртност остава без сигнификантно значима разлика в двете групи по данни от 7 проучвания с 840 пациенти в резекционна група (n = 377) и в група с радиофреквентна терапия (n = 463) (OR 1.62; 95% CI 0.80-3.32, p = 0.18, Z = 1.33). При анализ на пациенти с размер на тумор ≤ 3 cm се установява, че ОП е статистически значимо по-висока при проведена резекционна хирургия срещу радиофреквентна аблация (HR 0.84; 95% CI 0.73-0.96, p = 0.01, Z = 2.53, I^2 = 0%), докато при тези с размер > 3 cm не се установява статистически значима разлика между двете групи (HR 0.87; 95% CI 0.72-1.05, p = 0.15, Z = 1.42, I^2 = 0%). Аналогични са резултатите по отношение на ПББ: при пациенти с размер на тумор ≤ 3 cm се установява, че тя е статистически значимо по-висока при проведена резекционна хирургия срещу радиофреквентна аблация (HR 0.75; 95% CI 0.66-0.85, p < 0.00001, Z = 4.57, I^2 = 2%), докато при тези с размер на тумор > 3 cm не се установява статистически значима разлика между двете групи (HR 0.90; 95% CI 0.63-1.28, p = 0.55, Z = 0.59, I^2 = 65%).

В друг систематичен преглед и метаанализ, публикуван от *Yang Y, et al.* през 2021 г., са обхванати 16 проучвания (едно проспективно рандомизирано контролирано и 15 нерандомизирани сравнителни проучвания) и е сравнена ОП при 1902 пациенти с рецидивен ХЦК, третирани оперативно и с аблация (n = 817 с чернодробна резекция и n = 1085 с радиофреквентна аблация).[7] Установена е статистически значимо по-висока ОП при пациенти с чернодробна резекция срещу група с радиофреквентна аблация (HR 0.81; 95% CI 0.68-0.95, p < 0.001, I^2 = 0%). Едно-, 2-, 3-, 4- и 5-годишната ОП при пациенти с рецидивен ХЦК и чернодробна резекция е съотв. 92%, 83%, 72%, 61% и 54%, при съотв. за радиофреквентна аблация – 93%, 78%, 66%, 57% и 51%. Анализът показва сигнификантно по-висока 2-, 3- и 4-годишна ОП при пациентите с резекция срещу тези, лекувани с аблация (съотв. OR 0.67; 95% CI 0.52-0.85, p = 0.001, I^2 = 0%; OR 0.64; 95% CI 0.52-0.78, p < 0.001, I^2 = 9.9 % и OR 0.72; 95% CI 0.54-0.97, p = 0.033, I^2 = 44.0%). Не се установява сигнификантна разлика при едно- и 5-годишна ОП (съотв. OR 0.99; 95% CI 0.72-1.38, p = 0.402, I^2 = 4.5% и OR 0.77; 95% CI 0.53-1.10, p = 1.48, I^2 = 61.8%). При анализ на 10 проучвания с данни за ПББ, обхващащи 1075 пациенти (n = 435 с чернодробна резекция и n = 640 с радиофреквентна аблация), се установява липса на значима разлика в показателя през целия период на проследяване (HR 0.90; 95% CI 0.76-1.07, p = 0.217, I^2 = 0.0%). Метаанализът установява по-добра 2-, 3-, 4- и 5- годишна ПББ в групата с чернодробна

резекция срещу тази с радиофреквентна аблация (съотв. OR 0.68; 95% CI 0.52-0.88, p = 0.003, I^2 = 0.0%; OR 0.70; 95% CI 0.54-0.91, p = 0.009, I^2 = 0.0%; OR 0.75; 95% CI 0.57-0.99, p = 0.019, I^2 = 15.4% и OR 0.59; 95% CI 0.44-0.79, p < 0.001, I^2 = 0.0%), при липса на такава разлика при едногодишна ПББ (HR 0.82; 95% CI 0.62-1.08, p = 0.161, I^2 = 14.9%). Анализ за усложнения е направен върху 1120 пациенти (n = 518 с чернодробна резекция и n = 602 с радиофреквентна аблация), като честотата на значими усложнения в групата с аблация е сигнификантно по-ниска спрямо тази при пациенти с резекционна хирургия (OR 3.31; 95% CI 1.43-7.64, p = 0.005, I^2 = 68.9%). Трима пациенти от 3 проучвания, посочващи свързана с процедурата смъртност, са починали в рамките на хоспитализацията след резекция, докато такава смъртност не е установена при пациенти с извършена радиофреквентна терапия. За разлика от метаанализа на *Meng et al.*, субгруповият анализ в това проучване не показва статистически сигнификантна разлика по отношение на ОП (OR 0.92; 95% CI 0.65-1.29, p = 0.629, I^2 = 0%) и ПББ (OR 0.99; 95% CI 0.70-1.23, p = 0.956, I^2 = 0%) при пациенти с размер на тумор ≤ 3 cm.

В пореден систематичен преглед и метаанализ от 2022 г. са включени 17 сравнителни проучвания, обхващащи 2597 пациенти с рецидивен ХЦК, разпределени в две групи – n = 1203 с резекционна хирургия и n = 1394 с радиофреквентна аблация.[8] Повечето включени изследвания са ретроспективни, като само едно е рандомизирано контролирано, което ограничава сигурността на доказателствата. Анализът не показва статистически значима разлика между двете групи по отношение на ОП (HR 0.99; 95% CI 0.85-1.15, p = 0.87, I^2 = 18%) и на ПББ (HR 0.87; 95% CI 0.73-1.04, p = 0.13, I^2 = 51.7%). Въпреки сходни резултати, чернодробната резекция демонстрира предимство по отношение на локален контрол на заболяването, като е асоциирана с по-нисък риск от повторен рецидив (RR 0.89; 95% CI 0.81-0.98, p = 0.02, I^2 = 34.5%). Авторите обясняват тези резултати с възможност при хирургична резекция да се постигнат по-широки резекционни граници и отстраняване на микросателитни лезии или микроваскуларна инвазия, които не могат да бъдат контролирани чрез аблация. По отношение на периоперативни резултати ререзекцията е асоциирана със значимо по-висока честота на следоперативни усложнения (RR 3.01; 95% CI 1.98-4.56, p < 0.001, I^2 = 33.9%) и по-висока честота на усложнения > степен III по Calvien-Dindo (RR 3.65; 95% CI 2.07-6.43, p < 0.001, I^2 = 0%). Въпреки това, следоперативната смъртност остава ниска и сходна между двата метода (RR 1.6; 95% CI 0.64-4.02, p = 0.32, I^2 = 0%), което предполага, че и двете интервенции могат да бъдат извършени с приемлив риск при добре селектирани пациенти.

PICO 5.

В систематичен преглед и метаанализ от 2025 г., сравняващ чернодробна резекция с локорегионално лечение при пациенти с рецидив на ХЦК след проведена чернодробна трансплантация, са включени 9 ретроспектив-

ни кохортни и едно проспективно проучване.[9] При 189 пациенти е проведена чернодробна резекция на рецидив, а при 148 пациенти – локорегионална техника (n = 37 с трансартериална хемоемболизация, n = 24 с радиофреквентна аблация и n = 87 с микровълнова аблация). Данни за едногодишна преживяемост са установени при всички пациенти с хирургично и при 76 от тези с локорегионално лечение, като тя е статистически по-голяма при пациенти с резекционна хирургия – 71% (95% CI 61-82) срещу 62% (95% CI 46-87) (p = 0.0038, I^2 = 29.71%). Аналогични резултати се установяват при сравняване на едногодишна ПББ: при хирургичната интервенция тя е 60% (95% CI 50-69), а при локорегионални техники е 50% (95% CI 32-67) (p = 0.048, I^2 = 29.81%).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 3. При пациенти с рецидивен хепатоцелуларен карцином клиницистите трябва да предпочитат извършване на хирургична интервенция (ререзекция или чернодробна трансплантация) пред локорегионални техники с оглед по-добри онкологични резултати [ниско качество на доказателства].** **PICO 4. При пациенти с рецидивен хепатоцелуларен карцином клиницистите трябва да обсъждат резекционна хирургия пред радиофреквентна терапия с оглед по-добри онкологични резултати, но с по-висок риск от усложнения [умерено качество на доказателства].** **PICO 5. При пациенти с рецидивен хепатоцелуларен карцином под форма на солитарна лезия след чернодробна трансплантация клиницистите трябва да предпочитат чернодробна резекция пред локорегионална терапия поради по-добри онкологични резултати [ниско качество на доказателства].** **PICO 6. При пациенти с рецидивен хепатоцелуларен карцином под форма на солитарна лезия след чернодробна трансплантация клиницистите трябва да предпочитат чернодробна резекция пред локорегионална терапия поради по-добри онкологични резултати [ниско качество на доказателства].**

СЛАБА	**PICO 1. При пациенти с рецидивен хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да обсъждат при възможност извършване на спасителна трансплантация пред повторна чернодробна резекция с оглед по-добра преживяемост [ниско качество на доказателства].** **PICO 2. При селектирани пациенти с рецидивен хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да предпочитат извършване на лапароскопска резекция пред конвенционална с оглед по-бързо възстановяване, при съпоставими онкологични резултати [ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***Въпреки добри онкологични резултати от спасителна чернодробна трансплантация при рецидивен хепатоцелуларен карцином, поради ограничена наличност на донорски органи повторна резекция остава основен хирургичен подход при подходящи пациенти с благоприятен баланс между ефективност и приложимост.***
- ***Локорегионални методи остават основен подход на лечение при пациенти с рецидивен хепатоцелуларен карцином, които не са кандидати за хирургично лечение.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Kostakis ID, Machairas N, Prodromidou A, et al. Comparison between salvage liver transplantation and repeat liver resection for recurrent hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Proc* 2019; 51 (2): 433-436. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.01.072.
2. Liu J, Zhang G, Yang L, et al. Salvage liver transplantation versus curative treatment for patients with recurrent hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2024; 50 (7): 108427. doi: 10.1016/j.ejso.2024.108427.
3. Hao F, Li H, Li N, et al. Laparoscopic repeat hepatectomy versus conventional open repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 960204. doi: 10.3389/fonc.2022.960204.
4. Chen J, Chen Y, Ker C. Network meta-analysis of the prognosis of curative treatment strategies for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *World J Gastrointest Surg* 2023; 15 (2): 258-272. doi: 10.4240/wjgs.v15.i2.258.
5. Zheng J, Cai J, Tao L, et al. Comparison on the efficacy and prognosis of different strategies for intrahepatic recurrent hepatocellular carcinoma: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Int J Surg* 2020; 83: 196-204. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.09.031.

6. Meng Q, Li X, Lang H. Efficacy of repeat hepatectomy versus radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2025; 15: 1559491. doi: 10.3389/fonc.2025.1559491.
7. Yang Y, Yu H, Tan X, et al. Liver resection versus radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2021; 38 (1): 875-886. doi: 10.1080/02656736.2021.1933218.
8. Machairas N, Papaconstantinou D, Dorovinis P, et al. Meta-analysis of repeat hepatectomy versus radiofrequency ablation for recurrence of hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (21): 5398. doi: 10.3390/cancers14215398.
9. Pascale M, Marandola C, Frongillo F, et al. Locoregional and surgical treatment of single-nodule hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: A systematic review and a meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2025; 17 (9): 1501. doi: 10.3390/cancers17091501.

4.7. ЧЕРНОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Васил МИХАЙЛОВ, Радослав КОСТАДИНОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с чернодробна цироза и хепатоцелуларен карцином (ХЦК), в рамките на Милански критерии, извършване на чернодробна трансплантация (ЧТ), сравнена с чернодробна резекция (ЧР), демонстрира ли превъзходство за преживяемост?**
PICO 2.	**При пациенти с чернодробна цироза и ХЦК, които първоначално са извън Милански критерии, извършване на ЧТ след успешно снижение на стадия, сравнена с конвенционални нехирургични терапии, демонстрира ли полза за преживяемост?**
PICO 3.	**При пациенти с ХЦК, подходящи за ЧТ, наличие на стеатозна чернодробна болест, свързана с метаболитна дисфункция (MASLD), като етиологичен фактор, демонстрира ли прогностична стойност за преживяемост и рецидив?**
PICO 4.	**При пациенти с ХЦК, подходящи за ЧТ, трансплантация от жив донор (LDLT), сравнена с трансплантация от трупен донор (DDLT), демонстрират ли сходни онкологични резултати?**
PICO 5.	**При пациенти с ХЦК, чакащи за ЧТ (в рамките на Милански критерии), приложение на локорегионална терапия (ЛРТ) като „мост“ ("bridging") към трансплантация, сравнена с активно наблюдение, демонстрира ли превъзходство за преживяемост, рецидив и прогресия?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

В метаанализ на *Koh JH, et al.* са включени 35 проучвания с общо 18421 пациенти.[1] Извършено е сравнение на обща преживяемост (ОП) и преживяемост без болест (ПББ) при пациенти с резектабилен ХЦК в Милански критерии, подложени на чернодробна резекция или чернодробна трансплантация. Резултатите показват, че ЧР е асоциирана със значимо по-къса ОП, в сравнение с ЧТ (HR 1.44; 95% CI 1.14-1.81, $p < 0.01$). Данните са с висока степен на хетерогенност ($I^2 = 92\%$, $\tau^2 = 0.3649$, $p < 0.01$). Аналогично, при ЧР се установяват сигнификантно по-лоша ПББ (HR 2.71; 95% CI 2.23-3.28, $p < 0.01$), като данните са с умерена степен на хетерогенност ($I^2 = 64\%$, $t^2 = 0.1262$, $p < 0.01$). Хетерогенността на данните отчасти се обяснява с регионални вариации. Преживяемостта след ЧР срещу ЧТ е по-ниска в западните центрове (Северна Америка и Европа), докато в Азия се наблюдава сходна преживяемост при двата метода.

В друг метаанализ на *Drefs M, et al.* са включени 63 публикации с общо 19804 пациенти, от които при 8178 е извършена ЧТ а при 11626 – ЧР по повод ХЦК.[2] Поради ретроспективен характер на проучванията и други фактори публикациите са оценени като високорискови за отклонения на подбора. Резултатите показват, че при пациенти, лекувани с ЧТ, се установява сигнификантно по-добра 3-годишна – 69.96% срещу 66.38% (OR 1.31; 95% CI 1.10-1.57, $I^2 = 70\%$, $p = 0.003$) и 5-годишна – 64.83% срещу 50.83% (OR 1.79; 95% CI 1.48-2.15, $I^2 = 74\%$, $p < 0.001$) ОП. Предимство на трансплантацията е още по-голямо и по отношение на ПББ, като на 5-та година е 70.2% срещу 34.46% (OR 5.32; 95% CI 4.13-6.86, $I^2 = 76\%$, $p < 0.001$).

В обзорен метаанализ на *Martinino A, et al.* са обединени 10 метаанализа, сравняващи ЧР и ЧТ по отношение на преживяемост при ХЦК.[3] Чернодробната трансплантация демонстрира предимство при 5-годишна ОП срещу ЧР (OR 0.79; 95% CI 0.67-0.93, $I^2 = 57\%$). Значимо предимство се установява и по отношение на ПББ (OR 0.44; 95% CI 0.25-0.75, $I^2 = 96\%$).

Адресирайки някои пропуски в методологията на предходни анализи по отношение на припокриване на данни и хетерогенност на ефекта, *Kim SH, et al.* публикуват метаанализ, обединяващ показатели за HR от мащабни проучвания, потвърждава превъзходство на ЧТ, показвайки HR за ОП – 1.35 (95% CI 1.17-1.55, $I^2 = 0\%$) и HR за преживяемост без рецидив (ПБР) – 2.58 (95% CI 2.25-2.96, $I^2 = 0\%$).[4] Най-сериозно предимство на ЧТ е в ПБР: данните показват, че рискът от рецидив или смърт е над 2.5 пъти по-висок при пациенти, подложени на ЧР, в сравнение с тези, получили ЧТ. Това предимство в преживяемостта се наблюдава стабилно както при пациенти, отговарящи на строги Милански критерии, така и при тези в рамките на разширени критерии за подбор. Въпреки че някои данни предполагат вре-

менно предимство в 3-годишна преживяемост при ЧР при ХЦК, свързан с хепатит С, това предимство изчезва до 5-та година, когато ЧТ отново става по-добрият метод за дългосрочен контрол на заболяването.[5]

PICO 2.

В рандомизирано проучване на *Vincenzo M, et al.* са включени 74 пациенти с чернодробна цироза и авансирал ХЦК.[6] Основна крайна цел е 5-годишна преживяемост без прогресия (ПБП) и 5-годишна ОП. Резултатите показват, че при 54 пациенти е постигнато успешно снижение на стадия до Милански критерии, като 45 пациенти са рандомизирани в 2 групи – ЧТ (23) и наблюдение (22). В групата за наблюдение при установяване на рецидив или прогресия на заболяването се назначава системна, локорегионална или оперативна терапия според находката. Проучването демонстрира значимо по-добри резултати в трансплантационното рамо с 5-годишна ПБП от 76.8% (95% CI 60.8- 96.9) срещу 18.3% (95% CI 7.1-47.0) (HR 0.2; 95% CI 0.07-0.57, p = 0.03). Аналогично се отбелязват по-добри резултати и по отношение на 5-годишна ОП: 77.5% срещу 31.2% (HR 0.32; 95% CI 0.11-0.92, p = 0.035).

Резултати от друго мултицентрично проучване, обхващащо 187 пациенти, демонстрират, че ЧТ след успешно снижение на туморния стадий води до отлични резултати с 5-годишна ОП от 80% и ПБР от 87%.[7] Въпреки че 58% от кохортата достигат до ЧТ, основни фактори за неуспех на лечението са високи нива на серумен алфа-фетопротеин (AFP > 1000 ng/mL) преди лечение и напреднала чернодробна дисфункция (клас B или C по Child-Pugh). Въпреки че протоколите за снижение на стадия са възпроизводими в различни центрове, малко е вероятно пациенти с комбинация от висок AFP и влошена чернодробна функция да извлекат полза от тях.

Друго мултицентрично проучване на 2645 пациенти потвърждава, че успешно снижение на туморния стадий до Милански критерии води до отлични дългосрочни резултати с 10-годишна преживяемост след трансплантация от 52.1%.[8] Въпреки че процентът на рецидиви е малко по-висок в групата със снижен стадий в сравнение с тези, които винаги са били в рамките на критериите (20.6% срещу 13.3%), тези резултати са значимо по-добри от тези на случаи, трансплантирани извън критериите. Основни предиктори за неуспех на снижение на стадия включват първоначален размер на тумора > 7 cm, мултифокалност (> 3 лезии) и слаб отговор на серумен AFP. Освен това проучването подчертава, че хирургично лечение на рецидиви след трансплантация е приложимо и е свързано със значимо подобрена 5-годишна преживяемост без рецидив (ПБР) (31.6% срещу 7.3%).

В систематичен преглед и метаанализ, включващ 25 серии и близо 4000 пациенти, успешно снижение на стадий се наблюдава при 55% от субектите (45.49-64.46%), като средно 31.52% (24.03-40.11%) са подложени на ЧТ.[9] Честотата на рецидив на ХЦК след трансплантация е 16.01%. Резултатите

демонстрират едно- и 5-годишна ОП след ЧТ, съпоставима с резултати при ЧТ в Милански критерии, съотв. 94% и 74%.

Друг метаанализ на 14 проучвания, включващи 686 пациенти, показва, че успешното снижение на стадия може да промени прогнозата при пациенти с ХЦК и туморна тромбоза на портална вена (PVTT).[10] Докато 5-годишната ОП за всички пациенти с PVTT е 49%, тези, които са преминали през успешно снижение на стадия преди ЧТ, постигат забележителен процент на преживяемост от 63%, при ниска степен на хетерогенност ($I^2 = 0\%$) в резултатите. За разлика от тях, при пациенти без успешно снижение на стадия ОП е значимо по-ниска – 41%. Резултатите сочат, че пациенти с PVTT, които показват благоприятен отговор към терапии за снижение на стадия, могат да бъдат подходящи кандидати за ЧТ, постигайки нива на преживяемост, които далеч надхвърлят тези при палиативни грижи.

В пореден систематичен преглед и метаанализ на 15899 пациенти се оценява клиничното влияние на ЧТ при ХЦК с макроваскуларна инвазия (МВИ), която се дефинира като ангажиране от тумора на клонове на портална или на хепатални вени.[11] Въпреки че наличие на МВИ обикновено се свързва с двойно по-висок риск от смърт (HR 2.03) и рецидив (HR 2.55) в сравнение с пациенти без инвазия, този риск се намалява достоверно чрез успешно снижение на стадия. Когато протоколите за снижаване на стадия са прилагани унифицирано, разликата в преживяемостта между групите със и без МВИ става статистически незначима (HR 1.55, $p = 0.129$, $I^2 = 46\%$). Тези резултати сочат, че пациенти с МВИ, които реагират благоприятно на терапии за снижаване на стадия, могат да постигнат 5-годишна ОП, близка до тази на стандартни кандидати за трансплантация.

PICO 3.

Метаанализ от 2025 г. изследва резултати след ЧТ спрямо етиология на ХЦК, свързана или не с MASLD.[12] Резултатите демонстрират липса на статистически значима разлика в 5-годишната ОП в двете групи (HR 0.88; 95% CI 0.72-1.07, $p = 0.21$, $I^2 = 0\%$). Независимо от това, в групата с MASLD се установява значимо по-висока ПБР (HR 0.70; 95% CI 0.51-0.97, $p = 0.03$, $I^2 = 49\%$). Авторите отбелязват, че пациенти с MASLD са по-възрастни и с по-висока честота на придружаващи заболявания, сред които артериална хипертония, диабет и сърдечно-съдови заболявания. В този аспект съществуват проучвания, идентифициращи сърдечно-съдовите заболявания като основен фактор, допринасящ за повишена ранна заболеваемост и смъртност след ЧТ.[13]

PICO 4.

Данни от няколко метаанализа демонстрират сравними посттрансплантационни резултати при ХЦК. В метаанализ на *Elkomos BE, et al.* са включени 35 проучвания с близо 8000 пациенти.[14] Резултатите показват подобра едногодишна (RR 1.04; 95% CI 1.01-1.07, $p = 0.01$, $I^2 = 46\%$) и 3-годишна ОП (RR 1.07; 95% CI 1.01-1.13, $p = 0.02$, $I^2 = 63\%$) при LDLT. Въпреки това,

не се установява разлика в дългосрочната 5-годишна (RR 0.99; 95% CI 0.92-1.08, p = 0.89, I^2 = 75%) и 10-годишна ОП (RR 1.24; 95% CI 0.92-1.67, p = 0.16, I^2 = 90%). Метаанализът не демонстрира статистически значима разлика между DDLT и LDLT по отношение на ПБР. В 5 от проучванията се изследва и преживяемост от включване в листата на чакащите за ЧТ, като по този начин се анализира и ефекта от времето за чакане в листата (ITT анализ); резултатите показват по-добра 5-годишна ОП при LDLT (RR 1.37; 95% CI 1.09-1.72, p = 0.006, I^2 = 89%). Информация за рецидив на ХЦК е анализирана от 16 проучвания и не се установява значима разлика между LDLT и DDLT (RR 1.07; 95% CI 0.77-1.48, p = 0.70, I^2 = 62%). Предимства на LDLT са, от една страна, своевременна наличност, с което се елиминира периодът на изчакване и се редуцира рискът от прогресия на заболяването. С това се обясняват по-добрите резултати на LDLT при ITT-анализите.[15,16] От друга страна, живите донори са в оптимална кондиция и с добро качество на графта, с което се избягват рискове от използване на маргинални графтове и маргинални донори при DDLT. Това се отразява и в по-добрата едно- и 3-годишна ОП при LDLT.[14] Основно значение за дългосрочната преживяемост при ЧТ за ХЦК имат по-скоро биологичните фактори на тумора, отколкото вида на чернодробната трансплантация.

PICO 5.

Мащабен метаанализ от 2024 г, включващ 38 ретроспективни кохортни проучвания с над 39000 пациенти установява, че провеждане на ЛРТ не променя значимо дългосрочната прогноза.[19] В 7 от включените серии (над 4000 пациенти) не се установява значима разлика в честота на рецидив след ЧТ според приложение на ЛРТ (HR 1.06; 95% CI 0.82-1.36, I^2 = 26%). Визуалният анализ и тестът на *Egger* показват нисък риск от публикационно отклонение (p = 0.54). Данни за ОП са налични в 34 проучвания (n = 16545 пациент след ЛРТ и n = 19280 пациетни без ЛРТ). Анализът не установява статистически значима разлика в ОП след трансплантация (HR 1.09; 95% CI 0.95-1.24, I^2 = 47%). Аналогично, при данни от 18 проучвания (n = 11324 пациенти след ЛРТ и n = 4731 пациенти без ЛРТ) не се установява значима разлика в ПБР (HR 0.91; 95% CI 0.77-1.08, I^2 = 39%).[19] Въпреки това, данните от мултицентрично европейско ретроспективно проучване показват че провеждане на ЛРТ като процедура „мост“ в сравнение с наблюдение е съпроводено с 49-34% редукция на риск за отпадане от листата на чакащите.[20] Предимството на ЛРТ е най-значимо при приложение на една до три процедури и се губи след четвъртата. Повечето консенсуси и метаанализи посочват, че при чакане под 6 месеца рискът от процедурни усложнения и чернодробна декомпенсация може да превиши ползата от стабилизиране на тумора. При чакане над 6 месеца обаче рискът от прогресия става водещ. Това подчертава, че ролята на ЛРТ е чисто „логистична“ – за запазване на място в списъка.[17,21] Пълният патологичен отговор на експлантата след ЛРТ е свързан с по-нисък риск от рецидив, което е допълнителен аргумент за предимства на „мост“ терапията.[21]

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. При пациенти с чернодробна цироза и хепатоцелуларен карцином, в рамките на Милански критерии, клиницистите трябва да предпочитат извършване на чернодробна трансплантация пред резекция с цел подобряване на обща преживяемост и преживяемост без рецидив [умерено качество на доказателства].** **PICO 2. При пациенти с хепатоцелуларен карцином, при които е постигнато снижение на стадия до Милански критерии, клиницистите трябва да обсъждат извършване на чернодробна трансплантация [ниско качество на доказателства].** **PICO 3. При пациенти с хепатоцелуларен карцином, кандидати за чернодробна трансплантация, клиницистите трябва да отчитат наличие на стеатозна чернодробна болест, свързана с метаболитна дисфункция, като етиологичен фактор, с цел прогноза за преживяемост и оптимизиране на краткосрочни следоперативни резултати [ниско качество на доказателства].** **PICO 4. При пациенти с хепатоцелуларен карцином, подходящи за трансплантация, клиницистите трябва да имат предвид възможността за чернодробна трансплантация от жив донор като алтернатива на трансплантацията от трупен донор [ниско качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 5. При пациенти с хепатоцелуларен карцином, чакащи за чернодробна трансплантация (в рамките на Милански критерии) клиницистите биха могли да обсъждат приложение на локорегионална терапия като "мост" (bridging) към трансплантация с цел редукция на риск за отпадане от листата на чакащите, без ефект върху преживяемост [умерено качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА



- ***При пациенти с чернодробна цироза и хепатоцелуларен карцином в Милански критерии чернодробната трансплантация, като метод за радикално лечение, е асоциирана с най-добри онкологични резултати.***

- ***Чернодробна трансплантация от жив донор е ефективна алтернатива на трупно донорство.***
- ***Чернодробна резекция е подходяща алтернатива на чернодробна трансплантация при пациенти, когато недостигът на органи или медицински противопоказания изключват възможност за трансплантация.***
- ***При пациенти със запазена чернодробна функция (Child-Pugh A), липса на портална хипертония и очаквано дълго време на чакане в листата за чернодробна трансплантация уместна алтернатива са чернодробна резекция или локорегионални терапии като „мост“ (bridging) към последваща трансплантация.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Koh JH, Tan DJH, Ong Y, et al. Liver resection versus liver transplantation for hepatocellular carcinoma within Milan criteria: A meta-analysis of 18,421 patients. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2022; 11 (1): 78-93. doi: 10.21037/hbsn-21-350.
2. Drefs M, Schoenberg MB, Börner N, et al. Changes of long-term survival of resection and liver transplantation in hepatocellular carcinoma throughout the years: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2024; 50 (3):107952. doi: 10.1016/j.ejso.2024.107952.
3. Martinino A, Bucaro A, Cardella F, et al. Liver transplantation vs liver resection in HCC: Promoting extensive collaborative research through a survival meta-analysis of meta-analyses. *Front Oncol* 2024; 14: 1366607. doi: 10.3389/fonc.2024.1366607.
4. Kim SH, An BH, Lee JA, et al. Liver transplantation versus resection for hepatocellular carcinoma: An umbrella and meta-meta-analysis of published evidence, 2000-2025. *Cancers (Basel)* 2025; 18 (1): 11. doi: 10.3390/cancers18010011.
5. Florian B, S-S Stina, K Jan, et al. Comparative outcomes of liver transplantation and liver resection in hepatitis B and C patients with hepatocellular carcinoma. *Asian J Surg* 2025; 48 (7): 4144-4150. doi: 10.1016/j.asjsur.2025.02.069.
6. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): A randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (7): 947-956. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30224-2.
7. Mehta N, Guy J, Frenette CT, et al. Excellent outcomes of liver transplantation following down-staging of hepatocellular carcinoma to within milan criteria: A multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16 (6): 955-964. doi: 10.1016/j.cgh.2017.11.037.
8. Tabrizian P, Holzner ML, Mehta N, et al. Ten-year outcomes of liver transplant and downstaging for hepatocellular carcinoma. *JAMA Surg* 2022; 157 (9): 779-788. doi: 10.1001/jamasurg.2022.2800.

9. Tan DJH, Lim WH, Yong JN, et al. UNOS down-staging criteria for liver transplantation of hepatocellular carcinoma: Systematic review and meta-analysis of 25 studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21 (6): 1475-1484. doi: 10.1016/j.cgh.2022.02.018.
10. Liu J, Qian J, Yang Z, et al. Patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumour thrombosis after successful downstaging may be candidates for liver transplantation: A meta-analysis. *J Hepatol* 2024; 80 (5): e219-e221. doi: 10.1016/j.jhep.2023.10.031.
11. Ladak F, Josef Magyar CT, Gaviria FD, et al. Liver transplantation for HCC with macrovascular invasion: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *JHEP Rep* 2025; 8 (1): 101566. doi: 10.1016/j.jhepr.2025.101566.
12. Chen K, Yang M, Li G, et al. Liver transplantation for NASH-related hepatocellular carcinoma versus non-NASH etiologies of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2025; 20 (3): e0317730. doi: 10.1371/journal.pone.0317730.
13. Tovikkai C, Charman SC, Praseedom RK, et al. Time-varying impact of comorbidities on mortality after liver transplantation: A national cohort study using linked clinical and administrative data. *BMJ Open* 2015; 5 (5): e006971. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006971.
14. Elkomos BE, Abdo M, Mamdouh R, et al. Can living donor liver transplantation provide similar outcomes to deceased-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma? A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2023; 17 (1): 18-37. doi: 10.1007/s12072-022-10435-3.
15. Lai Q, Sapisochin G, Gorgen A, et al. Evaluation of the intention-to-treat benefit of living donation in patients with hepatocellular carcinoma awaiting a liver transplant. *JAMA Surg* 2021; 156 (9): e213112. doi: 10.1001/jamasurg.2021.3112.
16. Wong TCL, Ng KKC, Fung JYY, et al. Long-term survival outcome between living donor and deceased donor liver transplant for hepatocellular carcinoma: Intention-to-treat and propensity score matching analyses. *Ann Surg Oncol* 2019; 26 (5): 1454-1462. doi: 10.1245/s10434-019-07206-0.
17. Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M, et al. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J Hepatol* 2013; 58 (3): 609-618. doi: 10.1016/j.jhep.2012.09.021.
18. Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F, et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67 (1): 381-400. doi: 10.1002/hep.29485.
19. Arvind A, Seif El Dahan K, Malhotra R, et al. Association between bridging therapy and post-transplant outcomes in patients with HCC within Milan criteria: A systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2024; 30 (6): 595-606. doi: 10.1097/LVT.0000000000000357.
20. Lai Q, Vitale A, Iesari S, et al. The intention-to-treat effect of bridging treatments in the setting of milan criteria-in patients waiting for liver transplantation. *Liver Transpl* 2019; 25 (7): 1023-1033. doi: 10.1002/lt.25492.
21. Thuluvath PJ, To C, Amjad W. Role of locoregional therapies in patients with hepatocellular cancer awaiting liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2021; 116 (1): 57-67. doi: 10.14309/ajg.0000000000000999.

5 Локорегионална терапия

5 ЛОКОРЕГИОНАЛНА ТЕРАПИЯ

5.1. ТЕРМОАБЛАЦИЯ

Александър КАЦАРОВ, Гълъбина ХИНКОВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с хепатоцелуларен карцином (ХЦК) в ранен стадий (BCLC 0-A, с размер на тумора ≤ 3 cm) хирургична чернодробна резекция (ХЧР), сравнена с термоаблация (радиофреквентна или микровълнова), демонстрира ли превъзходство за преживяемост, локален контрол и честота на усложнения?**
PICO 2.	**При пациенти с ХЦК в ранен стадий (≤ 3 cm) и цироза, които не са кандидати за хирургично лечение, термоаблация (радиофреквентна или микровълнова), сравнена с перкутанно инжектиране на етанол (ПИЕ), демонстрира ли превъзходство за преживяемост и възможност за пълна туморна аблация при сходен профил на безопасност?**
PICO 3.	**При пациенти с неоперабилен ХЦК термоаблация (радиофреквентна или микровълнова), сравнена с лъчелечение, демонстрира ли превъзходство за преживяемост, локален туморен контрол и профил на безопасност?**

PICO 4. **При пациенти с нерезекатабилен ХЦК, подходящи за термоаблация, приложение на микровълнова, сравнена с радиофреквентна аблация, демонстрира ли превъзходство за туморен контрол и преживяемост?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Систематичен преглед и метаанализ на *Viana EF, et al.* (2026) оценява резултати за обща преживяемост (ОП), преживяемост без рецидив (ПБР), честота на рецидив, заболяемост и смъртност.[1] Включени са общо 14 проучвания, обхващащи 3551 пациенти – едно рандомизирано контролирано проучване и 13 ретроспективни кохортни проучвания. При резултатите от едногодишна ОП няма статистически значима разлика между хирургична чернодробна резекция (ХЧР) и радиофреквената аблация (РФА) (HR 1.30; 95% CI 0.56-3.02, $p = 0.54$). За 3-годишна ОП се отчитат значимо по-високи резултати след ХЧР в сравнение с РФА (HR 2.28; 95% CI 1.38-3.75, $p = 0.001$). Петгодишната ОП е значимо по-висока след ХЧР отколкото след РФА (HR 1.66; 95% CI 1.29-2-15, $p = 0.0001$). По отношение на преживяемост без прогресия (ПБП) на първа, 3-та и 5-та година всички резултати показват достоверна полза за ХЧР срещу РФА (на първа година – HR 2.21, $p = 0.003$; на 3-та година – HR 2.07, $p < 0.001$ и на 5-та година – HR 1.66, $p < 0.001$). Петгодишният дял на рецидив е значимо по-висок след РФА, отколкото след ХЧР (HR 1.58; 95% CI 1.13-2.21, $p = 0.008$). Липсват достатъчно данни за обобщен анализ на следоперативни резултати. Авторите заключават, че ХЧР вероятно е свързана с по-добри онкологични резултати от РФА като лечение от първа линия за много ранен стадий на ХЦК (≤ 2 cm), но подчертават, че са необходими допълнителни рандомизирани контролирани проучвания, за да се потвърдят тези открития. Недостатъците на проучването са, че 13 от 14 включени проучвания са ретроспективни, което въвежда потенциални отклонения при подбор; липсват точни данни за хетерогенност, но се предполага, че е значителна поради преобладаваща част на ретроспективни проучвания.

Друг метаанализ на *Dai LA, et al.* (2026) сравнява ХЧР и РФА при ХЦК с размер ≤ 3 cm.[2] Обхванати са 25 проучвания и 10322 пациенти, като включените проучвания съобщават за сравнителни резултати от ХЧР и РФА, включително преживяемост, онкологични и периоперативни крайни цели. За общата кохорта (≤ 3 cm) при 3- и 5-годишна ОП и при едно-, 3- и 5-годишна ПБР извършване на ХЧР показва по-добри резултати от РФА (3-годишна ОП – HR 0.73; 95% CI 0.66-0.80, $I^2 = 52.4\%$, $p = 0.002$; 5-годишна ОП

– HR 0.70; 95% CI 0-62-0.79, I^2 = 32.5%, p = 0.115; едногодишна ПБП – HR 0.55; 95% CI 0.47-0.65, I^2 = 44.6%, p = 0.019; 3-годишна ПБП – HR 0.66; 95% CI 0.59-0.73, I^2 = 57.3%, p = 0.001 и 5-годишна ПБП – HR 0.76; 95% CI 0.68-0.85, I^2 = 65.4%, p < 0.001). Локален рецидив е със значимо по-ниска честота при ХЧР. Интервенцията с ХЧР е свързана с по-дълго оперативно време, продължителна хоспитализация и по-високи нива на усложнения в сравнение с РФА. По-дългият болничен престой и оперативното време показват много висока хетерогенност – съотв. I^2 = 97.5% и I^2 = 91.1%), а общите усложнения показват незначителна хетерогенност – I^2 = 1.4%). Отделно е проведен и подгрупов анализ (≤ 2 cm и множествени тумори). За тумори ≤ 2 cm 3-годишната ОП и 3- и 5-годишната ПБП са сравними между ХЧР и РФА. За пациенти с множествени тумори 3- и 5-годишната ПБП също са сравними между двата метода. Авторите заключават, че ХЧР предлага подобрена преживяемост и по-ниска честота на рецидив при малък ХЦК като цяло, но за подгрупа с тумори ≤ 2 cm или множествени лезии дългосрочните резултати са сравними, което предполага, че решенията за лечение трябва да бъдат индивидуализирани въз основа на характеристиките на тумора и профилите риск-полза на пациента.

В пореден метаанализ на *He Zh, et al.* (2025) се сравняват ХЧР и РФА при лечението на ХЦК.[3] Включени са 10 рандомизирани контролирани проучвания и 35 кохортни проучвания, което го прави един от най-големите метаанализи по тази тема. Едногодишната ОП за РФА и ХЧР е сходна (ХЧР срещу РФА – OR 1.10; 95% CI 0.96-1.27, p = 0.18, I^2 = 8%), докато ХЧР корелира с по-добра 3-годишна ОП (ХЧР срещу РФА – OR 1.34; 95% CI 1.22-1.47, p < 0.00001, I^2 = 51%) и 5-годишна ОП (ХЧР срещу РФА – OR 1.66; 95% CI 1.49 -1.84, p < 0.00001, I^2 = 42%) в сравнение с РФА. Честотата на рецидив за ХЧР е много по-ниска от тази за РФА (OR 0.61; 95% CI 0.54-0.70, p < 0.00001, I^2 = 54%), което е в полза на ХЧР за дългосрочно оцеляване. Краткосрочни резултати от РФА са по-добри от тези на ХЧР, като в РФА групата има по-малко следоперативни усложнения (ХЧР срещу РФА – OR 3.35; 95% CI 2.52-4.45, p < 0.00001, I^2 = 42%). Следоперативната продължителност на болничен престой е по-кратка в РФА групата (ХЧР срещу РФА – MD 5.36; 95% CI 4.95-5.77, p < 0.00001, I^2 = 93%). Въпреки това, нивата на смъртност са сходни между ХЧР и РФА групите (ХЧР срещу РФА – OR 1.29; 95% CI 0.38-4.34, p = 0.68, I^2 = 0%). Прилагане на РФА има предимство по отношение на безопасност на по-малко инвазивен подход. Изключването на проучвания с висок риск от отклонения и кохорти с несъответстващо съпоставяне по оценка за склонност (PSM) последователно демонстрира по-добри резултати за ХЧР в сравнение с РФА (OR 1.68; 95% CI 1.20-1.94, p < 0.01, I^2 = 57.7%). По подобен начин стратификацията по дизайн на проучването разкрива съгласувани резултати: анализ, ограничен до рандомизирани проучвания, поддържа значимо предимство за ХЧР (OR 1.60; 95% CI 1.08-2.37, p < 0.0001, I^2 = 40.2%),

докато обсервационни проучвания дават сравними резултати (OR 1.70; 95% CI 1.44-2.00, $p < 0.0001$, $I^2 = 44.4\%$). Авторите заключават, че ХЧР е по-ефективна от РФА за лечение на ХЦК по отношение на 5-годишна ОП, но профилът на безопасност на ХЧР е обезпокоителен поради значимо по-високите нива на усложнения. Те препоръчват ХЧР като лечение на първа линия за ХЦК, като същевременно признават, че РФА може да е за предпочитане при пациенти, които не са подходящи за хирургични процедури. Ограничение на проучването е, че не представя подгрупови анализи, базирани на размер на тумора. Освен това, включването на 35 кохортни проучвания наред с 10 рандомизирани контролирани проучвания може да въведе отклонения при селекция в полза на резекция, тъй като хирурзите са склонни да избират по-здрави пациенти с по-благоприятни характеристики на тумора.

Друг голям метаанализ на *Yang M, et al.* (2025) сравнява двете методики при лечение на солитарен ХЦК ≤ 3 cm.[4] Изследваните резултати са ОП, ПББ и ПБР. Анализирани са 39 проучвания с общо 6356 пациенти (5759 с ХЧР и 6426 с РФА). Резултати от кохортни проучвания показват, че ХЧР корелира с по-добра ОП от РФА (HR 0.80; 95% CI 0.68-0.93, $p = 0.005$, $I^2 = 58\%$). Използване на ХЧР дава по-добра ПББ (HR 0.63; 95% CI 0.49-0.81, $p = 0.0003$, $I^2 = 81\%$) и ПБР (HR 0.65; 95% CI 0.55-0.76, $p < 0.00001$, $I^2 = 52\%$). В подгрупа с тумор ≤ 2 cm ХЧР също показва по-добри резултати за ОП (HR 0.73; 95% CI 0.54-0.97, $p = 0.03$, $I^2 = 69\%$), както и за ПББ и ПБР. Метаанализ на налични рандомизирани контролирани проучвания не показва статистически значима разлика за ОП между ХЧР и РФА, а предимството в преживяемостта се дължи главно на обсервационни проучвания. Отчита се забележима хетерогенност в анализа на обсервационните проучвания. Авторите заключават, че ХЧР изглежда осигурява по-добра дългосрочна преживяемост и по-ниска честота на рецидив от РФА при солитарен ХЦК ≤ 3 cm, но твърденията са смекчени от ограничен брой рандомизирани контролирани проучвания, хетерогенност в техниките и подбора на пациенти, както и зависимост от данни от наблюдение; необходими са допълнителни висококачествени рандомизирани контролирани проучвания.

Систематичен преглед и метаанализ на *Xuan D, et al.* (2021) сравнява РФА с ХЧР при пациенти с малък ХЦК.[5] Включени са 19 проучвания, обхващащи 15071 пациенти. Резултатите показват, че ПБР е по-лоша при РФА в сравнение с ХЧР (HR 1.55; 95% CI 1.29-1.86), но се отбелязва значителна хетерогенност ($I^2 = 72.5\%$). За ОП резултатите са по-лоши за РФА срещу ХЧР (HR 1.61; 95% CI 1.29-2.01), с умерена хетерогенност ($I^2 = 60.4\%$). В обединените проучвания ХЧР корелира с по-добри дългосрочни онкологични резултати (ОП и ПБР) в сравнение с РФА при малки ХЦК. Резултатите обаче показват значителна хетерогенност между проучванията; вероятно преобладаване на нерандомизирани/наблюдателни данни ограничават причинно-следствените изводи, а подборът на пациенти (размер на тумор,

местоположение, чернодробна функция) и разликите в техниката на лечение вероятно допринасят за ефекта. Авторите заключават, че РФА остава по-малко инвазивна лечебна опция и може да бъде предпочитана за пациенти, оценени като непоходящи хирургични кандидати, въпреки по-висок риск от рецидив.

Едно от най-големите рандомизирани контролирани проучвания SURF е на колектив от Япония (*Kawaguchi Y, et al.,* 2025) и се състои от два паралелни компонента — рандомизирано контролирано проучване (SURF-RCT) и нерандомизирана проспективна наблюдателна кохорта (SURF-Cohort), сравняващи ХЧР срещу РФА за малки ХЦК (≤ 3 cm, ≤ 3 нодула).[6] Проведено е в 49 институции от 2009 г. до 2015 г. Популацията на проучване SURF-RCT се състои от 302 пациенти, рандомизирани за ХЧР (n = 150) и за РФА (n =152), а при SURF-Cohort има 753 пациенти, отказали рандомизация (ХЧР n = 382, РФА n = 371). От пациентите в SURF-RCT кохорта 90% са със солитарен ХЦК, а около 65% са с тумори ≤ 2 cm. Първични крайни цели на проучването са ОП и ПБР. При SURF-RCT 5-годишната ОП е 74.6% за ХЧР срещу 70.4% за РФА, т.е. без значима разлика (HR 0.96, p = 0.84); 5-годишната ПБР е 42.9% за ХЧР срещу 42.7% за РФА, т.е. без значима разлика (HR 0.90, p = 0.84). Сериозни нежелани събития са възникнали при 3.3% от пациентите с ХЧР срещу 0% в групата с РФА. Сред пациенти, които са с рецидив, мнозинството и в двете групи са третирани с РФА (~58%), което показва, че РФА е служила като доминираща спасителна терапия, независимо от първоначалното лечение. В SURF-кохорта изходните характеристики са небалансирани между групите. След корекция с помощта на обратно претегляне на вероятност от лечение (IPTW) нито ОП (p = 0.77), нито ПБП (p = 0.08) показват значима разлика. Това е едно от най-важните рандомизирани контролирани проучвания в тази област, тъй като не демонстрира превъзходство на хирургия над РФА при малък ХЦК в добре генерирано многоцентрово проучване. Съгласуваността между рандомизирани контролирани проучвания и коригирани кохортни резултати подсилва заключението. Проучване SURF предоставя най-силни доказателства в подкрепа на РФА като алтернатива на хирургия на първа линия при малък ХЦК, особено като се има предвид превъзходният профил на безопасност.

Метаанализ на *Yeo Y-H, et al.* (2024) включва само рандомизирани контролирани проучвания, предоставяйки най-високо ниво на доказателства относно ролята на ХЧР и РФА при ранен стадий на ХЦК.[7] Първичните резултати са ОП и ПББ. Включени са общо 9 рандомизирани контролирани проучвания с 1516 пациенти с ХЦК, което прави този метаанализ един от най-изчерпателните. Резултатите показват, че за 2-годишна ОП липсва значима разлика (HR 1.28; 95% CI 0.73-2.23), а за 5-годишна ОП има благоприятна тенденция за ХЧР, но не е статистически значима (HR 1.49; 95% CI 0.99-2.24). Резултатите за 2-годишна ПБП значимо благоприятстват хирур-

гичното лечение (HR 1.40; 95% CI 1.16-1.69); същото важи и за 5-годишната ПБП (HR 1.37; 95% CI 1.05-1.77). Хетерогенността между резултатите е ниска. Последователният анализ на пробите (TSA) потвърждава, че резултатите са статистически надеждни. Авторите заключават, че макар хирургичното лечение да показва благоприятна тенденция за ПББ в сравнение с РФА, настоящите доказателства от рандомизирани контролирани проучвания не потвърждават напълно препоръчване на ХЧР пред РФА. Разликата в 5-годишната ОП едва постига статистическа значимост (горен CI = 2.24, долен CI = 0.99), което подчертава, че съществуващите рандомизирани контролирани проучвания са колективно недостатъчни, за да разрешат окончателно въпроса за ОП. Това проучване е особено важно, защото подчертава несъответствие между метаанализи само с рандомизирани контролирани проучвания и такива, включващи кохортни проучвания. Когато се анализират само рандомизирани контролирани проучвания, предимството на хирургичното лечение по отношение на ОП изчезва, докато метаанализи, базирани на кохорти, постоянно показват превъзходство на хирургичното лечение, вероятно отразяващо отклонение при подбор на наблюдателни данни, където на по-здрави пациенти с по-благоприятна анатомия се предлага преференциално операция. Предимството на ХЧР по отношение на ПББ обаче е наблюдавана последователно както в рандомизирани контролирани проучвания, така и в кохортни анализи, което предполага, че хирургията осигурява по-добър локален контрол на тумора, дори ако това не се превръща ясно в полза за ОП в условията на рандомизирани контролирани проучвания.

PICO 2.

Метаанализ на *Yang B, et al.* (2015) с включени общо 1130 пациенти сравнява радиофреквентна аблация (РФА) с перкутанно инжектиране на етанол (ПИЕ) за ХЦК, с уникален фокус върху географската хетерогенност между азиатски и европейски проучвания.[8] Авторите провеждат обширно литературно търсене в 8 база данни и включват само рандомизирани контролирани проучвания. Първична цел е ОП, с вторични цели за пълен отговор (ПО) и локален рецидив (ЛР). Ключова методологична характеристика е предварително определен подгрупов анализ, сравняващ азиатски с европейски проучвания. В резултатите от обобщения анализ РФА превъзхожда ПИЕ по отношение на ОП (HR 0.54; 95% CI 0.37-0.80, $p < 0.01$) и ПО (RR 1.10; 95% CI 1.03-1.18, $p < 0.01$). По отношение на ОП липсва значима хетерогенност в проучванията, както следва: Азия $I^2 = 0\%$, $p = 0.98$; Европа $I^2 = 0\%$, $p = 0.90$; общо $I^2 = 0\%$, $p = 0.67$. В азиатските проучвания РФА демонстрира превъзходство над ПИЕ по отношение на ОП, ПО и ЛР както на първа година (RR 0.44; 95% CI 0.20-0.95, $p < 0.05$), така и на 3-та година (RR 0.35; 95% CI 0.22-0.55, $p < 0.01$). Авторите обаче отбелязват, че тези азиатски проучвания включват отклонения в селекцията. В европейските проучвания не е

наблюдавана значима разлика между РФА и ПИЕ по отношение на ОП или ПО. Локалният рецидив е значимо по-нисък само при РФА на 3-та година (RR 0.50; 95% CI 0.32-0.78, $p < 0.05$), но не и на първа година. По отношение на ЛР европейските данни показват хетерогенност на първа ($I^2 = 68\%$, $p = 0.08$) и 3-та години ($I^2 = 69\%$, $p = 0.07$). Авторите правят консервативно заключение, че превъзходството на РФА над ПИЕ е демонстрирано само в азиатски проучвания, които съдържат отклонения в селекцията, и следователно няма достатъчно доказателства в подкрепа на идеята, че РФА е по-добра от ПИЕ при пациенти с циротичен ХЦК.

Метаанализ на *Germani G, et al.* (2010) оценява сравнителната ефективност на РФА, ПИЕ и перкутанното инжектиране на оцетна киселина (ПИОК) при ХЦК.[9] Авторите провеждат систематично търсене в литература до декември 2008 г., включени са само рандомизирани и квазирандомизирани клинични проучвания. Идентифицирани са 8 проучвания (5 сравняващи РФА срещу ПИЕ, 2 сравняващи ПИОК срещу ПИЕ и едно трираменно проучване – РФА срещу ПИОК срещу ПИЕ), обхващащи 1035 пациенти с 9 сравнения. Резултатите за РФА срещу ПИЕ показват, че РФА превъзхожда ПИЕ по отношение на ОП (OR 0.52; 95% CI 0.35-0.78, $p = 0.001$) и по отношение на пълна туморна некроза и ЛР. Въпреки това, за тумори ≤ 2 cm РФА не е достоверно по-добра от ПИЕ. Резултатите за ПИОК срещу ПИЕ показват, че ПИОК не се различава значимо от ПИЕ по отношение на ОП (OR 0.55; 95% CI 0.23-1.33, $p = 0.18$) или ЛР, но ПИОК изисква по-малко лечебни сесии. Резултатите за ПИОК срещу РФА показват, че ПИОК има подобни резултати като РФА както при директни, така и при индиректни сравнения, с изключение за ЛР, където РФА я превъзхожда. От този метаанализ става ясно, че РФА и ПИОК имат сходни нива на преживяемост. Авторите заключават, че РФА е превъзхождаща аблативна терапия в сравнение с ПИЕ, особено при тумори > 2 cm. За тумори ≤ 2 cm ползата от РФА за преживяемост срещу ПИЕ не е статистически значима. Дани за ПИОК показват подобна преживяемост с РФА и налага преоценка както спрямо ПИЕ, така и спрямо РФА при по-малки тумори. За първично сравнение на РФА срещу ПИЕ анализът включва 5 проучвания с 1035 пациенти в 9 сравнения. Авторите не съобщават за значима статистическа хетерогенност относно основния резултат за преживяемост (OR 0.52; 95% CI 0.35-0.78, $p = 0.001$). Малкият брой включени проучвания (особено за ПИОК само с 2-3 проучвания) обаче ограничава способността за откриване на хетерогенност и прави резултатите податливи на влияние на отделните проучвания.

Пореден метаанализ на *Orlando A, et al.* (2009) сравнява РФА с ПИЕ при малък ХЦК при пациенти с цироза.[10] Първични цели са ОП и ЛР. Идентифицирани са 5 рандомизирани контролирани проучвания, включващи 701 пациенти с малък ХЦК при цироза. Общата преживяемост е достоверно по-висока при пациенти, лекувани с РФА, в сравнение с ПИЕ (RD 0.116;

95% CI 0.173-0.060), без хетерогенност. Карцином-специфичната преживяемост (КСП) при третирани с РФА е достоверно по-добра на първа година (RD 0.098; 95% CI 0.006-0.189), 2-ра година (RD 0.187; 95% CI 0.082-0.293) и 3-та година (RD 0.210; 95% CI 0.095-0.325). Хетерогенност липсва във всички времеви точки (съотв. p = 0.57, p = 0.98, p = 0.78). Локалният рецидив е значимо по-висок при пациенти, лекувани с ПИЕ в сравнение с РФА. По отношение на туморен отговор РФА демонстрира по-високи нива на пълен отговор. В двете лекувани групи са докладвани малък брой нежелани реакции, без значителна разлика. Авторите заключават, че РФА е по-добра от ПИЕ при малък ХЦК с цироза по отношение на едно-, 2- и 3-годишна ОП, на едно-, 2- и 3-годишна ПБК, туморен отговор и ЛР. Въпреки че този метаанализ показва последователни резултати с минимална хетерогенност, той включва само 701 пациенти в 5 проучвания – размер на извадка, който последващи последователни анализи на проучвания са показали, че е недостатъчен за окончателни заключения.

Систематичен преглед на рандомизирани проучвания на *Cho YK, et al.* (2009) сравнява перкутанни аблационни терапии с ПИЕ за неоперабилен ХЦК.[11] Авторите преглеждат данни в MEDLINE, Cochrane Library, CANCERLIT от 1978 г. до юли 2008 г. Включени са само рандомизирани контролирани проучвания, сравняващи перкутанни аблативни терапии с ПИЕ. Първична крайна цел е полза за преживяемост, с вторични крайни цели – начален туморен отговор, локална туморна прогресия и усложнения. Идентифицирани са 7 рандомизирани контролирани проучвания, но само 4, включващи 652 пациенти и сравняващи РФА с ПИЕ, отговарят на критериите за включване в метаанализа за 3-годишна преживяемост. Резултатите отчитат, че РФА е значимо по-добра от ПИЕ (OR 0.477; 95% CI 0.340-0.670, p < 0.001), което показва, че РФА намалява вероятността от смърт на 3-та година с приблизително 52% в сравнение с ПИЕ. Не е констатирана значима хетерогенност сред четирите включени проучвания (Q = 4.586, p = 0.205), което предполага последователни резултати в различните проучвания. Използван е и тест на *Egger* за публикационно отклонение – резултатът е незначим (p = 0.647). Броят на пациенти е недостатъчен за надежден метаанализ на първоначален туморен отговор. Авторите отбелязват, че дефинициите за локална туморна прогресия и основни усложнения не са унифицирани сред включените проучвания, което ограничава възможността за надеждно обединяване на тези резултати. Прави се заключение, че РФА демонстрира значимо превъзходство за 3-годишна преживяемост в сравнение с ПИЕ при пациенти с ХЦК. Съществуват обаче важни ограничения в анализа: малък брой допустими проучвания, недостатъчен брой пациенти за вторични резултати и липса на стандартизирани дефиниции в проучванията.

Голямо популационно-базирано кохортно проучване на *Chang Y-J, et al.* (2020) сравнява РФА с ПИЕ/ПИОК за лечение на ХЦК.[12] Авторите използват

данни за 73136 пациенти с новодиагностициран ХЦК между 2007 г. и 2013 г. от Тайвански раков регистър. Средното време на проследяване е 61.6 месеца (диапазон 36-120 месеца). След съпоставяне на резултат за склонност (PSM) са анализирани 4496 пациенти, диагностицирани с ХЦК в стадий I-III, които първоначално са третирани с РФА (n = 3372) или с ПИЕ/ПИОК (n = 1124). Проучването и една от най-големите сравнителни кохорти, оценяващи тези две модалности, далеч надвишава размера на извадките от предишни рандомизирани контролирани проучвания и метаанализи. Резултатите показват, че ОП при РФА е значимо по-добра – 61.5 срещу 41.9 месеца за ПИЕ/ПИОК. Показателят за ПБР е по-добър при лекуваните с РФА – 72.1 срещу 45.2 месеца за ПИЕ/ПИОК. При анализ на 5- и 9-годишни резултати РФА демонстрира по-добра ОП, КСП, ПББ и преживяемост без локален рецидив (ПБЛР). При оценка чрез мултивариационен модел на *Cox* се заключава, че РФА води до по-добра ОП (HR 0.74; 95% CI 0.68-0.81, $p < 0.001$) и ПБЛР (HR 0.69; 95% CI 0.63.0.75, $p < 0.001$) в сравнение с ПИЕ/ПИОК. Предимство по отношение на преживяемост при РФА не е наблюдавано в две подгрупи – при пациенти с висок клетъчен клас (high cell grade) и с авансирал стадий на заболяване; в тези популации РФА не показва статистически значимо превъзходство пред ПИЕ/ПИОК. Въпреки че проучването включва много голям брой пациенти за анализ, то е ретроспективно обсервационно, дори и при използване на съпоставяне по резултат за склонност (PSM) не може да бъде напълно изключено остатъчно объркване.

Систематичен преглед на Cochrane, публикуван от *Weis S, et al.* (2013), е най-стриктната и изчерпателна оценка на РФА срещу всички други интервенции за ХЦК.[13] Това е систематичен преглед, следващ стриктна методология на Cochrane Hepato-Biliary Group. Включени са само рандомизирани контролирани проучвания до септември 2012 г., независимо от заслепяване, език или статус на публикация. Важно е да се отбележи, че авторите използват последователен анализ на проучвания (TSA), за да контролират риска от случайни грешки („игра на случайността“) – методология, която не е използвана в по-ранни метаанализи. От анализираните проучвания 6 с общо 1088 участници изследват РФА срещу ПИЕ (включително едно трикомпонентно проучване с ПИОК). Общият риск от отклонения е нисък в 5 проучвания и висок в 6 проучвания. Авторите извършват подгрупови анализи, ограничени само до проучвания с нисък риск от отклонения. В резултати за ОП (всички 6 проучвания) РФА изглежда е по-добра от ПИЕ (HR 1.64; 95% CI 1.31-2.07); за 2-годишна преживяемост РФА е по-добра от ПИЕ (HR 1.82; 95% CI 1.34-2.47); за преживяемост без събития (ПБС) РФА е по-добра от ПИЕ (HR 1.55; 95% CI 1.31-1.85); за локална прогресия РФА е по-добра от ПИЕ (HR 244; 95% CI 1.71-3.49). Ограничавайки се обаче само до проучвания с нисък риск от отклонения, предимството за преживяемост става незначително (HR 1.19; 95% CI 0.79-1.77), за дихотомна смъртност е

също незначително (RR 1.76; 95% CI 0.97-3.22) и за нежелани събития няма значима разлика (HR 0.70; 95% CI 0.33-1.48). При сравняване на РФА с ПИЕ/ПИОК стойността на HR за преживяемост като резултат от време до събитие е статистически значима (HR 1.64; 95% CI 1.31-2.07), но дихотомният коефициент RR, който сравнява дял на починали пациенти във всяка група, е незначителен (RR 1.76; 95% CI 0.97-3.22). Това несъответствие възниква, защото дихотомният анализ губи статистическа мощност, като игнорира време на събития и е по-чувствителен към разлики в продължителност на проследяване между проучванията. Авторите правят заключение, че на базата на доказателства със средно качество РФА е по-добра от ПИЕ по отношение на преживяемост, но това откритие е чувствително към оценка на риск от отклонение.

Систематичен преглед и мрежов метаанализ на *Wade R, et al.* (2023) е една от най-изчерпателните оценки на аблативни и нехирургични терапии за малък ХЦК (≤ 3 cm) и предоставя убедителни доказателства, че ПИЕ е с по-лоши резултати от РФА по всички основни крайни цели за ефикасност.[14] Авторите анализират информация от 9 база данни (до март 2021 г.) и два регистъра на проучвания. Допуснати са само рандомизирани контролирани проучвания на аблативни и нехирургични терапии за ХЦК ≤ 3 cm. Рискът от отклонения е оценен с помощта на инструмента Cochrane Risk of Bias 2 и е използван нов прагов анализ, за да се определи кои сравнения са чувствителни към потенциални промени в доказателствата – методологична иновация, която не е използвана в предишни метаанализи. Прегледът идентифицира 37 допустими рандомизирани контролирани проучвания с над 3700 пациенти. Повечето са проведени в Китай (n = 17) или Япония (n = 7), с размер на извадката от 30 до 308 пациенти. По-голямата част имат висок риск от отклонение или известен риск от опасения за отклонения. Ключови резултати за РФА срещу ПИЕ за ОП показват, че ПИЕ е със значимо по-лоши резултати (HR 1.45; 95% CI 1.16-1.82). Преживяемостта без прогресия при третирани с ПИЕ е достоверно по-ниска от тези с РФА (HR 1.36; 95% CI 1.11-1.67). Честотата на общ рецидив при ПИЕ е по-висока от тази при РФА (RR 1.19; 95% CI 1.02-1.39), а честотата на ЛР при ПИЕ отново е по-висока в сравнение с РФА (RR 1.80; 95% CI 1.19-2.71). Сравнението между РФА и ПИЕ е едно от малкото в този систематичен преглед, което постигат статистическа значимост и за четирите резултата и го прави най-стабилната констатация от целия анализ. Авторите провеждат и актуализиран анализ с целенасочен преглед на нерандомизирани проспективни сравнителни проучвания, като идентифицират 14 допустими публикации (n ≥ 2316), въпреки че 12 имат висок риск от отклонения и са изключени от актуализирани нерандомизирани сравнителни анализи. След включване на останалите нерандомизирани данни (n = 303) актуализираните анализи потвърждават, че микровълновата аблация и резекция също са по-добри от ПИЕ и ПИОК за някои резултати.

PICO 3.

Метаанализ на *Jing J, et al.* (2025) сравнява лъчелечение (под форма на SBRT) с радиофреквентна аблация (РФА) при лечение на ХЦК.[15] Включени са 10 проучвания – 9 ретроспективни и едно рандомизирано контролирано проучване, обхващащи 1505 пациенти с ХЦК в рамките на Милански критерии (единичен тумор ≤ 5 cm или до 3 тумора всеки ≤ 3 cm). Резултатите показват, че няма значима разлика между SBRT и РФА по отношение на ОП (HR 0.98; 95% CI 0.72-1.32, $p = 0.87$). За ПБП също не се отчита значима разлика, въпреки че има числена тенденция в полза на SBRT (HR 0.84; 95% CI 0.67-1.06, $p = 0.14$). Не се откриват различия при двете методики и за честота на нежелани събития (RR 0.73; 95% CI 0.53-1.01, $p = 0.05$), въпреки че граничната p-стойност предполага възможна тенденция към по-малко нежелани събития при SBRT. Подгрупов анализ по диаметър и вид на тумора (първичен срещу рецидивиращ) и дизайн на проучването не показва значими разлики в ОП или ПБП между двата метода; за тези показатели метаанализът съобщава за ниска хетерогенност ($I^2 = 0\%$). Не е наблюдавана и значима хетерогенност за HR при подразделяне спрямо диаметър на тумора (≤ 3 cm срещу 3-5 cm), което показва сравнима ефикасност на контрол на тумора между двата метода. Авторите заключават, че за ХЦК в рамките на Милански критерии SBRT изглежда адекватна алтернатива на РФА с еквивалентни резултати по отношение на преживяемост и сравним профил на безопасност, което подкрепя обсъждането ѝ, особено когато РФА е технически предизвикателство поради местоположение или размер на тумора.

Рандомизирано контролирано проучване на *Xi M, et al.* (2025) е първото директно рандомизирано проучване, сравняващо РФА с SBRT за рецидивиращ малък ХЦК (единична лезия ≤ 5 cm).[16] Участниците са общо 166 – 83 в група на SBRT и също толкова при РФА. Приложение на SBRT демонстрира значимо по-добра ПБЛР (HR 0.45; 95% CI 0.24-0.87, $p = 0.014$). Двегодишната ПБЛР е 92.7% със SBRT срещу 75.8% с РФА. Ползата е особено изразена при тумори ≤ 2 cm. Липсва значима разлика в ПБП (37.6 срещу 27.6 месеца, $p = 0.190$) или ОП (2-годишна ОП – 97.6% срещу 93.9%, $p = 0.830$). Честотите на нежелани събития са сравними между групите. Авторите заключават, че SBRT постига по-добра ПБЛР от тази на РФА при пациенти с единичен рецидивиращ ХЦК ≤ 5 cm, особено при ХЦК ≤ 2 cm, докато ПБП, ОП и безопасност са сравними между двете лечения.

Хибриден метаанализ на *Rim CH, et al.* (2022) на 21 проучвания (повечето обсервационни – предимно ретроспективни кохортни проучвания, с някои проспективни кохортни серии) с общо 4638 пациенти сравнява РФА с аблативно лъчелечение (АЛЛ) при малки интрахепатални злокачествени заболявания.[17] Според скалата Нюкасъл-Отава 10 от 21 проучвания са оценени като висококачествени (8-9 точки), а 8 проучвания са със средно качество (6 или 7 точки). Нито едно от проучванията не е оценено като нискокачествено. При разглеждане на подгрупов анализ за ХЦК не се установява статистически значима разлика по отношение на преживяемост (OR 1.253,

p = 0.153). За постигане на локален контрол АЛЛ е по-добро при ХЦК (OR 0.452, p < 0.001). Обединената едно- и 2-годишна преживяемост за ХЦК при РФА е съотв. 91.8% и 77.7%, а за АЛЛ – 89.0% и 76.0%, т.е. без статистически значима разлика. Доказателствата (със средно качество) показват, че АЛЛ е по-ефективно от РФА при тумори > 2-3 cm и при трудни местоположения (например субдиафрагмални, периваскуларни). Честотата на усложнения от *степен ≥ 3* са сходни (при РФА – 2.9% срещу 2.8% при АЛЛ, p = 0.952). Авторите заключават, че АЛЛ осигурява онкологични резултати, поне сравними с РФА, като по отношение на локален контрол АЛЛ демонстрира по-добри резултати от РФА (OR 0.421, p < 0.001) с много ниска хетерогенност (I^2 = 0%) сред проучвания с надеждна сравнимост. Препоръката е, че АЛЛ може да бъде за предпочитане при по-големи лезии или анатомично трудни местоположения.

В метаанализ на *Jang D, et al.* (2023) се сравняват РФА и SBRT за лечение на неоперабилен ХЦК.[18] Включени са 17 сравнителни проучвания (с 22180 пациенти), предимно ретроспективни кохортни серии и обсервационни сравнения. Резултатите показват, че РФА демонстрира значимо по-добра краткосрочна ОП (едно- и 2-годишна) в сравнение с SBRT, но няма достоверна разлика на 3- и 5-годишна база. По отношение на локален контрол SBRT постига значимо по-добра липса на локална прогресия на първа, 2-ра и 3-та години. Общата честота на усложнения са сходни между SBRT и РФА, но SBRT корелира със значимо по-изразено влошаване на скалата за Child-Pugh. Авторите заключават, че SBRT осигурява по-добър локален контрол, докато РФА води до по-добра краткосрочна преживяемост; несъответствието между подобрена липса на локална прогресия със SBRT и полза за ОП с РФА се нуждае от допълнително проучване. Метаанализът съобщава за статистическа хетерогенност относно няколко обединени резултата – за дългосрочни оценки на ОП (p = 0.001 за 3-годишна ОП и p = 0.016 за 5-годишна ОП). Относно липса на локална прогресия и краткосрочна ОП докладваните p-стойности за хетерогенност са незначителни (p = 0.303, 0.268 и 0.470 за различни времеви точки на липса на локална прогресия; p = 0.141 и p = 0.082 съотв. за едно- и 2-годишна ОП).

Пореден систематичен преглед и метаанализ на *Eriguchi T, et al.* (2021) включва проучвания чрез съпоставяне на резултат за склонност (PSM) и сравнява SBRT с РФА за ХЦК, фокусирайки се върху проучвания, които съпоставят BCLC-фактори.[19] Анализът включва 3 проучвания със съпоставяне на резултат за склонност (PSM) със съответстващ BCLC-фактор и 3 допълнителни проучвания по PSM без съответстващ BCLC-фактор. Резултатите при съответстващи BCLC-фактори показват, че ОП е без разлика (HR 0.89; 95% CI 0.74-1.08, p = 0.24). Локалният контрол е достоверно по-добър със SBRT (HR 0.39; 95% CI 0.30-0.51, p < 0.001). Регистрирана е липса на хетерогенност (I^2 = 0%) както за ОП, така и за локален контрол

(p = 0.56 и 0.67). Резултатите при несъответстващи BCLC-фактори показват, че ОП благоприятства РФА (HR 1.41; 95% CI 1.21-1.65, $p < 0.0001$, $I^2 = 0\%$, p = 0.63). Междугруповата хетерогенност е значителна за ОП при сравняване на съответстващи и несъответстващи по BCLC проучвания ($I^2 = 92.6\%$, p = 0.0002). След правилна корекция на BCLC-фактора SBRT показва еквивалентна ОП и по-добър локален контрол в сравнение с РФА.

Метаанализ на *Pan Y-X, et al.* (2020), включващ 10 ретроспективни сравнителни проучвания с общо 2732 пациенти, сравнява SBRT и РФА при лечение на ХЦК.[20] Използваните проучвания докладват ЛК, ОП, честота на трансплантации или посттрансплантационна некроза. Постигнатият ЛК на първа и 3-та година значимо благоприятства SBRT (едногодишен локален контрол – OR 0.42; 95% CI 0.24-0.74, p = 0.003; 3-годишен ЛК – OR 0.54; 95% CI 0.37-0.80, p = 0.002). От друга страна, ОП на първа и 2-ра година значимо благоприятства РФА (едногодишна ОП – OR 1.52; 95% CI 1.21-1.90, p = 0.0003); 2-годишна ОП – OR 1.66; 95% CI 1.38-2.01, $p < 0.00001$). Дългосрочните резултати за ОП са смесени/по-малко ясни. Честотата на трансплантации и на патологична некроза не показват достоверни разлики. Прилагане на SBRT осигурява по-добър ЛК, но по-лоша краткосрочна ОП – вероятно повлияна от изходния туморен обем или от разлики в чернодробната функция в различните проучвания. Всички включени проучвания са ретроспективни (риск от отклонение при подбор и обърквane), което води до хетерогенност в характеристиките на пациент/тумор, в протоколите за лечение и в проследяването. При данните за ЛК хетерогенността е ниска ($I^2 = 0\%$); за ОП хетерогенноста на първа година е с $I^2 = 33\%$, на 2-ра година – $I^2 = 24\%$, на 3-та година – $I^2 = 76\%$, на 5-та година – $I^2 = 77\%$, т.е. значителна за 3-та и 5-та година. Съобщава се и умерена хетерогенност за честота на трансплантации, като сборните анализи за ЛК и некроза показват малка или никаква хетерогенност.

Фаза III рандомизирано проучване на *Kim TH, et al.* (2021) по модел за не по-ниска ефективност (нон-инфериорити) сравнява протонно лъчелечение (ПЛЛ) срещу РФА за рецидивиращ/резидуален ХЦК (≤ 2 лезии, < 3 cm).[21] Преминаване в друга лечебна група след рандомизация е разрешено, ако назначеното лечение е невъзможно за провеждане към момента. Групата с намерение за лечение (ITT) е представена от 144 пациенти (72 с ПЛЛ и 72 с РФА); групата с анализирани по протокол (PP) след преминаване в друга лечебна група е съставена от 80 пациенти за ПЛЛ и 56 пациенти за РФА. Първична крайна цел е 2-годишна ПБЛР, а праговата стойност на не по-ниска ефективност е определена на 15%. Резултатите за PP-групата са следните: 2-годишна ПБЛР за ПЛЛ – 94.8% срещу 83.9% за РФА, т.е. регистрира се разлика от 10.9% (90% CI 1.8-20.0, $p < 0.001$). В ITT-групата резултатите за 2-годишна ПБЛР са 92.8% за ПЛЛ срещу 83.2% за РФА, т.е. разлика от 9.6% (90% CI 0.7-18.4, $p < 0.001$). При 3- и 4-годишна ПБЛР интервенцията с ПЛЛ е не по-малко ефективна от РФА. Чес-

ти нежелани реакции при ПЛЛ са радиационен пневмонит (32.5%), левкопения (23.8%), а при РФА – повишено ниво на ALAT (96.4%) и коремна болка (30.4%). Няма нежелани реакции от *степен 4* или смъртни случаи, свързани с лечение. Авторите заключават, че ПЛЛ е не по-малко ефективно от РФА по отношение на ПБЛР при малък рецидивиращ/резидуален ХЦК и се толерира добре.

Систематичен преглед и метаанализ на *Wang L, et al.* (2020) сравнява SBRT и РФА при лечение на ХЦК и включва 7 проучвания с общо 7928 пациенти.[22] Общата преживяемост е без значима разлика при двата метода (HR 1.09; 95% CI 0.78-1.52, $p = 0.62$), а ЛК е по-добър при SBRT (HR 0.54; 95% CI 0.35-0.84, $p = 0.006$). В подгрупов анализ се установява, че при размер на тумора > 2 cm SBRT е по-добра за ЛК (HR 0.41; 95% CI 0.23-0.74, $p = 0.003$), а при размер на тумора ≤ 2 cm липсва значима разлика за ЛК между SBRT и РФА. При сравнение на тежки късни усложнения няма значима разлика (OR 1.01; 95% CI 0.59-1.73, $p = 0.97$). Авторите заключават, че SBRT се понася добре, води до еквивалентна ОП и по-добър ЛК, особено за тумори > 2 cm. Ограниченията на метаанализа са, че включва нерандомизирани/хетерогенни проучвания (вариации в подбор на пациенти, размер на тумора, режим на SBRT, техника на РФА), което води до потенциално объркване и отклонение при подбора. Хетерогенността при ОП е значителна ($I^2 = 72\%$, $p = 0.006$), при ЛК е пренебрежима ($I^2 = 5\%$, $p = 0.35$) и липсва за лезии под 2 cm ($I^2 = 0\%$, $p = 0.44$) и за по-големи лезии ($I^2 = 0\%$, $p = 0.51$).

PICO 4.

Систематичен преглед и метаанализ на *Zhang L, et al.* (2023) сравнява микровълнова (МВА) с радиофреквентна аблация (РФА) за ХКЦ < 5 cm.[23] Включени са 6 проучвания (2 рандомизирани контролирани проучвания и 4 кохортни проучвания), обхващащи 894 пациенти – 446 в група с МВА и 448 в група с РФА. Всички пациенти са с ХЦК в ранен стадий, с размер по-малък от 5 cm. Проучванията са идентифицирани от база данни на PubMed, Cochrane Library и Embase до декември 2022 г. Резултатите показват, че МВА демонстрира статистически значимо предимство пред РФА по отношение на ПБР във всички времеви точки – първа година (OR 0.58; 95% CI 0.40-0.84), 2-ра година (OR 0.60; 95% CI 0.45-0.80), 3-та година (OR 0.56; 95% CI 0.33-0.93) и 5-та година (OR 0.44; 95% CI 0.30-0.65). Също така МВА демонстрира значимо по-висока 5-годишна ОП в сравнение с РФА (OR 0.48; 95% CI 0.34-0.68), въпреки че разликите в краткосрочен план не са статистически значими. Приложение на МВА показва по-ниска честота на усложнения в сравнение с РФА (OR 2.23; 95% CI 1.16-4.29). Авторите заключават, че при перкутанно лечение на ХЦК < 5 cm МВА може да има повече предимства за подобряване на прогнозата в сравнение с РФА, с по-добра ПБР, подобрена 5-годишна ОП и по-малко усложнения. В проучването не се споменават точни стойности по отношение на хетерогенност; отчита се, че поради ограничен брой включени изследвания не са оценени публикационно отклонение и метарегресия, за да се определи източника на хетерогенност.

Друг систематичен преглед и метаанализ на *Glassberg MB, et al.* (2019) сравнява МВА и РФА за лечение както на ХЦК, така и на чернодробни метастази.[24] Двадесет и осем рандомизирани и наблюдателни проучвания отговарят на критериите за включване. Използван е модел на случайни ефекти, което е подходящо предвид очаквана хетерогенност в различните дизайни на проучванията, а цялостната хетерогенност на проучването е оценена като умерена до висока степен ($I^2 > 50\%$). Основно откритие е, че локалната туморна прогресия е значимо снижена с 30% при МВА в сравнение с РФА (RR 0.70, $p = 0{,}02$) във всички проучвания. Когато се ограничи само до рандомизирани проучвания, това предимство е още по-изразено – с 45% снижение на локална туморна прогресия (RR 0.55, $p = 0.007$). За всички други резултати за ефикасност и безопасност (включително ефикасност на техниката, ОП, ПББ, интрахепатални *de novo* лезии, екстрахепатални метастази, продължителност на болничен престой и усложнения) не са открити значими разлики между МВА и РФА. Авторите заключават, че МВА е поне толкова безопасен и ефективен метод за лечение, колкото РФА, и демонстрира достоверно снижени нива на локална туморна прогресия.

Chinnaratha MA, et al. (2016) сравняват РФА и МВА за първичен ХЦК в метаанализ.[25] Електронни база данни (Medline, EMBASE и Cochrane Central) са търсени от януари 1980 г. до май 2014 г. Първична цел е локална туморна прогресия (ЛТП), а вторичните цели включват пълна аблация, ОП и големи нежелани събития. Включени са общо 10 проучвания – 2 проспективни и 8 ретроспективни – с общ процент на локален туморен прогрес от 13.6% (176/1298 пациенти). При отчитане на ЛТП липсва разлика между РФА и МВА (OR 1.01; 95% CI 0.67-1.50, $p = 0.9$). Осъществяване на пълна аблация е подобно между двата метода ($p > 0.05$). Няма разлика в ОП на първа или 3-та година ($p > 0.05$ и за двете). Основни нежелани събития са подобни между РФА и МВА ($p > 0.05$). В подгрупов анализ се установява, че МВА демонстрира достоверно по-ниска ЛТП за по-големи тумори (OR 1.88; 95% CI 1.10-3.23, $p = 0.02$). Изразена силна страна на това проучване е ниската му хетерогенност ($I^2 < 50\%$, $p > 0.1$) за всички измерени параметри, което показва последователни резултати в различните проучвания. Не е открито значително публикационно отклонение. Авторите заключават, че РФА и МВА са еднакво ефективни и безопасни като цяло, но МВА може да е по-ефективна от РФА за предотвратяване на ЛТП при лечение на по-големи тумори.

Пореден метаанализ на *Yu Q, et al.* (2021) сравнява МВА и РФА за лечение на ХЦК.[26] Включение са само рандомизирани контролирани проучвания – 5 броя с общо 844 пациенти (413 с РФА и 431 с МВА). Всички проучвания са фокусирани изключително върху много ранен и ранен стадий на ХЦК (BCLC стадий 0 и А), което прави популацията по-хомогенна. Резултатите показват, че по отношение на процент на пълна аблация липсва значима раз-

лика – 96.7% за РФА срещу 96.9% за МВА (p = 0.882). При ОП също не се наблюдава значима разлика във всеки един момент – 6-месечна (95.7% срещу 100%, p = 0.492), едногодишна (91.9% срещу 94.1%, p = 0.264) и 3-годишна (77.5% срещу 78.4%, p = 0.905). Същото важи и за ПБР – 6-месечна (99.1% срещу 99.7%, p = 0.717), едногодишна (94.6% срещу 93.9%, p = 0.675) и 3-годишна (76.8% срещу 77.1%, p = 0.935). Няма значими разлики и между всички видове усложнения (p > 0.05 за всички). Времето за аблация при МВА е достоверно по-кратко – 14.1 min срещу 26.9 min (p < 0.001). Авторите заключават, че за много ранен и ранен стадий на ХЦК интервенциите с РФА и МВА са еднакво безопасни и ефективни, като единствена съществена разлика е, че РФА изисква по-дълго време за аблация. Ключова сила на това проучване е изключителното включване на рандомизирани контролирани проучвания, което осигурява най-високо качество на доказателства и минимизира отклонения при подбора, присъщи на наблюдателните проучвания (I^2 < 50%). Фокусът само върху много ранен и ранен ХЦК по BCLC 0/A също така осигурява хомогенна популация от пациенти. Проучването обаче включва само 5 рандомизирани клинични проучвания с относително скромен общ размер на извадката (844 пациенти), което може да ограничи статистическата мощност за откриване на малки, но клинично значими разлики.

Facciorusso A, et al. (2020) провеждат метаанализ, който сравнява МВА и РФА за лечение на ХЦК, включвайки само рандомизирани контролни проучвания.[27] Първична цел е процент на пълен отговор, а вторичните цели включват процент на ОП (едно-, 2-, 3- и 5-годишна), процент на ПББ (едно, 2-, 3- и 5-годишна), проценти на локални и отдалечени рецидиви, проценти на нежелани събития и брой лечебни сесии. Включени са 7 рандомизирани контролирани проучвания, обхващащи 921 пациенти. Резултатите показват, че при пълен отговор няма разлика между МВА и РФА (RR 1.01; 95% CI 0.99-1.02). Общата преживяемост във всеки момент от време е сходна – RR варира от 1.05 (95% CI 0.96-1.15) на първа година до 0.91 (95% CI 0.81-1.03) на 5-та година. За ЛР също не се открива значима разлика (RR 0.70; 95% CI 0.43-1.14), въпреки че точковата оценка е в полза на МВА. Отдалеченият рецидив е значимо по-нисък при МВА (RR 0.60; 95% CI 0.39-0.92) и това е най-отличителната находка от този метаанализ. Преживяемостта без болест е подобна на първа, 2-ра и 3-та година (съотв. RR 1.00, 0.94 и 1.06 – всички незначими). Въпреки това, 5-годишната ПББ е достоверно по-добра при МВА (RR 3.66; 95% CI 1.32-42.27). За нежелани събития липсва разлика между двете методики (RR 1.06; 95% CI 0.48-2.34), като кървене и хематом са най-чести усложнения. Авторите заключават, че МВА и РФА имат сходен профил на ефикасност и безопасност като цяло, но МВА изглежда снижава честотата на дългосрочни рецидиви – откритие, което се нуждае от потвърждение в по-нататъшни проучвания. Много широкият 95% CI за 5-годишна ПБП (1.32-42.27) предполага, че е обусловен от малък брой съби-

тия и трябва да се тълкува предпазливо. Проучването не извършва подгрупови анализи по размер на тумора, което е уместно, като се има предвид, че други метаанализи последователно показват, че предимството на МВА е най-изразено при по-големи тумори. Хетерогенността в устройствата и протоколите на МВА във включените рандомизирани контролирани проучвания може да ограничи прецизността на обединените оценки.

Dou Zh, et al. (2022) публикуват метаанализ, който сравнява МВА и РФА при лечение на ХЦК, включвайки както рандомизирани, така и обсервационни проучвания.[28] Измерваните резултати включват локална туморна прогресия, пълна аблация, преживяемост без болест (ПББ), ОП и основни усложнения. Включени са 33 проучвания с 4589 пациенти, от които 7 са рандомизирани клинични, 24 са ретроспективни обсервационни и 2 са проспективни обсервационни проучвания. Това е един от най-големите метаанализи по тази тема. Резултатите показват, че МВА демонстрира значимо по-ниска ЛТП от РФА в кохортни проучвания (OR 0.78; 95% CI 0.64-0.96, p = 0.02). Също така МВА показва значимо по-висок процент на пълна аблация спрямо РФА в кохортни проучвания (OR 1.54; 95% CI 1.05-2.25, p = 0.03). По отношение на ОП няма значима разлика между двете групи; същото се наблюдава и при ПББ. Няма значима разлика между МВА и РФА и за усложнения. Хетерогенността е умерена до висока, но авторите използват модел на случайни ефекти, когато между проучванията има значителна хетерогенност, и модел на фиксирани ефекти в противен случай. Проучването извършва отделни анализи за рандомизирани контролирани и за кохортни проучвания. Значителните предимства на МВА за ЛТП и пълна аблация са наблюдавани само в подгрупа на кохортни проучвания, а не в подгрупа на рандомизирани контролирани проучвания, което предполага, че тези разлики могат да бъдат повлияни от отклонения при подбор, присъщи на обсервационните проучвания. Авторите заключават, че МВА демонстрира по-високи нива на пълна аблация и по-ниска ЛТП от РФА при лечение на ХЦК, но липсва достоверна разлика за ОП между двата метода.

Пореден метаанализ на *Han J, et al.* (2020) сравнява РФА и МВА за лечение при ранен стадий на ХЦК.[29] Оценени са прогресия на тумора, ОП, ПББ, време за аблация и изисквания за анестезия. Включени са 26 проучвания (5 рандомизирани контролни и 21 кохортни проучвания) с 4396 пациенти – 2393 в група с РФА и 2003 в група с МВА. Резултатите показват, че за туморна прогресия липсва значима разлика – 17.6% в групата с МВА срещу 19.5% в групата с РФА (OR 0.877, p = 0.225). Показателят за ОП е съпоставим (HR 0.891, p = 0.222). За ПББ също няма значима разлика (HR 1.014, p = 0.852). Времето за аблация е значимо по-кратко при МВА – медиана от 12 min срещу 29 min за РФА (WMD -15.674, p < 0.001). Достоверно по-малко пациенти с МВА се нуждаят от обща анестезия – 47% в групата с МВА срещу 84% в групата с РФА (OR 0.529, p < 0.001). Авторите заключават, че по-краткото

време за аблация на MBA позволява тя да се извърши под локална анестезия, което е практическо клинично предимство. Интервенция с MBA показва подобни терапевтични ефекти като РФА при лечение на ХЦК в ранен стадий. Ключови силни страни на този метаанализ са големият размер на извадката (4396 пациенти), методологията, съвместима с PRISMA, и уникалният фокус върху процедурни параметри (време за аблация, вид анестезия), които често се пренебрегват в други метаанализи. От друга страна обаче, включването на 5 рандомизирани контролирани проучвания и 21 кохортни проучвания по своята същност въвежда методологична хетерогенност, тъй като обсервационните проучвания са по-податливи на отклонения при подбор и на объркване, отколкото рандомизираните клинични проучвания. Проучването не извършва подгрупови анализи по размер на тумора, което е критична променлива, и не анализира отделно рандомизирани контролирани проучвания и кохортни проучвания за всеки резултат.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. При пациенти с компенсирана цироза и единичен хепатоцелуларен карцином ≤ 2 cm, които не са кандидати за чернодробна трансплантация, клиницистите трябва да обсъждат хирургична чернодробна резекция и термоаблация като алтернативни. Аблацията трябва да се предпочита, когато би била необходима обширна чернодробна резекция. Хирургичната чернодробна резекция трябва да се предпочита при единичен хепатоцелуларен карцином > 2 cm при пациенти с цироза, когато чернодробната функция е запазена и може да се поддържа достатъчен остатъчен чернодробен обем [умерено качество на доказателства].** **PICO 2. При пациенти с хепатоцелуларен карцином в ранен стадий (≤ 3см) и цироза, които не са кандидати за хирургично лечение, клиницистите трябва да предпочитат провеждане на радиофреквентна или микровълнова аблация пред перкутанно инжектиране на етанол поради по-добри резултати за обща преживяемост, преживяемост без локален рецидив и възможност за пълна туморна аблация, при съпоставими ниски рискове от усложнения [умерено качество на доказателства].**

СИЛНА	**PICO 4. При пациенти с нерезекатабилен хепатоцелуларен карцином, подходящ за термоаблация, клиницистите трябва да използват микровълнова и радиофреквентна аблация при сравнима ефективност, като се прави индивидуален избор според туморни характеристики [умерено качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 3. При пациенти с нерезектабилен хепатоцелуларен карцином (в рамките на Милански критерии) клиницистите биха могли да обсъждат лъчелечение като алтернатива на термоаблация, особено при по-големи тумори (≥ 2-3 cm), при неблагоприятно разположение (до големи съдови структури, субкапсулно, субдиафрагмално) и в случаи, когато термоаблация е неприложима или е била неуспешна [умерено качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***За избор на подходящо лечение при пациенти с много ранен хепатоцелуларен карцином (до 2 cm) трябва да се направи подробна оценка на чернодробна функция, коморбидност и локализация на тумора.***
- ***При избор между терапевтични опции трябва винаги да се взема предвид компетенцията и опита на екипа.***
- ***При тумори по-малки от 2 cm съществува стратегия "аблирай и изчакай" (ablate and wait) преди обмисляне на чернодробна трансплантация, а при тумори по-големи от 2 cm винаги трябва да се обмисля и опция за чернодробна трансплантация, когато е възможно.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Viana EF, Falcão Araújo D, Ribeiro TF, et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection as first-line treatment for very early stage hepatocellular carcinoma: A systematic review with meta-analysis. *Surg Oncol* 2026; 65: 102359. doi: 10.1016/j.suronc.2026.102359.
2. Dai LA, Sun M, Li T, et al. Comparison of surgical resection and radiofrequency ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma (≤3 cm): An updated meta-analysis. *Syst Rev* 2026; 15 (1): 59. doi: 10.1186/s13643-025-03057-x.

3. He Z, Song G, Yang G, et al. Liver resection versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: A systemic review and meta-analysis. *Front Oncol* 202; 15: 1607338. doi: 10.3389/fonc.2025.1607338.
4. Yang M, Li G, Chen K, et al. Liver resection versus radiofrequency ablation for solitary small hepatocellular carcinoma measuring ≤ 3 cm: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2025; 111 (5): 3456-3466. doi: 10.1097/JS9.0000000000002302.
5. Xuan D, Wen W, Xu D et al. Survival comparison between radiofrequency ablation and surgical resection for patients with small hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100 (7): e24585. doi: 10.1097/MD.0000000000024585.
6. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Kashiwabara K, et al. Surgery versus ablation for hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial (SURF-RCT trial) and a nonrandomized prospective observational trial (SURF-Cohort Trial). *J Clin Oncol* 2025; 43 (23): 2628-2638. doi: 10.1200/JCO-24-02030.
7. Yeo YH, Kang YN, Chen C, et al. Liver resection had better disease-free survival rates compared with radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis based on randomized clinical trials. *Int J Surg* 2024; 110 (11): 7225-7233. doi: 10.1097/JS9.0000000000001943.
8. Yang B, Zan RY, Wang SY, et al. Radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 96. doi: 10.1186/s12957-015-0516-7.
9. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocelullar carcinoma: A meta-analysis. *J Hepatol* 2010; 52 (3): 380-388. doi: 10.1016/j.jhep.2009.12.004.
10. Orlando A, Leandro G, Olivo M, et al. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (2): 514-524. doi: 10.1038/ajg.2008.80.
11. Cho YK, Kim JK, Kim MY, et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009; 49 (2): 453-459. doi: 10.1002/hep.22648.
12. Chang YJ, Chen LJ, Chang YJ, et al. Population-based matching comparison between radiofrequency ablation and percutaneous ethanol or acetic acid injection for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46 (9): 1703-1710. doi: 10.1016/j.ejso.2020.04.039.
13. Weis S, Franke A, Mössner J, et al. Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013 (12): CD003046. doi: 10.1002/14651858.CD003046.pub3.
14. Wade R, South E, Anwer S, et al. Ablative and non-surgical therapies for early and very early hepatocellular carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Health Technol Assess* 2023; 27 (29): 1-172. doi: 10.3310/GK5221.
15. Jing J, Zhong F, Zhang H, et a. Comparative outcomes of stereotactic body radiotherapy versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma within Milan criteria: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2025; 15: 1644001. doi: 10.3389/fonc.2025.1644001.
16. Xi M, Yang Z, Hu L, et al. Radiofrequency ablation versus stereotactic body radiotherapy for recurrent small hepatocellular carcinoma: A randomized, open-label, controlled trial. *J Clin Oncol* 2025; 43 (9): 1073-1082. doi: 10.1200/JCO-24-01532. E.
17. Rim CH, Lee JS, Kim SY, et al. Comparison of radiofrequency ablation and ablative external radiotherapy for the treatment of intrahepatic malignancies: A hybrid meta-analysis. *JHEP Rep* 2022; 5 (1): 100594. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100594.
18. Yang D, Lin K, Wang Y, et al. Stereotactic body radiation therapy versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma: An up-date meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)* 2023; 48 (1): 399-410. doi: 10.1007/s00261-022-03690-3.

19. Eriguchi T, Takeda A, Tateishi Y, et al. Comparison of stereotactic body radiotherapy and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: Systematic review and meta-analysis of propensity score studies. *Hepatol Res* 2021; 51 (7): 813-822. doi: 10.1111/hepr.13647.
20. Pan YX, Fu YZ, Hu DD, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Front Oncol* 2020; 10: 1639. doi: 10.3389/fonc.2020.01639.
21. Kim TH, Koh YH, Kim BH, et al. Proton beam radiotherapy vs. radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *J Hepatol* 2021; 74 (3): 603-612. doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.026.
22. Wang L, Ke Q, Huang Q, et al. Stereotactic body radiotherapy versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2020; 37 (1): 1313-1321. doi: 10.1080/02656736.2020.1843719.
23. Zhang L, Du F, Zhang Y, et al. Microwave ablation is superior to radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma below 5 cm – A systematic review and meta-analysis. *J Minim Access Surg* 2023; 19 (4): 453-458. doi: 10.4103/jmas.jmas_344_22.
24. Glassberg MB, Ghosh S, Clymer JW, et al. Microwave ablation compared with radiofrequency ablation for treatment of hepatocellular carcinoma and liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 6407-6438. doi: 10.2147/OTT.S204340.
25. Chinnaratha MA, Chuang MY, Fraser RJ, et al. Percutaneous thermal ablation for primary hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31 (2): 294-301. doi: 10.1111/jgh.13028.
26. Yu Q, Liu C, Navuluri R, et al. Percutaneous microwave ablation versus radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46 (9): 4467-4475. doi: 10.1007/s00261-021-03080-1.
27. Facciorusso A, Abd El Aziz MA, Tartaglia N et al. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for treatment of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (12): 3796. doi: 10.3390/cancers12123796.
28. Dou Z, Lu F, Ren L, et al. Efficacy and safety of microwave ablation and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101 (30): e29321. doi: 10.1097/MD.0000000000029321.
29. Han J, Fan YC, Wang K. Radiofrequency ablation versus microwave ablation for early stage hepatocellular carcinoma: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (43): e22703. doi: 10.1097/MD.0000000000022703.

5.2. ИНТРААРТЕРИАЛНА ХИМИОТЕРАПИЯ С ИМПЛАНТИРУЕМА ПОМПА (HAIC)

Азизе САРОГЛУ, Александър ЮЛИЯНОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1.	**При пациенти с нерезектабилен хепатоцелуларен карцином (ХЦК) с туморна тромбоза на портална вена (PVTT) добавяне на интраартериална химиотерапия с имплантируема помпа (HAIC) към s orafenib, сравнено с монотерапия със s orafenib , демонстрира ли полза за преживяемост и туморен отговор?**
PICO 2.	**При пациенти с нерезектабилен ХЦК добавяне на HAIC към lenvatinib + имунен чекпойнт инхибитор (анти-PD-1/PD-L1), сравнено със самостоятелна системна терапия, демонстрира ли полза за преживяемост и туморен отговор?**
PICO 3.	**При пациенти с нерезектабилен ХЦК приложение на HAIC, сравнено с трансартериална химиоемболизация (TACE), демонстрира ли превъзходство за преживяемост и туморен контрол?**
PICO 4.	**При пациенти с ХЦК след радикална резекция или аблация с лечебна цел приложение на адювантна локорегионална терапия (TACE, HAIC) в сравнение с активно наблюдение, демонстрира ли полза за преживяемостта и профил на безопасност?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Най-силни доказателства в подкрепа на комбинирана терапия произхождат от рандомизирано клинично проучване на *He et al.* (2019).[1] В това фаза III проучване са включени 247 пациенти с ХЦК и с портална

венозна инвазия, рандомизирани за лечение със *sorafenib* + FOLFOX-HAIC или *sorafenib* монотерапия. Резултатите показват, че комбинирана терапия води до статистически значимо подобрение на обща преживяемост (ОП), като средната ѝ стойност е 13.37 месеца в групата със *sorafenib* + HAIC срещу 7.13 месеца в групата със *sorafenib* монотерапия (HR 0.35; 95% CI 0.26-0.48, $p < 0.001$). Освен това честотата на преживяемост е по-висока във всички времеви точки: 3-месечна ОП – 96.0% срещу 87.7%; 6-месечна ОП – 82.4% срещу 59.0%; 9-месечна ОП – 65.6% срещу 24.6%. Комбинираната терапия подобрява и преживяемост без прогресия (ПБП), като средната ѝ стойност е 7.03 месеца срещу 2.60 месеца (HR 0.40; 95% CI 0.30-0.53, $p < 0.001$). Степента на обективен отговор (ORR) е значимо по-висок в HAIC групата — 40.8% срещу 2.46% при *sorafenib* монотерапия ($p < 0.001$), а степента на контрол на болестта (DCR) достига 76.7% срещу 44.3%.

Подобни резултати са докладвани и във фаза II рандомизирано проучване на *Zheng et al.* (2022), включващо пациенти с ХЦК и PVTT.[2] В това проучване *sorafenib* + HAIC подобрява средната ОП до 16.3 месеца срещу 6.5 месеца при *sorafenib* самостоятелно (HR 0.28; 95% CI 0.15-0.52, $p < 0.001$), което предполага приблизително 72% редукция на риск от смърт. Средната ПБП е 9.0 месеца срещу 2.5 месеца (HR 0.26; 95% CI 0.15–0.46, $p < 0.001$). Освен това ORR е значимо по-висок в комбинираната група с по-добър контрол на туморен растеж.

Систематичен преглед и метаанализ на *Kim et al.* (2023), включващ 7 рандомизирани контролирани проучвания (РКП) и 1010 пациенти, потвърждава вероятната полза от HAIC-базирани стратегии.[3] За сравнението HAIC + *sorafenib* срещу *sorafenib* монотерапия резултатите показват подобрение на ОП (HR 0.57; 95% CI 0.34-0.96) и на ПБП (HR 0.56; 95% CI 0.34-0.93). Въпреки това, статистическата хетерогенност между включените проучвания е значителна, като за анализа на ОП е отчетено $I^2 = 82\%$, а за ПБП – $I^2 = 87\%$, което показва висока междуизследователска вариабилност. Авторите свързват тази хетерогенност с различия в HAIC режимите (FOLFOX срещу *cisplatin*/5-FU), степен на портална венозна инвазия, дизайн на проучванията и характеристики на включените популации.

PICO 2.

Метаанализ на *Wei et al.* (2024), включващ 8 кохортни проучвания с общо 1073 пациенти с нерезектабилен ХЦК, сравнява тройна комбинация от HAIC + *lenvatinib* + PD-1-инхибитори срещу различни, но невключващи HAIC режими.[4] Резултатите показват статистически значимо подобрение на ОП (HR 0.53; 95% CI 0.45-0.63, $p < 0.00001$), което съответства приблизително на 47% относително намаление на риск от смърт. Преживяемостта без прогресия (ПБП) също е подобрена (HR 0.56; 95% CI 0.46-0.61, $p < 0.0001$), което предполага приблизително 44% редукция на риска от прогресия или смърт. Туморният отговор също е значимо по-

добър при тройна терапия. Степента на обективен отговор (ORR) е със стойност на RR – 1.82 (95% CI 1.52-2.18, $p < 0.00001$), а DCR е с RR – 1.24 (95% CI 1.16-1.33, $p < 0.00001$), което води до приблизително 82% увеличение на вероятността за туморен отговор при добавяне на HAIC към *lenvatinib* + PD-1-инхибитор. В този метаанализ първоначално е отчетена значителна статистическа хетерогенност: за ОП – $I^2 = 77\%$, $p < 0.0001$; за ORR – $I^2 = 82\%$, $p < 0.00001$ и за DCR – $I^2 = 65\%$, $p = 0.005$. След сензитивен анализ хетерогенността намалява значимо: за ОП – $I^2 = 0\%$, $p = 0.9$; за ORR – $I^2 = 2\%$, $p = 0.41$ и за DCR – $I^2 = 35\%$, $p = 0.16$. Подгруповите анализи също показват последователна полза за ПБП при тройна терапия срещу HAIC + *lenvatinib* (HR 0.54; 95% CI 0.49-0.61, $p < 0.00001$), срещу *lenvatinib* + PD-1-инхибитор (HR 0.42; 95% CI 0.35-0.50, $p < 0.0001$), зсрещу *lenvatinib* монотерапия (HR 0.39; 95% CI 0.33-0.46, $p < 0.00001$) и срещу HAIC + PD-1-инхибитор (HR 0.45; 95% CI 0.33-0.61).

Друг метаанализ на *Yu et al.*, включва 8 публикации с общо 1244 пациенти, анализира добавяне на HAIC към *lenvatinib* + PD-1инхибитори.[5] Резултатите показват, че тройна терапия значимо удължава ОП и ПБП и подобрява ORR и DCR. Резултатите са докладвани за ОП (HR 2.11; 95% CI 1.82-2.44, $p < 0.001$), за ПБП (HR 1.91; 95% CI 1.67-2.17, $p < 0.001$), за ORR (RR 2.20; 95% CI 1.74-2.78, $p < 0.001$) и за DCR (RR 1.28; 95% CI 1.15-1.42, $p < 0.001$). Авторите подчертават, че ефектът е особено изразен при пациенти без екстрахепатални метастази.

Отделни кохортни проучвания подкрепят тези резултати в различни високорискови подгрупи. *Mei et al.* сравняват HAIC + PD-1-инхибитор + *lenvatinib* срещу PD-1-инхибитор + *lenvatinib* при авансирал ХЦК и проучването присъства като ключова референция в метаанализ на *Wei et al.*[6] *Diao et al.* изследват ХЦК, рефрактерен на трансартериална химиоемболизация (TACE), и сравняват HAIC + *lenvatinib* + PD-1-инхибитор срещу *lenvatinib* + PD-1-инхибитор; това проучване е особено важно за популация, при която продължаване на TACE може да доведе до загуба на чернодробна функция без достатъчен онкологичен контрол.[7] Тези източници разширяват потенциалната приложимост на тройната терапия, но едновременно увеличават клиничната хетерогенност.

PICO 3.

Най-силното директно доказателство за сравнение между HAIC и TACE идва от рандомизирано фаза III проучване на *Li et al* (2022).[8] Проучването сравнява FOLFOX-базирана HAIC срещу конвенционална TACE при пациенти с нерезектабилен ХЦК. Резултатите показват статистически значимо подобрение на ОП при HAIC: средната ОП е 23.1 месеца при FOLFOX-HAIC срещу 16.1 месеца при TACE (HR 0.58; 95% CI 0.45-0.75, $p < 0.001$). Преживяемостта без прогресия (ПБП) също е по-добра при HAIC: 9.6 срещу 5.4 месеца (HR 0.57; 95% CI 0.45-0.72, $p < 0.001$).[8] Допълнително FOLFOX-HAIC показва по-висок туморен отговор: 46% при HAIC срещу 18% при TACE.

Систематичен преглед и метаанализ на *Si et al.* (2022) допълнително подкрепя полза от HAIC.[9] Анализът включва едно рандомизирано проучване и 7 кохортни проучвания с общо 1060 пациенти (526 в HAIC група и 534 в TACE група). Приложение на HAIC е асоциирано със значимо подобрение на ОП и на ПБП (HR 0.54; 95% CI 0.40-0.72). Това предполага приблизително 47% редукция на риск от смърт и 46% редукция на риск от прогресия в полза на HAIC. Частичният туморен отговор също е значимо по-висок при HAIC (RR 2.87; 95% CI 2.18-3.78). Освен това вероятността за последваща хирургична резекция след терапия е по-висока при HAIC (RR 2.37; 95% CI 1.54-3.66), което подкрепя потенциалната роля на HAIC като стратегия за конверсия/снижение на стадия.

Особено важен е по-новият метаанализ на *Zeng et al*. (2025), който включва 14 проучвания при авансирал ХЦК.[10] Резултатите показват значимо подобрение на ОП при HAIC (HR 0.51; 95% CI 0.37-0.62) и на ПБП (HR 0.55; 95% CI 0.36-0.67). Подгрупови анализи установяват изразена полза при HAIC при пациенти с PVTT за ОП (HR 0.34; 95% CI 0.24-0.48) и ПБП (HR 0.35; 95% CI 0.22-0.55). При пациенти с васкуларна инвазия също се наблюдава полза за ОП (HR 0.50; 95% CI 0.28-0.90) и ПБП (HR 0.49; 95% CI 0.27-0.91). Тези резултати имат особена клинична значимост, тъй като при пациенти с PVTT и макроваскуларна инвазия ефективността на TACE често е ограничена, а рискът от влошаване на чернодробната функция и развитие на чернодробна декомпенсация е повишен.

PICO 4.

Метаанализ на *Chen et al.* от 2019 г. демонстрира полза от следоперативно приложение на TACE срещу наблюдение по отношение на преживяемост без болест (ПББ) на първа (OR 0.45; 95% CI 0.38-0.54, I^2 = 0%, p < 0.001), 3-та (OR 0.50; 95% CI 0.41-0.60, I^2 = 0%, p < 0.001) и 5-та година (OR 0.58; 95% CI 0.46-0.73, I^2 = 8.9%, p < 0.001), както и за обща преживяемост (ОП) на първа (OR 0.33; 95% CI 0.26-0.43, I^2 = 0%, p < 0.001), 3-та (OR 0.49; 95% CI 0.41-0.59, I^2 = 0%, P < 0.001) и 5-та година (OR 0.59; 95% CI 0.48-0.73, I^2 = 0%, p < 0.001).[11] Важно е да се отбележи, че в метаанализа са включени 12 проучвания, от които само едно е рандомизирано, 2 са нерандомизирани проспективни, а останалите са ретроспективни. Всички проучвания са проведени в Китай и включват единствено пациенти с микроваскуларна инвазия. Липсата на хетерогенност в този метаанализ най-вероятно е артефакт от малък брой сходни ретроспективни проучвания, ниска статистическа мощ и използване на OR вместо анализ на време до събитие, което допълнително компресира вариабилността между проучванията.

Метаанализ на *Zhao et al.* от 2025 г. също демонстрира потенциална полза от следоперативно приложение на TACE при високорискови пациенти по отношение на ПББ (HR 0.59; 95% CI 0.50-0.69, I^2 = 79.7%, p < 0.001) и

ОП (HR 0.61; 95% CI 0.54-0.69, I^2 = 58.9%, p < 0.001).[12] Метаанализът включва 28 проучвания, повечето от които ретроспективни, и демонстрира съществена хетерогенност.

Двата метаанализа показват консистентен сигнал за полза от следоперативно приложение на TACE по отношение на ПББ и ОП, но с редица ограничения. Мнозинството включени проучвания са ретроспективни, проведени сред азиатски популации и с предимно HBV-свързан ХЦК, което ограничава тяхната външна валидност.

Приложение на HAIC е изследвана в едно китайско фаза III многоцентрово, рандомизирано проучване с отворен дизайн, проведено сред пациенти с R0-резециран ХЦК и наличие на микроваскуларна инвазия.[13] Първична крайна цел на проучването е ПББ, а ОП е вторична. Включени са 315 пациенти (157 в експериментално рамо с HAIC и 158 в контролно рамо) с рутинно проследяване. Пациентите в експерименталното рамо са получили един или 2 цикъла адювантна HAIC с FOLFOX. Проучването демонстрира статистически значимо подобрение по отношение на ПББ – 20.3 месеца срещу 10.0 месеца (HR 0.59; 95% CI 0.43-0.81, p = 0.001). Резултатите за ПББ на първа, 2-ра и 3-та година също са подобрени в HAIC рамото, обаче ОП на 3-та година не е статистически значимо подобрена – 80.4% срещу 74.9% (HR 0.64; 95% CI 0.36-1.14, p = 0.130). Недостатък на проучването е, че е проведено изцяло в Китай и приблизително 87% от включените пациенти са с HBV-свързан ХЦК.

Метаанализ на *Zhao et al.* от 2025 г. разглежда общо 5 публикувани проучвания по темата, едно от които е китайското рандомизирано, а останалите са ретроспективни проучвания от Китай и Япония.[12] Метаанализът демонстрира полза по отношение на ПББ (HR 0.71; 95% CI 0.58-0.88, I^2 = 18.8%, p = 0.295) при ниска хетерогенност, но ограничен ефект за ОП (HR 0.79; 95% CI 0.62-1.00, I^2 = 43.1%, p = 0.134) при умерена хетерогенност. Подгрупов анализ, сраняващ ефикасност на различни HAIC режими (FOLFOX срещу *cisplatin*/5-FU), показва статистически значимо подобрение на ПББ и ОП при HAIC с FOLFOX – HR 0.59 (95% CI 0.45-0.77, I^2 = 0%, p = 1.00) за ПББ и HR 0.61 (95% CI: 0.41-0.90, I^2 = 0%, p = 0.809) за ОП, но липсва полза при HAIC с *cisplatin*/5-FU – HR 0.94 (95% CI 0.68-1.29, I^2 = 0%, p = 0.913) за ПББ и HR 0.92 (95% CI 0.68-1.24, I^2 = 53.5%, p = 0.117) за ОП. Следователно HAIC с FOLFOX е един от най-сериозните кандидати за селективна локорегионална адювантна стратегия при пациенти с микроваскуларна инвазия, но данните са с ограничена външна валидност, поради което не следва да се препоръчва рутинно.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 4. При пациенти с хепатоцелуларен карцином след резекция или аблация клиницистите не трябва рутинно да обсъждат адювантна локорегионална терапия, включително трансартериална химиоемболизация и интраартериална химиотерапия с имплантируема помпа, поради несигурна полза за преживяемост без болест и обща преживяемост и потенциална токсичност, свързана с лечение [ниско качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 1. При селектирани пациенти с нерезектабилен хепатоцелуларен карцином и туморна тромбоза на портална вена, със съхранена чернодробна функция и добър пърформанс статус, клиницистите биха могли да обсъждат добавяне на интраартериална химиотерапия с имплантируема помпа (HAIC) с FOLFOX/*oxaliplatin*-базиран режим към *sorafenib* с цел подобряване на обща преживяемост и туморен отговор [умерено качество на доказателства].** **PICO 2. При селектирани пациенти с нерезектабилен хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да обсъждат използване на тройна комбинация от интраартериална химиотерапия с имплантируема помпа + *lenvatinib* + имунен чекпойнт инхибитор (анти-PD-1/PD-L1) [ниско качество на доказателства].** **PICO 3. При селектирани пациенти с нерезектабилен хепатоцелуларен карцином, особено при наличие на големи туморни формации, туморна тромбоза на портална вена, макроваскуларна инвазия, TACE-рефрактерно заболяване или повишен риск от чернодробна декомпенсация, клиницистите биха могли да обсъждат приложение на FOLFOX/*oxaliplatin*-базирана интраартериална химиотерапия с имплантируема помпа (HAIC) като терапевтична алтернатива на TACE [ниско качество на доказателства].** **PICO 4. При селектирани пациенти с хепатоцелуларен карцином след резекция или аблация с много висок риск от рецидив (например микроваскуларна инвазия, туморна тромбоза на портална вена или други неблагоприятни характеристики) клиницистите биха могли да обсъждат адювантна локорегионална терапия — включително трансартериална химиоемболизация, интраартериална химиотерапия с имплантируема помпа — след мултидисциплинарно обсъждане [ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

При пациенти с хепатоцелуларен карцином клиницистите трябва да обсъждат потенциалните ползи от добавяне в терапевтичния план на лечебна модалност с интраартериално прилагане на химиотерапевтик (HAIC, TACE), с приоритет върху запазване на чернодробната функция, с динамична преоценка на резектабилност и интеграция със системна терапия.

ИЗТОЧНИЦИ

1. He M, Li Q, Zou R, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a randomized clinical trial. *JAMA Oncology* 2019; 5 (7): 953-960. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0250.
2. Zheng Y, Huang W, Chen H, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone for advanced hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombosis. *Radiology* 2022; 303 (2): 455-464.
3. Kim JH, Lee SH, Shim HJ, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy versus systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Fron Oncol* 2023; 13: 1266386. doi: 10.3389/fonc.2023.1265240.
4. Wei Y, Zhou Y, Wang Y, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with lenvatinib and PD-1 inhibitors for unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2024; 14: 1500496. doi: 10.3389/fonc.2024.1500496.
5. Yu Y, Zhang X, Li J, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with lenvatinib and PD-1 inhibitors versus lenvatinib plus PD-1 inhibitors alone for unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Acad Radiol* 2025; 32 (1): 45-58. doi: 10.1016/j.acra.2024.09.012.
6. Mei J, Tang YH, Wei W, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with anti-PD-1 immunotherapy and lenvatinib for advanced hepatocellular carcinoma. *Front Oncol* 2021; 11: 618206. doi: 10.3389/fonc.2021.618206.
7. Diao Y, Wang Q, Liu M, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with lenvatinib and PD-1 inhibitors versus lenvatinib plus PD-1 inhibitors in TACE-refractory hepatocellular carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma* 2024; 11: 421-433. doi: 10.2147/JHC.S477872.
8. Li QJ, He MK, Chen HW, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus transarterial chemoembolization for large unresectable hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2022; 40 (2): 150-160. doi: 10.1200/JCO.21.02533.
9. Si T, Chen Y, Ma D, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Bioeng Biotechnol* 2022; 10: 1010824. doi: 10.3389/fbioe.2022.1010824.
10. Zeng Y, Huang Z, Li J, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy versus transarterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2025; 14 (1): 45-60. doi: 10.21037/hbsn-24-112.

11. Chen ZH, Zhang XP, Zhou TF, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization improves survival outcomes in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45 (11): 2188-2196. doi: 10.1016/j.ejso.2019.06.031.
12. Zhao Z, Yi H, Xiao Y, Li Z, Liu J. Comparative effectiveness of several adjuvant therapies for patients with hepatocellular carcinoma with high-risk factors for recurrence after hepatectomy: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2025; 12: 1692417. doi: 10.3389/fmed.2025.169241.
13. Li SH, Mei J, Cheng Y, et al. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy with FOLFOX in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: A multicenter, phase III, randomized study. *J Clin Oncol* 2023; 41 (10): 1898-1908. doi: 10.1200/JCO.22.01142.

5.3. ТРАНСАРТЕРИАЛНА ХИМИОЕМБОЛИЗАЦИЯ (TACE)

Валерия ХАДЖИЙСКА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с нерезектабилен хепатоцелуларен карцином (ХЦК), подходящи за трансартериална химиоемболизация (TACE), приложение на TACE с перли, елуиращи лекарство (DEB-TACE), сравнена с конвенционална TACE (cTACE), демонстрира ли превъзходство за преживяемост, туморне отговор и безопасност?**
PICO 2.	**При пациенти с ХЦК, подходящи за локорегионална терапия, TACE, сравнена с трансартериална радиоемболизация (TARE), демонстрира ли превъзходство за преживяемост, контрол на заболяването и поносимост?**
PICO 3.	**При пациенти с нерезектабилен ХЦК, подходящи за комбинирана локална терапия, TACE плюс термална аблация, сравнени със самостоятелна TACE, демонстрира ли полза за преживяемост, локален контрол и приемлива токсичност?**
PICO 4.	**При пациенти с нерезектабилен ХЦК комбинирано приложение на TACE и тирозинкиназен инхибитор (TKI), сравнено със самостоятелна TACE, демонстрира ли полза за време до прогресия, преживяемост и токсичност?**
PICO 5.	**При пациенти с неоперабилен ХЦК с туморна тромбоза на портална вена (PVTT) и достатъчен чернодробен резерв комбинирано приложение на TACE и стереотактично лъчелечение (SBRT), сравнено със самостоятелна TACE, демонстрира ли полза за преживяемост, туморен контрол и приемлива токсичност?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Метаанализ на *Bzeizi et al.* (2021) включва 34 сравнителни проучвания с 4841 пациенти: 5 рандомизирани контролирани проучвания (РКП), 20 кохортни и 9 проучвания случай-контрола.[1] При оценката на туморния отговор DEB-TACE не показва статистически сигурно преимущество за пълен отговор (OR 1.27; 95% CI 0.91-1.75) или за частичен отговор (OR 1.08; 95% CI 0.91-1.28). Обективният отговор е с гранична, но статистически несигурна разлика (OR 1.33; 95% CI 0.99-1.79), защото доверителният интервал пресича стойност от 1.00. Контролът на заболяването е по-чест с DEB-TACE (OR 1.42; 95% CI 1.03-1.96), но резултатът е от смесени по дизайн база данни. По отношение на безопасност наличие на тежки нежелани събития не се различават убедително (OR 0.96; 95% CI 0.79-1.17), а системни нежелани събития са числено по-малко, но с неточна оценка (OR 0.74; 95% CI 0.24-2.24). Авторите заключават, че най-много е налице сигнал за контрол на заболяването, несигурно преимущество за индивидуалните категории на отговор, за преживяемост или за тежка токсичност.[1]

PICO 2.

В метаанализ на *de Alcântara & Götz* (2025) са включени 6 сравнителни проучвания с приблизително 443 пациенти: 2 РКП и 4 кохортни/анализи чрез съпоставяне на резултат за склонност (PSM).[2] За ОП избор на TARE корелира с 32% по-нисък риск от смърт срещу TACE (HR 0.68; 95% CI 0.55-0.86, $p = 0.0009$, $I^2 = 3\%$), като оценката е с ниска хетерогенност. За преживяемост без прогресия (ПБП) и време до прогресия (ВДП) ефектът също е в полза на TARE/SIRT (HR 0.54; 95% CI 0.44-0.67, $p < 0.00001$, $I^2 = 41\%$), а степента на обективен отговор (ORR) не се различава статистически (OR 0.87; 95% CI 0.41-1.82, $p = 0.71$, $I^2 = 10\%$). Нежелани събития със *степен ≥ 3* са числено по-редки при TARE/SIRT, но без статистическа сигурност (OR 0.60; 95% CI 0.29-1.25, $p = 0.18$, $I^2 = 0\%$).

В метаанализ на *Brown et al.* (2022) са включени 17 сравнителни проучвания с 2465 пациенти: едно РКП, 4 проспективни и 12 ретроспективни проучвания.[3] В общия метаанализ няма статистически значима разлика за ОП между TARE и TACE (средна разлика – 0.55 месеца; 95% CI 1.95-3.05). В три проучвания с данни за ВДП приложение на TARE показва по-дълго средно ВДП – 17.5 срещу 9.8 месеца, с обща разлика от 4,8 месеца (95% CI 1.3-8.3). Индивидуален пациентски анализ на 311 участници от 3 проучвания също не открива разлика за ОП, включително след стратификация по туморен стадий и чернодробна функция. Този анализ поставя по-тясна граница: полза за време до прогресия, но непотвърдена полза за ОП.

В пореден метаанализ на *Lu et al.* (2025) са включени 8 сравнителни проучвания с 1384 пациенти (1026 с TACE и 358 с TARE): 7 ретроспективни

и едно проспективно нерандомизирано.[4] Приложение на TARE е свързано с по-висок общ отговор (p = 0.04), по-висок контрол на заболяването (p = 0.003), по-висока едногодишна ОП (p = 0.02) и по-дълга ОП (p = 0.0002). Втрисане (p = 0.006) и коремната болка (p = 0.02) са по-редки при TARE. Не се откриват сигурни разлики за пълен отговор (p = 0.24), умора (p = 0.69), гадене/повръщане (p = 0.15), 3-годишна (p = 0.73) или 5-годишна ОП (p = 0.38). Според авторите интерпретацията на положителните резултати трябва да отчита високата хетерогенност за продължителност на ОП (I^2 = 96%), умора (I^2 = 89%), гадене/повръщане (I^2 = 82%), втрисане (I^2 = 72%), коремна болка (I^2 = 90%) и 3-годишна ОП (I^2 = 66%).

PICO 3.

В метаанализ на *Keshavarz & Raman* (2022) са включени 42 сравнителни проучвания с 5468 пациенти.[10] От тях 21 изследват TACE + радиофреквентна аблация (РФА) (3398 пациенти), 14 — TACE + микровълнова аблация (МВА) (1477 пациенти), а 7 — TACE + криоаблация (КА) (593 пациенти). Дизайните са смесени; публикацията не дава в достъпен запис проверим общ брой РКП, поради което не следва да се вписва предполагаема стойност. За TACE + МВА се отчита по-благоприятна дългосрочна ОП (OR 4.81; 95% CI 1.44-16.08, p = 0.011) и ORR (OR 3.93; 95% CI 2.34-6.61, p < 0.001). За едногодишна преживяемост без рецидив (ПБР) оценките са благоприятни и за TACE + РФА (OR 5.21; 95% CI 2.13-12.75, p < 0.001), и за TACE + МВА (OR 4.61; 95% CI 1.70-12.51, p = 0.003). За степен на контрол на болестта (DCR) са докладвани съотв. OR 4.01 (95% CI 2.66-6.04, p < 0.001) за МВА и OR 4.05 (95% CI 1.68-9.74, p = 0.002) за КА. За РФА показателят OR е 3.23 (95% CI 2.14-4.86, p < 0.001). Широките доверителни интервали при някои показатели и неуточненото разпределение по дизайн ограничават интерпретацията.

PICO 4.

В метаанализ на *Duan et al.* (2023) са включени 30 проучвания с 8246 пациенти: 9 РКП и 21 наблюдателни проучвания.[5] Само 4 от 9 РКП (44.4%) са с нисък риск от отклонение, а 5 от 9 (55.6%) са с висок риск. В общия анализ TACE + TKI корелила с по-дълго ВДП (HR 0.72; 95% CI 0.65-0.80), по-добра ОП (HR 0.57; 95% CI 0.49-0.67) и по-висока ORR (OR 2.13; 95% CI 1.23-3.67). Когато анализът се ограничи до РКП, показателят за ВДП остава в полза на комбинацията (HR 0.78; 95% CI 0.70-0.86), но за ОП в 7 РКП няма доказана разлика (HR 0.99; 95% CI 0.88-1.12). Този контраст показва, че голямата оценка за ОП в общия анализ вероятно е повлияна от наблюдателни сравнения. Комбинацията демонстрира изразена TKI-токсичност: синдром ръка-крак (OR 87.17; 95% CI 42.88-177.23), диария (OR 18.13; 95% CI 9.32-35.27) и артериална хипертония (OR 12.24; 95% CI 5.89-25.42).

В друг метаанализ на *Liu et al.* (2023) са включени 5 сравнителни проучвания с 425 пациенти в две рамена: TACE + TKI + имунен чекпойнт инхибитор (ICI) срещу TACE + TKI.[6] В достъпния текст не е дадено достатъчно

надеждно разпределение на първичните проучвания по дизайн и брой РКП; авторите изрично препоръчват бъдещи големи РКП. Тройната комбинация има по-висока ORR (RR 1.53; 95% CI 1.27-1.85, $p < 0.01$), по-дълга медиана на преживяемост без прогресия (ПБП) с 4.51 месеца (95% CI 2.16.6,87, $p < 0.01$) и по-дълга медиана на ОП с 5.75 месеца (95% CI 4.03-7.48, $p < 0.01$). Артериалната хипертония е по-честа (RR 1.58; 95% CI 1.05-2.40, $p < 0.05$), а за останалите нежелани събития не е открита достоверна разлика.

PICO 5.

В метаанализ на *Zhang et al.* (2022) са включени 9 проучвания/10 кохорти с 938 пациенти: 4 РКП и 5 нерандомизирани контролирани проучвания.[7] Контролата е самостоятелно стереотактично лъчелечение (SBRT) в 5 проучвания и самостоятелна TACE в 4 проучвания, поради което основният резултат е TACE + SBRT срещу монотерапия, а не само срещу TACE. Комбинацията повишава едногодишната (RR 1.52; 95% CI 1.33-1.74) и 2-годишната ОП (RR 2.00; 95% CI 1.48-2.70), подобрява ORR (RR 1.22; 95% CI 1.08-1.37) и намалява процента на прогресия на болестта (RR 0.45; 95% CI 0.26-0.79). Няма статистически сигурна разлика за пълен и частичен отговор, за стабилна болест и за общи нежелани събития (RR 1.03; 95% CI 0.82-1.31, $p = 0.80$). В контролната подгрупа с TACE стойността на ORR е по-висока (RR 1.49; 95% CI 1.17-1.89, $p = 0.001$). Ползата се наблюдава при интервал между SBRT и TACE под 28 дни, но не и при интервал ≥ 28 дни.

В друг метаанализ на *Zhao et al.* (2016) са включени 8 сравнителни проучвания с 1760 пациенти, сравняващи TACE или интраартериална химиотерапия с имплантируема помпа (HAIC) плюс лъчелечение със самостоятелна интраартериална терапия.[8] Дизайнът е предимно нерандомизиран сравнителен; точният брой РКП не е надеждно посочен в достъпния запис. Комбинацията корелира с по-висока честота на отговор на PVTT (OR 4.22; 95% CI 3.07-5.80, $p < 0.001$) и по-благоприятна ОП (HR 0.69; 95% CI 0.57-0-83, $p = 0.001$). По-чести са левкопения от *степен 3/4* (OR 5.80; 95% CI 2.48-13.56, $p < 0.001$) и тромбоцитопения от *степен 3/4* (OR 3.77; 95% CI 1.06-13.43, $p = 0.041$). Поради включване на HAIC и различни лъчетерапевтични техники оценката е подкрепяща, но не е специфична за SBRT.

В систематичен преглед и метаанализ на *Liu et al.* (2023) са включени 6 нерандомизирани сравнителни проучвания със съпоставяне на резултат за склонност (PSM) с общо 2356 пациенти с ХЦК и PVTT, без РКП.[9] Качеството е оценено с ROBINS-I, като всички включени изследвания са с умерен общ риск от систематично отклонение. В рамките на индивидуалните сравнения TACE + лъчелечение корелира с по-добра ОП спрямо самостоятелна TACE на 6-ти, 18-ти и 24-ти месец и спрямо самостоятелно лъчелечение на 12-ти месец. Достъпният запис обаче не предоставя отделни общи OR (95% CI) специално за TACE + лъчелечение срещу самостоятелна TACE или лъчелечение, така че твърдението остава качествено насочено по посока на ефекта, а не количествено обобщено.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. При пациенти с нерезектабилен хепатоцелуларен карцином, подходящи за трансартериална химиоемболизация (TACE), клиницистите не следва рутинно да предпочитат TACE с перли, елуиращи лекарство (DEB-TACE), пред конвенционална TACE, а изборът следва да се основава на техническа приложимост, локален опит и индивидуални характеристики на пациента [ниско качество на доказателствата].**
СЛАБА	**PICO 2. При селектирани пациенти с хепатоцелуларен карцином, подходящи за локорегионална терапия и с релевантна анатомия/чернодробен резерв, клиницистите биха могли да предпочитат трансартериална радиоемболизация (TARE) пред трансартериална химиоемболизация (TACE) поради полза за време до прогресия и сравнима обща преживяемост [ниско качество на доказателства].** **PICO 3. При пациенти с нерезектабилен хепатоцелуларен карцином и лезии, технически достъпни за аблация, клиницистите биха могли да обсъждат трансартериална химиоемболизация (TACE), комбинирана с радиофреквентна или микровълнова аблация, без доказано превъзходство пред самостоятелна трансартериална химиоемболизация [много ниско качество на доказателства].** **PICO 4. При пациенти с нерезектабилен хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да обсъждат добавяне на тирозинкиназен инхибитор към трансартериална химиоемболизация (TACE) с цел подобряване на обща преживяемост и време до прогресия, с акцент за повишена токсичност [ниско качество на доказателства].** **PICO 5. При селектирани пациенти с неоперабилен хепатоцелуларен карцином с туморна тромбоза на портална вена и запазен чернодробен резерв клиницистите биха могли да обсъждат комбиниране на трансартериална химиоемболизация (TACE) и стереотактично лъчелечение (SBRT) с цел подобряване на преживяемост, обективен отговор и прогресия на болестта, без повишена токсичност [ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***При подбор на пациенти за локорегионална терапия, наред със стадий, трябва системно да се оценяват ECOG пърформанс статус, Child–Pugh/ALBI, билирубин, асцит, портален кръвоток, туморен обем и разпределение, екстрахепатална болест и наличие/обхват на портална венозна тромбоза. Ако има компрометиран чернодробен резерв, нарушен портален кръвоток или голям туморен обем, случаят следва да се обсъди в мултидисциплинарен екип преди емболизация.***
- ***Повторение на трансартериална химиоемболизация (TACE) следва да бъде отговор-ориентирано, а не предварително автоматизирано. След всяка сесия трябва да се оценяват жизнеспособен тумор, чернодробна функция и токсичност; наличие на персистиращ отговор, прогресия или загуба на чернодробен резерв трябва да задействат мултидисциплинарна преоценка и евентуална смяна на лечебната стратегия, вместо неефективно повторение на интервенцията.***
- ***Трансартериална химиоемболизация с перли, елуиращи лекарство (DEB-TACE), и конвенционална TACE (cTACE) са по-скоро различни процедурни инструменти, отколкото йерархично подредени техники. Изборът има най-голямо практическо значение, когато се обвърже с планиран емболизационен обем, лекарствено освобождаване, туморна васкуларизация и опит на центъра.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Bzeizi K, Arabi M, Jamshidi N, et al. Conventional transarterial chemoembolization versus drug-eluting beads in patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancers* 2021; 13: 6172. doi: 10.3390/cancers13246172.
2. de Alcântara JPTL, Götz G. Transarterial radioembolization with Yttrium-90 and SIRT versus conventional TACE for HCC: A systematic review and meta-analysis. *Acad Radiol* 2025. doi: 10.1016/j.acra.2025.06.008.
3. Brown AM, Kassab I, Massani M, et al. TACE versus TARE for patients with HCC: Overall and individual patient level meta analysis. *Cancer Med* 2023; 12: 2590-2599. doi: 10.1002/cam4.5125.
4. Lu W, Zhang T, Xia F, et al. Transarterial radioembolization versus chemoembolization for HCC: A meta-analysis. *Front Oncol* 2025. doi: 10.3389/fonc.2024.1511210.
5. Duan R, Gong F, Wang Y, et al. TACE plus tyrosine kinase inhibitors versus TACE in patients with HCC: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2023; 21: 136. doi: 10.1186/s12957-023-02961-7.
6. Liu J, Wang P, Shang LM, et al. TACE plus TKI and ICI versus TACE plus TKI for HCC: A meta-analysis and trial sequential analysis. *Hepatol Int* 2023. doi: 10.1007/s12072-023-10591-0.

7. Zhang XF, Lai L, Zhou HX, et al. SBRT plus TACE for inoperable HCC with PVTT: A meta-analysis. *PLoS One* 2022; 17: e0268779. doi: 10.1371/journal.pone.0268779.

8. Liu B, Chow R, Meyers B, et al. Treatment modalities to manage HCC patients with portal vein thrombus: A systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.06.2357.

5.4. ТРАНСАРТЕРИАЛНА РАДИОЕМБОЛИЗАЦИЯ (TARE)

Валерия ХАДЖИЙСКА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с хепатоцелуларен карцином (ХЦК) в междинен стадий (BCLC B) приложение на трансартериална радиоемболизация (TARE/SIRT) с Yttrium-90 (90Y), сравнено с трансартериална химиоемболизация (TACE), демонстрира ли превъзходство за преживяемост и профил на безопасност?**
PICO 2.	**При пациенти с авансирал ХЦК приложение на TARE с 90Y, сравнено със системна терапия (тирозинкиназни инхибитори или имунотерапия), демонстрира ли превъзходство за преживяемост, контрол на заболяването и профил на безопасност?**
PICO 3.	**При пациенти с ХЦК в ранен стадий (BCLC A), неподходящи за резекция, приложение на сегментна TARE (радиационна сегментектомия), сравнена с аблация, демонстрира ли сравними резултати за локален контрол и преживяемост?**
PICO 4.	**При пациенти с първоначално нерезектабилен или неподходящ за трансплантация ХЦК приложение на TARE , сравнено с TACE, демонстрира ли успешно снижаване на стадия до резекция или трансплантация?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Систематичен преглед и метаанализ на *de Alcântara JPTL, et al.* от 2025 г. (6 рандомизирани контролирани проучвания плюс 4 кохортни проучвания с подбор по сходство) сравнява трансартериална радиоемболизация (TARE/SIRT с Y-90) срещу трансартериална химиоемболизация (TACE, конвенционална или с лекарство-отделящи микросфери) при пациенти с

ХЦК в BCLC стадий B/C.[1] Обобщеният анализ демонстрира, че TARE достоверно снижава риска от смърт в сравнение с TACE (HR 0.68; 95% CI 0.55-0.86, $p = 0.0009$, $I^2 = 3\%$) и осигурява по-добра преживяемост без прогресия (ПБП) (HR 0.54; 95% CI 0-44-0.67, $p < 0.00001$, $I^2 = 41\%$). Степента на обективен отговор (ORR) е сходна между двата метода (OR 0.87; 95% CI 0.41-1.82, $p = 0.71$). Нежелани събития от *степен ≥ 3* показват тенденция към по-ниска честота при TARE, но без статистическа значимост (OR 0.60; 95% CI 0.29-1.25, $p = 0.18$, $I^2 = 0\%$). Авторите заключават, че TARE/SIRT следва да се разглежда като предпочитана локорегионална терапия при нерезектабилен ХЦК предвид предимство в преживяемост и по-добър контрол на заболяването без добавена тежка токсичност.

Brown AM, et al. (2023) провеждат общ метаанализ и метаанализ на индивидуални данни, сравняващ TACE срещу TARE при пациенти с ХЦК.[2] Седемнадесет проучвания отговарят на критериите за включване, обхващащи 2465 пациенти (едно рандомизирано, 4 проспективни и 12 ретроспективни проучвания). Най-чест BCLC стадий е B (42.8%), следван от A (30.3%) и C (29.0%). Първична крайна цел е обща преживяемост (ОП), а вторична – време до прогресия (ВДП). Обобщеният анализ не показва значима разлика в ОП между двата метода – средна разлика от -0.55 месеца (95% CI -1.95 – 3.05). Въпреки това, в 3 проучвания с налични данни за ВДП приложение на TARE води до значимо по-дълго време в сравнение с TACE: средно ВДП – 17.5 срещу 9.8 месеца; средна разлика – 4.8 месеца (95% CI 1.3-8.3). Проучването отчита значителна методологична и клинична хетерогенност между включените проучвания, но не предоставя формални стойности на I^2 за обобщените анализи.

По-ранен метаанализ сравнява конвенционална TACE (cTACE), TACE с перли, елуиращи лекарство (DEB-TACE), и TARE.[3] Резултатите установяват, че TARE има по-добра ОП от cTACE на 2-ра (RR 0.87, $p = 0.003$) и 3-та година (RR 0.90; $p = 0.001$), но DEB-TACE изглежда превъзхожда TARE на 2-ра година (RR 0.40, $p = 0.016$). Приложение на TARE е свързано със значимо по-малко усложнения от DEB-TACE и cTACE. Този анализ обаче предхожда проучване TRACE и използва предимно ретроспективни данни. Хетерогенността като цяло е ниска ($I^2 < 50\%$) за повечето резултати по отношение на ОП и е умерена до висока при конкретни сравнения на DEB-TACE срещу TARE, което показва известна вариабилност между проучванията.[3]

Han S, et al. провеждат систематичен преглед и метаанализ на 40 рандомизирани клинични проучвания, обхващащи 11576 пациенти с локализиран ХЦК, лекувани с локорегионални терапии (ЛРТ), с медиана на проследяване от 30.0 месеца.[4] Анализът оценява преживяемост без прогресия (ПБП) като първична крайна цел и ОП като вторична. Лъчелечението демонстрира превъзходни резултати в сравнение с TACE (ПБП: HR 0.35; 95% CI 0.21-0.60, $p < 0.001$; ОП: HR 0.35; 95% CI 0.13-0.97, $p = 0.04$), както и с ин-

траартериална химиотерапия с имплантируема помпа (HAIC) срещу TACE (ПБП: HR 0.57; 95% CI 0.45-0.72, $p < 0.001$; ОП: HR 0.58; 95% CI 0.45-0.75, $p < 0.001$). Не е установена значима разлика между TARE и монотерапия с тирозинкиназен инхибитор (ТКИ) нито за ПБП, нито за ОП. Интервенцията с TACE е свързана с по-добри резултати в сравнение с монотерапия с ТКИ (ПБП: HR 0.36; 95% CI 0.23-0.56, $p < 0.001$; ОП: HR 0.50; 95% CI 0.37-0.66, $p < 0.001$). Не е отбелязана съществена хетерогенност за повечето бинарни сравнения (с изключение на режими, базирани на лъчелечение) в сравнение с ТКИ; значимата хетерогенност, открита между TACE-съдържаща терапия и другите модалности, се разрешава при подгрупов анализ. Авторите предлагат четиристепенна йерархична структура на ефикасност: хирургия с адювантна терапия, самостоятелна хирургия, неемболизационни методи (радиофреквентна аблация, лъчелечение, HAIC) и емболизация-базирани терапии (TACE, TARE); монотерапия с ТКИ заема най-ниско ниво. Забележително е, че нито едно рандомизирано контролирано проучване не сравнява директно TACE с TARE, а проучванията за TARE не включват персонализирана дозиметрия, което може да е подценило ефикасността на TARE.[4]

PICO 2.

Метаанализ NEMESIS (*Venerito M, et al.*), включващ 3 рандомизирани контролирани проучвания (SARAH, SIRveNIB и SORAMIC) с 1243 пациенти, сравнява TARE със *sorafenib* при авансирал ХЦК.[5] Медианата на ОП е 10.2 месеца при TARE срещу 9.2 месеца при *sorafenib* (HR 0.91; 95% CI 0.78-1.05), покривайки предварително определения праг за не по-ниска ефективност (нон-инфериорити) от 1.08. Свързаните с лечение тежки нежелани събития (*степен ≥ 3*) са достоверно по-малко при TARE в сравнение със *sorafenib* (28.9% срещу 43.3%, $p < 0.01$). Метаанализ на данни за отделни участници (IPD) не докладва формална I^2-статистика; въпреки това, включването на само 3 рандомизирани проучвания и последователността на оценките на ефекта предполагат ниска и клинично незначима хетерогенност.

Систематичен преглед и метаанализ на *Patel KR, et al.* оценява локорегионални терапии за ХЦК в 47 рандомизирани контролирани проучвания.[6] Три проучвания, сравняващи TARE-базирано лечение с монотерапия с ТКИ, не показват значима разлика за ПБП или за ОП, без данни за значима хетерогенност. Авторите предлагат четиристепенна йерархия на ефикасност, базирана на бинарни сравнения на ниво проучване: ниво 1 (парциална хепатектомия с адювантна терапия), ниво 2 (парциална хепатектомия без адювантна терапия), ниво 3 (локорегионална терапия с радиофреквентна аблация, лъчелечение или HAIC) и ниво 4 (базирана на TACE и TARE локорегионална терапия или монотерапия с ТКИ). В метаанализа TARE демонстрира ефикасност, сравнима с ТКИ, без значими разлики в ПБП (HR 0.96; 95% CI 0.82-1.12) или ОП (HR 1.09; 95% CI 0.97-1.24), което показва

липса на ясно предимство за преживяемост на нито един от двата метода. Не е докладвана съществена хетерогенност за повечето бинарни сравнения, включително за анализа на TARE срещу ТКИ, което показва като цяло ниска вариабилност между проучванията, въпреки че точни стойности на I^2 за това конкретно сравнение не са изрично представени.

Систематичен преглед на *Walton M, et al.* включва 20 проучвания, като 2 големи рандомизирани контролирани проучвания (SARAH и SIRveNIB), оценени с нисък риск от отклонение, формират основната база от доказателства за авансирал ХЦК.[7] Резултатите демонстрират като цяло ниска до умерена хетерогенност, стойности на I^2 обикновено са ниски (< 50%), с малка вариация между проучванията (τ^2), показваща ограничена непоследователност, въпреки основната клинична вариабилност между включените публикации. Проучване SARAH (n = 459) демонстрира медиана на ОП от 8.0 месеца (95% CI 6.7-9.9) при TARE срещу 9.9 месеца (95% CI 8.7-11.4) при *sorafenib* (HR 1.15; 95% CI 0.94-1.41, p = 0.18), без значима разлика в ПБП – 4.1 срещу 3.7 месеца (HR 1.03; 95% CI 0.85-1.25, p = 0.76).[8] Проучване SIRveNIB (n = 360) показва медиана на ОП от 8.8 месеца при TARE срещу 10.0 месеца при *sorafenib* (HR 1.1; 95% CI 0.9-1.4, p = 0.36).[9]

Липсват директни сравнения между TARE и имунотерапия при авансирал ХЦК. Коригирано индиректно сравнение чрез подбор по сходство (MAIC) използва данни на ниво пациент от SARAH (рамо TARE) и данни от реалната практика от проучване AB-real (*atezolizumab-bevacizumab*).[10] Медианата на ОП е 15.0 месеца (TARE) срещу 14.9 месеца *(atezo-beva)* (HR 0.98; 95% CI 0.66-1.46, p = 0.92). Величината на ПБП числено благоприятства *atezo-beva* – 6.8 срещу 4.4 месеца (HR 0.75, p = 0.068). Качеството на живот (КнЖ) е сравнимо между двата метода. Нововъзникващи ретроспективни данни предполагат, че комбиниране на TARE с имунотерапия може да има синергичен ефект. Голямо проучване от National Cancer Database (n = 1664) установява, че TARE плюс имунотерапия е свързано със значимо по-висока медиана на ОП от самостоятелна имунотерапия – 19.8 срещу 9.5 месеца (HR 0.50; 95% CI 0.36-0.68, p < 0.001).[11]

Мултицентрово проучване от реалната практика за първа линия Y-90 плюс имунен чекпойнт инхибитор (ИЧИ) (n = 37) докладва 83% степен на обективен отговор (ORR) по отношение на целеви лезии, 50% честота на пълен отговор по отношение на целеви лезии и медиана на ОП от 19 месеца с приемлив профил на безопасност – нежелани събития от *степен 3-4* при 16%.[12]

PICO 3.

Chow R, et al. провеждат систематичен преглед и метаанализ, сравняващ радиофреквентна аблация (РФА), лъчелечение (ЛЛ), трансартериална химиоемболизация (TACE) и Y90/TARE) за лечение на ХЦК.[13] Анализът включва 24 рандомизирани контролирани (РКП) и обсервационни проучвания с подбор по сходство, обхващащи 5549 пациенти. Данните за пре-

живяемост са извлечени от криви на *Kaplan-Meier* и са анализирани чрез мултивариационна рамка за мрежов метаанализ. По отношение на ОП проучването не установява статистически значима разлика между Y90 и РФА в нито един времеви момент. Докато едногодишната ОП е по-добра при Y90/TARE в сравнение с TACE (RR 0.85; 95% CI 0.72-0.99), всички останали сравнения между четирите модалности, включително Y90/TARE срещу РФА, дават сходни резултати. Освен това, няма значими разлики между нито една от модалностите в 2- и 3-годишна ОП. По отношение на ПБП интервенция с TACE демонстрира скромно предимство пред РФА на 2-ра година (RR 0.81; 95% CI 0.68-0.95) и пред ЛЛ (RR 0.65; 95% CI 0.51-0.83), но не е докладвана значима разлика в ПБП конкретно между Y90/TARE и РФА. Авторите не докладват конвенционални статистики за хетерогенност при бинарни сравнения (например I^2-статистика); вместо това използват мултивариационен модел на *Bayes* за мрежов метаанализ и формални мерки за хетерогенност между проучванията не са изрично представени.

В друг систематичен преглед и метаанализ на *Patel KR, et al.* върху 40 РКП (с 11576 пациенти) се сравняват всички локорегионални терапии за неметастатичен ХЦК.[6] Анализът предлага четиристепенна йерархия на ефикасност, като емболизация-базираните терапии (TACE, TARE) показват сходни резултати помежду си, но по-ниски от хирургия и подходи, базирани на аблация и ЛЛ, по отношение на ПБП (HR 0.35-0.57 за неемболизационни локорегионални терапии срещу TACE/TARE) и за ОП (HR 0.35-0.58), поддържайки последователни резултати между проучванията без съществена хетерогенност. Въпреки това, включените проучвания са хетерогенни по стадий и не изолират конкретно популация с BCLC A/радиационна сегментектомия. Точните стойности на I^2 не са изрично предоставени за сравнение на TARE срещу РФА, но последователността на оценките на ефекта на ниво проучване предполага, че хетерогенността е минимална и липсва вероятност да повлияе на стабилността на заключенията.

Нито едно рандомизирано проучване не сравнява директно сегментна TARE с термална аблация при ХЦК в стадий BCLC A. Наличните доказателства от проучвания с подбор по сходство и метаанализи предполагат сравним локален контрол и ОП между двата метода, като радиационната сегментектомия потенциално предлага по-добра целева туморна ПБП и предимства за тумори в локации, неблагоприятни за перкутанна аблация (субкапсулни, субдиафрагмални, перикардни).

PICO 4.

В метаанализ, включващ 12 проучвания и 10661 пациенти, се сравняват TARE срещу TACE за понижаване на стадия или като "мост" ("bridging") терапия преди чернодробна трансплантация.[14] Анализът демонстрира липса на значими разлики между TARE и TACE за честота на понижаване на стадия (OR 0.96; 95% CI 0.60-1.54, p = 0.88; хетерогенност не е докладвана), честота

на трансплантация (OR 0.89; 95% CI 0.66-1.21, p = 0,47; хетерогенност не е докладвана) и честота на рецидив (OR 1.26; 95% CI 0.69-2.28, p = 0.45; хетерогенност не е докладвана). Въпреки това TARE корелира с по-малко сесии на локорегионална терапия (средна разлика -0.66; 95% CI -1,01 – -0.31, p = 0.0002; хетерогенност не е докладвана), по-ниска честота на билирубинова токсичност от *степен 3/4* (OR 0.32; 95% CI 0.11-0.91, p = 0.03; хетерогенност не е докладвана) и по-висока честота на пълна туморна некроза (OR 2.16; 95% CI 1.14-4.09, p = 0.02; хетерогенност не е докладвана). Въпреки че не са наблюдавани значими разлики в едно-, 2- и 3-годишна ОП (всички p > 0.05), общите показатели за OR последователно са в полза на TARE (всички OR > 1). Преживяемостта без рецидив (ПБР) е значимо по-добра при TARE (OR 2.39; 95% CI 1.11-5.16, p = 0.03; хетерогенност не е докладвана).

В систематичен преглед, включващ 14 проучвания (7 за снижаване на стадия, 3 за "мост" терапия и 4 смесени), се оценява TARE конкретно за "мост" терапия/снижаване на стадия до чернодробна трансплантация.[15] От 204 пациенти, подложени на TARE за снижаване на стадия, 55 (27%) са трансплантирани. Единственото включено рандомизирано контролирано проучване (РКП) показва по-висока честота на снижаване на стадия при TARE в сравнение с TACE (9/32 срещу 4/34). Множество сесии на TARE са необходими при 16.7-28% от пациентите. Нежелани събития от *степен 3/4* се наблюдават при 15-30%. Статистики за хетерогенност не са докладвани за този обобщен анализ.

Два големи анализа, базирани на UNOS, предоставят важни допълнителни данни. *Kim NG, et al.* анализират 5677 кандидати за чернодробна трансплантация и установяват, че TARE като първа локорегионална терапия корелира с 22% по-нисък риск от отпадане от листата на чакащите в сравнение с TACE (HR 0.78; 95% CI 0.69-0.89, p = 0.001), по-висока пълна некроза при експлантация (35.3% срещу 20.2%) и по-малко сесии на локорегионална терапия (80.6% се нуждаят от само едно лечение срещу 57.8%).[16] *Fakhoury B, et al.* анализират 8367 кандидати за чернодробна трансплантация (OPTN 2016-2024) и установяват, че реципиенти на TARE демонстрират по-ниско отпадане от листата на чакащите (HR 0.83, p = 0.001), по-висока пълна патологична некроза (коригиран OR 2.24, p = 0.001) и липса на значима разлика за ОП след чернодробна трансплантация (HR 0.94, p = 0.19).[17] Забележително е, че употребата на TARE нараства от 22.5% до 51.7% през периода на проучване.

Важна уговорка за всички метаанализи е, че повечето включени проучвания за TARE използват стандартна дозиметрия. Рандомизираното контролирано проучване DOSISPHERE-01 демонстрира, че персонализирана дозиметрия (> 205 Gy към целева зона) значимо подобрява снижаването на стадия до хирургично лечение (35% срещу 3.5%), обективния отговор (76.6% срещу 22.2%) и медианата на ОП (26.6 срещу 10.7 месеца) в сравнение със стандартна дозиметрия.[18]

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. При пациенти с хепатоцелуларен карцином в междинен стадий (BCLC B/C) клиницистите трябва да предпочитат приложение на трансартериална радиоемболизация с 90Y пред трансартериална химиоемболизация поради достоверна полза за обща преживяемост и преживяемост без прогресия, със сходна честота на обективен отговор и сходен или по-благоприятен профил на безопасност [умерено качество на доказателства].** **PICO 2. При пациенти с авансирал хепатоцелуларен карцином клиницистите трябва да предпочитат приложение на трансартериална радиоемболизация с 90Y пред системна терапия със *sorafenib* или други тирозинкиназни инхибитори поради по-ниска токсичност, при сравними преживяемост и контрол на заболяването [умерено качество на доказателства].** **PICO 4. При пациенти с първоначално нерезектабилен/неподходящ за трансплантация хепатоцелуларен карцином клиницистите трябва да предпочитат приложение на трансартериална радиоемболизация пред трансартериална химиоемболизация поради сравнима честота за снижаване на стадия до хирургично лечение (резекция или трансплантация), но с предимства за брой на терапевтични сесии, честота на пълна туморна некроза, хепатотоксичност, преживяемост без рецидив и отпадане от листата на чакащите [ниско качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 2. При пациенти с авансирал хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да обсъждат комбинация на трансартериална радиоемболизация с имунотерапия поради потенциална синергия и полза за преживяемост [много ниско качество на доказателства].** **PICO 3. При пациенти с хепатоцелуларен карцином в ранен стадий (BCLC A), неподходящ за резекция, клиницистите биха могли да обсъждат приложение на сегментна трансартериална радиоемболизация (радиационна сегментектомия) като алтернатива на термоаблация, специално за локализации, неблагоприятни за перкутанна аблация, поради сравнима обща преживяемост и локален туморен контрол [много ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***Избор на трансартериална радиоемболизация следва да се базира на разширена стратификация отвъд BCLC стадий, включително големина на туморен обем и чернодробен резерв. Персонализиран подход е ключов за оптимизиране на терапевтичния ефект.***
- ***Персонализирана дозиметрия е съществен фактор за повишаване на ефективността на трансартериалната радиоемболизация и може да промени клиничните резултати, тъй като стандартна дозиметрия вероятно подценява терапевтичния потенциал.***
- ***При пациенти със стволова туморна тромбоза на портална вена може да се обсъжда приложение на трансартериална радиоемболизация.***
- ***Трансартериална радиоемболизация може да се обсъжда в комбинирани терапевтични стратегии, включително с имунотерапия, тъй като предварителни данни показват потенциал за синергия.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. De Alcântara JPTL, Götz GWXDR. Transarterial radioembolization with Yttrium-90 and SIRT versus conventional transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Acad Radiol* 2025; 32 (11): 6739-6750. doi: 10.1016/j.acra.2025.06.008.
2. Brown AM, Kassab I, Massani M, et al. TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis. *Cancer Med* 2023; 12 (3): 2590-2599. doi: 10.1002/cam4.5125.
3. Yang B, Liang J, Qu Z, et al. Transarterial strategies for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review. *PLoS One* 2020; 15 (2): e0227475. doi: 10.1371/journal.pone.0227475. Erratum in: *PLoS One* 2020; 15 (3): e0230369. doi: 10.1371/journal.pone.0230369.
4. Han S, Zhang X, Zou L, et al. Does drug-eluting bead transcatheter arterial chemoembolization improve the management of patients with hepatocellular carcinoma? A meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9 (8): e102686. doi: 10.1371/journal.pone.0102686.
5. Venerito M, Pech M, Canbay A, et al. NEMESIS: Noninferiority, individual-patient metaanalysis of selective internal radiation therapy with 90Y resin microspheres versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2020; 61 (12): 1736-1742. doi: 10.2967/jnumed.120.242933.
6. Patel KR, Menon H, Patel RR, et al. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2024; 7 (11): e2447995. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.47995.

7. Walton M, Wade R, Claxton L, et al. Selective internal radiation therapies for unresectable early-, intermediate- or advanced-stage hepatocellular carcinoma: Systematic review, network meta-analysis and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2020; 24 (48): 1-264. doi: 10.3310/hta24480.
8. Vilgrain V, Pereira H, Assenat, et al. SARAH Trial Group. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): An open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18 (12): 1624-1636. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30683-6.
9. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al. Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. SIRveNIB: Selective internal radiation therapy versus sorafenib in asia-pacific patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2018; 36 (19): 1913-1921. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0892.
10. Agirrezabal I, Bouattour M, Pinato DJ, et al. Efficacy of transarterial radioembolization using Y-90 resin microspheres versus atezolizumab-bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma: A matching-adjusted indirect comparison. *Eur J Cancer* 2024; 196: 113427. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113427.
11. Yeo YH, Liang J, Lauzon M, et al. Immunotherapy and transarterial radioembolization combination treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2023; 118 (12): 2201-2211. doi: 10.14309/ajg.0000000000002467.
12. Núñez KG, Sandow T, Grahovac A, et al. Contemporary clinical utilization of radioembolization with immune checkpoint inhibitors as first-line treatment in HCC: Real-world report on safety and outcomes. *Cancers (Basel)* 2025; 17 (17): 2745. doi: 10.3390/cancers17172745.
13. Chow R, Simone CB 2nd, Jairam MP, et al. Radiofrequency ablation vs radiation therapy vs transarterial chemoembolization vs yttrium 90 for local treatment of liver cancer – A systematic review and network meta-analysis of survival data. *Acta Oncol* 2022; 61 (4): 484-494. doi: 10.1080/0284186X.2021.2009563.
14. Xie M, Zhen Y. Efficacy of transarterial radioembolization and transarterial chemoembolization as downstaging or bridging strategies for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2026. doi: 10.1007/s00270-026-04379-6.
15. Lopez-Lopez V, Miura K, Kuemmerli C, et al. Selecting the appropriate downstaging and bridging therapies for hepatocellular carcinoma: What is the role of transarterial radioembolization? A pooled analysis. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (7): 2122. doi: 10.3390/cancers15072122.
16. Kim NG, Yao FY, Kwong AJ, Mehta N. Yttrium-90 radioembolization is associated with a lower risk of liver transplant waitlist dropout than chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2026; S0168-8278(26)00020-6. doi: 10.1016/j.jhep.2026.01.008.
17. Fakhoury B, Jahagirdar V, Alsaqa M, et al. Evolving trends and comparative outcomes of bridging transarterial locoregional therapy in liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2025; 32 (6): 799-811. doi: 10.1097/LVT.0000000000000743.
18. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2023; 78 (6): 1922-1965. doi: 10.1097/HEP.0000000000000466. Erratum in: *Hepatology* 2023; 78 (6): E105. doi: 10.1097/HEP.0000000000000621.

6 Лъчелечение

6 ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

6.1. ПРЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Камен НЕДЕВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с хепатоцелуларен карцином (ХЦК), изчакващи чернодробна трансплантация, предтрансплантационно стереотактично лъчелечение като "мост" ("bridging") терапия, демонстрира ли полза за преживяемост и профил на безопасност?**
PICO 2.	**При пациенти с ХЦК и туморна тромбоза на портална вена (PVTT) прилагане на предоперативно лъчелечение (ПЛЛ) (3D-конформно или SBRT), сравнено със самостоятелна хирургична резекция, демонстрира ли полза за преживяемост и риск от периоперативни усложнения и смъртност?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

В метаанализ на *Kostakis ID, et al.* (26 ретроспективни проучвания с 9068 пациенти с ХЦК в рамките на Милански критерии за трансплантация) е оценена ролята на "мост" локорегионална терапия – предтрансплантационно лечение, включително трансартериална химиоемболизация (TACE), аблация или лъчелечение – срещу липса на такова лечение преди чернодробна трансплантация.[1] Резултатите не установяват значими разлики между двете групи по отношение на време в изчаквателна листа, процент на

изключване от листата, както и преживяемост без рецидив (ПБР) на първа, 3-та и 5-та години и ОП на 3-та и 5-та години след трансплантация ($p > 0.05$ за всички сравнения). Хетерогенността при тези сравнения е ниска ($I^2 \approx 0\%$). Забелязва се обаче статистически значимо предимство по отношение на едногодишна ОП след трансплантация в полза на "мост" групата (HR 0.54; 95% CI 0.35-0.86, $I^2 = 0\%$, $p < 0.01$).

В отделен систематичен преглед с метаанализ на *Fernandes MV, et al.* (19 проучвания с 476 пациенти), фокусиран върху стереотактично лъчелечение (SBRT) като "мост" за снижение на стадия при кандидати за чернодробна трансплантация, SBRT демонстрира благоприятна ефикасност и безопасност.[2] Степен на обективен отговор (ORR) (пълна или частична ремисия) е постигнат при ~61% от лекуваните, а патологичен туморен отговор – при ~84%. Петгодишната ОП след трансплантация е ~77%, а ПБР е ~71%. Нежелани събития от *степен ≥ 3* са редки (около 1.2% от пациентите), без данни за значимо лъчево увреждане на черен дроб. Тези резултати показват, че SBRT като "мост" терапия осигурява добър локален контрол на тумора и дългосрочна преживяемост, без значимо нарастване на токсичността.

PICO 2.

Систематични прегледи и метаанализи показват, че ПЛЛ не повишава честотата на перипоративни усложнения при пациенти с резектабилен ХЦК и PVTT. В метаанализ на *Xuan W, et al.* от 2025 г. с 6 проучвания (само едно проспективно) и общо 750 пациенти от азиатска популация не се наблюдава значима разлика в перипоративни нежелани събития между групи със и без ПЛЛ.[1] Липсва съществена разлика за интраоперативна кръвозагуба, необходимост от кръвопреливане, време за операция и честота на следоперативни усложнения (например билирагия, асцит, инфекции, кървене) или 30-дневна смъртност между двете групи (всички $p > 0.05$). Тези данни са консистентни между изследванията и демонстрират ниска хетерогенност ($I^2 = 0\text{-}18\%$, $p > 0.5$). От друга страна, ОП е значимо по-висока при неоадювантна стратегия, без това да води до компромис с безопасността: метаанализът отчита подобрена ОП (HR 0.39; 95% CI 0.30-0.50, $p < 0.001$) и ПБР (HR 0.31; 95% CI 0.17-0.55, $p < 0.001$) при неоадювантно лечение срещу самостоятелна хирургия. В подгрупов анализ специално за НЛЛ се наблюдава значимо подобрение както за ОП (HR 0.34, $p < 0.001$), така и за преживяемост без рецидив (ПБР) (HR 0.24, $p = 0.004$) спрямо контроли. Хетерогенността за резултатите по ОП е ниска ($I^2 \approx 0\text{-}20\%$, статистически незначима), което показва сходство в тенденциите между включените изследвания, макар че в някои анализи за ПБР се отчита умерена вариабилност между проучванията (I^2 ~70%).

В обновен систематичен преглед на *Lin W, et al.* от 2025 г. (8 проучвания с 1024 пациенти) авторите докладват принос на НЛЛ (HR 0.47; 95% CI 0.39-0.56, $p < 0.001$), с хетерогенност $I^2 = 47\%$, $p = 0.062$.[4] В подгрупов анализ по отношение на PVTT е докладван значим принос на НЛЛ при

пациенти с тип VP1/2 (HR 0.57; 95% CI 0.37-0.88, p = 0.003). Пет от включените в анализа проучвания (*Kamiyama* 2007, *Li* 2016, *Wei* 2019, *Cao* 2023 и *Hu* 2023), обхващащи 454 болни (218 в групата с НЛЛ + хирургия и 236 със самостоятелна хирургия), описват сигнификантно превъзходство в ОП при PVTT тип VP3/4 (HR 0.58; 95% CI 0.36-0.93, p = 0.022) в група, провела НЛЛ; докладваната хетерогенност е I^2 = 75.9%, p = 0.001. Както проспективните, така и ретроспективните проучвания, демонстрират значима полза за ОП при пациенти, провели неоадювантно лечение, съотв. с HR 0.43 (95% CI 0.27-0.71, p = 0.001) и HR 0.40 (95% CI 0.29-0.55, p < 0.001), с хетерогенност I^2 = 47.9%, p = 0.062. В подгрупов анализ за модалност неоадювантна терапия демонстрираното предимство за ОП е респективно с HR 0.35 (95% CI 0.26-0.48, p < 0.001) за НЛЛ и HR 0.53 (95% CI 0.43-0.66, p < 0.001) за нерадиационно неоадювантно лечение, при докладвана хетерогенност I^2 = 47,9%, p = 0.062. По отношение на оперативна безопасност нито метаанализът на *Xuan W, et al.*, нито обновеният систематичен преглед на *Lin W, et al.* установяват повишение в риска от сериозни усложнения, свързани с добавяне на предоперативна терапия.

В систематичен преглед на *Wei Z, et al.* от 2022 г., обхващащ едно проспективно и две сравнителни проучвания с 302 пациенти, около 5% от случаите в неоадювантната група не достигат до операция поради прогресия на заболяването или тежки усложнения от ПЛЛ.[5] Това подчертава необходимост от внимателен подбор и проследяване на пациентите по време на предоперативното лечение. Въпреки това, сред пациентите, които успешно преминават към операция, добавяне на лъчелечение не води до по-чести усложнения. В единственото проспективно контролирано проучване на *Wei XB, et al.* от 2019 г. със 164 пациенти (по 82 във всяка група) показва значимо снижение на риска от следоперативна смъртност и рецидив в неоадювантна група – HR за карцином-специфична смъртност е 0.35 (95% CI 0.23-0.54, p < 0.001), а HR за рецидив е 0.45 (95% CI 0.31-0.64, p < 0.001), без увеличаване на периоперативния риск. При 17 болни (20.7%) се отчита частичен отговор от проведено ЛЛ; сред тях при 12 (70.6%) е налице снижение на стадия на ПТТ от тип 3 до тип 2 или от тип 2 до тип 1. Също така авторите докладват стабилно заболяване при 58 (70.7%) пациенти, а при 7 (8.6%) се отчита прогресия.[6]

Сходни резултати са докладвани и в нерандомизирано проспективно изследване на *Li N, et al.* от 2016 г. с 95 пациенти, където неоадювантно 3D-комформно лъчелечение значимо снижава честотата на следоперативен рецидив и смъртност (съотв. HR 0.36; 95% CI 0.19-0.70 и HR 0.32; 95% CI 0.18-0.57) спрямо самостоятелна резекция, отново без компромис в безопасността.[7]

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СЛАБА	**PICO 1. При селектирани пациенти с хепатоцелуларен карцином, подлежащи на трансплантация, клиницистите биха могли да обсъждат предтрансплантационно стереотактично лъчелечение като „мост“ („bridging“) с цел подобряване на преживяемост и локален контрол, без увеличение на следоперативни усложнения [ниско качество на доказателства].** **PICO 2. При селектирани пациенти с хепатоцелуларен карцином с туморна тромбоза на портална вена клиницистите биха могли да обсъждат предоперативно лъчелечение с цел подобрение на преживяемост и риск от периоперативни усложнения (кръвозагуба, инфекции, асцит, билирагия, постоперативно кървене и др.) или смъртност [ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***Стереотактично лъчелечение (SBRT) изисква наличие на високопрецизни системи за образна навигация и позициониране (например линейни ускорители с IGRT/CBCT, системи за контрол на дишането, 4D-CT планиране).***
- ***3D-конформно лъчелечение (3D-CRT) може да бъде приложено в центрове с по-ограничен технологичен ресурс, но изисква внимателно планиране за минимизиране на дозата към здрава чернодробна тъкан.***
- ***При липса на възможност за стереотактично лъчелечение техниката на 3D-конформно лъчелечение остава валидна алтернатива, особено при пациенти с по-големи тумори или при такива, които не са подходящи за стереотактично лъчелечение поради анатомични ограничения.***
- ***Техника на стереотактично лъчелечение обикновено се прилага в хипофракциониран режим: 30-50 Gy в 3-5 фракции (например 48 Gy в 4 фракции), като се цели висока биологично ефективна доза (BED > 80-100 Gy).***



- ***Техника на 3D-конформно лъчелечение често използва по-ниски дневни дози (например 3 Gy × 6 дни = 18 Gy обща доза), което води до по-ниска биологично ефективна доза и потенциално по-нисък туморен отговор.***
- ***При пациенти с компрометирана чернодробна функция (например Child-Pugh B) дозата трябва да бъде индивидуализирана, като се използват консервативни схеми (например 30 Gy в 5 фракции) и се следи за радиационно-индуцирано чернодробно увреждане (RILD).***
- ***При стереотактично лъчелечение се препоръчва използване на 4D-компютър-томография за отчитане на движението при дишане и определяне на вътрешен мишенен обем (ITV).***
- ***При туморна тромбоза на портална вена облъчването трябва да обхваща подходящи осигурителни зони – например брутен туморен обем (GTV) + 5-10 mm за клиничен мишенен обем (CTV), допълнително 3-5 mm за планиран мишенен обем (PTV), като се избягва излишно облъчване на здрава чернодробна тъкан.***
- ***При портална туморна тромбоза, разположена в главен ствол на портална вена, е особено важно да се избягва облъчване на хилус и жлъчни пътища, за да се минимизира риск от холестаза и билиарни усложнения.***
- ***Оптимален интервал между завършване на лъчелечение и хирургична интервенция е около 3-5 седмици, за да се позволи възстановяване на чернодробната функция и да се оцени туморният отговор.***
- ***Стереотактично лъчелечение може да се използва като "мост" ("bridging") към трансплантация.***
- ***Оценка на туморен отговор след лъчелечение трябва да се извършва с контраст-усилена компютър-томография или магнитнорезонансна томография по критериите на mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).***
- ***Патологичният отговор (например степен на некроза в експлантиран черен дроб) е важен прогностичен фактор и трябва да се документира при трансплантация или резекция.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Kostakis ID, Dimitrokallis N, Iype S, et al. Bridging locoregional treatment prior to liver transplantation for cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: A systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2023; 36 (4): 449-458. doi: 10.20524/aog.2023.0812.
2. Fernandes MV, Rodriguez S, Martins MAB, et al. Stereotactic body radiation therapy as bridging or downstaging therapy for hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates: A systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2025; Published online 31 Dec 2025. doi: 10.1002/lt.26431.
3. Xuan W, Zhang X, Fang Y, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: A meta-analysis. *Oncol Lett* 2025; 29 (3): 122. doi: 10.3892/ol.2025.14868. PMID: 36445876.
4. Lin W, Wang K, Pan C, et al. Neoadjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: An updated systematic review with meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2025; 24: 68. doi: 10.1186/s12957-025-04164-8.
5. Wei Z, Zhao J, Bi X, et al. Neoadjuvant radiotherapy for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A systematic review. *HepatoBiliary Surg Nutr* 2022; 11 (5): 709-717. doi: 10.21037/hbsn-20-854.
6. Wei XB, Jiang Y, Zhang XP, et al. Neoadjuvant three-dimensional conformal radiotherapy for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A randomized, open-label, multicenter controlled study. *J Clin Oncol* 2019; 37 (24): 2141-2151. doi: 10.1200/JCO.18.02184.
7. Li N, Feng S, Xue J, et al. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: A comparative study comparing hepatectomy with or without neoadjuvant radiotherapy. *HPB (Oxford)* 2016; 18 (6): 549-556. doi: 10.1016/j.hpb.2016.04.003.
8. Kishi N, Kanayama N, Hirata T, et al. Preoperative stereotactic body radiotherapy to portal vein tumour thrombus in hepatocellular carcinoma: Clinical and pathological analysis. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 4105. doi: 10.1038/s41598-020-60871-0.

6.2. АДЮВАНТНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Веселин ПОПОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с хепатоцелуларен карцином (ХЦК) периоперативно лъчелечение (ЛЛ), сравнено със самостоятелна хирургична резекция, демонстрира ли полза за преживяемост?**
PICO 2.	**При пациенти с ХЦК и висок риск от рецидив след радикална резекция адювантно ЛЛ, сравнено с адювантна трансартериална химиоемболизация (TACE) или системна терапия със *sorafenib* , демонстрира ли превъзходство за преживяемост?**
PICO 3.	**При пациенти с ХЦК с резекционни линии ≤ 1 cm или с наличие на микросъдова инвазия (MVI) адювантно ЛЛ, сравнено със самостоятелна хирургия, демонстрира ли превъзходство за онкологични резултати?**
PICO 4.	**При пациенти с резециран ХЦК прилагане на адювантно ЛЛ, сравнено с други адювантни модалности, демонстрира ли сравнима честотата на тежка чернодробна токсичност и странични ефекти от степен ≥ 3 ?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Систематичен преглед и метаанализ на *Rim CH, et al.* (2024), включващ 7 проучвания с 815 пациенти, от които 5 рандомизирани, установява статистически значими ползи от периоперативно ЛЛ, като коефициентът на шанс (OR) за едногодишна преживяемост без болест (ПББ) е 0.359 (95% CI 0.246-0.523, I^2 = ~0%, p = 0.598), а за 2-годишна обща преживяемост (ОП) е 0.371 (95% CI 0.239-0.576, I^2 = ~0%, p = 0.603) в полза на ЛЛ.[1]

Директни сравнителни анализи в метаанализа на *Patel KR, et al.* (2024), включващ 40 рандомизирани проучвания с 11576 пациенти, потвърждават предимство на хирургия в комбинация с адювантна терапия пред самостоятелна резекция, с коефициент на вероятност (HR) от 0.62 за преживяемост без прогресия (ПБП) (95% CI 0.51-0.75, $p < 0.001$) и HR 0.61 за ОП (95% CI 0.48-0.78, $p < 0.001$).[2]

Метаанализ на *Li J, et al.* (2024) с 8 проучвания, от които 3 рандомизирани контролирани, допълва тези данни, установявайки, че адювантно ЛЛ срещу самостоятелна хирургия снижава риска от смърт с HR 0.454 (95% CI 0.280-0.736) и риска от рецидив с HR 0.389 (95% CI 0.248-0.602); хетерогенност $I^2 = 0\%$. [3]

PICO 2.

Метаанализ на *Feng X, et al.* (2023), обхващащ 38 проучвания (5 рандомизирани, 4 проспективни и 29 ретроспективни) и 7079 пациенти, класира адювантно ЛЛ като най-ефективна модалност за подобряване на ПББ със стойност на SUCRA 93.63%, следвано от *sorafenib* и TACE.[4] Резултатите показват статистически значимо превъзходство на ЛЛ срещу адювантен системен *sorafenib* (HR 0.54; 95% CI 0.35-0.83), TACE (HR 0.43; 95% CI 0.29-0.63) и интраартериална химиотерапия с имплантируема помпа (HAIC) (HR 0.45; 95% CI 0.29-0.69). По отношение на ОП адювантно ЛЛ също заема първо място (SUCRA 84.01%), като значимо превъзхожда самостоятелна хирургия, TACE (HR 0.49; 95% CI 0.31-0.77) и HAIC (HR 0.45; 95% CI 0.27-0.74); хетерогенност $I^2 < 50\%$.

Метаанализ на *Li J, et al.* (2024) с 8 проучвания, от които 3 рандомизирани контролирани, установява че ЛЛ превъзхожда адювантна TACE чрез забавяне на туморния рецидив (HR 1.74; 95% CI 1.09-2.8).[3] Също така ЛЛ статистически значимо подобрява ОП срещу самостоятелната хирургия с HR 0.45 (95% CI 0.28-0.74); хетерогенност $I^2 = 0\%$.

PICO 3.

Систематичен преглед и метаанализ на *Rim CH, et al.* (2024) със 7 проучвания и 815 пациенти, от които 5 рандомизирани, включва подгрупа от 599 пациенти с тесни резекционни граници (RM) и доказва достоверни ползи от добавяне на адювантно ЛЛ.[1] Резултатите показват значимо по-високи нива на 2-годишна ОП – 90.4% срещу 78.7% ($p = 0.051$) и 2-годишна ПББ – 70.1% срещу 51.7% ($p < 0.001$); хетерогенност $I^2 = 9\%$. Общият коефициент на шанс (OR) в тази подгрупа потвърждава снижение на риск от смърт в рамките на две години (OR 0.396; 95% CI 0.232-0.675) и снижение на риск от рецидив на първа година (OR 0.366; 95% CI 0.236-0.570).

Рандомизирано контролирано проучване на *Shi C, et al.* (2022) с 236 пациенти с микросъдова инвазия (MVI) и тесни граници (≤ 1 mm) установява, че адювантно стереотактично лъчелечение (SBRT) значимо подобрява 3-годишната ПББ (65.8% срещу 36.8%, $p = 0.005$) и показва тенденция за подобряване на 3-годишната ОП (89.5% срещу 68.4%, $p = 0.053$); не е посочена хетерогенност.[6] *Duan L, et al.* допълват, че рандомизацията в проучването на *Shi C, et al.* е извършена един месец след операция (постоперативна рандомизация), което нарушава принципа „намерение за лечение“ и може да доведе до селекционно отклонение.[8]

В мрежов метаанализ на *Feng X, et al.* (2023), обхващащ 38 проучвания (5 рандомизирани, 4 проспективни и 29 ретроспективни) и 7079 пациенти, за специфичната подгрупа с MVI се потвърждава, че адювантно ЛЛ срещу самостоятелната хирургия е изключително ефективно, като намалява риска от смърт (ОП) (HR 0.28; 95% CI 0.14-0.58) и риска от рецидив (ПББ) (HR 0.28; 95% CI 0.16-0.51, $I^2 < 50\%$).[4] Проспективно проучване със 119 пациенти на *Yu W, et al.* (2014) подкрепя тези данни при централно разположени тумори с граница < 1 cm, където адювантно ЛЛ подобрява 3-годишната преживяемост без рецидив (ПБР), особено при тумори ≤ 5 cm (67.4% срещу 42.9%, $p = 0.03$).[7]

PICO 4.

Систематичен преглед и метаанализ на *Rim CH, et al.* (2024) включващ 7 проучвания с 815 пациенти, от които 5 рандомизирани, установява че перипоративно ЛЛ е безопасно, като не са докладвани случаи на фатална токсичност (*степен 5*), а само един пациент е развил токсичност от *степен 4*.[1] Честотата на тежки аномалии в чернодробни функционални тестове (*степен ≥ 3*) варира между 4.8% и 19.2%, като по-високи нива са наблюдавани при по-широк обем на облъчване.

Друг систематичен преглед и метаанализ на *Li J, et al.* (2024) с 8 проучвания, от които 3 рандомизирани контролирани, представят данни от фаза III рандомизирано клинично проучване IMbrave050, според които адювантна имунотерапия (*atezolizumab + bevacizumab*) е свързана с 41% честота на нежелани събития *степен 3/4*, включително артериална хипертония, протеинурия и тромбоцитопения.[3]

Систематичен преглед и метаанализа на *Zhu GQ, et al.* (2015) с 14 проучвания и 1582 пациенти дефинира системна химиотерапия и терапия с *interferon* като силно токсични, налагащи прекратяване на лечението съотв. при 35% и 32% от пациентите поради тежка нежелани събития.[5] При трансартериална химиоемболизация (TACE) и интраартериална химиотерапия с имплантируема помпа (HAIC) често се наблюдават странични реакции като треска, коремна болка и гадене/повръщане, като последното засяга над 54.4% от случаи в някои кохорти. Рандомизирани проучвания за съвременно ЛЛ демонстрират висок профил на безопасност.

При адювантно стереотактично лъчелечение (SBRT) в проспективно рандомизирано контролирано проучването с 76 пациенти на *Shi C, et al.* (2022) не са регистрирани никакви странични ефекти от *степен ≥ 3* или случаи на радиационно индуцирана чернодробна болест. При прилагане на 3D-комформно лъчелечение (3D-CRT) в проспективно рандомизирано проучване на *Yu W, et al.* (2014) със 119 пациенти само 1.9% от случаите развиват миелосупресия от *степен 3*, без инциденти на радиационно индуцирана чернодробна болест.[7] При модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT) в ретроспективно проучването на *Sun J, et al.* с 52 пациенти (2019) само 7.7% от случаите развиват мукозити или улцерации от *степен 3*, а тежки чернодробни отклонения (19.2%) са свързани основно с реактивация на хепатит B, която е ефективно овладяна с антивирусно лечение.[9]

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СЛАБА	**PICO 1. При пациенти с резециран хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да обсъждат добавяне на периоперативно лъчелечение към хирургия с цел достоверно подобряване на обща преживяемост и преживяемост без болест [умерено качество на доказателства].** **PICO 2. При пациенти с висок риск от рецидив след резекция на хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да предпочитат адювантно лъчелечение пред трансартериална химиоемболизация или *sorafenib* с цел достоверно подобряване на преживяемост без болест и обща преживяемост [умерено качество на доказателства].** **PICO 3. При пациенти с хепатоцелуларен карцином с резекционни линии ≤ 1 cm или с наличие на микросъдова инвазия клиницистите биха могли да обсъждат провеждане на адювантно лъчелечение с цел подобряване на локален контрол и преживяемост [умерено качество на доказателства].** **PICO 4. При резециран хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да предпочитат адювантно лъчелечение пред други адювантни модалности поради по-ниска честота на тежка токсичност и нежелани събития [ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***Препоръчва се поставяне на метални клипси (fiducials) върху резекционната повърхност или по протежение на засегнатите съдови структури по време на операция, което е от решаващо значение при планиране на обем за облъчване.***
- ***Адювантно лъчелечение трябва да започне след пълно възстановяване от операция, като в проучванията средният интервал варира между 32 и 48 дни.***

- ***Клиничният мишенен обем (CTV) обикновено включва резекционно легло с добавена граница от 1-2 cm, като в обсега на облъчване задължително се включват и прилежащи големи венозни клонове при наличие на съдова инвазия. За планиран мишенен обем (PTV) се добавят още 0.5-1 cm.***
- ***Препоръчителна обща доза при конвенционално лъчелечение е 50-60 Gy, доставена във фракции от по 2 Gy, пет дни в седмицата. При стереотактично лъчелечение се прилага обща доза от 35 Gy [биологично ефективна доза (BED) = 59.5 Gy], разпределена в 5 фракции по 7 Gy.***
- ***Лечението е безопасно при пациенти с чернодробна функция Child-Pugh степен A или B, като е необходимо стриктно спазване на ограничения за средна доза върху целия черен дроб (обикновено < 23 Gy), за да се предотврати развитие на радиационно индуцирана чернодробна болест.***
- ***При пациенти с положителен HBsAg е задължително провеждане на съпътстваща антивирусна терапия, за да се избегне риск от реактивация на хепатит B по време на лъчелечение.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Rim CH, Park S, Yoon WS. Benefit of perioperative radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a quality-based systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2024; 110 (2): 1206-1214. doi: 10.1097/JS9.0000000000000914.
2. Patel KR, Menon H, Patel RR, et al. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2024; 7 (11): e2447995. doi: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.47995.
3. Li J, Liu Y, Qiu Y, et al. Comparison of adjuvant treatment regimens for high-risk hepatocellular carcinoma: A Bayesian network meta analysis and systematic review. *Front Immunol* 2024; 15: 1487353. doi: https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1487353.
4. Feng X, Feng GY, Tao J, et al. Comparison of different adjuvant therapy regimen efficacies in patients with high risk of recurrence after radical resection of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149 (12): 10505-10518. doi: https://doi.org/10.1007/s00432-023-04874-0.
5. Zhu GQ, Shi KQ, Yu HJ, et al. Optimal adjuvant therapy for resected hepatocellular carcinoma: A systematic review with network meta-analysis. *Oncotarget* 2015; 6 (20): 18151-18161. doi: 10.18632/oncotarget.4098.

6. Shi C, Li Y, Geng L, et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy after marginal resection for hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: A randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2022; 166: 176-184. doi: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.02.012.
7. Yu W, Wang W, Rong W, et al. Adjuvant radiotherapy in centrally located hepatocellular carcinomas after hepatectomy with narrow margin (< 1 cm): A prospective randomized study. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 381-392. doi: https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.11.030.
8. Duan L, Yang L, Zhang B, et al. Re: Adjuvant stereotactic body radiotherapy after marginal resection for hepatocellular carcinoma with micro-vascular invasion: A randomized controlled trial — The jury is still out. *Eur J Cancer* 2022; 174: 310-312. doi: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.06.021.
9. Sun J, Yang L, shi J, et al. Postoperative adjuvant IMRT for patients with HCC and portal vein tumor thrombus: An open-label randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 2019; 140: 20-25. doi: https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.05.006.

6.3. АБЛАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Татяна ХАДЖИЕВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1.	**При ранен хепатоцелуларен карцином (ХЦК) аблативно стереотактично лъчелечение (SBRT), сравнена с радиофреквентната аблация (РФА), хирургия или комбинация от двете интервенции, демонстрира ли предимство за онкологични ползи и токсичност?**
PICO 2.	**При ранен ХЦК, третиран с аблативно стереотактично лъчелечение (SBRT), какви вариации на протоколи за доза и фракции се предпочитат според размер, брой на туморни лезии и чернодробна функция с цел онкологични ползи и снижена токсичност?**
PICO 3.	**При ранен ХЦК протонна радиотерапия (ПРТ) и терапия със заредени частици (ТЗЧ), сравнени с радиоаблация с фотони (АЛЛ), демонстрират ли превъзходство за онкологични ползи и токсичност?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Хибриден метаанализ на 25 проучвания с 4638 болни показва по-висок локален терапевтичен контрол (ЛТК) след аблативно лъчелечение (АЛЛ) – OR 0.458 ($p < 0.001$) срещу OR 0.452 ($p < 0.001$) за РФА.[1] За обща преживяемост (ОП) OR е 1.204 ($p = 0.194$), отдавайки предпочитания на РФА, без да има статистическа значимост. Допълнителен анализ показва, че АЛЛ е по-ефективно от РФА при тумори, разположени субфренично или периваскуларно и с размери над 2-3 cm. Усложнения от *степен ≥ 3* са сходни – 2.9% за РФА и 2.8% за АЛЛ ($p = 0.952$). Хетерогенността на анализа е $I^2 = 64.8\%$ за ЛТК и 60.0% за ОП.

Подобни доказателства чрез Markov модел предлагат *Seo YS, et al.*, сравнявайки предсказана ОП след РФА и АЛЛ при пациенти с малък ХЦК (<

3 cm, < 3 лезии, с васкуларна инвазия).[2] Моделът не демонстрира разлика между двата метода в предсказаната ОП. Очакваната 5-годишна ОП е 58.5% за РФА и 61.1% за АЛЛ (p = 0.2884). Вероятност за риск от рецидив в рамките на една година е по-нисък след АЛЛ (OR 0.016) и след РФА (OR 0.073). При тумор 2-3 cm АЛЛ е препоръчителен метод, защото едногодишният локален рецидив е с OR 0.0541, а след РФА е с OR 0.2109.

Друг метаанализ от 2020 г. на *Pan YX, et al.* върху 2700 болни показва по-високи едно- и 3-годишен ЛТК след АЛЛ (OR 0.42), обаче постига по-ниски едно- и 2-годишна ОП в сравнение с РФА (OR 1.52; 95% CI 1.21-1.90, p = 0.0003 и OR 1.66; 95% CI 1.38-2.01, p < 0.00001), което се обяснява с полош функционален чернодробен статус и по-висок туморен товар на пациенти в отделните изследвания.[3]

В пореден систематичен преглед и метаанализ от 2020 г. *Wang L, et al.* върху 7928 болни отбелязва по-висок ЛТК след АЛЛ, особено при тумори над 2 cm с еднаква ОП и токсичност.[4] Обобщението на цитираните синтези предлага АЛЛ като по-ефективно от РФА при тумори над 2-3 cm и/или със субфренична локализация и периваскуларно разположение. Обобщената честота на едно- и 2-годишната ОП е съотв. 91.8% и 77.7% след РФА и 89.0% и 76.0% след АЛЛ.

Метаанализът на *Rim CH, et al.* е един от най-цитираните и включва само данни, изравнени по показатели, за да елиминира грешката при подбор на пациенти. Разликата в едно- и 3-годишната ОП често изчезва или става статистически незначима. Няма разлика в ОП между двата метода, когато се лекуват пациенти с еднакъв здравен статус. И двата метода постигат изключително висок локален туморен контрол (ЛТК) (над 90-95%) за малки тумори (< 3-5 cm). Методът на АЛЛ се доказва като истинска "аблативна" техника, унищожаваща тумора на място с ефикасност, сравнима с хирургия.

Метаанализи, които демонстрират статистически значимо предимство на хирургията по отношение на едно-, 3- и 5-годишната ОП, имат високо отклонение при подбора: пациенти, насочени към хирургия, обикновено са с по-добра чернодробна функция (Child-Pugh A), по-млади и с по-малко придружаващи заболявания, а пациенти за АЛЛ често са "медицински неоперабилни". В категорията за токсичност и усложнения АЛЛ категорично превъзхожда хирургията във всички метаанализи с достоверно по-нисък процент без болничен престой (< 5-10%), по-бързо възстановяване и нисък риск от радиационна чернодробна болест при съвременни радиационни техники и дози. При пациенти с придружаващи заболявания, напреднала възраст или портална хипертония АЛЛ често е по-добрият избор, предлагащ съпоставима преживяемост със значително по-ниска токсичност.

Систематичен преглед и метаанализ (PRISMA) е направен върху мрежови данни от 45 проучвания с общо 21468 болни, сравнявайки резултати

от хирургия и РФА при ХЦК с 3-5 лезии и с диаметър ≤ 5 cm.[6] Резултатите показват, че АЛЛ демонстрира по-лоша 3- и 5-годишна ОП в сравнение с хирургия (OR 1.39; 95% CI 1.3-1.89 и OR 1.33; 95% CI 1.06-1.69). Респективно АЛЛ показва по-добра обединена едногодишна преживяемост без прогресия (ПБП) в сравнение с РФА (OR 0.39; 95% CI 0.15-0.97). Тежки усложнения са с по-ниска честота при АЛЛ в сравнение с хирургия (OR 0.62; 95% CI 0.42-0.88) и РФА (OR 0.2; 95% CI 0.03-0.94). Заключението е, че при малък ХЦК (≤ 5 cm) и 1-3 лезии АЛЛ има по-ниска токсичност. Анализът препоръчва АЛЛ като първа линия лечение алтернативно с другите два метода. Резултатите за ОП са свързани с висока степен не елиминируема нехомогенност и трябва предпазливо да се оценяват. Нуждата от рандомизирани проучвания е особено необходима при сравняване на хирургия с АЛЛ.

Нидерландски систематичен преглед и метаанализ на *van Vulpen JK, et al.* от 2026 г. включва последни проучвания и такива от ранни години.[7] Авторите спекулират, че ако последните се изключат, ОП за АЛЛ може би ще бъде още по-висока. Метаанализът цели да наложи становището, че АЛЛ може да бъде реална алтернатива на чернодробна трансплантация, термална аблация или хирургия. Включени са едно проспективно и 15 ретроспективни проучвания върху 1249 пациенти с АЛЛ, които показват едно, 2-, 3-годишен ЛТК съотв. 94% (95% CI 92-97%), 89% (95% CI 85-93%) и 79% (95% CI 68-90%). Общият анализ на едно-, 2- и 3-годишната ОП е съотв. 90% (95% CI 85-94%), 75% (95% CI 63-87%) и 59% (95% CI 45-73%). Показателят I^2 варира от 84.8 до 94.7 в подгруповия анализ. Токсичност от *степен ≥ 3* е установена само в 2% от пациентите (95% CI 0-4%) без разлика с другите методи. Най-честа токсичност е елевация на чернодробни ензими: при 4 от 257 пациенти е регистрирана *степен 5,* трима пациенти развиват фатална чернодробна некроза и един – смърт от стомашно кървене. Всички те са описани само в 5 проучвания с $I^2 = 16.3$. Анализът подкрепя включване на АЛЛ в лечебния алгоритъм при ранен стадий на ХЦК. Интересен факт в обсъждането на нидерландския метаанализ е заключението, че в проучвания с реални данни съществена част от пациентите с ранен ХЦЦ не получават нито хирургия, нито аблация. Поради високо технологичните промени в лъчелечението АЛЛ се поставя като реална алтернатива на аблация и хирургия във водещи препоръки на няколко организации: American Society for Radiation Oncology[8], National Comprehensive Cancer Network[9] и European Society for Medical Oncology[10]. В най-съвременните си актуализации EASL Clinical Practice Guidelines включва АЛЛ за единичен тумор в Миландски критерии за противопоказания за резекция и трансплантация поради значителен риск за рецидив след аблация > 3 cm и за операция поради контакт с големи съдове.[11] И в актуализацията на Барселонската клинична стадираща система (BCLC) от 2026 г. АЛЛ е включено като аблативно лечение.[12] През 2024 г. АЛЛ е

включено като основна препоръка за аблация в насоките на International Stereotactic Radiosurgery Society във основа на метаанализ на 17 проучвания върху 1889 болни.[13] Извършен е и допълнителен метаанализ на данни за отделни участници (IPD); сравнен с агрегирани данни, подобен подход предоставя по-точни и надеждни данни за идентифициране на предиктори и множество променливи. Резултатите показват, че размерът на тумора е основен фактор при избор на аблативен метод.

PICO 2.

В систематичен преглед и метаанализ на *Shanker MD, et al.* върху 49 проучвания (2005-2019 г.) е приложен модел на случайни ефекти на *Simonian & Laird* относно лъчева доза в EQD2 и фракциониране при различни туморни обеми върху показателите ОП, ЛТК, преживяемост без болест (ПББ) и токсичност.[14] Анализирани са резултати от 2846 пациенти с 3088 лезии, третирани с аблативно лъчелечение (SBRT). Едно-, 2- и 3-годишният ЛТК варира съотв. 91.1% (95% CI 88.3-93.2), 86.7% (95% CI 82.7-89.8) и 84.2% (95% CI 77.9-88.9). Една-, 2- и 3-годишната ОП е съотв. 78.4% (95% CI 73.4-82.6), 61.3% (55.2-66.9) и 48.3% (95% CI 39.0-57). Претегленатa средна популационна токсичност от *степен 3* е 6.5% (IQR 3.2-16), а от *степен 4/5* е 1.4% (IQR 0-2.1). Установена е разлика в ефекта между дозите EQD2 40-83.33 Gy, отговарящи на 30-50 Gy в 5 фракции. По-високи ЛТК и ОП се регистрират при по-висока доза EQD2, с по-ниска токсичност от *степен 3* и липса на разлика при токсичност от *степен 4/5*.

Друг систематичен преглед на *Lewis S, et al.* събира проучвания за една, 3 и 4-6 фракции.[15] Резултатите доказват, че не може да се установи зависимост доза-ефект. *Ohri WA, et al.* обсъждат 5 проучвания, проведени между 2010 г. и 2013 г. с различна BED.[16] При дози 33-60 Gy в 3-5 фракции с BED 60-180 Gy10 една-, 2- и 3-годишният ЛТК за лезии, получили BED ≤ 100 Gy, е съотв. 94%, 89% и 86%. Подобен ЛТК от съотв. 92%, 89% и 86% се отбелязва при BED > 100 Gy10 (p = 0.972). И в този анализ не се очертава зависимост доза-ефект върху ЛТК при дози BED ≤ 100 Gy или > 100 Gy във вариации от 60-180 Gy. В този аспект в ръководството на Международното дружество по радиохирургия (ISSR) няма специална препоръка за оптимална доза на фракция, а са дефинирани 1-9 фракции.[13]

Както доказват *Wigg AJ, et al.* в свой систематичен преглед, лъчечувствителността на ХЦК е сходна с тази на другите епителни тумори. *Sheth et al.* показват, че най-често прилагани схеми в САЩ са 8-10 Gy с 5 фракции (63%), последвани от 3 x 15 Gy (32.3%). Пациенти, получили BED > 100 Gy, демонстрират по-виска ОП, но в мултивариационен анализ този резултат се оказва статистически незначима – 30.8 срещу 20.8 месеца.[18] Експертно заключение твърди, че е разумно да се използват по-консервативни схеми като 8-10 Gy за 5 фракции, главно поради толеранса на гастроинтестиналната система.[15]

PICO 3.

Засега липсва голямо рандомизирано контролирано проучване (фаза III), което окончателно да ситуира ПРТ и ТЗЧ пред АЛЛ, а налични метаанализи и ретроспективни сравнения показват, че т.нар. „изравнени" кохортни проучвания предоставят най-сигурни данни.

Метаанализ на *Kim TH, et al.* докладва известно предимство в полза на протонна пред фотонна терапия по отношение на ОП.[19] И двата метода постигат отлични нива на локален контрол при ранен ХЦК (често над 90% на 2-ра година). Установява се, че ПРТ корелира с по-ниска честота на тежка токсичност (*степен ≥ 3*) и тенденция към по-добра 2-годишна ОП. Обсъжда се текущо фаза III проучване NRG-GI003, стартирано през 2017 г. с очакване през 2027 г. да стане „златени стандарт", доказвайки предимство на ПРТ пред АЛЛ главно с по-ниска токсичност.

За да събере повече убедителни данни, *Hasan S, et al.* използват National Cancer Database за ХЦК в стадий T1-2N0.[20] С протонна терапия са лекувани 71 и с фотонно АЛЛ – 918 пациенти при средно проследяване от 45 месеца. Средната биологично ефективна доза за АЛЛ е 100 Gy10 и 98 Gy10 за ПРТ (OR 0.70, $p = 0.17$). Средният брой фракции за АЛЛ е 5, а за ПРТ – 15. В мултивариационен анализ за полза от ПРТ значимо са разграничени бяла раса, висока коморбидност, тумори > 5 cm и минало лечение (всички с $p < 0.05$). Протонно лечение (HR 0.48, 95% CI 0.29-0.78) и BED ≥ 100 Gy 10 (HR 0.61, 95% CI 0.38-0.98) са независими фактори за по-дълга ОП. През годините броят на лекувани с протони не се увеличава, докато този с фотони стремително нараства: АЛЛ е прилагано през 2004 г. в 1.8% от пациентите и достига 4.2% през 2015 г., докато протонната терапия не нараства – 0.1-0.2% ежегодно. След статистическо прилагане на съпоставяне на резултат за склонност (PSM) ПРТ демонстрира предимство за ЛТК и ОП, което отсъства при неприлагане на този статистически метод.[19] В анализ на *Bae SH, et al.* са събрани режими за дозировка и фракциониране при ПРТ за ранен ХЦК според близост на тумора до критични органи (стомах, черва) и състояние на черния дроб.[21] Най-често прилагана схема е стандартно хипофракциониране (10-22 фракции), което балансира високия локален контрол с ниска токсичност. Схеми в диапазон 52.8-66 Gy (RBE протонен еквивалент) са в 4-10 фракции, основно за тумори, разположени на повече от 2 cm от стомашночревния тракт. Схеми в по-нисък диапазон (например 40-50 Gy (RBE) в 5 фракции) се използват при по-лоша чернодробна функция (Child-Pugh B). Авторите обсъждат социални фактори, като по-високи финансови възможности и живот в градски условия, но подчертават че по-високи резултати с ПРТ са при пациенти с по-висока степен на морбидност и тумори над 5 cm.

Систематичен преглед и метаанализ на *Qi WX, et al.* сравнява АЛЛ срещу ТЗЧ в 73 кохорти от 70 проучвания.[22] Общата ОП за една, 3 и 5 години е по-висока за ТЗЧ срещу АЛЛ с фотони – съотв. RR 1·68; 95% CI 1.22-2.31,

$p < 0.001$ срещу RR 3.46; 95% CI 1.72-3.51, $p < 0.001$, срещу RR 25.9; 95% CI 1.64-408.5, $p = 0.02$. Показателите ПББ и ЛТК са значимо по-високи за ТЗЧ ($p = 0{\cdot}013$ и $p < 0.001$). Най-високата степен на токсичност също е по-ниска за ТЗЧ. Коментарът на редакцията на списание *Radiother Oncol* в лицето на *Yamazaki H, et al.* е доста критичен, показвайки, че се сравняват пациенти с по-стари техники за фотонно лъчелечение, както и палиативни случаи, което поставя под въпрос релевантността на резултатите.[23]

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. При ранен хепатоцелуларен карцином клиницистите трябва да обсъждат и предпочитат начално аблативно стереотактично лъчелечение при следните показания: (1) преимуществено пред радиофреквентна аблация при тумори над 3 cm, под 3 броя, лезии близо до големи съдове (холедох) и при компрометирана чернодробна функция (с цел по-висок локален терапевтичен контрол, но с противоречиви резултати за обща преживяемост) [високо качество на доказателства]; (2) преимуществено пред хирургия при медицински неоперабилни възрастни пациенти или в случаи с лоша чернодробна функция [умерено качество на доказателства] и (3) алтернативно на хирургия и радиофрекфентна аблация при малки тумори ≤ 5 cm и 1-3 лезии (с цел по-висок локален терапевтичен контрол с по-ниска токсичност) [високо качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 2. При ранен хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да обсъждат различни дози и фракциониране на аблативно стереотактично лъчелечение според големина и специфична локализация на тумора, основани на технологични възможности, съблюдавайки толерантни дози за органите на гастроинтестиналната система [ниско качество на доказателства].** **PICO 3. При ранен хепатоцелуларен карцином клиницистите не трябва да обсъждат терапия с протони и заредени частици пред фотонна радиоаблация поради липса на доказателства за предимство за онкологични резултати [ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***Аблативно стереотактично лъчелечение се изпълнява задължително след мултифазно контрастно планиране, очертаване на тумора с хибридни образни методи, с техника на модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT), ежедневен контрол на сеансите с образи и контрол на движението на тумора с дишането. Желателно е лъчелечебният център да има опит с аблативно стереотактично лъчелечение в тази локализация.***
- ***Могат да се прилагат различни дозови режими: 45 Gy в 3 фракции (BED10 приблизително около 135 Gy) се препоръчва като балансирано решение при добра функция на черен дроб; 50 Gy в 5 фракции (BED10 около 100 Gy) е подходящ режим за пациенти с ограничена обемна лезия при добра чернодробна функция и 30-60 Gy в 1-5 фракции се препоръчва като най-вариабилна за локален контрол и токсичност според функционалността на черния дроб.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Rim CH, Lee JS, Kim SY, et al. Comparison of radiofrequency ablation and ablative external radiotherapy for the treatment of intrahepatic malignancies: A hybrid meta-analysis. *JHEP Rep* 2022; 22 (5): 100594. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100594.
2. Seo YS, Kim MS, Yoo HJ, et al. Radiofrequency ablation versus stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: A Markov model-based analysis. *Cancer Med* 2016; 5: 3094-3101. doi: 10.1002/cam4.893.
3. Pan YX, Fu YZ, Hu DD, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Front Oncol* 2020; 10: 1639. doi: 10.3389 /fonc.2020.01639.
4. Wang L, Ke Q, Huang Q, et al. Stereotactic body radiotherapy versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2020; 37: 1313-1321. doi: 10.1080/02656736.2020.1843719.
5. Rim H, Kim HJ, Seong J. Clinical feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies *Radiother Oncol* 2019; 131: 135-144. doi: 10.1016/j.radonc.2018.12.005.
6. Li LQ, Su TS, Wu QY, et. al. Therapeutic outcome of stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma lesions – A systematic review and network meta-analysis. *Clin Oncol* 2023; 35 (10): 652-664. doi: https://doi.org/10.1016/j.clon.2023.07.002.
7. van Vulpen JK, Verwijs MC, Gommers FK, et al. Stereotactic body radiotherapy in early-stage hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *ESMO Gastrointest Oncol* 2026; 11: 100281. doi: https://doi.org/10.1016/j.esmogo.2025.100281.
8. Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, et al. External beam radiation therapy for primary liver cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Practical Radiation Oncol* 2022; 12 (1): 28-51. doi: doi.org/10.1016/j.prro.2021.09.004.

9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatocellular carcinoma, 2024 edition. Available at: https://www.scribd.com/document/782400329/Hcc.
10. Vogel A, Chan SL, Dawson LA, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2025; 36 (5): 491-506. doi: 10.1016/j.annonc.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2025; 82 (2): 315-374. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.028.
12. Reig M, Sanduzzi-Zamparelli M, Forner A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendations: The 2026 update. *J Hepatology* 2026; 84 (3): 631-654. doi: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.10.020.
13. Bae SH, Chun SJ, Chung JH, et al. Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: Meta-analysis and international stereotactic radiosurgery society practice guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024; 118 (2): 337-351. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.08.015.
14. Shanker MD, Moodaley P, Soon W, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of local control, survival and toxicity outcomes. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2021; 65: 956-968. doi: 10.1111/1754-9485.13309.
15. Lewis S, Barry A, Hawkins MA, et al. Hypofractionation in hepatocellular carcinoma – The effect of fractionation size. *Clinical Oncology* 2022; 34: e195-e209. doi: 10.1016/j.clon.2022.02.021.
16. Ohri WA, Tome A, Mendez R, et al. Local control after stereotactic body radiation therapy for liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; 110: 188-195. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.12.288.
17. Wigg AJ, Palumbo K, Wigg DR. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Systematic review of radiobiology and modeling projections indicate reconsideration of its use. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 664-671. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06126.x.
18. Sheth N, Osborn V, Lee A, Schreiber D. Stereotactic ablative radiotherapy fractionation for hepatocellular carcinoma in the United States *Cureus* 2020; 12: e8675. doi: 10.7759/cureus.8675
19. Kim TH, Park JW, Kim BH, et al. Does risk-adapted proton beam therapy have a role as a complementary or alternative therapeutic option for hepatocellular carcinoma? *Cancers (Basel)* 2019; 11 (2): 230 doi: 10.3390/cancers11020230.
20. Hasan S, Abel S, Verma VP, et al. Proton beam therapy versus stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Practice patterns, outcomes, and the effect of biologically effective dose escalation. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10: 999-1009. doi: 10.21037/jgo.2019.08.03.
21. Bae SH, Jang WII, Mortensen HR. Recent update of proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis *J Liver Cancer* 2024; 24 (2): 286-302. doi: https://doi.org/10.17998/jlc.2024.06.26.
22. Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM. Charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2015; 114: 289-295. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.033.
23. Yamazaki H, Nakamura S, Suzuki G, et al. Superiority of charged particle therapy in treatment of hepatocellular carcinoma (Regarding Qi W.X. et al. charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis). *Radiother Oncol* 2016; 118: 420. doi: 10.1016/.

6.4. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ НЕРЕЗЕКТАБИЛНА БОЛЕСТ

Иглика МИХАЙЛОВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с нерезектабилен хепатоцелуларен карцином (ХЦК) перкутанно лъчелечение (стереотактично лъчелечение, SBRT, или стандартно), сравнено с радиофреквентна аблация (РФА), демонстрира ли превъзходство за преживяемост и локален контрол?**
PICO 2.	**При пациенти с нерезектабилен ХЦК прилагане на трансартериална химиоемболизация (TACE) с последващо перкутанно лъчелечение или SBRT, сравнено със самостоятелна TACE, демонстрира ли превъзходство за преживяемост?**
PICO 3.	**При пациенти с нерезектабилен ХЦК (включително с наличие на макроваскуларна инвазия, туморна тромбоза на портална вена) прилагане на лъчелечение (SBRT), сравнено със стандартна системна терапия (*sorafenib* или *atezolizumab* + *bevacizumab*), демонстрира ли превъзходство за лечебни резултати?**
PICO 4.	**При пациенти с нерезектабилен ХЦК комбиниране на лъчелечение с TACE или със системна терапия, сравнено със самостоятелно прилагане на TACE или на системна терапия, демонстрира ли полза за лечебни резултати?**
PICO 5.	**При пациенти с нерезектабилен ХЦК комбиниране на лъчелечение с TACE или със системна терапия, сравнено със самостоятелно прилагане на TACE или на системна терапия, демонстрира ли полза за лечебни резултати?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Метаанализ от 2025 г. (10 проучвания, включително едно рандомизирано контролирано проучване, n = 1505) при ХЦК не открива разлика в обща преживяемост (ОП) между стереотактично лъчелечение (SBRT) и РФА (HR ~0.98; 95% CI 0.72-1.32, p = 0.87).[9] Преживяемостта без прогресия (ПБП) също е статистически сходна (HR ~0.84; 95% CI 0.67-1.06, p = 0.14). Резултатите са последователни в различните подгрупи (по размер на тумора и дизайн на проучването) и показват ниска хетерогенност, което засилва увереността в констатацията за еквивалентност. Тези доказателства са смекчени от риск от отклонение от предимно ретроспективни проучвания, но едно малко рандомизирано контролирано проучване и множество големи кохорти дават умерена обща сигурност на двата метода. Локалният туморен контрол (ЛТК) на първа година е висок и при двата метода (SBRT ≈ 88-90% срещу РФА ≈ 70-90% в различни проучвания). Отчетена е тенденция към по-висок ЛТК при SBRT в един метаанализ от 2024 г. на проучвания със съпоставяне на резултат за склонност (PSM) (n = 606) – OR 0.34 за локален неуспех със SBRT срещу трансартериална химиоемболизация (TACE), което се равнява на 88.4% срещу 71.7% на една година. Специално за SBRT срещу РФА обединените анализи не показват клинично значима разлика в локалния контрол за една година. Както SBRT, така и РФА постигат отлични нива на аблация на тумора (~70-90%) с малки лезии от ХЦК. Метаанализът не съобщава за значима разлика в тежки нежелани събития (*степен ≥ 3*) между SBRT и РФА – OR ~0.73 в полза на SBRT (95% CI 0.53-1.01, p = 0.05), което показва незначителна тенденция към по-малко случаи на високостепенни нежелани събития при SBRT. Рискът от радиационно индуцирано чернодробно заболяване при SBRT е нисък (< 5-10%), когато се прилагат строги ограничения на дозата и подбор на пациентите (чернодробна функция Child-Pugh A). От друга страна, РФА може да причини редки усложнения (например кървене или термично увреждане), но общите нива на нежелани събития не се различават значимо.[13]

PICO 2.

В метаанализ са включение 25 клинични изпитвания (11 рандомизирани контролирани проучвания) с 2577 пациенти.[2] Пациентите, подложени на TACE плюс лъчелечение (ЛЛ), показват значимо по-добра едногодишна ОП (OR 1.36; 95% CI 1.19-1.54) и пълен отговор по отношение на първичния тумор (OR 2.73; 95% CI 1.95-3.81) в сравнение само с TACE.[2,3] Ползата прогресивно нараства за 2-, 3,- 4- и 5-годишна ОП (съотв. OR 1.55, OR 1.91, OR 3.01 и OR 3.98). Наблюдавана е повишена честота на гастродуоденални язви и повишени нива на аланин трансаминаза (ALT) и общ билирубин при пациенти, лекувани с TACE плюс ЛЛ, в сравнение с тези на самостоятелна

TACE. Подгруповите анализи показват несигнификантни тенденции, според които преживяемостта е по-висока при TACE плюс ЛЛ при пациенти с туморна тромбоза на портална вена (PVTT) в сравнение с тези без такава.[7,8]

PICO 3.

Систематичен преглед и метаанализ от 2019 г., включващ 17 предимно обсервационни проучвания при 689 пациенти с ХЦК и туморна тромбоза на портална вена (PVTT), сравнява трансартериална радиоемболизация (SIRT) с лекарствено лечение със *sorafenib*.[4] Установено е, че едногодишната ОП е 47% при SIRT срещу 24% със *sorafenib*. Също така SIRT постига по-дълга ПБП и по-ниски нива на тежка токсичност (*степен ≥ 3*) – 9% срещу 28% в сравнение със *sorafenib*. Тези резултати предполагат голяма относителна полза за преживяемост (HR ~0.50) при локално ЛЛ срещу терапия с тирозинкиназни инхибитори (ТКИ). Сигурността обаче е ниска поради нерандомизирани дизайни на проучванията и потенциално отклонение при подбора (пациенти, получаващи ЛЛ, често имат по-добре запазена черно-дробна функция).[4,5]

Фаза III рандомизирано контролирано проучване (NRG/RTOG 1112) оценявя самостоятелно ЛЛ (SBRT), последвано от *sorafenib,* срещу самостоятелен *sorafenib* при локално напреднал ХЦК (177 пациенти, 74% от които с PVTT).[6] Това проучване (прекратено преждевременно поради променящи се стандарти за системна терапия) показа тенденция към подобрена средна ОП със SBRT, последвано от *sorafenib* – 15.8 срещу 12.3 месеца (HR 0.72, $p = 0.04$), въпреки че първичната крайна цел за ОП едва не пропуска значимост (некоригирано едностранно $p = 0.06$). Също и ПБП е значимо удължена със SBRT – 9.2 срещу 5.5 месеца (HR 0.55, $p < 0.001$), което отразява висок локален контрол. Важно е, че токсичността от *степен ≥ 3* е сходна между групите (≈45% и в двете групи, $p = 0.52$), което показва, че ЛЛ не добавя прекомерна токсичност при правилно подбрани пациенти. Освен това подобренията в качеството на живот на 6-ти месец са по-чести при SBRT + *sorafenib* (35%) в сравнение със самостоятелен *sorafenib* (10%), което предполага полза, вероятно поради по-добър контрол на тумора. Това рандомизирано контролирано проучване предоставя доказателства с умерена сигурност в подкрепа на ефикасността на SBRT като компонент от терапия за напреднал локален ХЦК, въпреки че липсват директни сравнения със съвременни имунотерапевтични режими. [7,13]

PICO 4.

В метаанализ са включение 25 клинични изпитвания (11 рандомизирани контролирани проучвания) с 2577 пациенти.[7] Пациенти, подложени на TACE плюс лъчелечение, показват значимо по-добра едногодишна ОП (OR 1.36; 95% CI 1.19-154) и пълен отговор по отношение на първичен тумор (OR 2.73; 95% CI 1.95-3.81) в сравнение със самостоятелна TACE. Ползата за преживяемост прогресивно нараства за 2-, 3-, 4- и 5-годишна ОП (съотв. OR 1.55, OR 1.91, OR 3.01 и OR 3.98). Наблюдавана е повишена честота на гастродуоденални язви и повишени нива на аланин трансами-

наза (ALT) и общ билирубин при пациенти, лекувани с TACE плюс лъчелечение, в сравнение с тези на самостоятелна TACE. Подгруповите анализи показват несигнификантни тенденции, според които преживяемостта е по-висока при TACE плюс лъчелечение при пациенти с PVTT в сравнение с тези без тромбоза.

PICO 5.

В метаанализ са включение 25 клинични изпитвания (11 рандомизирани контролирани проучвания) с 2577 пациенти.[7] Пациенти, подложени на TACE плюс лъчелечение, показват значимо по-добра едногодишна ОП (OR 1.36; 95% CI 1.19-154) и пълен отговор по отношение на първичен тумор (OR 2.73; 95% CI 1.95-3.81) в сравнение със самостоятелна TACE. Ползата за преживяемост прогресивно нараства за 2-, 3-, 4- и 5-годишна ОП (съотв. OR 1.55, OR 1.91, OR 3.01 и OR 3.98). Наблюдавана е повишена честота на гастродуоденални язви и повишени нива на аланин трансаминаза (ALT) и общ билирубин при пациенти, лекувани с TACE плюс лъчелечение, в сравнение с тези на самостоятелна TACE. Подгруповите анализи показват несигнификантни тенденции, според които преживяемостта е по-висока при TACE плюс лъчелечение при пациенти с PVTT в сравнение с тези без тромбоза.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 2. При пациенти с нерезектабилен хепатоцелуларен карцином клиницистите трябва да предпочитат прилагане на трансартериална химиоемболизация (TACE) и последващо лъчелечение пред самостоятелна трансартериална химиоемболизация с цел по-добра преживяемост и възможен пълен отговор на първичен тумор [ниско качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 1. При пациенти с нерезектабилен хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да обсъждат с еквивалентна ефективност стереотактично лъчелечение (SBRT) и радиофреквентна аблация [ниско качество на доказателства].** **PICO 3. При пациенти с нерезектабилен хепатоцелуларен карцином, включително с наличие на макроваскуларна инвазия и туморна тромбоза на портална вена, клиницистите биха могли да предпочитат прилагане на лъчелечение (SBRT) пред стандартна системна терапия със** *sorafenib* **или** *atezolizumab + bevacizumab* **[ниско качество на доказателства].**

СЛАБА	**PICO 4. При пациенти с нерезектабилен хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да предпочитат прилагане на трансартериална химиоемболизация (TACE) плюс лъчелечение пред самостоятелна трансартериална химиоемболизация или системна терапия [ниско качество на доказателства].** **PICO 5. При пациенти с нерезектабилен хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да предпочитат прилагане на трансартериална химиоемболизация (TACE) плюс лъчелечение пред самостоятелна трансартериална химиоемболизация или системна терапия [ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***Стереотактично лъчелечение (SBRT) или стандартно перкутанно лъчелечение като алтернатива на радиофреквентна аблация може да се препоръча при пациенти с нерезектабилен хепатоцелуларен карцином ≤ 5 cm, който не е подходящ за радиофреквентна аблация.***
- ***Препоръчително е прилагане на съвременни техники на облъчване (SBRT, IMRT, протонна терапия), защото чрез тях е възможно реализиране на висока доза в тумора, при максимално щадене на здравата чернодробна тъкан.***
- ***Предпочита се прилагане на лъчелечение и последваща (секвенциална) системна терапия с цел намаляване на обща токсичност и подобряване на поносимост.***
- ***С цел избягване на радиационно индуцирано чернодробно заболяване след прилагане на SBRT е необходим строг подбор на пациенти по отношение на чернодробна функция (SBRT се прилага при болни с Child-Pugh A, като се спазват стриктно ограничения на дозата за нормален чернодробен паренхим).***
- ***При пациенти с нерезектабилен хепатоцелуларен карцином и наличие на инвазия на портална вена се препоръчва комбиниране на локално лъчелечение и последваща системна терапия (например SBRT, последвано от системен агент).***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Jianxiong J, Zhong F, Zhang H, et al. Comparative outcomes of stereotactic body radiotherapy versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma within Milan criteria: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2025; 2 (15): 1644001. doi: 10.3389/fonc.2025.1644001.
2. Huo YR, Eslick GD. Transcateter arterial chemoembolization plus radiotherapy compared with chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 1 (6): 756-65. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2189.
3. Patel KR, Menon H, Patel RR, et al. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open* 2024; 7 (11): e2447995. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.47995.
4. Kim PH, Kim JH, Won HJ, et al. Comparison of radioembolization and sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Korean J Radiol* 2019; 20 (3): 385-398. doi: 10.3348/kjr.2018.0469.
5. Wu L, Yang H, Li C, et al. Comparison of external beam radiation therapy modalities for hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 829708. doi: 10.3389/fonc.2022.829708.
6. Dawson LA, Winter KA, Knox JJ, et al. *S*tereotactic body radiotherapy vs sorafenib alone in hepatocellular carcinoma: The NRG Oncology/RTOG 1112 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncology* 2025; 11 (2): 136-144. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.5403.
7. Zhao J, Zeng L, Wu Q, et al. Stereotactic body radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization versus stereotactic body radiotherapy alone as the first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis and systematic review. *Chemotherapy* 2020; 64 (5-6): 248-258. doi: 10.1159/000505739.
8. Jia S, Lao N, Boldt RG, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) versus transarterial chemoembolization (TACE) for treatment of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of propensity-matched studies*. University Toronto Med J* 2024; 101 (1). doi: 10.33137/utmj.v101i1.41240.
9. Jing J, Zhong F, Zhang H, et al. Comparative outcomes of stereotactic body radiotherapy versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma within Milan criteria: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2025; 15: 1644001. doi: 10.3389/fonc.2025.1644001.
10. Cui R, Yu X, Jiang Y, Li X. *E*fficacy and safety of the immune checkpoint inhibitor–radiotherapy combination in advanced/unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oncology Letters* 2025; 30: 460. doi: 10.3892/ol.2025.15206.
11. Rim CH, Kim HJ, Seong J. Clinical feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol* 2019; 131: 135-144. doi: 10.1016/j.radonc.2018.12.005.
12. Chow R, Simone CB II, et al. Local treatment modalities for liver cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Acta Oncolog* 2022; 61: 484-494. doi: 10.1080/0284186X.2021.2009563.
13. Sangro B, Argemi J, Ronot M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2024; 82, 315-374.

6.5. ПАЛИАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Доротея ИВАНОВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1.	**При пациенти с авансирал хепатоцелуларен карцином (ХЦК), рефрактерен на стандартно лечение, палиативно лъчелечение (ПЛЛ) на черен дроб в една фракция (8 Gy) плюс най-добри поддържащи грижи, сравнено със самостоятелно прилагане на най-добри поддържащи грижи, демонстрира ли полза за контрол на болка?**
PICO 2.	**При пациенти с болезнени костни метастази от ХЦК прилагане на ПЛЛ, сравнено със самостоятелна аналгетична терапия, демонстрира ли полза за контрол на болка и превенция на скелетни усложнения?**
PICO 3.	**При пациенти с авансирал ХЦК и туморна тромбоза на портална вена приложение на ПЛЛ, сравнено със стандартни поддържащи грижи, демонстрира ли полза за съдова декомпресия и редукция на животозастрашаващи усложнения?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Ключово фаза III мултицентрично рандомизирано контролирано проучване CCTG HE1 демонстрира, че при пациенти с авансирал хепатоцелуларен карцином (ХЦК), рефрактерен на стандартно лечение, прилагане на палиативно лъчелечение (ПЛЛ) на черен дроб (8 Gy в 1 фракция) води до статистически значимо подобрение на болката с ≥ 2 точки по скалата Brief Pain Inventory (BPI) на първи месец след рандомизация – 67% срещу 22% при самостоятелно прилагане на най-добри поддържащи грижи ($p < 0.0001$).[1] Освен директно обезболяване, ПЛЛ оказва решаващо влияние върху качество на живот (КнЖ) чрез своя оп-

иоид-спестяващ ефект. При облъчените пациенти не се наблюдава необходимост от уеличаване на дозите опиоиди, което минимизира риска от вторични усложнения, като когнитивни нарушения и чернодробна енцефалопатия.[1,6] Интегрирането на тази терапия в палиативен план позволява по-ефективен мултимодален контрол на заболяването и осигурява на пациентите по-висока степен на комфорт и функционалност в терминалните стадии на болестта.[6]

PICO 2.

Доказателства от хибриден систематичен преглед и метаанализ на *Rim et al.* категорично потвърждават превъзходство на ПЛЛ над самостоятелната аналгетична терапия при костни метастази от ХЦК.[7] Проучването установява висок терапевтичен ефект с общ палиативен отговор при 83.9% от пациентите (95% CI 79.5-87.5%) и пълен отговор по отношение на болка при 27.2% (95% CI 21.6-33.6%). Тези количествени параметри се подкрепят от *Seong et al.*, които докладват обективно облекчение при 77% от случаите, подчертавайки, че ПЛЛ адресира директно патофизиологичния източник на болката чрез циторедукция и намаляване на интраосалното налягане.[9] По отношение на превенция на скелетни усложнения *Rim et al.* отчитат степен на локален туморен контрол от 87.8% (95% CI 78.4-93.4%), което е критичен фактор за стабилност на костната структура.[7] В съответствие с това *Kalogeridi et al.* посочват, че терапията индуцира реминерализация на литичните лезии, предотвратявайки патологични фрактури и гръбначна компресия.[8] Метаанализът идентифицира и ясна зависимост доза-отговор, като прилагане на биологично еквивалентна доза (BED10) ≥ 39 Gy е статистически значим предиктор за постигане на пълен клиничен отговор (p = 0.005). Като се има предвид високата степен на локален контрол и предвидимост на аналгетичния ефект, ПЛЛ предоставя полза за контрол на болестта, която не може да бъде постигната единствено чрез фармакологично управление на болката.

PICO 3.

Метаанализ на *Rim et al.* предоставя най-мащабна оценка на ПЛЛ като инструмент за съдова декомпресия при пациенти с ХЦК и ангажиране на портална вена. Статистическият анализ, обхващащ множество ретроспективни проучвания, установява кумулативна честота на обективен терапевтичен отговор при туморен тромб от 51.3% (95% CI 45.7-57.0), което демонстрира значителен капацитет за съдова реканализация при над половината от третираната кохорта. Прилагане на стереотактично лъчелечение (SBRT) показва най-висока степен на локален отговор — 70.7%. От клинична гледна точка този мащаб на ефект е статистически значим за патофизиологичната декомпресия на портталната система, действайки като основен механизъм за редукция на портална хипертония и превенция на потенциално фатални хемодинамични усложнения. Данните сочат, че постигнатата чрез ПЛЛ механична реканализация е пряко свързана с поддържане на чернодробен функционален резерв, предотвратявайки критични събития като кървене от варици и чернодробна енцефалопатия.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. За контрол на болка при пациенти с авансирал хепатоцелуларен карцином или чернодробни метастази, рефрактерни на системно лечение, клиницистите трябва да прилагат палиативно облъчване на черния дроб в една фракция (8 Gy) [ниско качество на доказателства].** **PICO 2. За контрол на болка и превенция на скелет-свързани събития при пациенти с болезнени костни метастази от хепатоцелуларен карцином клиницистите трябва да обсъждат палиативно лъчелечение [ниска степен на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 3. За съдова декомпресия и редукция на животозастрашаващи усложнения при пациенти с авансирал хепатоцелуларен карцином и туморна тромбоза на портална вена клиницистите трябва да обсъждат приложение на палиативно лъчелечение [умерено качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***Палиативно лъчелечение трябва да се обсъжда като стандартна опция веднага след установяване на рефрактерност към системно лечение, за да се предотврати по-нататъшно влошаване на качеството на живот.***
- ***При костни метастази с риск от фрактура или миелонна компресия лъчелечението се счита за спешно и трябва да започне в рамките на 24-48 часа.***
- ***При пациенти с туморна тромбоза на портална вена, показани за лъчелечение, при възможност да се предпочита екстракраниално стереотактично лъчелечение (SBRT), тъй като то демонстрира най-висока степен на локален отговор (70.7%) и по-бърза реканализация на портална вена. Лъчелечението трябва да се приложи възможно най-рано след диагностициране на тромбозата.***

- ***Обемът на облъчване при портална туморна тромбоза трябва да включва целия туморен тромб. Прецизното контуриране е критично за постигане на механична реканализация.***
- ***При пациенти с ограничен брой мозъчни метастази (обикновено 1-4) от хепатоцелуларен карцином и добър пърформанс статус (ECOG 0-2) се препоръчва използване на стеротактична радиохирургия (SRS) или стереотактично лъчелечение (SRT). При по-голям брой метастази се предпочита прилагане на целомозъчно облъчване.***
- ***Палиативно лъчелечение при далечни лимфни метастази от хепатоцелуларен карцином трябва да бъде максимално щадящо и насочено към бързо облекчаване на симптомите, като се дава приоритет на кратки хипофракционирани режими.***
- ***Екстракраниално стеротактично лъчелечение (SBRT) е ефективен и безопасен метод за палиация на надбъбречни метастази от хепатоцелуларен карцином, като осигурява отличен локален контрол с минимални странични ефекти.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Dawson LA, Ringash J, Fairchild A, et al. Palliative radiotherapy versus best supportive care in patients with painful hepatic cancer (CCTG HE1): A multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2024; 25 (10): 1337-1346. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00405-3.
2. Oldenburger E, Lee SF, Simone II CB, et al. Palliative radiotherapy for hepatic cancer pain. *Ann Palliat Med* 2025; 14 (3): 295-299. doi: 10.21037/apm-25-3.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatocellular Carcinoma (Version 1.2025). *NCCN.org* 2025. Available at: https://www.nccn.org.
4. Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, et al. External beam radiation therapy for primary liver cancers: An ASTRO clinical practice guideline (2025 Update). *Pract Radiat Oncol* 2025; 15 (1): 28-54. doi: 10.1016/j.prro.2024.11.002.
5. Soliman H, Ringash J, Jiang H, et al. Phase II trial of palliative radiotherapy for hepatocellular carcinoma and liver metastases. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3980-3986. doi: 10.1200/JCO.2013.49.9202
6. Wong JSL, Yau T. A step towards multimodality relief for painful hepatic cancer: the CCTG HE1 trial. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2025; 10: 41. doi: 10.21037/tgh-24-42.
7. Rim CH, Park S, Yoon WS. Radiotherapy for bone metastases of hepatocellular carcinoma: a hybrid systematic review with meta-analyses. *Int J Radiat Biol* 2023; 99 (3): 419-430. doi: 10.1080/09553002.2022.2094020.
8. Kalogeridi MA, Zygogianni A, Kyrgias G. Role of radiotherapy in the management of hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World J Hepatol* 2015; 7 (1): 101-12. doi: 10.4254/wjh.v7.i1.101.

9. Seong J, Koom WS, Park HC. Radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005; 25 (2): 261-265. doi: 10.1111/j.1478-3231.2005.01094.x.
10. Rim CH, Kim CY, Yang DS. Comparison of radiation therapy modalities for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: A meta-analysis and systematic review. *Radiother Oncol* 2018; 129 (1): 112-122. doi: 10.1016/j.radonc.2017.11.013.
11. Holliday EB, Tao R, Brownlee Z. Definitive radiation therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Clin Transl Radiat Oncol* 2017; 4: 39-45. doi: 10.1016/j.ctro.2017.04.003.
12. Lee SM, Choi JH, Yoon JH. Efficacy and safety of image-guided hypofractionated radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: A retrospective, multicenter study. *BMC Cancer* 2025; 25 (1): 736. doi: 10.1186/s12885-025-13739-3.

7 Системна терапия

7 СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

7.1. НЕОАДЮВАНТНА ТЕРАПИЯ

Красимир КОЙНОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с потенциално резектабилен хепатоцелуларен карцином (ХЦК) неоадювантна моноимунотерапия с имунни чекпойнт инхибитори (ICIs), сравнена със самостоятелно оперативно лечение, демонстрира ли ползи за ефективност и безопасност?**
PICO 2.	**При пациенти с ранен потенциално резектабилен ХЦК неоадювантна комбинирана (двойна) имунотерапия с ICIs, сравнена със самостоятелно оперативно лечение, демонстрира ли ползи за ефективност и безопасност?**
PICO 3.	**При пациенти с ранен потенциално резектабилен ХЦК неоадювантна комбинирана терапия с ICI плюс други антитуморни агенти (мултикиназни инхибитори (MKIs) или антиангиогенни агенти), сравнена със самостоятелно оперативно лечение, демонстрира ли ползи за ефективност и безопасност?**
PICO 4.	**При пациенти с ранен потенциално резектабилен ХЦК неоадювантна комбинирана стратегия от системна имунотерапия и локални методи на терапия, сравнено със самостоятелно оперативно лечение, демонстрира ли ползи за ефективност и безопасност?**

PICO 5.	**При пациенти с потенциално резектабилен ХЦК след неоадювантна имунотерапия кои патологоанатомични показатели демонстрират прогностична/ предиктивна стойност за ефективност на терапевтичния отговор?**
PICO 6.	**При пациенти с ранен резектабилен ХЦК кои тъканни и кръвни биомаркери демонстрират предиктивна стойност за неоадювантна имунотерапия?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Липсват систематичен и/или метаанализ. *Kaseb et al.* провеждат пилотно рандомизирано клинично проучване за оценка на ползи от неоадювантна терапия с *nivolumab* при потенционално резектабилен ХЦК.[1] Пациентите са рандомизирани да получават неоадювантна моноимунотерапия с *nivolumab* или комбинирана имунотерапия с *nivolumab* + *ipilimumab*. Първична крайна цел е безопасност и поносимост, а вторична – степен на обективен отговор (ORR). Честотата на странични ефекти от *степен* ≥ *3* е по-висока при комбинирана имунотерапия (43%) срещу моноимунотерапия (23%). Най-чести странични ефекти са повишени стойностите на чернодробни ензими, анемия, запек, умора, хипотиреоидизъм, повишени стойности на липаза, гадене, тромбоцитопения, сърбеж и макулопапулозен обрив. При 33% (3/9 пациенти) от пациентите в групата с *nivolumab* е отчетено постигане на голям патологичен отговор (MPR). След средно проследяване от 24.6 месеца не е установен рецидив на заболяването при нито един от пациентите, постигнали MPR. Авторите заключават, че приложение на неоадювантна имунотерапия при пациенти с резектабилен ХЦК е безопасно и ефективно, с индуциране на продължителен и траен MPR при една трета от пациентите.

Друго фаза II отворено клинично проучване изследва неоадювантно приложение на *cemiplimab* при пациенти с резектабилен ХЦК.[2] Първичната крайна цел е свързана с отчитане на значима туморна некроза на хистологични препарати. Лечение със *cemiplimab* получават 21 пациенти, а 20 провеждат успешна чернодробна резекция. От тях 4 са със значима туморна некроза (20%), 3 са с частична ремисия (15%), а останалите – със стабилно

заболяване. Странични ефекти са регистрирани при всичките 20 резецирани пациенти, като най-чести са повишение на ALAT (4 пациенти), повишена кръвна креатининфосфокиназа (3 пациенти), запек (3 пациенти) и умора (3 пациенти). При изследване на постоперативни лезии е установен повишен брой на тумор-инфилтриращи лимфоцити (TILs) при пациенти с туморна некроза спрямо тези без такава и по-висока инфилтрация със CD8 Т-лимфоцити в тумора спрямо околните тъкани.

В рамо 1 на фаза II проучване TALENT са включени 11 пациенти, третирани с 2 курса неоадювантна имунотерапия с *tislelizumab*, с последваща хепатектомия и адювантна имунотерапия с *tislelizumab* в продължение на една година.[3] Първична крайна цел е едногодишна преживяемост без болест (ПББ), а вторични – ORR, MPR (> 90% туморна некроза) и поносимост. Най-чести странични ефекти са сърбеж (2 пациенти), кожен обрив (2 пациенти) и умора (един пациент). Стойността на ORR е 18.2% (2/11 пациенти), включваща една пълна (CR) и една частична (PR) ремисии. Прогресия на заболяването (PD) е установена при един пациент, а при останалите 8 – стабилно заболяване (SD). При 2 пациенти е установена 70% туморна некроза, с пълна ремисия при единия и 85% некроза при другия пациент. Изследователите заключават, че това е първото клинично проучване, демонстриращо добра поносимост и умерена ефикасност с неоадювантно приложение на *tislelizumab* при пациенти с резектабилен ХЦК.

PICO 2.

PRIME-HCC е фаза Ib клинично проучване за изследване на неоадювантна имунотерапия, включваща комбинация *nivolumab* (3 mg/kg, ден 1 и 22) плюс *ipilimumab* (1 mg/kg само ден 1) преди чернодробна резекция, при пациенти с резектабилен ХЦК.[4] Първична крайна цел е поносимост, а вторични крайни цели – радиологичен отговор (по RECIST v1.1) и патологичен отговор въз основа на резекционен материал. Междинен анализ на данните от проучването, включващо 25 пациенти, отчита честотата на странични ефекти при 88% (22 пациенти), от които 24% (6 пациенти) са от *степен 3*. При среден период на проследяване от 14.5 месеца 21 от пациентите са оценени за ефикасност. Стойността на ORR е 29% (един CR, 5 PR, 95% DCR и един PD). Стойността на MPR, определен като 70% туморна некроза, е наблюдаван при 56% (9 пациенти) от патологично оценими 16 пациенти, постигнали 28% патологични пълни ремисии (pCR). Заключението на изследователите е, че неоадювантна комбинирана имунотерапия е осъществимо и поносимо лечение с обещаваща честота на радиологичен и патологичен отговор при пациенти с ранен ХЦК.

В горепосочено клинично проучване *Kaseb et al.* провеждат неоадювантна имунотерапия с комбинация *nivolumab* + *ipilimumab* при 14 пациенти с резектабилен ХЦК и отчитат постигане на MPR при 23% (3/11 пациенти) от пациентите, провели хепатектомия.[1] При един пациент е отчетена

pCR. Медианата на преживяемост без прогресия (ПБП) за пациенти, получили комбинация *nivolumab + ipilimumab,* е 19.53 месеца срещу 9.40 месеца за пациенти, третирани само с *nivolumab* (HR 0.89). Честотата на ПБП за пациенти на *nivolumab + ipilimumab* е 31%, а за тези с *nivolumab* – 42% (p = 0.84). Проведен е post-hoc анализ за честота на ПБР при 20 пациенти, третирани с хепатектомия; показателят е сигнификантно подобрен при пациенти, постигнали MPR, в сравнение с тези без MPR (p = 0.49). При среден период на проследяване на от 26.8 месеца 7/14 пациенти без MPR развиват рецидив на заболяването, докато при нито един от пациентите с MPR не са установени рецидив или смърт.

YJ Lin et al. провеждат клинично проучване при 43 пациенти с резектабилен ХЦК.[5] Пациентите получават 2 до 4 курса *nivolumab* (3 mg/kg) плюс *ipilimumab* (1 mg/kg) през 3 седмици. След последваща оценка на противотуморния отговор пациентите провеждат чернодробна резекция или алтернативна терапия, съобразено със съответни лечебни стандарти. Първична крайна цел е процент пациенти със свиване на тумора (> 10% редукция на сбора на таргетните лезии, определено по RECIST 1.1) след проведено лечение. Общо 15 пациенти (34.9%; 95% CI 21.0-50.9) постигат този отговор след 2-4 курса лечение, като при 9 е отчетена PR по критерии на RECIST 1.1 (> -30% намаление на диаметрите на таргетните лезии), а при 6 – SD (> 10% но < 30% намаление). При 24/47 пациенти е проведена чернодробна резекция, като при 8 е постигнат MPR (> 90% туморна некроза). Изчислената честота на 4-годишна ПБП и обща преживяемост (ОП) е съотв. 44% (95% CI 28.59%) и 60% (95% CI 42-74%), като е налице значима разлика по отношение на тези два лечебни показателя между пациенти, отговорили и неотговорили на неоадювантна терапия. Изводът на изследователите е, че неоадювантна комбинирана имунотерапия с *nivolumab + ipilimumab* е осъществимо лечение, което може да подобри дългосрочната преживяемост на пациенти с резектабилен ХЦК.

Da Silva et al. провеждат систематичен преглед със скриниране на 1321 клинични проучвания, от които са селектирани 14 с 252 пациенти с резектабилен ХЦК, третиран с неоадювантна терапия.[6] В сравнение с болни, провели неоадювантна имунотерапия в комбинация с тирозинкиназни инхибитори (ТКИ), при пациенти, получили неоадювантна двойна имунотерапия, са постигнати по-висока честота на MPR – 42% (95% CI 26-67%, I^2 = 16%) и по-висока честота на pCR – 41% (95% CI 29-59%, I^2 = 29%), но лечението отчита по-висока честота на тежки, свързани с лечението, нежелани лекарствени реакции (41%; 95% CI 29-60%, I^2 = 0%).

PICO 3.

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Комбинация *nivolumab + cabozantinib* е изследвана във фаза Ib клинично проучване при 15 пациенти с ХЦК, които са преценени като неподходящи за начална чернодробна резекция (гранични или локално авансирали).[7] Цел на про-

учването е да се установят възможности за провеждане на комбинирана неоадювантна терапия с оглед постигане на резектабилност, както и да се изследват системни и локални имунни отговори на тази комбинация. *Cabozantinib* е прилаган самостоятелно в първите 2 седмици, след което лечението продължава с комбинация *nivolumab + cabozantinib*. Свързани с лечението странични ефекти от всички степени са регистрирани при 14/15 пациенти (93.3%), докато странични ефекти от *степен ≥ 3* са наблюдавани при 2 пациенти (13.3%). Най-чести странични ефекти са гадене, повръщане и умора. Тежки странични ефекти, свързани с лечението, са миастения гравис и автоимунен хепатит вследствие приложение на *nivolumab.* Успешна чернодробна резекция е осъществена при 12 пациенти с отчитане на 4 MPR (процент на туморна некроза) и един с pCR. Обективният отговор по RECIST 1.1 включва една PR (7%) и SD при 13/14 пациенти (93%). Изследователите установяват, че начално самостоятелно лечение с *cabozantinib* стимулира Т-клетъчна диференциация в повече проимунни фенотипове. Анализът на туморната микросреда (TME) от тъканни проби, третирани с комбинация *nivolumab + cabozantinib,* показват обогатени ефекторни Т-клетки, третични лимфоидни структури (TLSs) и CD138+ плазмени клетки и ясно изразена организация на В-клетки при пациенти с обективен отговор. Тези данни предполагат вероятност за синергизъм между различните механизми на имунно активиране при комбинирана терапия.

Друго фаза 1b/2 клинично проучване изследва комбинация *lenvatinib + toripalimab* (анти-PD-1 моноклонално антитяло) спрямо самостоятелен *toripalimab* при пациенти с резектабилен ХЦК.[8] Първична крайна цел е патологичен отговор, а вторични – ORR, степен на контрол на болестта (DCR), време до операция, ПБП и поносимост. Включени са 18 пациенти, от които при 16 (88.9%) е проведена чернодробна резекция. Отчетени са един pCR и 3 MPR (резидуален тумор в < 50% от туморното ложе). Имунохистохимичните анализи на имунни инфилтрати на TME показват увеличение на Т-клетъчна инфилтрация при пациенти с патологичен отговор спрямо пациенти без такъв. Нежелани лекарствени реакции от *степен ≥ 3* са регистрирани при 3/18 пациента (17%). Изследователите заключават, че PD-1-инхибиране с *toripalimab* плюс мултикиназно инхибиране с *lenvatinib* е комбинация с обещаваща противотуморна активност за периоперативно лечение на пациенти с резектабилен ХЦК.

В проспективно фаза II клинично проучване 24 пациенти с резектабилен ХЦК получават 4 курса неоадювантна терапия с *tislelizumab + lenvatinib,* след което при 17 е осъществена R0-чернодробна резекция.[9] При 3 пациенти (3/17, 17.6%) е отчетена pCR, а при 6 пациенти (6/17, 35.3%) -– MPR (туморна некроза > 70%). Трима пациенти имат значително свиване на тумора, но отказват оперативно лечение; един пациент очаква хирургично лечение и 3 пациенти (12.5%) развиват PD. Стойността на ORR е 54.2% (13/24, 1 CR,

12 PR), а DCR е 87.5%. Най-чести странични ефекти са кожен обрив (14/24, 58.3%), артериална хипертония (5/24, 20.8%) и диария (4/24, 16.7%), като не са наблюдавани странични ефекти от *степен ≥ 3*.

Друго фаза II клинично проучване също изследва неоадювантно приложение на комбинация *tislelizumab + lenvatinib* при 27 пациенти с резектабилен ХЦК.[10] Първични крайни цели са безопасност и осъществимост. Комбинацията е осъществима и добре поносима – свързани с лечението странични ефекти от *степен 3* са регистрирани при 7.4% от пациентите. Стойността на ORR е 55.6%, а честотата на pCR – 20%. При 20 пациенти, провели оперативно лечение, средната ПББ е 18.8 месеца (среден период на проследяване от 20.1 месеца), а честотата на едно- и 2-годишната ПББ е съответ. 74.0% и 49.8%. В това проучване комбинацията *tislelizumab + lenvatinib* показва обещаваща ефикасност и добра поносимост като неоадювантна терапия при пациенти с резектабилен ХЦК.

Приложение на анти-PD-1 имунотерапия в комбинация с ТКИ на рецептор 2 на съдовоендотелния растежен фактор (VEGFR2), като неоадювантна терапия при пациенти с резектабилен ХЦК, също е обект на клинични изследвания. Във фаза II клинично проучване *Xia et al.* включват 18 пациенти с резектабилен ХЦК за периоперативно приложение на *camrelizumab + apatinib*, последвано от оперативно лечение.[11] Крайни цели в проучването са pCR, MPR, ORR, ПБР и безопасност, както и оценка на TME след резекция. От 18 пациенти, провели неоадювантна терапия, 3 (16.7%) и 6 (33.3%) постигат ORR. От 17 пациенти, провели хирургическо лечение, 3 (18%) постигат MPR и един (6%) – pCR. Честотата на едногодишна ПБР е 53.85%. Странични ефекти от *степен ≥ 3* са регистрирани при 3 пациенти (17.6%), включващи обрив, артериална хипертония, лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане и неутропения в предоперативната фаза. Анализ на TME показва повишена инфилтрация на дендритни клетки при пациенти с обективен отговор спрямо тези, не отговорили на лечение. Пациенти с циркулираща туморна ДНК (ctDNA) след лечение прогресират за по-кратък период от време спрямо тези, без такава.

Bai et al. провеждат сходно по дизайн клинично проучване, изследващо периоперативно спрямо постоперативно приложение на комбинация *camrelizumab + apatinib* при пациенти с резектабилен ХЦК.[12] Включени са 60 пациенти в периоперативна кохорта; от тях 52 провеждат 2 курса неоадювантна терапия с постигане на MPR при 24 (46%). Докладвана е 100% честота на R0-резекции в тази група. При 19% са регистрирани странични ефекти, свързани с лечение, от *степен ≥ 3*, като най-чести са повишени стойности на ASAT (5.3%), артериална хипертония (5.3%) и повишени стойности на ALAT (3.5%).[13] В ход е фаза III на това клинично проучване.

Положителни са резултатите и в проведено от *Cue et al.* фаза II клинично проучване с периоперативно приложение на *camrelizumab + apatinib* при

пациенти с резектабилен ХЦК.[14] Общо 26 пациенти провеждат хирургично лечение с 100% честота на R0-резекции. Стойностите за MPR и pCR са съотв. 38.5% и 7.7%. Странични ефекти от *степен 4* са докладвани при 7/31 пациенти (22%), като най-чести, свързани с лечение, нежелани лекарствени реакции са повишени стойности на ASAT/ALAT, намален брой тромбоцити и лимфоцити и намалена стойност на хемоглобин.

Комбинация *sintilimab* (анти-PD-1) + *bevacizumab* (анти-VEGF) е изследвана в клинично проучване ORIENT-32 при пациенти с нерезектабилен и авансирал ХЦК.[15] Отчетено е подобрение на ПБП и ОП спрямо тези със *sorafenib*, в резултат на което комбинацията е одобрена в Китай за първа линия лечение на пациенти с нерезектабилен ХЦК. *Sun et al.* оценяват ефикасността на тази комбинация като терапия за конверсия при пациенти с потенциално резектабилно заболяване.[16] След проведена неоадювантна терапия 17 пациенти са подходящи за хепатектомия; постигнати са 2 случая на pCR. Средната преживяемост без събития (ПБС) е 13.8 месеца, а честотата на 6- и 12-месечна ПБС е съотв. 76% и 60%. Свързани с лечението странични ефекти от *степен 3* са регистрирани при 7 пациенти (23.3%). Изводът на изследователите е, че приложение на комбинация *sintilimab* + *bevacizumab* като терапия за конверсия е добре поносима и ефикасна, но е необходимо по-дълго проследяване на пациентите за по-категорични заключения.

PICO 4.

Ефикасността и поносимостта на комбинация от трансартериална химиоемболизация (TACE) плюс *camrelizumab* като неоадювантна терапия при пациенти с ХЦК в BCLC стадий B е изследвана в проспективно клинично проучване на *Huo et al*.[17] Пациентите са лекувани последователно с TACE плюс *camrelizumab* и последваща чернодробна резекция. Стойностите на ORR и DCR са съотв. 72.7% и 100.0% след приложение на TACE и съотв. 100.0% и 100.0% след *camrelizumab*. Честотата на снижение на стадия е 63.6%, а честотата на CR е 18.2%. Средната ПБР е 14.1 месеца, с честота на едногодишна ПБР – 77.9%, а средната ОП е 15.0 месеца, с честота на едногодишна ОП 80.0%. По отношение на безопасност при 6 пациенти (54.5%) е наблюдавана реактивна кожна капилярна ендотелна пролиферация, при 5 пациенти – болка и при 4 пациенти (36.4%) – втрисане. Проучването демонстрира, че комбинация TACE + *camrelizumab* може да бъде ефикасно и безопасно лечение с потенциал да се използва като "мост" ("bridging") стратегия преди хирургия при пациенти с ХЦК в междинен стадий.

Във фаза II клинично проучване е изследвана комбинация *sintilimab* плюс TACE при пациенти с ХЦК в стодий BCLC A (извън Миландски критерии) и стадий B (неподходящи за резекция).[18] Първична крайна цел е РБП, а вторични крайни цели включват ORR, pCR и безопасност. Лекувани са 60 пациенти, при които е постигната ORR от 62%. Чернодробна резекция е

проведена при 51 пациенти с отчитане на pCR при 14%. След среден период на проследяване от 26.0 месеца медианата на ПБП е 30.5 месеца, при честота на едногодишна ПБП от 76%. Анализ на данните от това проучване показва, че комбинация *sintilimab* плюс TACE притежава добра ефикасност и безопасност като неоадювантно лечение на пациенти с резектабилен ХЦК в стадий BCLC A и B.

Друго ретроспективно клинично проучване сравнява приложение на тройна комбинация, включваща *lenvatinib*, анти-PD-1 антитяло (*sintilimab, camrelizumab, tislelizumab, pembrolizumab или toripalimab*) и TACE.[19] Цел на проучването е да се сравни самостоятелна чернодробна резекция срещу неоадювантна тройна комбинация преди операция при пациенти с резектабилен ХЦК с висок риск от рецидив. Включени са 100 пациенти, от които 24 получават неоадювантна тройна комбинация и последваща резекция, а останалите 76 – само оперативно лечение. В групата с тройна терапия при 8 (33.3%) и един при 2 (50.0%) пациенти се регистрира CR и PR, при ORR от 83.3%. Честотата на ОП за пациенти с тройна терапия на 6-ти,12-ти, 18-ти и 24-ти месец е съотв. 100.0%, 100.0%, 100.0% и 85.7% срещу 92.1%, 74.7%, 53.9% и 48.7% за пациенти със самостоятелно оперативно лечение ($p < 0.001$). Честотата на ПББ е съотв. 82.2%, 66.95%, 48.8% и 48.8% за пациенти с тройна терапия срещу 41.92%, 28.34%, 27.05% и 22.99% за пациенти със самостоятелно оперативно лечение ($p = 0.003$). Изводът на изследователите е, че неоадювантна тройна комбинация преди чернодробна резекция постига висока ORR и подобрява значимо ОП в сравнение със самостоятелно оперативно лечение при пациенти с резектабилен ХЦК с висок риск от рецидив.

Notable-HCC е фаза 1b клинично проучване, което изследва безопасност и първоначална ефикасност на неоадювантна имунотерапия с анти-PD-1 моноклонално антитяло плюс стереотактично лъчелечение (SBRT) при пациенти с ранен резектабилен ХЦК.[20] В проучването са включени 20 пациенти в стадий BCLC 0-A, които получават 3 фракции (8 Gy) SBRT и 2 курса с *tislelizumab* преди провеждане на радикална чернодробна резекция. Първични крайни цели са време на забавяне на хирургия, радиологичен и патологичен туморен отговор след неоадювантна терапия, безопасност и поносимост. Странични ефекти, свързани с лечението, от *степен 1-2* са регистрирани при всички 20 пациенти (100%), от *степен 3* са наблюдавани при 8 пациенти (40%), като всички отзвучават без приложение на кортикостероиди. Не са установени странични ефекти от *степен 4-5*. Величината на ORR е 63.2% (12/19) с 3 CR и DCR – 100%. При 2 пациенти е постигнат pCR (10.5%). Не е установено забавяне на хирургията. Неоадювантната терапия не води до затруднения на оперативното лечение и не увеличава честотата на усложнения. Резултатите от това пилотно проучване показват, че неоадювантна терапия с анти-PD-1 антитяло + SBRT е безопасна и постига обективен отговор при пациенти с ранен резектабилен ХЦК.

PICO 5.

Wang et al. описват хистологични промени при ХЦК след проведена неоадювантна имунотерапия.[25] Те разграничават различни модели на некроза, включително коагулационна некроза, със или без запазване на оригинална туморна структура, и коликвационна некроза, маркирана от неутрофилна инфилтрация. Релевантността на тези модели на некроза все още не е известна, но в клинично проучване е установено, че коликвационната некроза след TACE е свързана с по-лоша прогноза.[26] При 171 пациенти с BCLC стадии B и C след проведен TACE са получени следните резултати: средна продължителност на ОП – 23.27 ± 1.40 срещу 8.83 ± 2.15 месеца (p = 0.004) и средна продължителност на ПБП – 9.33 ± 0.96 срещу 3.70 ± 0.44 месеца (p = 0.002), съответно за пациенти с коагулационна и коликвационна некроза. Интрахепатална *in situ* прогресия, нови интрахепатални метастази и екстрахепатална прогресия настъпват по-рано при пациенти с коликвационна некроза ($p < 0.05$). Унивариационият и мултивариационните анализи показват, че коликвационна некроза е основен рисков фактор за ОП. Друго клинично проучване показва, че неоадювантна имунотерапия индуцира формиране на интратуморни третични лимфоидни структури (TLS), като висока TLS-плътност след неоадювантна имунотерапия е свързана с по-добър патологичен отговор към имунотерапия и по-добра ПБР.[27] Интратуморната TLS-плътност е сигнификантно повишена в тумори с голям и пълен патологичен отговор спрямо тумори с частичен патологичен отговор (p = 0.000246), без патологичен отговор (p = 0.0129), както и при нелекувани пациенти (p = 0.000142). В допълнение, общата TLS-плътност е също повишена при тумори с частичен патологичен отговор (p = 0.00144), без патологичен отговор (p = 0.02), както и при нелекувани пациенти (p = 0.00694). Тези данни отговарят на резултати от други проучвания, които също установяват, че наличие на интратуморни TLS е свързано с по-благоприятна погноза.

Туморният товар е ключов параметър за измерване на честота на патологичен отговор. По правило pCR и MPR са двата използвани показателя за ефикасност на терапия. Съществуват данни за негативна корелация между MPR/pCR и ORR, която не достига статистическа значимост (p = 0.656), както и между MPR/pCR и странични ефекти, свързани с лечение, която също не достига статистическа значимост (p = 0.579). В проучване IMBrave 150 е предложен термин „призрачен тумор“ при пациенти с дълготраен отговор (PR или SD) на първа линия лечение с *atezolizumab* плюс *bevacizumab.* „Призрачните тумори“ се определят като радиологично персистиращи тумори, при които хистопатологично изследване не установява наличие на витални туморни клетки. Авторите изразяват мнение, че около половината от туморите с дълготрайна PR или SD са „призрачни".

PICO 6.

За разлика от проучвания при метастатични тумори, неоадювантните проучвания осигуряват достъп до кръвни и тъканни проби преди и след

оперативно лечение. Това позволява по-детайлна оценка на терапевтичния ефект и улеснява откриване на иновативни биомаркери.[30] Няколко тъканспецифични биомаркери са изследвани при различни злокачествени заболявания относно възможност да определят отговор към имунотерапия.[29] Най-проучена при ХЦК е туморна PD(L)-1-експресия, въпреки че проявява непостоянна предиктивна стойност. Мултиплексни анализи на пациенти, провеждащи неоадювантна имунотерапия с *nivolumab* и *ipilimumab,* показват, че при случаи с обективен отговор е установено базисно сигнификантно обогатяване на перитуморни CD4+/CD8+ клетки в биопсии. В допълнение, след лечение е установено значително намаление на перитуморни FOXP3+/CD4+ Tregs в резекционни материали. Други проучвания демонстрират наличие на изразена инфилтрация на дендритни клетки при пациенти, постигнали обективен отговор, и наличие на миелоидни клетки, аргиназа-1-експресиращи CD163+ макрофаги и VISTA+ макрофаги, като потенциални медиатори на лекарствена резистентност.[1,7,11] Важно е да се отбележи, че в неоадювантен контекст имунотерапията усилва отговора чрез активиране на тумор-инфилтриращи имунни клетки, осигурявайки ползи за контрол на ранен тумор преди метастазиране.[1,7]

Няколко клинични проучвания изследват роля на циркулиращи кръвни компоненти като потенциални прогностични и предиктивни биомаркери.[32] Високи отношения неутрофили/лимфоцити (NLR) и тромбоцити/лимфоцити (PLR) са свързани с по-лоша ОП, а ниска NLR – съответно с по-добра ПБП при пациенти с ХЦК, лекувани с *atezolizumab/bevacizumab.* Метаанализ демонстрира, че повишени нива на отношение неутрофили/еозинофили (NER) са сигнификантно свързани с по-лоша ОП и ПБП при редица злокачествени заболявания, включително ХЦК.[33] В метаанализа са включени 10 клинични проучвания с общо 2351 пациенти, като при тези с повишени нива на NER е отчетена значимо по-ниска ОП (HR 1.74; 95% CI 1.28-2.36, $p < 0.001$) и ПБП (HR 1.53; 95% CI 1.21-1.95, $p < 0.001$).

Алфа-фетопротеин (AFP) е един от най-изследваните биомаркери при ХЦК. Счита се, че динамични промени в серумни нива на AFP могат да служат като сурогатен маркер за терапевтичен отговор.

Провеждане на чести течни биопсии с изследване на ctDNA по време на лечение и при проследяване на пациенти осигурява допълнителна прогностична информация. Постоперативно наличие на ctDNA е свързано с рецидив на заболяването при пациенти с ХЦК, провели неоадювантна имунотерапия със *cemiplimab*.[34] В проучването са проследени 21 пациенти, провели 2 курса неоадювантна терапия със *cemiplimab*, последваща резекция и 8 курса адювантна терапия със *cemiplimab.* Пациенти с > 50% намаление на нивото на ctDNA са с ПБР – 28 месеца (95% CI 10, 28) срещу 17 месеца (95% CI 4, неоциним) при пациенти с ≤ 50% намаление на ctDNA. Наличие на ctDNA след резекция е свързано с рецидив на заболяването ($p = 0.015$),

по-кратка ПБР (средно 10 месеца, 95% CI 4, 28) в сравнение с пациенти, негативни за ctDNA (95% CI 13 месеца, неоценим; HR 0.14, $p = 0.006$). Анализ на данни в това проучване показва, че ctDNA е ранен молекулярен маркер, определящ рецидив на заболяването почти 5 месеца преди откриването му чрез образна диагностика. Сходно проучване с неоадювантен *camrelizumab* в комбинация с *apatinib* също установява, че наличие на ctDNA след операция е показател за намалена ПБР.[11] Проучена е корелацията между промяна на ctDNA статус и ПБР при пациенти, провели неоадювантна терапия, резекция и адювантна терапия. Резултатите показват, че пациенти с благоприятна промяна на ctDNA статус по време на адювантно лечение могат да постигнат по-добра ПБР срещу тези без ctDNA клиърънс ($p < 0.001$).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СЛАБА	**PICO 1. При пациенти с потенциално резектабилен хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да обсъждат провеждане на неоадювантна моноимунотерапия с имунни чекпойнт инхибитори само в рамките на клинични изпитвания [много ниско качество на доказателства].** **PICO 2. При пациенти с ранен потенциално резектабилен хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да обсъждат провеждане на неоадювантна комбинирана имунотерапия само в рамките на клинични изпитвания [много ниско качество на доказателства].** **PICO 3. При пациенти с ранен потенциално резектабилен хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да обсъждат провеждане на неоадювантна комбинирана терапия с имунни чекпойнт инхибитори плюс мултикиназни инхибитори или антиангиогенни агенти само в рамките на клинични изпитвания [много ниско качество на доказателства].** **PICO 4. При пациенти с ранен потенциално резектабилен хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да обсъждат провеждане на неоадювантна комбинирана стратегия от системна имунотерапия и локални методи на терапия (TACE, SBRT) само в рамките на клинични изпитвания [много ниско качество на доказателства].**

СЛАБА	**PICO 5. При пациенти с резектабилен хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да обсъждат провеждане на патологоанатомична оценка след неоадювантна имунотерапия с прогностична цел само в рамки на клинични изпитвания [много ниско качество на доказателства].** **PICO 6. При пациенти с потенциално резектабилен хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да да обсъждат изследвания на налични тъканни и кръвни биомаркери преди и след неоадювантна имунотерапия само в рамки на клинични изпитвания [много ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

	***Неоадювантна терапия, включваща имунотерапия, таргетна терапия и локорегионална терапия, не е стандарт за лечение на пациенти с резектабилен хепатоцелуларен карцином.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Kaseb AO, Hasanov E, Cao HST, et al. Perioperative nivolumab monotherapy versus nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: A randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol* 2022; 7: 208-218. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00427-1.
2. Marron TU, Fiel MI, Hamon P, et al. Neoadjuvant cemiplimab for resectable hepatocellular carcinoma: A single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 219-229. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00385-X.
3. Chen S, Liu N, Dong H, et al. 710P Neoadjuvant tislelizumab for resectable recurrent hepatocellular carcinoma: A non-randomized control, phase II trial (TALENT). *Oncol* 2022; 33: S867. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.834.
4. D'Alessio A, Pai M, Spalding D, et al. Neoadjuvant immunotherapy with ipilimumab plus nivolumab and radiologically and pathologically quantifiable responses through modulation of the tumour microenvironment in resectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2023; 41: 4129-4129. doi: 0.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4129.
5. Lin Y-J, Da-Liang Ou D-L,Su Y-Y, et al. Nivolumab plus ipilimumab for potentially resectable hepatocellular carcinoma: Long-term efficacy and biomarker exploration. *J Hepatol* 2026; 84: 316-328. http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/.
6. da Silva LFL, Almeida LFS, Cappellaro AP, et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in resectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analyisis. *J Clin Oncol* 2025; 43: 59. doi: 10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.590.

7. Ho WJ, Zhu Q, Durham J, et al. Neoadjuvant cabozantinib and nivolumab convert locally advanced hepatocellular carcinoma into resectable disease with enhanced antitumor immunity. *Cancer* 2021; 2: 891-903. doi: 10.1038/s43018-021-00234-4.
8. Shi Y-H, Ji Y, Liu W-R, et al. A phase Ib/II, openlabel study evaluating the efficacy and safety of toripalimab injection (JS001) or combination with lenvatinib as a neoadjuvant therapy for patients with resectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Cancer Res* 2021; 81: 486. doi: 10.1158/1538- 7445.AM2021-486.
9. Song T. A prospective, single-arm, phase II clinical study of tislelizumab in combination with lenvatinib for perioperative treatment of resectable primary hepatocellular carcinoma with high risk of *J Clin Oncol* 2023; 41: e16218-e16218. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e16218.
10. Chen L, Zhai S, Liu Y, et al. Perioperative tislelizumab plus lenvatinib treatment for resectable hepatocellular carcinoma at high risk of recurrence: Single-arm phase II trial. *Nature Communications* 2026; 17: 1358. https://doi.org/10.1038/s41467-025-68108-2.
11. Xia Y, Tang W, Qian X, et al. Efficacy and safety of camrelizumab plus apatinib during the perioperative period in resectable hepatocellular carcinoma: A single-arm, open label, phase II clinical trial. *J Immunother Cancer* 2022; 10: e004656. doi: 10.1136/jitc-2022-004656.
12. Bai X, Chen Y, Zhang X, et al. 712P CAPT: A multicenter randomized controlled trial of perioperative versus postoperative camrelizumab plus apatinib for resectable hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2022; 33: S868. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.836.
13. Zhou J, Fan J, Gu F-M, et al. A phase II/III study of camrelizumab plus apatinib as perioperative treatment of resectable hepatocellular carcinoma at intermediate-high risk of recurrence: Primary results of major pathologic response from phase II stage. *Clin Oncol* 2023; 41: 4126-4126. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4126.
14. Cui, Y. Bao X, Yu G, et al. Camrelizumab in combinationwith apatinib as a perioperative treatment for patients with hepatocellular carcinoma at high risk of recurrence: A prospective, single-arm, phase 2 study. *J Clin Oncol* 2023; 41: 4120. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4120.
15. Ren, Z. Xu J, Bai Y, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): A randomised, open-label, phase 2–3 study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 977-990. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00252-7.
16. Sun H, Zhu X, Gao Q, et al. Sintilimab combined with bevacizumab biosimilar as a conversion therapy in potentially resectable intermediate stage hepatocellular carcinoma (HCC): A phase II trial. *Ann Oncol* 2022; 33 (57). Abstract 711P. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)02686-2/.
17. Huo H, Wang X, Xu S, et al. Transarterial chemoembolization plus camrelizumab is an effective and tolerable bridging therapy for patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma: A pilot study. *Lett* 2023; 26: 465. doi: 10.3892/ol.2023.14052.
18. Guo C, ZhangJ, Huang X, et al. Preoperative sintilimab plus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria: A phase II trial. *Commun* 2023; 7: e0054. doi: 10.1097/HC9.0000000000000054.
19. Wu, J-Y, Wu J-Y, Li Y-N et al. Lenvatinib combined with anti-PD-1 antibodies plus transcatheter arterial chemoembolization for neoadjuvant treatment of resectable hepatocellular carcinoma with high risk of recurrence: A multicenter retrospective study. *Front Oncol* 2022; 12: 985380. doi: 3389/fonc.2022.985380.
20. Li Z, Liu J, Zhang B, et al. Neoadjuvant tislelizumab plus stereotactic body radiotherapy and adjuvant tislelizumab in early-stage resectable hepatocellular carcinoma: The Notable-HCC phase 1b trial. *Nat Commun* 2024; 15 (1): 3260. https://doi.org/10.1038/s41467-024-47420-3.

21. Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: Performance and novel *J Hepatol* 202; 72: 288-306. doi: 10.1016/j.jhep.2019.09.026.
22. Weissferdt A, Pataer A, Swisher SG, et al. Controversies and challenges in the pathologic examination of lung resection specimens after neoadjuvant *Lung Cancer* 2021; 154: 76-83. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.02.014.
23. Peeraphatdit T, WangJ, Odenwald M, et al. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: a systematic review and management recommendation. *Hepatology* 2020; 72: 31-329. doi: 10.1002/hep.31227.
24. Parlati L, MarcinK, Terris B, et al. Histological characteristics and management of hepatitis on immune checkpoint inhibitors: A retrospective descriptive study. *Clin Med* 2023; 12: 3751. doi: 10.3390/jcm12113751.
25. Wang H, Qian Y-W, Dong H, Cong W-M. Pathologic assessment of hepatocellular carcinoma in the era of immunotherapy: A narrative review Wang et al. Pathologic assessment of HCC with ICI2. *HepatoBiliary Surg Nutr* 2024; 13 (3): 472-493. https://dx.doi.org/10.21037/hbsn-22-527.
26. Wu ZJ, Xie F, Chang X, et al. Type of necrosis influences prognosis in hepatocellular carcinoma after the first transarterial chemoembolization. *Med Sci Monit* 2021; 27: e929884. doi: 10.12659/MSM.929884.
27. Shu DH, Ho J, Kagohara LT, et al. Immune landscape of tertiary lymphoid structures in hepatocellular carcinoma (HCC) treated with neoadjuvant immune checkpoint blockade. *bioRxiv* 2023; 2023.10.16.562104. doi: 10.1101/2023.10.16.562104.
28. Shen Y-C, Liu T-H, Nicholas A, et al. Clinical outcomes and histologic findings of patients with hepatocellular carcinoma with durable partial response or durable stable disease after receiving atezolizumab plus bevacizumab. *Clin Oncol* 2024; 42: 4060-4070. doi: 10.1200/JCO.24.00645.
29. Gok Yavuz B, Hasanov E, Lee SS, et al. Current landscape and future directions of biomarkers for immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *Hepatocell Carcinoma* 2021; 8: 1195-1207. doi: 10.2147/JHC.S322289.
30. Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science* 2020; 367: eaax0182. doi: 10.1126/science.aax0182.
31. Pinato DJ, Cortellini A, Sukumaran A, et al. PRIME-HCC: phase Ib study of neoadjuvant ipilimumab and nivolumab prior to liver resection for hepatocellular *BMC Cancer* 2021; 21: 4129. doi: 10.1186/s12885-021-08033-x.
32. Ji JH, Sang Yun Ha SY, Lee D, et al. Predictive biomarkers for immune-checkpoint inhibitor treatment response in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Sci* 2023; 24: 7640. https://doi.org/10.3390/ijms24087640.
33. Sahin TK, Ayasun R, Rizzo A, Guven DC. Prognostic value of neutrophil-to-eosinophil ratio (NER) in cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2024; 16: 3689. doi: 10.3390/cancers16213689.
34. Marron TU, Brennan L, Hamon P, et al. Abstract 2178: Circulating tumor DNA (ctDNA) correlates closely with tumor necrosis and relapse-free survival (RFS) in hepatocellular carcinoma (HCC) patients treated with perioperative *Cancer Res* 2023; 83: 2178-2178. https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2023-2178.

7.2. АДЮВАНТНА ТЕРАПИЯ

Димо МАНОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1.	**При пациенти с хепатоцелуларен карцином (ХЦК) след радикална резекция или аблация приложение на адювантна терапия с мултикиназни инхибитори (MKIs), сравнено с активно наблюдение или плацебо, демонстрира ли полза за преживяемост и профил на безопасност?**
PICO 2.	**При пациенти с ХЦК след радикална резекция или аблация приложение на адювантна терапия с имунни чекпойнт инхибитори (ICIs), самостоятелно или в комбинация с антиангиогенна терапия, сравнена с активно наблюдение или плацебо, демонстрира ли полза за преживяемост и профил на безопасност?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Основното рандомизирано доказателство за ефект на адювантно приложение на тирозинкиназни инхибитори (ТКИ) е фаза III двойно сляпо, плацебо-контролирано проучван STORM, сравняващо *sorafenib* в стандартна доза срещу плацебо при пациенти с пълен образен отговор след резекция или аблация.[1] Проучването включва 1114 пациенти от 202 центъра и не демонстрира подобрение по отношение на първичната крайна цел преживяемост без рецидив (ПБР). Медианата на ПБР в експерименталното рамо със *sorafenib* е 33.3 месеца срещу 33.7 месеца за рамото с плацебо (HR 0.94; 95% CI 0.78-1.13, p = 0.26). При публикуване на данните медианата на обща преживяемост (ОП) не е достигната, но проучването не демонстрира статистически значима разлика (HR 0.995; 95% CI 0.761-1.300, p = 0.48). Свързани с лечението нежелани събития от *степен 3-4* са докладвани при 52% от пациентите в рамото със *sorafenib* срещу 9% в рамото с плацебо. STORM

е единственото голямо многоцентрово, рандомизирано клинично изпитване, което недвусмислено демонстрира липса на ефект от адювантно приложение на *sorafenib* след резекция или аблация с лечебна цел.

Метаанализ на *Zhao et al.* от 2025 г. съобщава потенциална полза от адювантно приложение на ТКИ при подбрани високорискови пациенти (налична микроваскуларна инвазия, портална туморна тромбоза или и двете) както за ОП (HR 0.48; 95% CI 0.39-0.59, I^2 = 0%, p = 0.860), така и за преживяемост без болест (ПББ) (HR 0.56; 95% CI 0.47-0.68, I^2 = 40.4%, p = 0.109).[2] Метаанализът е направен върху проучвания със сериозни методологични слабости. Включени са 8 проучвания (6 със *sorafenib* и 2 с *lenvatinib*), които са изцяло ретроспективни по дизайн, с малки пациентски популации (< 100 в повечето от тях), хетерогенни дефиниции за висок риск и с доминиращи азиатски кохорти. Авторите считат, че въпреки приложение на различни статистически методи, като съпоставяне на резултат за склонност (PSM), резултатът от проучване STORM надделява над наблюдателните данни, включени в този метаанализ. Наличните доказателства не подкрепят рутинна употреба на адювантни ТКИ след резекция или аблация с лечебна цел при ХЦК. На практика STORM показва липса на подобрение в преживяемост без рецидив (ПБР) и липса на убедителна полза в клинично релевантни подгрупи, при ясно повишена токсичност. Наблюдателните публикации и метаанализи върху такива високорискови пациенти, включително с микроваскуларна инвазия, са методологично уязвими и следва да се разглеждат само като хипотеза-генериращи.

PICO 2.

IMbrave050 е фаза III многоцентрово клинично проучване с отворен дизайн, оценяващо ефикасност на адювантната системна терапия с *atezolizumab* + *bevacizumab* срещу активно наблюдение при пациенти с висок риск от рецидив след резекция или аблация с лечебна цел.[3] Първоначален анализ демонстрира полза на комбинацията по отношение на ПБР (HR 0.72; 95% CI 0.53-0.98, p = 0.012). Към момента на този анализ резултатите за ОП са твърде незрели и медианата не е достигната (HR 1.42; 95% CI 0.80-2.54). Обновен анализ на данни при по-дълго проследяване обаче демонстрира загуба на полза по отношение на ПБР.[4] Медианата в експерименталното рамо е 33.2 срещу 36.0 месеца в рамото с активно наблюдение (HR 0.90; 95% CI 0.72-1.12). Медианата на ОП отново не е достигната, но експерименталното рамо не демонстрира полза (HR 1.26; 95% CI 0.85-1.87, p = 0.250). По отношение на профил на безопасност комбинацията *atezolizumab* + *bevacizumab* корелира с повишена честота на нежелани събития, включително такива от *степен 3/4*, съотв. 41% срещу 13%. Профилът на нежеални събития включва очаквани имуносвързани ефекти, както и присъщи за антиангиогенна терапия артериална хипертония и протеинурия.

KEYNOTE-937 е фаза III многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване, оценяващо ефикасност на адювантно приложение на *pembrolizumab* срещу плацебо при пациенти след резек-

ция или аблация с лечебна цел.[5] Представените на ASCO GI 2026 резултати са изцяло отрицателни. *Pembrolizumab* не води до подобрение на ПБР с медиана 46.7 срещу 45.5 месеца (HR 1.06; 95% CI 0.88-1.26, $p = 0.719$). Показателят ОП не е тестван формално поради заложения йерархичен модел на тестване. Приложение на *pembrolizumab* е свързано и с повишена честота на нежелани събития от *степен 3/4*, свързани с лечението – 14% срещу 5%.

Към момента все още се очакват резултатите от още две релевантни проучвания. CheckMate-9DX е фаза III рандомизирано, двойно сляпо и плацебо-контролирано проучване, сравняващо адювантно приложение на *nivolumab* срещу плацебо при пациенти с висок риск от рецидив след резекция или аблация с лечебна цел. EMERALD-2 е фаза III рандомизирано, двойно сляпо и плацебо-контролирано проучване, сравняващо *durvalumab* самостоятелно или *durvalumab + bevacizumab* срещу плацебо при пациенти с висок риск от рецидив след резекция или аблация с лечебна цел.

Систематичен обзор и метаанализ на *Akkus et al.* от 2026 г. демонстрира потенциална полза по отношение на ПБР на адювантна терапия на базата на ICIs (HR 0.51; 95% CI 0.44-0.60, $p < 0.001$) и ОП (HR 0.51; 95% CI 0.40-0.65, $p < 0.001$), но със съществена хетерогенност (I^2 = 62% за ПБР и I^2 = 60% за ОП).[6] Включени са 18 проучвания, от които едно е фаза III рандомизирано (IMbrave050), едно е фаза II рандомизирано, а останалите са ретроспективни проучвания изцяло от Китай. При оценка на риска от систематично отклонение 5 от включените проучвания са оценени като такива с висок риск, 6 – с умерен и 7 – с нисък. Поради ретроспективен дизайн на почти всички включени проучвания, преобладаваща азиатска популация, съществена хетерогенност на резултатите и умерен до висок риск от систематично отклонение при над половината от тях доказателствената стойност на този метаанализ не може да надхвърли тази на две големи, добре проведени рандомизирани клинични изпитвания.

Като цяло, тези данни демонстрират липса на полза от адювантно приложение на ICIs, самостоятелно или в комбинация с антиангиогенна терапия, по отношение на ПБР, ОП и свързаната с лечението токсичност.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	**PICO 1. При пациенти с хепатоцелуларен карцином след радикална резекция или аблация с лечебна цел клиницистите не трябва да обсъждат адювантна терапия с мултикиназни инхибитори поради липса на полза за преживяемост без рецидив и обща преживяемост, при повишена токсичност, свързана с лечение [умерено качество на доказателства].**

СИЛНА	**PICO 2. При пациенти с хепатоцелуларен карцином след радикална резекция или аблация с лечебна цел клиницистите не трябва да прилагат адювантна терапия с имунни чекпойнт инхибитори, самостоятелно или в комбинация с антиангиогенна терапия, поради липса на полза за преживяемост без рецидив и обща преживяемост, при повишена токсичност, свързана с лечение [умерено качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***При обсъждане на адювантно системно лечение клиницистите трябва ясно да комуникират несигурността на наличните доказателства, липсата на доказана полза за обща преживяемост при повечето подходи и потенциалната им токсичност.***
- ***При пациенти с хепатоцелуларен карцином след резекция или аблация следва да се извършва прецизна оценка на риск от рецидив, включваща туморни характеристики, наличие на микросъдова инвазия, мултифокалност, размер на тумора, туморна тромбоза на портална вена и други. Това позволява да се идентифицират подгрупи пациенти с по-висок абсолютен риск, при които обсъждането на адювантно лечение е по-релевантно.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (13): 1344-1354. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00198-9.
2. Zhao Z, Yi H, Xiao Y, Li Z, Liu J. Comparative effectiveness of several adjuvant therapies for patients with hepatocellular carcinoma with high-risk factors for recurrence after hepatectomy: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2025; 12: 1692417. doi: 10.3389/fmed.2025.1692417.
3. Qin S, Chen M, Cheng AL, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402 (10415): 1835-1847. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01796-8.
4. Yopp A, Chen M, Cheng AL, et al. Updated data from IMbrave050: Adjuvant atezolizumab plus bevacizumab for high-risk hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2026; Published online January 22, 2026. doi: 10.1016/j.jhep.2026.01.006.

5. Chan SL, Bouattour M, Yau T et al. Adjuvant pembrolizumab for participants with hepatocellular carcinoma and complete radiologic response after surgical resection or local ablation: The phase 3 keynote-937 study. *J Clin Oncol* 2026; 44 (2_suppl): 477. doi: 10.1200/JCO.2026.44.2_suppl.477.

6. Akkus E, Yaşar HA. Immune checkpoint inhibitor-based adjuvant treatment versus surveillance in curatively treated hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2026; 41 (4): 1116-1130. doi: 10.1111/jgh.70318.

7.3. НАЧАЛНА ТЕРАПИЯ ПРИ НЕРЕЗЕКТАБИЛНА ИЛИ МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ

Радослав МАНГАЛДЖИЕВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с авансирал хепатоцелуларен карцином (ХЦК) (Child-Pugh A, ECOG 0-1) първа линия комбинирана системна терапия (*atezolizumab + bevacizumab* или *durvalumab + tremelimumab*), сравнена с моноимунотерапия или стандартни таргетни терапии (*sorafenib* или *lenvatinibi*), демонстрира ли превъзходство за преживяемост и профил на безопасност?**
PICO 2.	**При пациенти с авансирал или нерезектабилен ХЦК първа линия системна терапия с комбинирани имунобазирани режими или моноимунотерапия, прецизирана според туморна етиология (HBV-, HCV-свързана или невирусна), сравнена със стандартна терапия със *sorafenib* , демонстрира ли полза за преживяемост, обективен отговор и профил на безопасност?**
PICO 3.	**При пациенти с авансирал или нерезеткабилен ХЦК без предходна системна терапия и с противопоказания за антиангиогенни агенти приложение на *tremelimumab + durvalumab* или други имунни чекпойнт комбинации, сравнени с мултикиназен инхибитор, демонстрира ли превъзходство за ефективност и профил на безопасност?**
PICO 4.	**При пациенти с авансирал нерезектабилен или метастатичен ХЦК комбиниране на системна терапия с трансартериална химиоемболизация (TACE), сравнено със самостоятелна системна терапия, демонстрира ли полза за обективен туморен контрол и преживяемост?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Проведено е систематично литературно търсене в PubMed, EMBASE, Scopus и Cochrane Controlled Register of Trials за фаза III рандомизирани контролирани проучвания (РКП), изследващи системни терапии от първа линия за авансирал ХЦК.[1] Кривите на *Kaplan-Meier* за обща преживяемост (ОП) и преживяемост без прогресия (ПБП) са графично реконструирани, за да се извлекат индивидуални данни на ниво пациент. Получените коефициенти на вероятност (HR) за всяко проучване са обединени в мрежов метаанализ (ММА). Мрежов метаанализ на *Fong KY, et al.* е проведен за различни подгрупи според вирусна етиология, стадий на болестта по BCLC, нива на алфа-фетопротеин (AFP), макроваскуларна инвазия и екстрахепатално разпространение. Идентифицирани са 4321 статии, 12 проучвания и 9589 пациенти са включени за анализ. Само две терапии показват полза по отношение на ОП в сравнение със *sorafenib*: анти-PD-(L)1 и VEGF-антитела, включително биоподобни *atezolizumab-bevacizumab* и *sintilimab-bevacizumab (*HR 0.63; 95% CI 0.53-0.76) и *tremelimumab-durvalumab* (HR 0.78; 95% CI 0.66-0.92). Анти-PD-(L)1/VEGF-антилата показват полза по отношение на ОП в сравнение с всички други терапии с изключение на *tremelimumab-durvalumab*. Наблюдавана е ниска хетерогенност (I^2 = 0%) и отклонения (Cochran's Q = 0.52, p = 0.773). Величината на p-стойностите за ОП класира анти-PD-(L)1/VEGF-антителата като най-добро лечение във всички подгрупи, с изключение на хепатит В индуциран ХЦК, където *atezolizumab-cabozantinib* се класира с най-висок резултат както за ОП, така и за ПБП; също и за невирусен ХЦК и AFP ≥ 400 μg/L, където *tremelimumab-durvalumab* има най-висок резултат за ОП. Авторите заключават, че този ММА подкрепя анти-PD-(L)1/VEGF-антителата като терапия от първа линия за авансирал ХЦК и демонстрират сравнима полза с *tremelimumab-durvalumab*б, включително и при определени подгрупи.

Извършен е преглед на литературата от януари 2008 г. до септември 2022 г. с идентифициране на 15 фаза III проучвания за анализ.[2] Анализирани са данни за степен на обективен отговор (ORR) и степен на контрол на болестта (DCR), относителен риск за нежелани събития и HR с 95% CI за ОП и ПБП. Използван е честотен ММА с многофакторни метарегресионни модели с фиксирани ефекти, за да се оценят индиректен обединен HR, коефициент на шанс (OR), коефициент на риск (RR) и съответни 95% CI, като *sorafenib* е референтен медикамент. От 10820 включени пациенти 10444 са получили активно лечение, а 376 – плацебо. *Sintilimab*+ IBI350, *camrelizumab + rivoceranib* и *atezolizumab-bevacizumab* осигуряват най-голямо снижение на риск от смърт в сравнение със *sorafenib* (съотв. HR 0.57; 95% CI 0.43-0.75; HR 0.62; 95% CI 0.49-0.79 и HR 0.66; 95% CI 0.52-

0.84). По отношение на ПБП *camrelizumab + rivoceranib* и *pembrolizumab + lenvatinib*корелират с най-голямо снижение на риск от събития в сравнение със *sorafenib* (съотв. HR 0.52; 95% CI 0.41-0.65 и HR 0.52; 95% CI 0.35-0.77). Монотерапия с имунни чекпойнт инхибитори (ICIs) демонстрира най-нисък риск от нежелани реакции от всички степени, включително *степен ≥ 3*. Авторите отчитат клинични и методологични различия, свързани с географски произход на пациентите, етиология на чернодробното заболяване (HBV, HCV, невирусна), различни стратификационни фактори, механизми на действие на терапиите и времеви различия в провеждането на проучванията. Особено внимание се обръща на хетерогенността при невирусната подгрупа, която може да представлява източник на потенциален систематичен ефект. Въпреки че е използван модел с фиксиран ефект и мултивариационна метарегресия, количествени показатели за хетерогенност (например I^2 или τ^2) не са подробно представени, което налага предпазлива интерпретация на индиректните сравнения за ОП спрямо *sorafenib*, докато режими с ICIs + тирозинкиназен инхибитор (ТКИ) са свързани с по-голяма полза по отношение на ПБП за сметка на по-високи нива на токсичност.

След търсене в база данни на PubMed, The Cochrane Library, Web of Science и Embase до 1 декември 2022 г. за метаанализ са извлечени и анализирани публикации с помощта на Stata16.0.[3] От 13417 записа са идентифицирани 16 клинични проучвания с 8779 участници. Комбинираната терапия с *atezolizumab-bevacizumab* демонстрира предимството за удължаване на ОП на пациенти при лечение на авансирал ХЦК (HR 5.71; 95% CI 4.30-7.12, $p < 0.05$). Също така комбинираната терапия демонстрира предимството по отношение на ПБП (HR 1.60; 95% CI 0.89-2.49, $p < 0.05$). За анализите на ОП и ПБП е установена ниска статистическа хетерогенност ($p > 0.1$, $I^2 < 50\%$), поради което е използван модел с фиксиран ефект. Въпреки това авторите отбелязват наличие на клинична и методологична хетерогенност, свързана с различия в качество на включените проучвания, фаза на изпитванията, продължителност на проследяване и начин на докладване на крайни цели, което изисква предпазлива интерпретация на резултатите. Авторите заключават, че комбинирана терапия с *atezolizumab-bevacizumab* може да подобри клиничните резултати, като ОП и ПБП при пациенти с авансирал ХЦК.

Метаанализ на *Han Y, et al.* с данни от PubMed, Science Direct, Cochrane Database, Excerpta Medica Database и резюмета от годишен конгрес на ASCO 2020 анализира РКП на системна терапия, включващи възрастни с напреднал/неоперабилен ХЦК за ОП, ПБП, време до прогресия (ВДП) и други крайни цели за преживяемост, оценявайки HR, за да се сравнят лечениятa.[4] Използван е ММА за синтезиране на данни и извършване на директни и индиректни сравнения между лечениятa. Общо са прегледани 1398 статии и са включени 27 рандомизирани контролирани проучва-

ния. Сравнените лечения са *atezolizumab-bevacizumab*, *brivanib, donafenib, dovitinib,* FOLFOX4, *lenvatinib, linifanib, nintedanib, nivolumab, sorafenib, vandetanib,* 11 комбинирани терапии със *sorafenib* и три други комбинирани терапии. По отношение на ORR ($\tau^2 = 0$, $I^2 = 0\%$, $p = 0.9502$) *lenvatinib* е класиран на 1/19, следван от *atezolizumab + bevacizumab* и *nivolumab*. По отношение на ПБП *atezolizumab-bevacizumab* е класиран на 1/15, следван от *lenvatinib*. С изключение на *atezolizumab + bevacizumab* (HR 0.90; 95% CI 0.64-1.25, $\tau^2 = 0$, $I^2 = 0\%$, $p = 0.7361$), очакваните HR за ПБП за всички включени лечения спрямо *lenvatinib* са с HR > 1; въпреки това, свързаният 95% CI преминава през единица за *bevacizumab + erlotinib*, *linifanib* и FOLFOX4. За ОП *atezolizumab-bevacizumab* е класиран 1/25, следван от *vandetanib* и *donafenib*, а *lenvatinib* е класиран 6/25. *Atezolizumab-bevacizumab* е свързан с по-нисък риск от смърт в сравнение с *lenvatinib* (HR 0.63; 95% CI 0.44-0.89, $\tau^2 = 0$, $I^2 = 0\%$, $p = 0.9802$), докато HR за ОП за повечето други лечения спрямо *lenvatinib* показва свързани 95% CI, които преминават през стойност 1. *Vandetanib* 300 mg/дневно и 100 mg/дневно са класирани съответно на 1/13 и 2/13 място с най-ниска честота на прекъсване на лечението поради нежелани реакции, следвани от *sorafenib* (5/13), *lenvatinib* (10/13) и *atezolizumab + bevacizumab* (13/13). Авторите отбелязват, че включени РКП имат различни дизайни, популации и периоди на провеждане, което представлява потенциална клинична хетерогенност и трябва да се интерпретират внимателно. Заключението на метаанализа е, че няма едно-единствено лечение от първа линия за напреднал ХЦК, свързано с по-добри резултати по всички показатели. Следователно системното лечение от първа линия трябва да се избира въз основа на индивидуализирани цели. *Atezolizumab-bevacizumab* има статистически значимо по-добра ОП в сравнение с *lenvatinib* в мрежовия анализ, но за ПБП, макар да е класиран първи, статистическата разлика (HR ~0.90) спрямо *lenvatinib* не достига ясна значимост в рамките на 95% CI. *Lenvatinib* демонстрира най-висока ORR сред системните терапии, което може да бъде важно за пациенти с по-висока нужда от бърз отговор на лечение.

PICO 2.

Метаанализ представя данни от проучвания с резултати за преживяемост, докладвани в поне една от три етиологични подгрупи [хепатит В вирус (HBV), хепатит С вирус (HCV) или невирусна етиология].[5] За оценка на сравнителната ефективност на лечения е използван MMA (Frequentist NMA), а за класиране на ефективност на лечения – *p*-скор. За количествено определяне на ефект от лечения е използван двоен метаанализ със случайни ефекти, общ HR и 95% CI. Първична крайна цел е ОП, а вторична е ПБП. Включени са общо 29 РКП, обхващащи 18229 пациенти. В проучвания за първа линия от комбинации ICIs + VEGF-/VEGFR-инхибитори режим *atezolizumab-bevacizumab* (HR 0.65; 95% CI 0.57-0.74, $I^2 = 0\%$) и режим

STRIDE (еднократен *tremelimumab* и *durvalumab* в редовни интервали) (HR 0.81; 0.72-0.92, I^2 = 0%) показват най-голяма полза за ОП и ПБП (HR 0.55; 0.48-0.63, I^2 = 0%) в популация с HBV-свързан ХЦК, а при HCV-свързан ХЦК от комбинации ICIs + VEGF-/VEGFR-инхибитори (HR 0.72; 0.46-1.13, I^2 = 70%) и ИЧИ (HR 0.79; 0.64-0.98, I^2 = 33%) режим *atezolizumab-bevacizumab* (*p*-скор 94%) е с най-добър резултат по отношение на ОП и ПБП (HR 0.70; 0.53-0.92, I^2 = 0%). За невирусна етиология режим STRIDE (HR 0.83; 0.74-0.93, I^2 = 0) (*p*-скор 79%) е с най-добри резултати, докато комбинации ICIs + VEGF-/VEGFR-инхибитори (HR 0.94; 0.78-1.14, I^2 = 0%) *(p*-скор 29%) е с най-лоши резултати. Двойният метаанализ показва, че комбинации ICIs + VEGF-/VEGFR-инхибитори имат значимо различен HR в сравнение с контрола (*sorafenib*) при различна етиология (HBV: HR 0.65; HCV: HR 0.72 и невирусна HR 0.98, p = 0.01), докато ICIs имат постоянен HR в сравнение с контролата, независимо от етиологията на заболяването (HBV: HR 0.81; HCV: HR 0.79 и невирусна: HR 0.83, p = 0.94). Авторите заключават, че ефикасността на лечението на авансирал ХЦК е повлияна от подлежащото чернодробно заболяване и полза за преживяемост от ICIs + VEGF-/VEGFR-инхибитори се наблюдава главно при вирусен ХЦК.

В друг систематичен преглед и метаанализ на *Haber PK, et al.* (2021), обхващащ РКП от 2002-2020 г., системна терапия при авансирал ХЦК показва значимо подобрение на ОП при таргетни и имунотерапевтични режими.[6] *Sorafenib* подобрява ОП спрямо плацебо (10.7 срещу 7.9 месеца; HR 0.69; 95% CI 0.55-0.87), като резултатите са потвърдени и в проучване Asia-Pacific (HR 0.68; 95% CI 0.50-0.93). Имунотерапията демонстрира значима полза при пациенти с вирусна етиология (HR 0.64; 95% CI 0.50-0.83), докато при невирусна етиология не се наблюдава статистически значимо подобрение (HR 0.92; 95% CI 0.77-1.11). При ТКИ/анти-VEGF-терапии се отчита сходно подобрение на ОП, независимо от етиология (HR 0.81-0.82). При пациенти с HBV-инфекция данните за имунотерапии с ICIs визира I^2 = 20 %, което показва ниска хетерогенност и относително сходни резултати между проучванията. При ТКИ в същата подгрупа показателят е I^2 = 0 %, т.е. практически липсва хетерогенност. За HCV-свързани и невирусни случаи I^2-статистика не е подробно докладвана, но аналитичният метод ясно отчита вариабилност между РКП чрез I^2. Тези данни показват, че резултатите от проучванията в HBV-подгрупа са последователни и надеждни, докато ефектът на терапиите при HBV-негативни пациенти изисква по-нататъшна оценка.

PICO 3.

В систематичен преглед се обобщават актуални насоки и доказателства за първа линия системно лечение при неоперабилен или авансирал ХЦК, с акцент върху терапия с ICIs в комбинация с таргетни средства.[7] Комбинация от ICIs (PD-L1-инхибитор) + анти-VEGF агент (*bevacizumab*) демонстрира статистически значимо по-добра ОП срещу *sorafenib* (19.2 срещу 13.4 месе-

ца; HR 0.66). Във фаза III проучване IMbrave150 комбинация на PD-L1 инхибитор (*durvalumab*) + CTLA-4 инхибитор (*tremelimumab*) е ефективна при пациенти, неподходящи за анти-VEGF агенти поради риск от кървене или други усложнения. Други комбинации (например *nivolumab* + *ipilimumab*) се включват като опции в някои насоки (например ESMO 2025) за пациенти, които желаят имунна терапия, но имат противопоказания към анти-VEGF режими. *Lenvatinib* и *sorafenib* се използват, когато терапия с ICIs е противопоказана или недостъпна. *Lenvatinib* показва по-дълга ПБП от *sorafenib*, но без значимо подобрение за ОП. Липсват данни за отклонения чрез показатели I^2 или Cochran's Q, но се подчертава концептуална хетерогенност между проучванията, която влияе на интерпретацията на резултатите.

Метаанализ на РКП до 16 октомври 2024 г. анализира ПБП, ОП, ORR, степен на контрол на болестта (DCR) и безопасност чрез оценка на странични събития, свързани с лечение (ССЛ).[8] Изчислени са HR за ПБП и ОП, заедно с коефициент на риск (RR) за ORR, DCR и ССЛ, всяко с 95% CI. Хетерогенността между проучванията е количествено определена с помощта на Q-тест на Cochran, I^2 и 95% интервал на прогнозиране (95% PI). Анализът включва 4 проучвания с общо 2174 пациенти. Лечебните режими, комбиниращи PD-1/PD-L1-инхибитори с ТКИ, значимо подобряват ПБП (HR 0.694; 95% CI 0.527-0.914, 95% PI 0.228-2.114, I^2 = 80.4%). Подгрупов анализ показа, че комбиниране на PD-1/PD-L1-инхибитори с ТКИ значимо подобрява ПБП при пациенти с ХЦК в сравнение с тези, получаващи *sorafenib* на първа линия (HR 0.624; 95% CI 0.459-0.849, 95% PI 0.029-13.563, I^2 = 68.6%) или ТКИ с плацебо (HR 0.830; 95% CI 0.707-0,975), а RR е 2.303 (95% CI 1.360-3.902, 95% PI 0.408-12.991, I^2 = 79.4%) в сравнение с монотерапия от първа линия или монотерапия с ТКИ в обща популация. Комбинираните данни показват, че добавяне на PD-1/PD-L1-инхибитори към ТКИ не подобрява достоверно ОП в сравнение с контролна група (HR 0.804; 95% CI 0.634-1.019, 95% PI 0.318-2.032, I^2 = 72.7%). Подгрупов анализ показва, че подобренията в ПБП и ОП са особено значими сред пациенти от азиатски произход или такива с инфекция с хепатит В вирус (HBV) (всички $p < 0.05$). Въпреки че честотата на ССЛ от всяка степен не се различава съществено между двете групи (RR 1.016; 95% CI 0.996-1.036, 95% PI 0.941-1.097, I^2 = 49,6%), честотата на сериозни събития (RR 2.068; 95% CI 1.328-3.222, 95% PI 0.487-8.776, I^2 = 77.4%) и ССЛ от *степен ≥ 3* (RR 1.287; 95% CI 1.020-1.624, 95% PI 0.574-2.883, I^2 = 90.4%) се увеличават при пациенти, лекувани с комбинация от PD-1/PD-L1-инхибитори и ТКИ. Авторите заключават, че комбиниране на PD-1/PD-L1-инхибитори с ТКИ при лечение на авансирал или неоперабилен ХЦК води до по-добри клинични резултати в сравнение с монотерапия от първа линия или самостоятелно приложение на ТКИ, особено при пациенти с HBV-инфекция и такива от азиатски произход. Клиницистите трябва бъдат бдителни по отношение на потенциал за трайни ССЛ в клинични условия.

PICO 4.

Метаанализ, включващ 16 фаза II или III РКП с 9482 пациенти с метастатичен или неоперабилен ХЦК, публикувани между 2018 г. и 2024 г., анализира 11 системни терапии и 5 интервенционални лечения в комбинация със системна терапия, използвайки *lenvatinib* или *sorafenib* за контрола.[9] Първична крайна цел е ОП, а вторични крайни цели включват ПБП и нежелани събития от *степен 3-4*. Проведени са и подгрупови анализи, за да се оцени ефикасност на индивидуалното лечение в специфични клинични условия. Трансартериална химиоемболизация (TACE) в комбинация с *lenvatinib* осигурява най-голямо подобрение в ОП в сравнение със самостоятелен *lenvatinib* (HR 0.41; 95% CI 0.30-0.58), следвана от *sintilimab* + IBI305 (*bevacizumab biosimilar*) (HR 0.57; 95% CI 0.43-0.75), *camrelizumab* + *rivoceranib* (HR 0.62; 95% CI 0.48-0.80), *atezolizumab* + *bevacizumab* (HR 0.66; 95% CI 0.51-0.85), *lenvatinib* + *pembrolizumzb* (HR 0.77; 95% CI 0.62-0.97) и *tremelimumab* + *durvalumab* (HR 0.78; 95% CI 0.64-0.95). Тези комбинации, с изключение на *tremelimumab* + *durvalumab*, също показват значимо по-добра ПБП в сравнение със *sorafenib*. Приложение на TACE + *lenvatinib* е класирано на първо място в анализите за ОП с другите настоящи стандартни схеми на лечение (*lenvatinib*, *atezolizumab* + *bevacizumab* и *tremelimumab* + *durvalumab*) като контроли. Приложение на TACE + *lenvatinib*, *sintilimab* + IBI305 и *atezolizumab* + *bevacizumab* демонстрират последователно значимо удължаване на ОП в сравнение със *sorafenib* в подгрупи с портална инвазия, екстрахепатални метастази и хепатит В. Всички комбинации, базирани на имунотерапия, са свързани с по-висок риск от нежелани събития в сравнение със *sorafenib*. Авторите заключават, че TACE + *lenvatinib* е най-добра комбинация по отношение на преживяемост, следван от комбинации, базирани на имунотерапия. Въпреки това ефикасността на TACE + *lenvatinib* трябва да се тълкува внимателно с оглед популация в регион с високо разпространение на хепатит В вирус. В този метаанализ не са представени данни за хетерогенност, като Cochran's Q, I^2, τ^2 или *p*-стойности; това води до понижаване на сигурността на доказателствата до умерена при ОП и ниска при подгрупови анализи.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. При пациенти с авансирал или нерезектабилен хепатоцелуларен карцином без предходна системна терапия клиницистите трябва да предпочитат на първа линия комбинирани имунобазирани режими (имунотерапия плюс антиангиогенни агенти или двойна имунотерапия) пред стандартни тирозинкиназни инхибитори или моноимунотерапия [високо качество на доказателства].**

СИЛНА	**PICO 2. При пациенти с авансирал или метастатичен хепатоцелуларен карцином клиницистите трябва да прецизират първа линия системна терапия според туморната етиология с цел по-висока преживяемост: при вирус-свързан хепатоцелуларен карцином се препоръчва комбинация от имунен чекпойнт инхибитор плюс VEGF/VEGFR-инхибитори (*atezolizumab + bevacizumab*), а при невирусна етиология се препоръчват имунни чекпойнт инхибитори в комбинация или като монотерапия [умерено качество на доказателства].** **PICO 3. При пациенти с авансирал или нерезектабилен хепатоцелуларен карцином без предходна системна терапия и с противопоказания за антиангиогенни агенти клиницистите трябва да използват комбинация *tremelimumab + durvalumab* (STRIDE) или *nivolumab + ipilimumab,* или монотерапия с *tislelizumab* с полза за обща преживяемост, но с риск от повишена токсичност [умерено качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 4. При пациенти с авансирал хепатоцелуларен карцином и запазена чернодробна функция клиницистите биха могли да обсъждат добавяне на трансартериална химиоемболизация (TACE) към първа линия системна терапия с цел подобряване на обективен туморен контрол и преживяемост [ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

	◘ ***При при пациенти с авансирал хепатоцелуларен карцином, кандидати за системно лечение, е необходимо:*** ● ***Оценка на чернодробната функция (Child–Pugh клас) и общо състояние на пациента (ECOG PS) преди започване на системно лечение.*** ● ***Паралелна оценка и лечение на усложнения на чернодробна цироза (асцит, варици, енцефалопатия) на фона на провеждана системна терапия.*** ● ***Скрининг и профилактика/лечение на езофагеални варици преди започване на анти-VEGF терапия.***

- ***Проследяване на терапевтичен отговор чрез образна диагностика (конвенционална компютър-томография или магнитно-резонансна томография) на всеки 6-12 седмици.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Fong KY, Zhao JJ, Sultana R, et al. First-line systemic therapies for advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review and patient-level network meta-analysis. *Liver Cancer* 2022; 12 (1): 7-18. doi: 10.1159/000526639.
2. Fulgenzi CAM, Scheiner B , Borowicz J, et al. Efficacy and safety of frontline systemic therapy for advanced HCC: A network meta-analysis of landmark phase III trials. *JHEP Reports* 2023; 5 (5): 100702. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100702.
3. Wang X, Peng G, Li J, et al. A network meta-analysis of the efficacy of drug therapy in first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis* 2024; 33 (1): 94-101. doi: 10.15403/jgld-5289.
4. Han Y, Zhi WH, Xu F, et al. Selection of first-line systemic therapies for advanced hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2021; 27 (19): 2415-2433. doi: 10.3748/wjg.v27.i19.2415.
5. Wong CHL, Chan KSK, Lo RCL, et al. Efficacy of systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma based on etiology: A systematic review and network meta-analysis of randomized phase III trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2025; 213: 104842. doi: 10.1016/j.critrevonc.2025.104842.
6. Haber PK, Puigvehí M, Castet F, et al. Evidence-based management of hepatocellular carcinoma: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (2002–2020). *Gastroenterol* 2021; 161 (3): 879-898. doi:1 0.1053/j.gastro.2021.06.008.
7. Shin HP, Lee M, Park J, et al. Navigating the therapeutic pathway and optimal first-line systemic therapy for hepatocellular carcinoma in the era of immune checkpoint inhibitors. *Medicina* 2025; 61 (12): 2164. doi: 10.3390/medicina61122164.
8. Tang P, Zhou F. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with tyrosine kinase inhibitors as first-line treatment for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2025; 16: 1535444. doi: 10.3389/fphar.2025.1535444.
9. Kim YR, Kim E & Kim HI, et al. Updated network meta-analysis of first-line systemic treatments for advanced HCC: Consistent role of TACE. *Liver Cancer* 2025; 16: 1535444. doi: 10.1159/000546697.

7.4. ВТОРА И ПОСЛЕДВАЩА ЛИНИИ ТЕРАПИЯ

Ася КОНСУЛОВА, Марчела КОЛЕВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с авансирал/метастатичен хепатоцелуларен карцином (ХЦК), прогресирал на първа линия лечение, приложение на последваща системна терапия, сравнена с най-добри поддържащи грижи, демонстрира ли полза за преживяемост и качество на живот?**
PICO 2.	**При пациенти с авансирал/метастатичен ХЦК, свързан HCV-вирусна инфекция, нуждаещ се от последващи линии системно лечение , приложение на имунотерапия (IO) плюс мултикиназен инхибитор (MKIs), сравнено с монотерапия с MKIs, демонстрира ли превъзходство за преживяемост и онкологични резултати?**
PICO 3.	**При пациенти с авансирал/метастатичен ХЦК, прогресирал след първа линия системно лечение със *sorafenib* , приложение на втора линия с *cabozantinib*, сравнено с *regorafenib* , демонстрира ли полза за степен на обективен отговор и профил на токсичност?**
PICO 4.	**При пациенти с авансирал/нерезектабилен ХЦК с прогресия след първа линия *atezolizumab* + *bevacizumab* приложение на втора линия с *lenvatinib*, сравнен със *sorafenib*, демонстрира ли превъзходство по отношение на преживяемост, туморен контрол и безопасност?**
PICO 5.	**При пациенти с авансирал/метастатичен ХЦК, прогресирал след първа линия системна терапия, двойна имунотерапия с *nivolumab* / *ipilimumab* , сравнена с монотерапия с *nivolumab* или MKIs, демонстрира ли полза за степен на обективен отговор и профил на токсичност?**

PICO 6.	**При пациенти с авансирал/метастатичен ХЦК, прогресирал след първа линия системно лечение, комбиниране на системна терапия с локално лечение (трансартериална химиоемболизация – TACE или интраартериална химиотерапия с имплантируема помпа – HAIC), сравнено със самостоятелна системна терапия, демонстрира ли полза за преживяемост и риск от рецидив?**
PICO 7.	**При пациенти с авансирал/метастатичен ХЦК, прогресирал след първа линия системно лечение, избор на последваща терапия, базирана на биомаркери, сравнена със стандартна таргетна терапия, демонстрира ли полза за степен на обективен отговор, преживяемост и рецидив?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Метаанализ на 16 фаза II/III рандомизирани клинични проучвания (РКП) при 7005 пациенти с ХЦК с прогресия след първа линия системно лечение с тирозинкиназни инхибитори (ТКИ) (*sorafenib/lenvatinib*) докладва, че субсеквентни терапевтични линии значимо удължават обща преживяемост (ОП), преживяемост без прогресия (ПБП) и други онкологични резултати срещу най-добри поддържащи грижи или плацебо.[1] В метаанализа се сравняват различни медикаменти, приложени като втора или последваща линия, както следва: (1) лечение с *regorafenib* като втора или последваща линия удължава ПБП (HR 0.46; 95% CI 0.31-0.68) и ОП (HR 0.62; 95% CI 0.53-0.73), включително след *sorafenib*; (2) лечение с *cabozantinib* удължава ПБП (0.42; 95% CI 0.32-0.55) и ОП (HR 0.74; 95% CI 0.63-0.85) в сравнение с плацебо; (3) лечение с *ramucirumab* води до най-значима полза по отношение на степен на обективен отговор (ORR) (OR 9.90; 95% CI 3.40-42.98) спрямо плацебо. В сравнение с плацебо всички медикаменти водят до полза за удължаване на ОП с най-добри резултати за *regorafenib* (HR 0.62; 95% C 0.53-0.73), последван от *cabozantinib* (HR 0.74; 95% CI 0.63-0.85), *apatinib* (HR 0.78; 95% CI 0.62-1.00) и *pembrolizumab* (HR 0.79; 95% CI 0.67-0.93). *Everolimus* е единствен медикамент, който приложен като втора линия, не води до полза за ОП (HR 1.05; 95% CI 0.86-1.27). Подобно удължаване спрямо плацебо също се регистрира и за ПБП при почти всички медикаменти, съответно

с най-значима полза за *cabozantinib* (HR 0.42; 95% CI 0.32-0.55) и за *regorafenib* (HR 0.46; 95% CI 0.31-0.68), последвани от *apatinib* (HR 0.47; 95% CI; 0.32-0.70), *ramucirumab* (HR 0.55; 95% CI 0.42-0.69), S-1 (HR 0.60; 95% CI 0.40-0.90) и *pembrolizumab* (HR 0.73; 95% CI 0.55-0.69).

Сходни данни предоставя и друг метаанализ на 13 РКП при 5076 пациенти.[2] Различни медикаменти са сравнени помежду си по отношение на ефективност и безопасност. Най-значима полза за втора линия се регистрира за *regorafenib* (HR 0.60; 95% CI 0.44-0.81) и за *cabozantinib* (HR 0.72; 95% CI 0.55-0.95) в сравнение с *everolimus*. Приложение на *regorafenib* води обаче и до значимо нарастване в честотата на *степен 3-5* странични реакции (OR 3.18; 95% CI 2.22-4.54) и честотата на прекратяване на лечение поради токсичност (OR 2.67; 95% CI 1.21-5.87).

PICO 2.

Липсват систематичен и/или метаанализ. В ретроспективното проучване на *Li X , et al.* при 93 пациенти с инфекция с HCV и развит ХЦК с прогресия след първа линия системно лечение със *sorafenib* се отчитат значимо по-дълга ОП (19.23 срещу 7.63 месеца; $p < 0.001$), по-дълга ПБП (8.63 срещу 2.97 месеца; $p < 0.001$) и по-дълга продължителност на контрол върху онкологичната болест (83.9% срещу 45.9%; $p = 0.0003$) при лечение с МКІ, последван от ІО, в сравнение с групата на монотерапия с МКІ.[3] Не се установява статистически значима разлика в степен на обективен отговор (ORR) (21.4% срещу 8.1%, $p = 0.1552$). Мултивариационен анализ по *Cox* показва, че комбинирано приложение на ІО + МКІ като втора линия системно лечение е независим негативен прогностичен фактор за по-нисък риск от прогресия и смърт (HR 0.28; 95% CI 0.16-0.51; $p < 0.001$) и за ПББ (HR 0.35; 95% CI 0.21–0.59; $p < 0.001$), особено в подгрупи с Child-Pugh B7, възраст > 60 години или серумни нива на алфа-фетопротеин (AFP) > 400 ng/mL.

PICO 3.

Систематичен обзор и мрежов метаанализ на *Delos Santos S, et al.* от 2 РКП оценяват ефективност и безопасност на два МКІs (*regorafenib* и *cabozantinib*) като втора линия при пациенти с авансирал ХЦК след прогресия на първа линия *sorafenib.* [4] Анализът показва, че *regorafenib* и *cabozantinib* демонстрират сходна клинична ефективност по отношение на ОП (HR 1.21; 95% CI 0.90-1.62), ПБП (HR 1.02; 95% CI 0.78-1.34) и ORR (-3.0%; 95% CI -7.6 – 1.7%). Докладва се повишена честота на *степен ≥ 3* палмоплантарен еритем (5%; 95% CI 0.1-9.8%), диария (4.8%; 95% CI 1.1-8.5%) и анорексия (4.4%; 95% CI 0.8-8.0%) за *cabozantinib.* Авторите заключават, че и двата МКІs представляват ефективни избори за втора линия след *sorafenib,* като изборът следва да бъде индивидуализиран според профила на пациента, чернодробната функция и очакваната токсичност.

PICO 4.

Систематичен преглед и метаанализ на *Tzu-Rong P, et al.* на 7 ретроспективни клинични изпитвания при 555 пациента с авансирал/метастатичен ХЦК след прогресия на първа линия с *atezolizumab + bevacizumab,* интер-

претира резултати за проведена следваща втора линия системно лечение с *lenvatinib* или *sorafenib.* [5] *Lenvatinib* демонстрира по-добри онкологични резултати: по-висока ORR (26%; 95% CI 14-43%), степен на обективен отговор (DOR) (63%; 95% CI 47-77%), по-дълга ОП (11.45 месеца; 95% CI 7.12-15.77, I^2 = 92%, p < 0.01) и ПББ (3.78 месеца; 95% CI 2.34-5.23, I^2 = 67%, p = 0.02), при приемлив и сравним профил на токсичност. Докладва се умерена до значима хетерогенност: за ПБП хетерогенността е по-висока (I^2 = 50-70%), за ORR е ниска до умерена (I^2 = 20-40%) и за безопасност с нежелани реакции от *степен ≥ 3* е ниска (I^2 < 30%), което показва относително консистентни данни за токсичност. Анализът потвърждава, че *lenvatinib* може да представлява предпочитана опция за втора линия системно лечение след прогресия на първа линия имунотерапия + анти-VEG*F* комбинация (*atezolizumab* + *bevacizumab*).

PICO 5.

Мрежов метаанализ на *Parikh DN, et al.* анализира 191 пациенти от 2 РКП и едно нерандомизирано проспективно клинично изпитване при авансирал/метастатичен ХЦК, провеждащи втора линия системно лечение с *nivolumab* + *ipilimumab* срещу монотерапия с *regorafenib*, *cabozantinib* или *nivolumab*.[6] Приложение на *nivolumab* + *ipilimumab* демонстрира тенденция за подобряване на ОП (HR 0.60-0.75 срещу различните MKIs: HR 0.46; 95% CI 0.27-0.79 срещу *cabozantinib* и HR 0.56; 95% CI 0.32-0.97 срещу *regorafenib.* При централна оценка на данни ORR за *nivolumab* + *ipilimumab* е 35.9%, която е повече от двукратно по-висока срещу 14.9% за монотерапия с *nivolumab* (95% CI 4.5-37.5%, p = 0.013). Докладва се значима разлика за удължаване на ОП с полза за двойна имунотерапия (29.57 месеца) срещу монотерапия с *nivolumab* (14.82 месеца) (HR 0.58; 95% CI 0.35-0.96, p = 0.034). Стойността за ПБП показва умерено подобрение, но с по-голяма вариабилност между включените проучвания. Хетерогенността в анализа е умерена до значима: I^2 около 30-50% за ОП, 40-60% за ПБП и 20-40% за ORR, което отразява различия в дизайна на включените проучвания и предходните системни лечения на пациентите. По отношение на безопасност се наблюдава по-висока честота на имуномедиирани нежелани реакции *степен ≥ 3* в сравнение с MKIs.

PICO 6.

Комбинация от трансартериална интервенционна терапия (TACE или HAIC) и системна терапия за неоперабилен и рецидивирал ХЦК е с противоречиви резултати. Многоцентрово наблюдение от реалната практика при 209 пациенти, които са получили HAIC и FOLFOX след прогресия на първа линия с MKIs или имунотерапия, показва средна ОП от 10.5 месеца, ORR от 21.1% (HR 0.55) и постигната степен на контрол на болестта (DCR) в 64.6%.[7] Мултивариационен анализ на рискови фактори за ОП са описани чрез оценка по ALBI скор (албумин-билирубин) (2 и 3 срещу 1; HR 1.57; 95% CI 1.05-2.34, p = 0.028), брой тумори (> 3 срещу 1-3; HR 2.18; 95% CI 1.10-4.34, p = 0.026), екстрахепатално разпространение (налично срещу отсъстващо; HR 1.61; 95%

CI 1.06-2.45, $p = 0.027$), синхронно системно лечение (налично срещу отсъстващо; HR 0.55; 95% CI 0.37-0.83, $p = 0.004$) и отговор на предходно лечението (повлияни срещу неповлияни; HR 0.30; 95% CI 0.17-0.53, $p < 0.001$).

Систематичен преглед и метаанализ от 2025 г. на *Li D et al.* при 3070 пациента с метастатичен ХЦК от 17 клинични изпитвания оценява добавяне на HAIC към системна комбинирана химиотерапия.[8] Добавяне на HAIC значимо удължава ОП (HR 0.52; 95% CI 0.48-0.58), ПБП (HR 0.54; 95% CI, 0.46-0.63), ORR (RR 2.20; 95% CI, 1.77-2.72) и DCR (RR 1.21; 95% CI 1.14-1.29) срещу самостоятелна системна терапия. Комбинация на двете модалности (химиотерапия + HAIC) води до значимо нарастване на честота на странични реакции от *степен ≥ 3.* Подгрупови анализи показват значими ползи за множество подгрупи с изключение на пациенти с туморна тромбоза на портална вена (HR 0.74; 95% CI 0.53-1.03). В метаанализа се отчита умерена до висока хетерогенност между включените проучвания, като за ОП тя е умерена (I^2 = 40-50%), за ПБП е умерена до значима (I^2 = 50.60%), за ORR е умерена (I^2 = 45-55%) и за DCR е ниска до умерена (I^2 = 20-40%).

Друг систематичен преглед и метаанализ включва 26 клинични изпитвания при 6456 пациенти с ХЦК – 2648 с проведена HAIC и 3808 на лечение със *sorafenib* (n = 3808).[9] Анализът заключава, че системно лечение със *sorafenib* води до подобряване на ОП само при пациенти, рефрактерни на TACE (HR 1.32; 95% CI 1.01-1.73), и във всички подгрупи HAIC има добри резултати за преживяемост срещу *sorafenib*: едногодишна ОП (R2 = 0.41, $p = 0.0044$) и едногодишна ПБП (R2 = 0.77, $p = 0.0002$). Мултивариационен анализ идентифицира размер на тумора (HR 1.86; CI 95% 1.12-3.1), значим туморен товар (HR 2.32; CI 95% 1.33-4.02), наличие на макроваскуларна инвазия (HR 1.65; CI 95% 1.36-2), екстрахепатално разпространение (HR 1.60; CI 95% 1.19-2.14) и повишени нива на AFP > 400 ng/ml (HR 1.52; CI 95% 1.20-1.92) като значими независими негативни прогностични фактори за ОП. Обратно, провеждане на HAIC (HR 0.54; CI 95% 0.35-0.82) и по-нисък стадий по BCLC (HR 0.44; CI 95% 0.28-0.69) са с позитивна прогностична стойност при тази популация.

Друг метаанализ, включващ общо 56 клинични изпитвания с 10456 азиатски пациенти, оценява 11 терапевтични последователности – антиангиогенно лечение, имунотерапия с чекпойнт инхибитори и TACE.[10] Резултатите за преживяемост са в полза на TACE в комбинация с цитостатичен режим или прицелно лечение/имунотерапия. Най-добра полза има за ОП (SUCRA 90.0%) и ПБП (SUCRA 91.3%). Туморните отговори се различават значимо в различните режими: TACE в комбинация с имунотерапия постига най-висока вероятност за пълен отговор (CRR, SUCRA 83.9%), докато химио-, имуно- или таргетна терапии, предхождащи TACE, са с най-висока ORR (SUCRA 85.8%). Комбиниране с имуно-химиотерапия постига по-висок процент на DCR (SUCRA 88.1%), докато комбинация с моноимуноте-

рапия корелира с най-ниска честота на нежелани реакции от *степен ≥ 3* (SUCRA 11.7%).

Метаанализ, представен на ASCO 2025 и публикуван през 2026 г., включващ 6 РКП и 1703 пациенти, показва, че комбинирана системна терапия със *sorafenib,* добавена към TACE, има сходна ОП (HR 0.96; 95% CI 0.75-1.23).[11] Регистрира се подобрение на честота на частичен отговор (PR) (OR 1.58; 95% CI 1.30-1.92, $p < 0.00001$) с много ниски нива на хетерогенност ($p = 0.67$; $I^2 = 0\%$) и на ORR (OR 1.93; 95% CI 1.59-2.34, $p < 0.00001$), също с ниски нива на хетерогенност ($p = 0.42$, $I^2 = 3\%$). По отношение на безопасност групата със самостоятелна TACE срещу комбинация между TACE и *sorafenib* демонстрира по-високи нива на синдром ръка-крак (палмоплантарна дисестезия) (OR 4.48; 95% CI 3.28-6.13, $p < 0.00001$), коремна болка и диария (OR 3.10; 95% CI 2.24-4.29, $p = 0.04$). Липсва разлика в честота на гадене/повръщане (OR 1.14; 95% CI 0.81-1.59, $p = 0.68$) и втрисане (OR 0.87; 95% CI 0.61-1.23, $p = 0.87$).

PICO 7.

Систематичен преглед и метаанализ на 13 проучвания анализира общо 5449 пациенти с авансирал ХЦК, прогресирал след първа линия сстемно лечение с *lenvatinib, sorafenib* или *atezolizumab* и *bevacizumab* .[12] Системно лечение на втора линия с *tivantinib, brivanib, everolimus, ramucirumab, axitinib, regorafenib,* ADI-PEG 20, *cabozantinib, pembrolizumab* или *apatinib* значимо подобрява ОП срещу плацебо (HR 0.89; 95% CI 0.81-0.97, $p < 0.05$) при пациенти с HBV-инфекция (HR 0.77; 95% CI 0.68-0.86, $p < 0.01$), екстрахепатално разпространение (HR 0.84; 95% CI 0.73-0.96, $p < 0.05$), нива на AFP > 400 ng/mL (HR 0.70; 95% CI 0.61-0.80, $p < 0.01$) и липса на съдова инвазия (HR 0.83; 95% CI 0.76-0.90, $p < 0.01$).

Общо 5 проучвания, обхващащи 2216 пациенти с авансирал ХЦК, са включени в систематичен преглед от 2017 г. за изследване на връзка между стадий по BCLC и ОП.[13] Анализът показа, че пациенти с BCLC стадий С демонстрират значимо по-добра ОП, когато са лекувани с терапия от втора линия, срещу плацебо (HR 0.86; 95% CI 0.77-0.96, $p < 0.01$). За разлика от това, не е наблюдавана достоверна разлика в ОП между лечение от втора линия и плацебо при пациенти с BCLC стадий В (HR 0.89; 95% CI 0.66-1.19, $p = 0.436$). Анализ за хетерогенност не показва съществена стойност между проучванията нито в подгрупи BCLC B (Q = 0.93, $p = 0.920$, $I^2 = 0\%$), нито в подгрупи BCLC C (Q = 4.61, $p = 0.329$, $I^2 = 13.3\%$). В общо 10 проучвания с 3873 пациенти се изследва връзка между ECOG PS и ОП; лечение от втора линия може да подобри ОП при пациенти с ECOG PS 0 (HR 0.76; 95% CI 0.68-0.85, $p < 0.01$) и с ECOG PS 1 (HR 0.86; 95% CI 0.77-0.96, $p = 0.01$) в сравнение с плацебо. Не е установена съществена хетерогенност между единични проучвания при пациенти с ECOG PS 0 (Q = 9.45, $p = 0.396$, $I^2 = 4.8\%$) и с ECOG PS 1 (Q = 7.04, $p = 0.633$, $I^2 = 0\%$). В общо 11 проучвания,

обхващащи 4414 пациенти с авансирал ХЦК, се изследва връзка между вирусни инфекции и ОП. Анализът показа, че лечение от втора линия значимо подобрява ОП при пациенти, инфектирани с хепатит В вирус (HBV) в сравнение с плацебо (HR 0.77; 95% CI 0.68-0.86, $p < 0.01$). За разлика от това, ефикасността на терапия от втора линия срещу плацебо при пациенти, инфектирани с хепатит С вирус (HCV), не е статистически значима (HR 0.91; 95% CI 0.79-1.05, $p = 0.184$). Анализът за хетерогенност не показва значителна стойност между проучванията нито в подгрупите с HBV-инфектирани ($Q = 12.47$, $p = 0.255$, $I^2 = 19.8\%$), нито в подгрупите с HCV-инфектирани ($Q = 4.36$, $p = 0.930$, $I^2 = 0\%$). В същия метаанализ са включени проучвания, обхващащи 3265 пациенти, за да се оцени връзка между причина за неуспех на терапията от първа линия и ОП. Резултатите разкриват, че терапия от втора линия значимо подобрява ОП при пациенти, които имат прогресия на първа линия, срещу плацебо (HR 0.89; 95% CI 0.81-0.97, $p < 0.05$). За разлика от това, пациенти, които са прекратили терапия от първа линия поради непоносимост, не получават значима полза за ОП на втора линия срещу плацебо (HR 1.11; 95% CI 0.89-1.39, $p = 0.339$). Анализът не показва значима хетерогенност между проучванията нито в подгрупа с прогресия на терапията от първа линия ($Q = 7.06$, $p = 0.315$, I2 = 15.0%), нито в подгрупата с непоносимост към терапията от първа линия ($Q = 5.05$, $p = 0.538$, $I^2 = 0\%$). Дванадесет проучвания, обхващащи 5054 пациенти, са включени, за да се оцени връзка между съдова инвазия и ОП. Анализът показа, че терапия от втора линия значимо подобрява ОП при пациенти без съдова инвазия срещу плацебо (HR 0.83; 95% CI 0.76-0.90, $p < 0.01$). Въпреки това, не е наблюдавана значима полза за ОП при пациенти със съдова инвазия (HR 0.91; 95% CI 0.80-1.03, $p = 0.130$). Анализът не показва значима хетерогенност сред проучвания в подгрупа със съдова инвазия ($Q = 10.66$, $p = 0.472$, $I^2 = 0\%$), докато умерена хетерогенност е наблюдавана в подгрупа без съдова инвазия ($Q = 21.36$, $p = 0.030$, $I^2 = 48.5\%$). Общо 9 проучвания с 4550 пациенти изследват връзка между екстрахепатално разпространение и ОП. В сравнение с плацебо терапията от втора линия подобрява ОП при пациенти с екстрахепатално разпространение (HR 0.84; 95% CI 0.73-0.96, $p < 0.05$). Пациенти без екстрахепатално разпространение обаче не демонстрират по-добра ОП от терапия на втора линия срещу плацебо (HR 0.90; 95% CI 0.78-1.04, $p = 0.171$). Не е установена значима хетерогенност между единични проучвания с екстрахепатално разпространение ($Q = 21.64$, $p = 0.006$, $I^2 = 63\%$) и без екстрахепатално разпространение ($Q = 6.14$, $p = 0.631$, $I^2 = 0\%$). Единадесет проучвания с 4522 пациенти оценяват връзка между стойности на AFP и ОП. В сравнение с плацебо лечението на втора линия може да подобри ОП при пациенти с висок AFP (HR 0.82; 95% CI 0.74-0.90, $p < 0.01$) и с нисък AFP (HR 0.86; 95% CI 0.78-0.95, $p < 0.01$). Въпреки това, за прагова стойност на AFP от 400 ng/mL в сравнение с плацебо терапията от

втора линия подобрява ОП при пациенти с висок AFP (HR 0.70; 95% CI 0.61-0.80, $p < 0.01$), но не и при пациенти с нисък AFP (HR 0.89; 95% CI 0.72-1.10, $p = 0.266$). Значима хетерогенност е установена в единични проучвания сред пациенти с AFP < 400 ng/mL (Q = 8.22; $p = 0.084$, $I^2 = 51.3\%$), като е използван модел на случайни ефекти. Подгрупови анализи не са извършвани, тъй като няма значима разлика между нисък и висок AFP.[13]

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. При пациенти с хепатоцелуларен карцином след прогресия на първа линия клиницистите трябва да обсъждат приложение на *regorafenib* или *cabozantinib* поради достоверно удължаване на преживяемост [умерено качество на доказателства].** **PICO 3. При пациенти с авансирал/метастатичен хепатоцелуларен карцином, прогресирал след първа линия лечение със *sorafenib*, за втора линия системно лечение клиницистите трябва да обсъждат с еквивалента ефективност *cabozantinib* или *regorafenib* поради сходни ефективност, обща преживяемост, преживяемост без прогресия и степен на обективен туморен отговор и с по-високи нива на токсичност от *степен ≥ 3* за *cabozantinib* [умерено качество на доказателства].** **PICO 7. При пациенти с хепатоцелуларен карцином, прогресирал след първа линия системно лечение, клиницистите трябва да обсъждат прецизиране на избор за последваща терапия чрез клинични и биологични маркери (BCLC стадиране, ECOG PS, серумен AFP, вирусна генеза, причина за преустановяване на първа линия лечение и др.) [много ниско качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 2. При пациенти с авансирал/метастатичен нерезектабилен хепатоцелуларен карцином, прогресирал след първа линия системно лечение със *sorafenib*, клиницистите биха могли да обсъждат приложение на втора линия комбинирано лечение с имунотерапия и мултикиназен инхибитор поради значимо подобрение на обща преживяемост, преживяемост без прогресия и честота на обективен отговор [много ниско качество на доказателства].**

СЛАБА	**PICO 4. При пациенти с авансирал/нерезектабилен хепатоцелуларен карцином, прогресирал след първа линия системно лечение с *atezolizumab + bevacizumab*, клиницистите биха могли да предпочитат втора линия с *lenvatinib* пред *sorafenib* поради по-добри онкологични резултати, като по-висока степен на обективен отговор и удължена преживяемост без прогресия, при сходни обща преживяемост и профил на безопасност [много ниско качество на доказателства].** **PICO 5. При пациенти с авансирал/метастатичен хепатоцелуларен карцином с прогресия на първа линия системна терапия клиницистите биха могли да предпочитат втора линия с двойна имунотерапия с *nivolumab + ipilimumab* пред монотерапия с *nivolumab* или мултикиназни инхибитори поради достоверно по-високи обща преживяемост и честота на обективен туморен отговор [ниско качество на доказателства].** **PICO 6. При пациенти с авансирал/метастатичен хепатоцелуларен карцином клиницистите биха могли да обсъждат: (1) комбиниране на интраартериална химиотерапия с имплантируема помпа (HAIC) с последваща системна терапия при наличие на следните критерии: ECOG 0-1, BCLC B/C, болест, ограничена в черен дроб, и вирусна етиология на болестта [ниско качество на доказателства]; (2) провеждане на трансартериална химиоемболизация (TACE) в комбинация със системно лечение със *sorafenib* като последваща линия само при болест, ограничена в черен дроб, и след мултидисциплинарно обсъждане [много ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

	◘ ***Избор на втора и последваща терапия се определя от общо състояние на пациента (ECOG PS), възможности за комбиниране на системни с локални методи и биологични характеристики на заболяването.*** ◘ ***Избор на първа линия лечение с тирозинкинази инхибитори, последвано от имунотерапия, е с обща преживяемост от 10.9 месеца, сравнена с първа линия имунотерапия, последвана от тирозинкинази инхибитори, с обща преживяемост от 12.5 месеца, което обосновава да се предпочита втората последователност като терапевтична стратегия.***



■ ***Имунотерапевтични режими са с подобрена ефективност при вирусна генеза на хепатоцелуларен карцином и следва да се обсъждат като първи избор при липса на противопоказания.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Lu F, Zhao K, Ye M, et al. Efficacy and safety of second-line therapies for advanced hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2024; 24 (1): 1023. doi: 10.1186/s12885-024-12780-y.
2. Bakouny Z, Assi T, El Rassy E, Nasr F. Second-line treatments of advanced hepatocellular carcinoma: Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53 (4): 251-261. doi: 10.1097/MCG.0000000000001160.
3. Li X, Ding X, Li W, Chen J. Treatment options for unresectable hepatocellular carcinoma with hepatitis virus infection following sorafenib failure. *Cancer Immunol Immunother* 2023; 72 (6): 1395-1403. doi: 10.1007/s00262-022-03324-z.
4. Delos Santos S, Udayakumar S, Nguyen A, et al. A systematic review and network meta-analysis of second-line therapy in hepatocellular carcinoma. *Curr Oncol* 2020; 27 (6): 300-306. doi: 10.3747/co.27.6583.
5. Tzu-Rong P, Yi-Fang W, Ta-Wei W. et al Efficacy and safety of sorafenib or lenvatinib for advanced hepatocellular carcinoma after failure of first-line atezolizumab plus bevacizumab: a systematic review and meta-analysis. *Cancers* (Basel) 2024; 16 (16): 2813. doi: 10.3390/cancers16162813.
6. Parikh DN, Marshall A, Betts KA, et al. Network meta-analysis of nivolumab plus ipilimumab in the second-line setting for advanced hepatocellular carcinoma. *J Comp Eff Res* 2021; 10 (5): 343-352. doi: 10.2217/cer-2020-0236.
7. Yi JZ, Zhu ZJ, Liu GW, et al. Hepatic arterial infusion therapy for advanced hepatocellular carcinoma after systemic treatment failure: Multicenter, real-world study. *Hepatol Res* 2024; 54 (6): 575-587. doi: 10.1111/hepr.14007.
8. Lu D, Li H, Sun P, et al. Systemic therapy plus HAIC versus systemic therapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2025; 111 (5): 3494-3507. doi: 10.1097/JS9.0000000000002326.
9. Si T, Shao Q, Jassem W, Ma Y, Heaton N. Optimal candidates and surrogate endpoints for HAIC versus sorafenib in hepatocellular carcinoma: An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2025; 111 (1): 1203-1213. doi: 10.1097/JS9.0000000000001889.
10. Lu W, Li Z, Pan C, et al. Optimal sequencing of locoregional and systemic therapies for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2025; 151 (6): 196. doi: 10.1007/s00432-025-06233-7.
11. Yu L, Xiong Y, Liao J, et al. Efficacy and safety of sorafenib combined with transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol* 2025; 15: 1640879. doi: 10.3389/fonc.2025.1640879.
12. Zhang X, Zhu F, Wen J, et al. Factors influencing the timing of second-line therapy for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Holist Integ Oncol* 2025; 4 (39). https://doi.org/10.1007/s44178-025-00179-z.
13. Kim JH, Kim BJ, Jang HJ, Lee J. Molecular targeted agents as second-line treatment for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis and review. *Oncotarget* 2017; 8 (60): 102321-102327. doi: 10.18632/oncotarget.21454.

8 Най-добри поддържащи грижи

8 НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ

8.1. КОНТРОЛ НА СИМПТОМИ

Радослав МАНГАЛДЖИЕВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При пациенти с хепатоцелуларен карцином (ХЦК) и обструктивен иктер приложение на билиарен дренаж чрез ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ERCP), сравнен с перкутанен трансхепатален холангиодренаж (PTCD), демонстрира ли превъзходство за преживяемост и клиничен успех при сравнима честота на усложнения?**
PICO 2.	**При пациенти с авансирал ХЦК и тумор-свързана болка мултимодална аналгезия, сравнена със стандартна опиоидна монотерапия, демонстрира ли превъзходство за контрол на болка, нежелани реакции и качество на живот?**
PICO 3.	**При пациенти с авансирал ХЦК и рефрактерен асцит приложение на трансюгуларен интрахепатален портосистемен шънт (TIPS), сравнен с парацентеза с интравенозна инфузия на албумин, демонстрира ли превъзходство за контрол на асцит, интервал без интервенции и преживяемост?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Проведен е систематичен преглед на ефективност и безопасност на перкутанен трансхепатален холангиодренаж (PTCD) и ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ERCP) при лечение на злокачествена обструктивна жълтеница, сравняваща терапевтични резултати и профили на безопасност на тези две процедури.[1] Включени са общо 21 рандомизирани контролирани проучвания (РКП), обхващащи 1693 пациенти. Метаанализът показа, че няма значима разлика в процента на хирургичен успех между двете групи при пациенти с ниска билиарна обструкция (OR 1.11; 95% CI 0.48-2.55, p = 0.81, I^2 = 20%). При пациенти с висока билиарна обструкция процентът на хирургичен успех в групата с PTCD е по-висок от този в групата с ERCP (OR 5.27; 95% CI 2.36-11.77, p < 0.0001, I^2 = 0%), а общият процент на хирургичен успех в групата с PTCD също е по-висок от този в групата с ERCP (OR 2.05; 95% CI 1.20-3.48, p = 0.008, I^2 = 38%). При пациенти с ниска билиарна обструкция процентът на облекчаване на жълтеницата (OR 0.22; 95% CI 0.12-0.43, p < 0.00001, I^2 = 0%) и клиничната ефикасност (OR 0.08; 95% CI 0.02-0.3, p = 0.0005, I^2 = 0%) са по-добри в групата с ERCP, докато при пациенти с висока билиарна обструкция процентът на облекчаване на жълтеницата (OR 10.26; 95% CI 4.61-22.82, p < 0.00001, I^2 = 0%) и клиничната ефикасност (OR 4.89; (95% CI 1.74-13.80, p = 0.003, I^2 = 55%) са по-добри в групата с PTCD. Не е наблюдавана значима разлика в обща честота на ремисия на жълтеница и клинична ефикасност между двете групи (p = 0.77 и p = 0.53; OR 1.20; 95% CI 0.76-1.90, p = 0.44, I^2 = 30%). Не е наблюдавана значима разлика в намаляване на стойностите на серумни ALAT, TBIL и DBIL преди и след операция, както и в честота на следоперативни усложнения между двете групи (OR 1.64; 95% CI 0.92-2.92, p = 0.09, I^2 = 68%). Авторите заключават, че както PTCD, така и ERCP могат ефикасно да облекчат билиарната обструкция и да подобрят чернодробната функция. Приложение на ERCP е ефективно при лечение на ниска билиарна обструкция, докато PTCD е по-предпочитана при лечение на висока билиарна обструкция.

PICO 2.

Систематичен преглед и метаанализ оценяват ефикасност на мултимодална аналгезия (ММА), комбинация от регионални, централни и периферни нервни блокади при лечение на следоперативна болка след хепатектомия за ХЦК.[2] Критериите за включване са фокусирани върху възрастни пациенти с ХЦК, провели хепатектомия, като ефектите на ММА са сравнени със стандартни протоколи за лечение на болка. Първичните резултати включват интензивност на следоперативна болка и нежелани събития, а вторичните резултати се отнасят до продължителност на болничен престой. Оценката на качество използва инструмен за риск от отклонения

на Cochrane Collaboration и е приложен модел с фиксирани или случайни ефекти, базиран на нива на хетерогенност. Десет рандомизирани контролирани проучвания (РКП) отговарят на критериите за включване, демонстрирайки значимо намаление на ММА в оценките за следоперативна болка (среднопретеглена разлика [WMD] -1.08, $p < 0.001$) и продължителността на болничен престой (WMD -1.19 дни, $p < 0.01$), с по-ниска честота на нежелани събития (RR 0.63, $p < 0.01$). Анализът на чувствителност потвърждава надеждност на тези открития и не е регистрирано значително публикационно отклонение. Този метаанализ показва, че ММА ефективно намалява следоперативна болка, нежелани събития и болничен престой при пациенти с хепатектомия (както отворени, така и лапароскопски процедури). Бъдещи проучвания трябва да изследват дългосрочните резултати и оптимизирането на възстановяването.

PICO 3.

Систематичен преглед оценява използване на трансюгуларен интрахепатален портосистемен шънт (TIPS) срещу парацентеза при лечение на пациенти с цироза и рефрактерен асцит.[3] Авторите заключават, че подобрената способност на TIPS да контролира асцита не води до подобрена преживяемост, а повишава честота на енцефалопатия. Заключенията на този, като цяло качествен, систематичен преглед вероятно са надеждни. В прегледа са включени 5 РКП (n = 330). Три проучвания са оценени като висококачествени, постигайки резултат с 6 от възможни 7 точки; другите две получават 3 и 4 точки. Честота на рецидив на асцит е статистически значимо по-нисък в група на TIPS, отколкото в група на парацентеза (RR 0.56; 95% CI 0.47-0.66); не е наблюдавана значима хетерогенност. Енцефалопатия е статистически значимо по-честа в група на TIPS, отколкото в група на парацентеза (RR 1.36; 95% CI 1.1-1,68). Тежка енцефалопатия е статистически значимо по-честа в група с TIPS, отколкото в група с парацентеза (RR 1.72; 95% CI 1.14-2.58); не е наблюдавана значима хетерогенност за нито един от двата резултата. Не е установена статистически значима разлика в смъртност между групата с TIPS и с парацентеза (RR 0.93; 95% CI 0.67-1.28); наблюдавана е статистически значима хетерогенност за този резултат ($p = 0.09$; $I^2 = 48\%$). Общият HR е 1.09 (95% CI 0.84-1.88). Не е установена статистически значима разлика в смъртност, свързана с черен дроб, между група с TIPS и с парацентеза (RR 0.75; 95% CI 0.53-1,04); не е установена значима хетерогенност. Единствен подгрупов анализ, който е повлиял на резултатите, е този на двете РКП, включващи пациенти с рецидивиращ асцит, както и пациенти с рефрактерен асцит, които показват статистически значимо по-ниска смъртност в групата с TIPS (RR 0.68; 95% CI 0.49-0.93). Няма статистически значима разлика за смъртност в трите РКП, включващи само пациенти с рефрактерен асцит (RR 1.17; 95% CI 0.86-1.6). Авторите заключават, че при пациенти с рефрактерен асцит

подобрената способност на TIPS да контролира асцита не води до подобрена преживяемост, а до повишена честота на енцефалопатия.

В друг систематичен преглед, използващ данни от Pubmed и Embase, честотите са обобщени с помощта на софтуер за цялостен метаанализ.[4] Включени са 77 проучвания. При пациенти с TIPS едногодишната смъртност е 33% (95% CI 0.29-0.39, I^2 = 82%.1, τ^2 = 0.37, p < 0.001) с по-ниска смъртност в по-нови проучвания (26% срещу 44%). На 6-ти месец смъртността при пациенти с устройство за автоматично и непрекъснато отстраняване на асцит (alfapump®) е 24% (95% CI 0.16-0.33, I^2 = 0%, τ^2 = 0.00, p = 0.83), а 31% развиват остро бъбречно увреждане (95% CI 0.18-0.48, I^2 = 44 %, τ^2 = 0.22, p = 0.15). Смъртността на 12-ти месец е съотв. 44% (95% CI 32-58%, I^2 = 76%.7%, τ^2 = 0.44, p < 0.001) при перитонеовенозни шънтове и 45% (95% CI 38-53%, I^2 = 61%.4, τ^2 = 0.18, p = 0,003) при парацентеза с голям обем. Общата смъртност при пациенти с постоянни катетри е 66% (95% CI 33-89%, I^2 = 82.5%, τ^2 = 1.57, p = 0.001). Авторите дискутират, че смъртността при пациенти с TIPS е по-ниска в по-нови проучвания, вероятно поради по-добър подбор на пациенти. Остро бъбречно увреждане е често срещано при пациенти с alfapump®. Постоянните катетри изглеждат като добър вариант в палиативни условия.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 2. При пациенти с авансирал хепатоцелуларен карцином и тумор-свързана болка клиницистите трябва да предпочитат мултимодален аналгетичен подход пред опиоидна монотерапия с цел по-добър контрол на болка, по-ниска токсичност и подобрено качество на живот [умерено качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 1. При пациенти с хепатоцелуларен карцином и обструктивен иктер клиницистите биха могли да избират метод за билиарен дренаж според ниво и анатомия на обструкцията: ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ERCP) – при дистална билиарна обструкция, а перкутанен трансхепатален холангиодренаж (PTCD) – при хилусна/проксимална обструкция или при неуспех на ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография [умерено качество на доказателства].**

СЛАБА	**PICO 3. При пациенти с чернодробна цироза/хепатоцелуларен карцином и рефрактерен асцит клиницистите биха могли да използват трансюгуларен интрахепатален портосистемен шънт вместо обемни повтарящи се парацентези при селектирани пациенти с цел подобрен контрол на асцит и намаляване на честотата на рецидиви, но при повишен риск от чернодробна енцефалопатия [умерено качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА



Симптоматичното лечението на локално авансирал хепатоцелуларен карцином изисква:

- ***Мултидисциплинарен подход с участие на гастроентеролог, хепатолог, интервенционален ендоскопист, онколог и специалист по палиативни грижи.***
- ***Редовна оценка на болка, хранителен статус, степен на асцит и качество на живот.***
- ***Навременна декомпресия на билиарна обструкция чрез ендоскопски или перкутанни методи при подходящи пациенти.***
- ***Оптимален контрол на асцит чрез диуретична терапия, парацентеза или трансюгуларен интрахепатален портосистемен шънт при показания.***
- ***Скрининг и лечение на малнутриция, анорексия и кахексия.***
- ***Проследяване за усложнения като холангит, чернодробна недостатъчност и енцефалопатия***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Wang Y, Zhao X, She Y, et al.The clinical efficacy and safety of different biliary drainage in malignant obstructive jaundice: A meta-analysis. *Front Oncol* 2024; 14: 1370383. doi: 10.3389/fonc.2024.1370383.
2. Cao Y, Shen J. Meta-analysis of multimodal analgesia for reducing postoperative wound pain after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2025; 15 (1): 15494. doi: 10.1038/s41598-025-00069-4.

3. Albillos A, Bañares R, González M, et al. A meta-analysis of transjugular intrahepatic porto-systemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol* 2005; 43 (6): 990-996. doi: 10.1016/j.jhep.2005.06.005.

4. Will V, Rodrigues SG, Berzigotti A. Current treatment options of refractory ascites in liver cirrhosis – A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2022; 54 (8): 1007-1014. doi: 10.1016/j.dld.2021.12.007.

8.2. НУТРИТИВНА ТЕРАПИЯ

Дарина НАЙДЕНОВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1.	**При индивиди в обща популация кои хранителни модели корелират с риск от хепатоцелуларен карцином (ХЦК)?**
PICO 2.	**При пациенти с ХЦК, третирани с лечебна хепатектомия, предоперативна оценка на прогностичен хранителен индекс (PNI) корелира ли с резултати за преживяемост?**
PICO 3.	**При пациенти с хепатоцелуларен карцином след резекция или аблация кои хранителни интервенции демонстрират достоверна полза за следоперативно възстановяване, болничен престой, чернодробна функция, качество на живот и функционално състояние?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Систематичен преглед и метаанализ от 2024 г. изследва връзка между хранителни навици и риск от развитие на хепатоцелуларен карцином (ХЦК).[1] Качеството на проучванията е строго оценено с помощта на скалата на Newcastle-Ottawa. Използвани са модел на случайни ефекти и са изчислени коефициенти на вероятност (HR) и 95% доверителни интервали (95% CI). В 13 от идентифицираните статии са публикувани данни от изследвания сред кохорти (7 броя) и тип случай-контрола (6 броя). Хранителните навици са оценени на база на т.нар. индекс за здравословно хранене (Healthy Eating Index, HEI) и алтернативен индекс за здравословно хранене (AHEI). Параметърът HEI изследва ретроспективно обичайната консумация на 13 хранителни компонента. Отчита се наличие на адекватен (висок) прием на плодове, зеленчуци, пълнозърнести храни, млечни продукти, белтъчни храни (морски и растителен протеин) и есенциални мазнини (източ-

ници на мононенаситени и n-3 мастни киселини) и умерен (т.е. ограничен) прием на рафинирани зърнени храни, натрий, добавена захар и наситени мастни киселини. Основните разлики между тези HEI и AHEI се състоят в категоризациите алкохол, ядки, бобови храни, бяло и червено и/или преработено месо и в отчитане на дългосрочна употреба на мултивитаминни препарати. Изследвана е връзка на риск от развитие на ХЦК с придържане към диета DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) и към средиземноморска диета. И двата модела на хранене включват изобилие от храни, които са източници на антиоксиданти и естествено понижават нискостепенното хронично възпаление. Средиземноморската диета включва изобилие от сезонни регионални пресни зеленчуци, зелени подправки, зехтин *екстра върджин*, маслини и плодове. Белтъчините в нея са силно застъпени и се осигуряват от морски храни (риба, морски дарове), яйца, бобови храни и по-рядко от млечно-кисели храни и постни меса (птиче месо). Десерти с добавена захар, рафинирани въглехидрати (бял хляб, ориз, картофи и др.), както и твърди (наситени) мазнини и колбаси и преработени храни, са силно ограничени. Тази диета е източник на липотропни мазнини (n-3- и мононенаситени мастни киселини), на вит D и на мощни антиоксиданти и биологично активни фитонутриенти (полифеноли) с противовъзпалителен ефект. Анализът на хранителни модели разкрива, че по-високи стойности в HEI, респективно силно придържане към здравословно хранене, са асоциирани със значимо снижен риск от ХЦК (HR 0.67; 95% CI 0.54-0.85, p = 0.001) в сравнение с нисък индекс на HEI. Диета DASH (HR 0.77; 95% CI 0.66-0.91, p = 0.002) и средиземноморска диета (HR 0.65; 95% CI 0.56-0.75, p < 0.001) също са свързани с намален риск от ХЦК. Интерес представляват провъзпалителните модели на хранене, типични за голяма част от населението. Те се характеризират с висока консумация на продукти, богати на n-6- и трансмастни киселини, ултра преработени храни (Ultra-Processed Foods, UPF), включително пакетирани готови тестени и сладкарски изделия, колбаси и месни деликатеси, газирани и подсладени напитки и др. Провъзпалителното хранене е бедно на пресни плодове и зеленчуци, пълнозърнести асортименти, бобови храни, ядки, риба и други източници на мононенаситени мазнини (зехтин, маслини, авокадо) и n-3 мастни киселини. Този типичен за съвременния човек модел на хранене е свързан с повишен риск от ХЦК (HR 2.21; 95% CI 1.58-3.09, p < 0.001). Освен това има убедителни данни, че хранителен режим, базиран на растителна основа, корелира отрицателно с риска от ХЦК (HR 0.63; 95% CI 0.49-0.81, p < 0.001).

Синтез тип umbrella review от 2025 г. включва 22 метаанализа на връзка между модел на хранене и риск от ХЦК.[2] Установяват се убедителни доказателства (клас I) за обратна връзка между прием на кафе (HR 0.50; 95% CI 0.42-0.59) и риск от ХЦК. Сугестивни доказателства (клас III) подкрепят консумация на риба (HR 0.81; CI 0.73-0.90), фибри (HR 0.71; CI 0.61-0.84) и

средиземноморска диета (HR 067; CI 0.56-0.80) за намаляване на риск от ХЦК. Налице са слаби доказателства (клас IV) за защитни ефекти на няколко нутритивни фактора: женшен, селен, растения от сем. кръстоцветни (броколи, карфиол, брюкселско зеле), пълнозърнести храни, а зеленчуци и наситени мазнини чувствително снижават риска от ХЦК. При анализ на връзката доза-отговор се установяват убедителни доказателства (клас I), че две допълнителни чаши кафе на ден (HR 0.71; CI 0.60-0.77) понижават риска от ХЦК, а предполагаеми доказателства (клас III) показват, че добавянето на 10 g фибри на ден (RR 0.83; 95% CI 0.76-0.91) понижава риска от ХЦК.

PICO 2.

Няколко метаанализа идентифицират PNI като индикатор с най-висока прогностична стойност при пациенти с ХЦК и лечебна хепатектомия.[3-5] Показателят PNI се изчислява въз основа на нива на серумен албумин (alb) и общ брой лимфоцити в кръвта по следната формула: PNI = 10 × alb (g/dL) + 0.005 × общ брой лимфоцити (mm^3). Ниски стойности на PNI са показателни за хипоалиментация и неадекватна имунна функция при пациенти с онкологично заболяване. Отразява както актуалния хранителен, така и имунния статус, има висока прогностична стойност и е удобен маркер за оценка за преживяемост.

Информативната стойност на PNI при ХЦК след лечебна хепатектомия е обект на проучване в систематичен преглед и метаанализ от 2024 г.[3] Анализът включва 19 проучвания, обхващащи общо 9830 пациенти с ХЦК и лечебна хепатектомия. Оценени са обща преживяемост (ОП), преживяемост без рецидив (ПБР) и преживяемост без болест (ПББ). Резултатите показват, че по-висок PNI се асоциира значимо с по-дълга ОП (n = 6812) (HR 1.60; 95% CI 1.44-1.77, $p < 0.001$) и ПБР (n = 8529) (HR 1.48; 95% CI 1.30-1.69, $p < 0.001$). Установява се значителна хетерогенност между проучванията за ПБР ($I^2 = 56.0\%$, $p = 0.004$). Пациенти с ХЦК и PNI под 45 имат лоша честота на ПБР (HR 2.27; 95% CI 1.03-4.07, $p < 0.001$), но не се установява значима връзка с ОП (HR 1.762; 95% CI 1.066-2.911, $p = 0.027$).[4] Подгрупов анализ показва, че възрастта, вариациите в граничните стойности на PNI и периодите на проследяване са основни фактори, допринасящи за тази хетерогенност, но стойността на PNI в периферна кръв може да варира и според различните методи на лечение (химиотерапия и имунотерапия за хепатит В инфекция). Авторите заключават, че предоперативен PNI е надежден прогностичен индикатор при пациенти с ХЦК, подложени на лечебна хепатектомия, като по-висока стойност на индекса корелира с по-добра прогноза и преживяемост.

PICO 3.

Систематичен преглед от 2025 г. анализира най-надеждните стратегии за повлияване от нутритивна подкрепа при пациенти с ХЦК след резекция или аблация и ги обобщава до 4 основни интервенции: прием на аминокиселини с разклонена верига, на n-3 мастни киселина, на вит. B6 и на аналог на вит. K2.[6] Включените в систематичния преглед рандомизирани контроли-

рани проучвания (РКП) (13 на брой) са публикувани в периода 1994-2020 г., като по-голяма част от тях са проведени в държави в Азия (Япония, Китай, Хонг Конг, Тайван), където разпространението на ХЦК е високо. Размерът на извадката варира от 30 до 548 участника в различните проучвания и включва сумарно над 1540 пациенти. Всички авторски колективи изследват въздействието на хранителна интервенция върху клинични резултати сред пациенти, подложени на лечение за ХЦК след чернодробна резекция или радиофреквентна аблация. Продължителността на хранителните интервенциите варира от 2 седмици предоперативно до 5 години след операция/аблация, като проследяването продължава от няколко седмици до 5 години. Добавяне към менюто на аминокиселини с разклонена верига (BCAA) е най-обстойно проучената интервенция. Настоящите доказателства сочат, че BCAA може да коригира аминокиселинния дисбаланс, да подобри хранителния статус и качеството на живот, както и да запази чернодробната функция (за биомаркер са използвани нива на серумен албумин). Няколко проучвания демонстрират, че добавки с BCAA (в парентерални или обогатени ентерални формули) могат да снижат риска от ранен рецидив на ХЦК и да подобрят преживяемостта при пациенти след лечение. Не е установена статистическа достоверност. За надежден се преценява специфичният мастноразтворим нутриент, аналог на вит. К2 – *menatetrenone*. Приемът му има потенциал да намали рецидиви от ХЦК, особено при пациенти с нормални предоперативни нива на des-γ-carboxy-prothrombin (DCP).

Друга нутритивна интервенция при пациенти с ХЦК след резекция или аблация е свързана с прием на n-3 мастни киселини (n-3 МК).[7] Добавянето им към парентерално хранене се асоциира с намалена честота на постоперативни инфекции. Сигнифакантни разлики са установени в РКП: честотата на постоперативни инфекции е 29.3% в група с n-3 МК срещу 50.3% в контролна група ($p < 0.001$). Суплементация с n-3 МК е свързана и с по-кратък болничен престой и подобрени чернодробни функция (без значими корелации). Предполага се, че един от основните механизни на въздействие на n-3 МК е свързан с антиинфламаторен ефект и потискане на провъзпалителни цитокини (IL-6 и TNF-α). Друг нутриент с благоприятни ефекти след резекция или аблация е витамин В6. Прием на суплемент с вит. В6 понижава плазмените концентрации на хомоцистеин и подобрява общия антиоксидантен капацитет при пациенти след резекция. Витамин К2 има определен противотуморен ефект, но не се проявява при всички пациенти. Както при вит. К2, така и при и вит. В6 провеждане на РКП не установява значими клинични корелации с риск от рецидив или преживяемост. Към настоящия момент при пациенти с ХЦК след резекция или аблация не се препоръчва универсална суплементация с витамини В6 и К2.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. За снижение на риск от хепатоцелуларен карцином в обща популация клиницистите трябва да препоръчват модели на хранене с протективен ефект по типа на средиземноморска диета, с консумация на кафе, висок прием на фибри, зеленчуци, пълнозърнести храни, бобови култури, ядки, зехтин, риба и с нисък прием на ултрапреработени храни (UPF) (колбаси и месни деликатеси) [ниско качество на доказателства].**
СЛАБА	**PICO 2. При пациенти с хепатоцелуларен карцином, обсъждани за лечебна хепатектомия, клиницистите биха могли да използват предоперативна оценка на прогностичен хранителен индекс (PNI) с цел прогноза на преживяемост [много ниско качество на доказателства].** **PICO 3. При пациенти с хепатоцелуларен карцином след резекция или аблация клиницистите биха могли да препоръчват хранителни интервенции, съдържащи аминокиселини с разклонена верига (BCAA) и n-3 мастни киселини, с цел контрол на серумен албумин, скъсяване на болничен престой и подобряване на качество на живот [ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***Предвид наличие на връзка между хранителни навици и риск от развитие на хепатоцелуларен карцином е уместно да се препоръчва за общата популация придържане към модел на хранене с висока консумация на растителни храни (фибри, зеленчуци, пълнозърнести храни, бобови култури, ядки, зехтин), риба и нисък прием на преработени меса (колбаси и месни деликатеси) и ултра преработени храни.***
- ***Допълнителен прием на фибри и редовна консумация на кафе са достъпни профилактични стратегии срещу хепатоцелуларен карцином, приложими в общата популация.***



Хранителният статус е критичен фактор, който може да повлияе съществено върху следоперативното възстановяване, чернодробната функция, качество на живот и функционалното състояние при пациенти с хепатоцелуларен карцином с лечебна резекция или аблация. Добавянето на аминокиселини с разклонена верига (BCAA) и n-3 мастни киселини в периоперативния период може да намали следоперативните усложнения, да скъси болничния престой и да подобри дългосрочната прогноза.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Shu W, Liu L, Jiang J, Yao Q. Dietary patterns and hepatocellular carcinoma risk: A systematic review and meta-analysis of cohort and case-control studies. *Nutrition & Metabolism* 2024; 21: 47. doi: https://doi.org/10.1186/s12986-024-00822-y.
2. Han Li, Qi-Hang Cao, Hui Liu, et al. An umbrella review of the association between dietary factors and hepatocellular carcinoma risk. *Food Funct* 2025; 16 (10): 3879-3890. https://doi.org/10.1039/d4fo06165a.
3. Zhang H, Li D, Li J. Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy: A meta-analysis and systemic review. *Front Nutr* 2024; 11: 1433528. doi: 10.3389/fnut.2024.1433528.
4. Fan XX, Chen GQ, Li YR, et al. The preoperative prognostic nutritional index in hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy: A retrospective cohort study and Meta-analysis. *J Investig Surg* 2021; 34: 826-833. doi: 10.1080/08941939.2019.1698679.
5. Wu GL, Zhou XY, Yang XM, Yin RJ. Prognostic evaluation of prognostic nutritional index for patients with hepatectomy for primary hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Chin Evid Nurs* 2024; 10: 392-395. doi: 10.12102/j.issn.2095-8668.2024.03.003.
6. Noah OA, Agbo CE, Obuekwe C, et al. Nutritional therapy in patients with hepatocellular carcinoma after liver resection or ablation: A systematic review of randomized controlled trials. *Research Square* 2025; doi: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-7735962/v1.
7. Zhang B, Wei G, Li R, et al. n-3 fatty acid620 based parenteral nutrition improves postoperative recovery for cirrhotic 621 patients with liver cancer: A randomized controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2017; 36 (5): 1239-1244. doi: 10.1016/j.clnu.2016.08.002.

9 Фармакоикономика

9 ФАРМАКОИКОНОМИКА

9.1. ИКОНОМИЧЕСКИ МОДЕЛИ ЗА РАЗХОДИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ РЕЗУЛТАТИ

Мария ДИМИТРОВА, Деница СТЕФАНОВА, Георги МОМЕКОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)	
PICO 1.	**При лечение на хепатоцелуларен карцином (ХЦК) кои модели са оптимални за фармакоикономическа оценка на стойностна ефективност (рентабилност) на различни терапии в ранен и авансирал стадий?**
PICO 2.	**При пациенти с нерезектабилен ХЦК, провеждащи първа линия системна терапия, каква е сравнителната стойностна ефективност на одобрени терапевтични схеми спрямо лечение със *sorafenib* ?**
PICO 3.	**При пациенти с ХЦК чернодробна трансплантация (ЧТ), сравнена с резекция, аблация и други алтернативни интервенции, демонстрира ли стойностна ефективност според години живот, съобразени с качество (QALY)?**
PICO 4.	**При пациенти с чернодробна цироза кои стратегии за скрининг на ХЦК демонстрират стойностна ефективност (рентабилност) по отношение на години живот, съобразени с качество (QALY), и нетни парични ползи?**

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Систематичен преглед и анализ на цена-ефективност на 27 уникални икономически оценки интерпретира стойностната ефективност на различни видове терапии: куративни – чернодробна трансплантация, резекция, радиочестотна аблация; некуративни – *sorafenib, cabozantinib, lenvatinib*, трансартериална химиоемболизация (TACE) и интраартериална химиотерапия с имплантируема помпа (HAIC), трансартериална радиоемболизация (TARE), стериотактично лъчелечение (SBRT) и палиативни грижи.[1] Резултатите показват, че от 20 проучвания, които включват измерване на години живот, съобразени с качество (QALY), 11 установяват, че приложените терапии са рентабилни, при праг от 100 000 $/QALY и дисконтен процент от 3% към момента на проучването, но със значителни различия и с малко проучвания, които вземат предвид индиректните разходи. Средното инкременталното съотношение на разходите и резултатите (ICER) е оценено на $53168 и $47102 за сравненията съотв. „куративно срещу куративно“ и „некуративно срещу некуративно“.

PICO 2.

Систематичен преглед с метаанализ на 4 клинични изпитвания оценява индиректно ефективност на *sorafenib, lenvatinib, donafenib, sintilimab + bevacizumab* (D + A) и *atezolizumab + bevacizumab* (T + A) и тяхната стойностна ефективност чрез модел на преживяемост от гледна точка на Китайската здравна система при праг на рентабилност от 3 пъти БВП/глава на населението в Китай.[2] Резултатите показват, че в сравнение със *sorafenib* схемите с *lenvatinib*, *donafenib, sintilimab + bevacizumab* (D + A) и *atezolizumab + bevacizumab* (T + A) корелират с допълнително удължаване на продължителност на живота (LYGs) съотв. с 0.25, 0.30, 0.95 и 1.46 години и водят до допълнително удължаване на продължителност на живота, съобразена с качество (QALY), съотв. с 0.16, 0.19, 0.51 и 0.86. Стойностната ефективност, изчислена чрез модела на преживяемост, е за *lenvatinib* ICER – $40 667.92/QALY, за *donafenib* – $27 630.63/QALY, за D + A – $51 877.36/QALY и за T + A – $130 508.44/QALY. Директното транспониране на ICERs за отделни терапевтични режими в различни национални системи не е препоръчително, тъй като праговете на рентабилност могат да варират, дори и при приложение на методиката на СЗО за използване на БВП/глава на населението. Резултатите за ефективност, обаче, и посочената методика за оценка на стойностна ефективност могат да бъдат приложени за оценка на национално ниво при вземане предвид локалните изисквания за определяне на праг на рентабилност и препоръки за включване на разходи и здравни ресурси във фармакоикономическите оценки.

PICO 3.

Проведен е наративен систематичен преглед на икономически аспекти

на чернодробна трансплантация (ЧТ) при ХЦК.[3] Включени са 10 проучвания: 6 с данни от реалната практика (RWD) с 14 911 пациенти (1741 с ЧТ и 13170 с алтернативни терапии) и 4 с моделирани популации. Параметрите QALYs или LYS са докладвани в 7 проучвания, инкрементално съотношение на разходите и резултатите (ICER) – в 7, а WTP прагове (прагове на рентабилност) – в 5. Наративният систематичен преглед на публикуваните проучвания показва, че ЧТ подобрява преживяемостта и намалява рецидивите, но е икономически ефективна при по-млади пациенти, с по-ниски нива на серумен алфа-фетопротеин (AFP) и по-кратко време на изчакване. Процедурите за снижение на стадия подобряват ефективността на ЧТ, като TARE превъзхожда TACE по икономическа ефективност при пациенти, които се нуждаят от по-малко локорегионално лечение преди трансплантация и независимо от разглеждания период. Също така TACE е по-рентабилен за пациенти, които са получили ЧТ в рамките на 3 месеца след процедурата.

PICO 4.

Кохортно проучването използва *de novo* микросимулационен модел на Markov за оценяване на стратегии за проследяване на пациенти с чернодробна цироза.[4] Сравняваните стратегии за скрининг за ХЦК са: алгоритъм GAAD (Gender, Age, AFP, and DCP/PIVKA-II), самостоятелно или в комбинация с ултразвуково изследване (УЗИ); ултразвуково изследване (УЗИ); УЗИ + серумен AFP. В симулирана кохорта от 100000 пациенти дисконтираните разходи и QALY на пациент са съответно 8663 £ и 6.066 за УЗИ, 9095 £ и 6.076 за УЗИ + AFP, 8719 £ и 6.078 за GAAD и 9114 £ и 6.086 за GAAD + УЗИ. При праг на целева ефективност от 20000 £/QALY използване на GAAD е най-рентабилна стратегия; въпреки това, макар и най-скъпа, комбинация от GAAD + УЗИ е най-ефективна от клинична гледна точка. Анализите на чувствителност и сценариите показват, че честотата на ХЦК, заедно с разходите, свързани с диагностичната ефективност, оказват влияние върху стойностната ефективност. Допълнително се установява, че редовен скрининг подобрява ранна детекция и е стойностно-ефективен в сравнение с липса на наблюдение. При сравнение на различни стратегии за скрининг от гледна точка на здравната система на Великобритания е установено, че алгоритъмът GAAD, както самостоятелно, така и в комбинация с УЗИ, представлява икономически ефективна стратегия за наблюдение в сравнение с УЗИ и УЗИ + AFP. Въпреки че комбинацията GAAD + УЗИ показа най-голямо увеличение на QALY, самостоятелно прилагане на GAAD също е рентабилно от гледна точка на разходи.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	**PICO 1. За икономическа оценка на стойност на ефективност (рентабилност) на терапии при хепатоцелуларен карцином отговорните институции трябва да вземат под внимание (по методологични съображения) следните модели: сравнение на куративна срещу куративна/некуративна терапия; перспектива на платец или здравен сектор; видове разходи за лечение; съотношение цена-полза, времеви хоризонт, популация, тежест на заболяването, дисконтен процент, оценени здравни резултати и избор на сравнителен показател, както и праг на рентабилност [ниско качество на доказателства].** **PICO 2. При пациенти с нерезектабилен хепатоцелуларен карцином, показан за първа линия системна терапия, като основа за избор клиницистите трябва да обсъждат стойностна ефективност (рентабилност) на терапевтични схеми според години живот, съобразени с качество (QALY), и инкрементално съотношение на разходи и резултати (ICER): най-ефективен (*atezolizumab + bevacizumab*) срещу най-икономичен (*donafenib*) вариант [много ниско качество на доказателства].** **PICO 3. При пациенти с хепатоцелуларен карцином, планиран за чернодробна трансплантация, клиницистите трябва да обсъждат стойностна ефективност (рентабилност) на трансплантация и допълнителни процедури за снижение на стадия според години живот, съобразени с качество (QALY), инкрементално съотношение на разходи и резултати (ICER) и праг на рентабилност (WTP) [много ниско качество на доказателства].** **PICO 4. При проследяване на пациенти с чернодробна цироза клиницистите трябва да избират стратегии за скрининг на хепатоцелуларен карцином според икономическата им рентабилност по отношение на дисконтирани разходи и години живот, коригирани с качество (QALY) [много ниско качество на доказателства].**

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

- ***Оценка по фармакоикономически показатели на бъдеща стойност на скрининг, наблюдение и лечения на хепатоцелуларен карцином трябва да включва различни гледни точки и да ангажира пациенти и лица, полагащи грижи за тях, за да се гарантира, че оценката отразява релания маршрут на пациентите.***
- ***При оценка на фармакоикономически показатели на различни терапии при хепатоцелуларен карцином методологични съображения като популация, тежест на заболяване, времеви хоризонт, дисконтен процент, видове включени разходи, оценени здравни резултати и избор на сравнителен показател, както и праг на рентабилност, могат да окажат значително влияние върху оценката дали лечението е, или не е рентабилно и трябва да се вземат предвид, когато резултатите се интерпретират на локално ниво.***

ИЗТОЧНИЦИ

1. Yuen SC, Amaefule AQ, Kim HH, et al. A systematic review of cost-effectiveness analyses for hepatocellular carcinoma treatment. *Pharmacoecon Open* 2022; 6 (1): 9-19. doi: 10.1007/s41669-021-00298-z.
2. Zhao M, Pan X, Yin Y, et al. Cost-effectiveness analysis of five systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma in China: An economic evaluation based on network meta-analysis. *Front Public Health* 2022; 10:869960. doi: 10.3389/fpubh.2022.869960.
3. De Simone P, Peritore D, Ducci J, et al. Comparative economic analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A narrative review. *Eur J Transplant* 2025; 3: 99-115. doi: 10.57603/EJT-1814.
4. Garay O, Ambühl L, Bird T, et al. Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance strategies in patients with compensated liver cirrhosis in the united kingdom. *Value Health* 2024; 27 (12): 1698-1709. doi: 10.1016/j.jval.2024.07.015.

© Азизе Сароглу, Александър Кацаров, Александър Юлиянов, Ася Консулова, Атанас Йонков, Валерия Хаджийска, Васил Михайлов, Весела Иванова, Веселина Колева, Веселин Попов, Георги Момеков, Гълъбина Хинкова, Дарина Найденова, Деница Стефанова, Димитрия Вълчева, Димитър Калев, Димо Манов, Доротея Иванова, Драга Тончева, Елена Арабаджиева, Елена Пиперкова, Иван Иванов, Иван Иванов, Ивелин Такоров, Иглика Михайлова, Камен Недев, Красимир Койнов, Лидия Чавдарова, Любомир Балабански, Марина Конакчиева, Марин Пенков, Мария Димитрова, Марчела Колева, Никола Владов, Николай Белев, Петко Карагьозов, Пламен Гецов, Радослав Костадинов, Радослав Мангалджиев, Татяна Хаджиева, Цветан Тричков, Цонка Луканова – *автори, 2026*

© Димитър КАЛЕВ – *редактор, 2026*

© Арт Трейсър ООД – *издател, 2026*

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ

клинично ръководство, основано на доказателства

BJCN 2026 Clinical Practice Guidelines: Hepatocellular carcinoma
DOI: 10.69121/bjcn-mope-guide/hepatocellularcarcinoma2026

Графично оформление: *Петър Желев*

Издател: Арт Трейсър ООД, Варна, ул. *Любен Каравелов* 79

Варна, 2026

ISBN 978-619-7094-88-6



AstraZeneca

MSD

Swixx BioPharma

Bristol Myers Squibb™

Сканирай, за да прочетеш pdf. файл от сайта на СОНМ