

Laboratorinė medicina.
2017, t. 19, Nr. 3(75), p. 168–173.

Hepatoceliuline karcinoma sergančių žmonių išgyvenamumo prognozės veiksniai

Julija Šarnelytė¹
Laura Stankevičiūtė^{1,2}
Laura Mašalaite^{1,2}

Santrauka

Darbo tikslas. Nustatyti pacientų, sergančių hepatoceliuline karcinoma (HCC), svarbiausius išgyvenamumo prognozės veiksnius.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Retrospektyvusis tyrimas buvo atliktas VšĮ Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose (VUL SK) 2010–2015 metais, peržiūrint 149 pacientų, kuriems histologiškai patvirtinta HCC, ligos istorijas. Skačiavome bendrą išgyvenamumą ir išgyvenamumą pagal taikytą gydymo metodą. Vertinome: lytį, amžių, kepenų cirozės (KC) etiologiją; *Child-Pugh* klasę; MELD balus; alfa fetoproteino (AFP) koncentraciją (I grupė – 20 kU/l, II grupė 20–399 kU/l, III grupė – 400 kU/l); HCC židinio dydį (A grupė – 2 cm, B grupė 2–5 cm, C grupė >5 cm); HCC židinių skaičių. Vertinome, koks gydymas taikytas: kepenų transplantacija (KT), kepenų rezekcija (KR), transarterinė chemoembolizacija (TACE), radiodažninė abliacija (RDA), perkutaninė etanolio injekcija (PEI), sudėtinis gydymas (KR+chemoterapija arba KR+RDA), gydymas sorafenibu ir simptominis gydymas. Statistinė analizė atlikta SPSS 19.0, rezultatus laikėme statistiškai patikimais, kai $p < 0,05$.

Rezultatai. Vyrai sudarė 75 %, pacientų amžiaus vidurkis buvo $63,6 \pm 11,7$ metų. Visiems pacientams HCC išsivystė esant KC, kurią 61 % atvejų sukėlė hepatitas C. Nustačius HCC diagnozę, pacientų stebėjimo laikotarpio mediana buvo 12 mėnesių (nuo 1 mėn. iki 9 metų). Vidutinis bendras pacientų išgyvenamumas mėnesiais buvo $22,36 \pm 19,95$. Gydymo metodai pasiskirstė taip: KR atlikta 43 (28,9 %) pacientams, KT – 7 (4,7 %), PEI – 3 (2 %), TACE – 16 (10,7 %), RDA – 18 (12,1 %), sudėtinis gydymas taikytas 3 (2 %), gydymas sorafenibu – 43 (28,9 %), simptominis – 16 (10,7 %). Vidutinis išgyvenamumas mėnesiais buvo atitinkamai $48 \pm 20,8$; $35,7 \pm 25,7$; $34,3 \pm 18,9$; $28 \pm 18,3$; $25,9 \pm 23,6$; $19,9 \pm 12,3$; $14,6 \pm 12,9$; $13,6 \pm 13,3$, kai buvo taikyta PEI, RDA, KT, sudėtinis gydymas, KR, TACE, gydymas sorafenibu ir simptominis gydymas. Bendras išgyvenamumas statistiškai reikšmingai buvo mažesnis pacientų, kurių HCC dydis buvo >5 cm ($p < 0,001$); MELD >10 balų ($p < 0,001$). Išgyvenamumas statistiškai reikšmingai buvo didesnis pacientų, kurie turėjo vieną židinį ($p < 0,001$), *Child-Pugh* A klasės pacientų ($p < 0,001$), gydytų PEI, RDA ir KT ($p = 0,0003$).

Išvados. Pacientų išgyvenamumas buvo geresnis, jei gydyta PEI, RDA ir KT. HCC dydis, židinių skaičius, MELD balai, *Child-Pugh* klasė buvo svarbiausi HCC ligonių išgyvenamumo prognozės veiksniai.

Reikšminiai žodžiai: hepatoceliulinė karcinoma, MELD, *Child-Pugh* išgyvenamumas.

¹Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas
Vilnius University Faculty of Medicine
El. paštas: sarnelyte.julija@gmail.com

²Vilniaus universiteto ligoninės
Santaros klinikų Hepatologijos,
gastroenterologijos ir dietologijos
centras
Vilnius University Hospital Santaros
klinikos, Centre of Hepatology,
Gastroenterology and Dietology

IVADAS

Hepatoceliulinė karcinoma (HCC) – dažniausias pirminis kepenų navikas, kuris sudaro daugiau kaip 90 % atvejų [1]. Tai penktas pagal dažnumą piktybinis navikas pasaulyje [2]. HCC yra trečioje vietoje pagal mirtingumą nuo onkologinės ligos, o tai kiekvienais metais lemia 690 000 mirčių [3]. Didžiausias sergamumas HCC yra Azijoje (ypač didelis Kinijoje) ir Afrikoje [4]. Lietuvoje HCC nėra labai paplitusi (Vėžio registro 2012 metų duomenimis, HCC nepatenka tarp dažniausių piktybinių ligų visose amžiaus grupėse), tačiau sergamumas ir mirtingumas didėja [5, 6]. Visa tai rodo, kad HCC yra didelė sveikatos problema visame pasaulyje. Pagrindiniai HCC rizikos veiksniai yra virusinis hepatitas B ir C, piktnaudžiavimas alkoholiu, medžiagų apykaitos ligos, pavyzdžiui, hemochromatozė, bei kitos lėtinės kepenų ligos [7]. Tačiau šiuo metu skatinama nepamiršti ir tokių HCC rizikos veiksnių kaip amžius, vyriškoji lytis, nutukimas, kuris skatina metabolinio sindromo ir nealkoholinės suriebėjusių kepenų ligos išsivystymą [8]. Dažniausiai (80–90 % atvejų) HCC vystosi kepenų cirozės pažeistose kepenyse [9]. Nustatyta, kad cirozinėse kepenyse HCC vystosi palaipsniui – nuo displazinio mazgo iki smulkių HCC židinių ir galiausiai iki išplitusios formos [10]. HCC prasideda nepastebimai, pacientai ilgą laiką gali nejaušti jokių simptomų, todėl kol kas HCC dažniausiai diagnozuojama pažengusių stadijų, kai radikalus gydymas neįmanomas, o vidutinė išgyvenamumo trukmė siekia mažiau nei metus [11–13]. Paskirti tinkamą gydymą HCC ligoniams yra sudėtinga, kartais dėl gydymo taktikos reikia spręsti individualiai [14].

HCC gydymo taktika pasirenkama remiantis Barselonos kriterijais (*Barselona-Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system*), įvertinus židinių skaičių, dydį, išplitimą, kepenų funkciją pagal *Child-Pugh* kepenų nepakankamumo klasę ir paciento bendrą būklę pagal ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) vertinimo skalę [15]. Radikaliems HCC gydymo metodams priskiriama kepenų rezekcija ir kepenų transplantacija. Radio dažninė abliacija (RDA) ir perkutaniinė etanolio injekcija (PEI) galimos tik esant labai ankstyvoms (BCLC stadija 0) ir ankstyvoms vėžio stadijoms (BCLC stadija A), kepenų rezekcija – tik esant labai ankstyvai vėžio stadijai (BCLC stadija 0), kai yra gera kepenų funkcija (*Child-Pugh* A klasė) ir yra

vienas iki 2 cm dydžio HCC židiny. Kepenų transplantacija, PEI ar RDA taikomi esant ankstyvai stadijai (BCLC stadija A), navikas didesnis nei 2 cm arba yra trys iki 3 cm dydžio HCC židiniai [12]. Transarterinė chemoembolizacija (TACE) ir gydymas sorafenibu priskiriami prie paliatyvių metodų [16]. TACE yra pirmiausia pasirenkamas gydymo metodas esant daugiažidininei HCC, tačiau turi būti gera kepenų funkcija (*Child-Pugh* A-B klasė), gera paciento bendra būklė, navikas neturi būti išplitęs [17]. Gydymas sorafenibu skiriamas esant pažengusiai HCC stadijai (BCLC stadija C), kai įtraukta vartų vena bei navikas išplitęs už kepenų ribų. Ir galiausiai, esant baigčių stadijos HCC (BCLC stadija D), skiriamas simptominis gydymas [12]. Kuo anksčiau diagnozuojama HCC, tuo didesnė galimybė pasirinkti radikalesnį gydymo metodą ir tuo geresni išgyvenamumo rezultatai [11]. HCC ligonių išgyvenamumą lemia įvairūs veiksniai: lytis, amžius, HCC židinių dydis ir skaičius, alfa fetoproteino koncentracija, *Child-Pugh* klasė, MELD balų skaičius [18].

DARBO TIKSLAS

Mūsų darbo tikslas buvo išsiaiškinti radikalaus ir neradikalaus HCC gydymo rezultatus bei HCC ligonių išgyvenamumo prognozės veiksnius.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Retrospektyvų tyrimą atlikome VšĮ Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose nuo 2010 iki 2015 metų. Į tyrimą įtraukėme pacientus, sergančius kepenų ciroze, kuri komplikavosi HCC išsivystymu. Išanalizuotos 215 pacientų, kuriems diagnozuota HCC, ligos istorijos. Į galutinę analizę pateko 149 pacientai. Pagrindiniai įtraukimo kriterijai buvo: vyresnis nei 18 metų ligonių amžius, atlikus biopsiją histologiškai patvirtinta HCC, atliktas nors vienas vaizdinis tyrimas (kompiuterinė tomografija ar magnetinio rezonanso tomografija). Pagrindiniai atmetimo kriterijai: metastazės kepenyse, kitos nei HCC vėžio formos, reikalingų duomenų trūkumas. Analizei surinkti šie duomenys: lytis, amžius HCC diagnozės nustatymo metu, kepenų funkcijos nepakankamumo klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją, MELD balų skaičius, AFP koncentracija kraujo serume, kepenų cirozės etiologija (hepatito B viruso infekcija

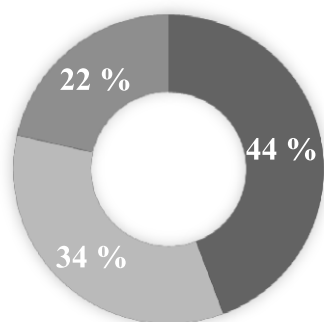
(HBV), hepatito C viruso infekcija (HCV), alkoholio vartojimas, kriptogeninė kepenų cirozė arba mišrios etiologijos kepenų cirozė (HCV+HBV arba HCV+alkoholio vartojimas)), HCC židinio dydis centimetrais ir židinių skaičius. Pagal amžių pacientus skyrėme į dvi grupes: 63 metų ir >63 metų. Pagal AFP koncentracijos vertes (kU/l) pacientai sudarė tris grupes: I grupę – jei AFP koncentracija 20 kU/l, II grupę – jei AFP koncentracija padidėjusi vidutiniškai (20–399 kU/l), III grupę – jei smarkiai padidėjusi (>400 kU/l). Pagal HCC dydį pacientai suskirstyti į tris grupes: A grupę – židiny 2 cm, B grupę – židiny 2–5 cm ir C grupę – židiny >5 cm. Esant daugiažidinei HCC, jos dydis skaičiuotas pagal didžiausią mazgą. Pagal židinių skaičių tiriamieji suskirstyti taip pat į tris grupes: 1 grupę – 1 židiny, 2 grupę – 2–3 židiniai, 3 grupę – >3 židiniai. Židinių dydis ir skaičius vertintas pagal kompiuterinės tomografijos ar magnetinio rezonanso duomenis. Pacientai, sergantys HCC, buvo gydomi vienu iš šių metodų: kepenų transplantacija, kepenų rezekcija, TACE, RDA, PEI, sudėtinis gydymas (KR+chemoterapija arba KR+RDA), gydymas sorafenibu ir simptominis gydymas. Taip pat į duomenų analizę buvo įtrauktas stebėjimo laikotarpis mėnesiais ir ligos baigtys (gyvi, mirę).

Surinkti duomenys apdoroti naudojantis *Microsoft Excel* 2016. Dažniai (%), vidurkis ± standartinė paklaida ir mediana, bendras išgyvenamumas buvo apskaičiuoti taikant aprašomąją statistiką. Statistinio reikšmingumo lygmuo – kai p vertė mažiau nei 0,05.

REZULTATAI

Pagrindiniai demografiniai ir klinikiniai pacientų duomenys

Į galutinę analizę įtraukėme 149 pacientus. Vyrai sudarė 75 % (n=112), o moterys – 25 % (n=37) pacientų. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo 63,6±11,7 metų (nuo 18 iki 96 metų). Viesiems stebėtiems pacientams HCC išsivystė esant kepenų cirozei. Kepenų cirozės priežastys buvo įvairios, tačiau 61 % (n=91) atvejų ją sukėlė HCV infekcija. Kitos kepenų cirozės priežastys: kriptogeninė kepenų cirozė 24 % (n=36), HBV kepenų cirozė 7 % (n=10), alkoholinė kepenų cirozė 4 % (n=6), mišrios etiologijos kepenų cirozė 4 % (n=6). Pagal *Child-Pugh* klases pacientai pasiskirstė taip: A klasės 59 %



1 pav. Pacientų pasiskirstymas pagal AFP grupes

Fig. 1. Patients' distribution according to alpha-fetoprotein groups

(n=88), B klasės 30 % (n=45), C klasės 11 % (n=16). Pagal MELD balų skaičių: <10 balų 75 % (n=112), 11–18 balų 20 % (n=30), 19–24 balai 3 % (n=4) ir >25 balai 2 % (n=3). AFP koncentracijos vidurkis buvo 4986,5±34714,9 kU/l (nuo 0,598 iki 300000 kU/l). Mūsų tyrime padidėjus AFP koncentracija buvo nustatyta 56 % sergančiųjų HCC, kitais 44 % AFP atvejų koncentracija buvo normali. HCC dydžio vidurkis buvo 5,88±6,56 cm (nuo 0,5 iki 7,1 cm). Pagal AFP koncentracijos grupes pacientai pasiskirstė taip: I grupės – 66, II grupės – 51, III grupės – 32 pacientai (1 pav.).

Pagal HCC dydį didžiausią dalį sudarė B grupės pacientai – 42 % (n=62), C grupės pacientai sudarė 41 % (n=61), o A grupės – 17 % (n=26) (2 pav.).

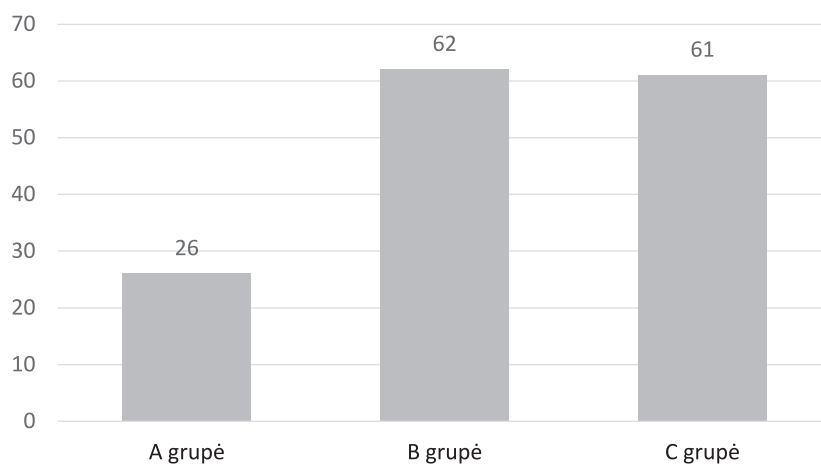
Pagal židinių skaičių tiriamieji pasiskirstė taip: 1 grupė 27 % (n=40), 2 grupė 51 % (n=76), 3 grupė 22 % (n=33) (3 pav.). Židinių skaičius svyravo nuo 1 iki 9.

Gydymo metodai

Gydymo metodų pasiskirstymas pateikiamas 4 paveiksle. Dažniausiai taikyti gydymo metodai buvo kepenų rezekcija (29 %) ir gydymas sorafenibu (29 %).

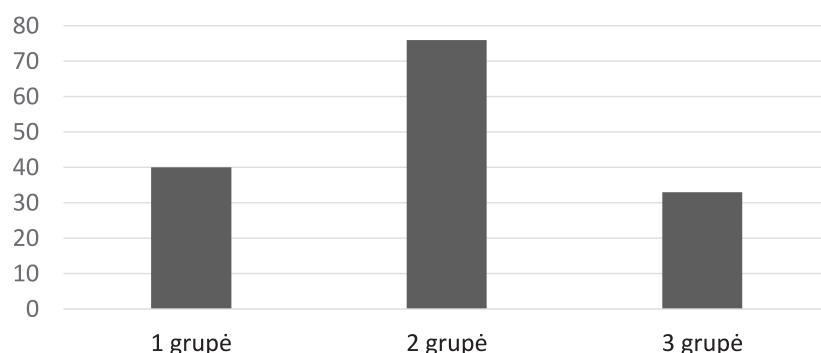
Išgyvenamumas pagal gydymo metodų, klinines pacientų ir naviko charakteristikas

Pacientų, kuriems diagnozuota HCC, stebėjimo laikotarpio mediana buvo 12 mėnesių (nuo 1 mėnesio iki 9 metų). Stebėjimo laikotarpiu mirė 88 (59 %) ir 61 (41 %) pacientas išgyveno. Vidutinis bendras pacientų išgyvenamumas mėnesiais buvo



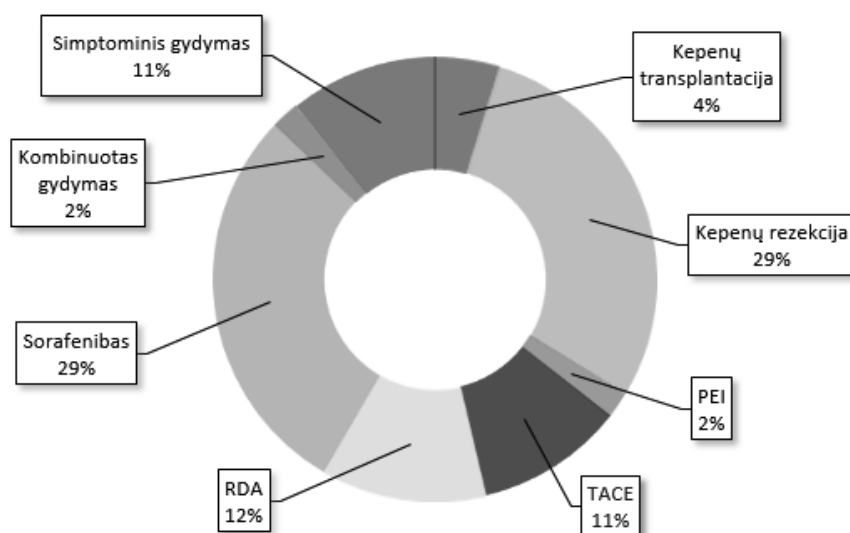
2 pav. 2 pav. Pacientų pasiskirstymas pagal HCC dydį

Fig. 2. Patients' distribution according to the groups of hepatocellular carcinoma's size



3 pav. Pacientų pasiskirstymas pagal HCC židinių skaičių

Fig. 3. Patients' distribution according to number of nodes of hepatocellular carcinoma



4 pav. Gydymo metodai

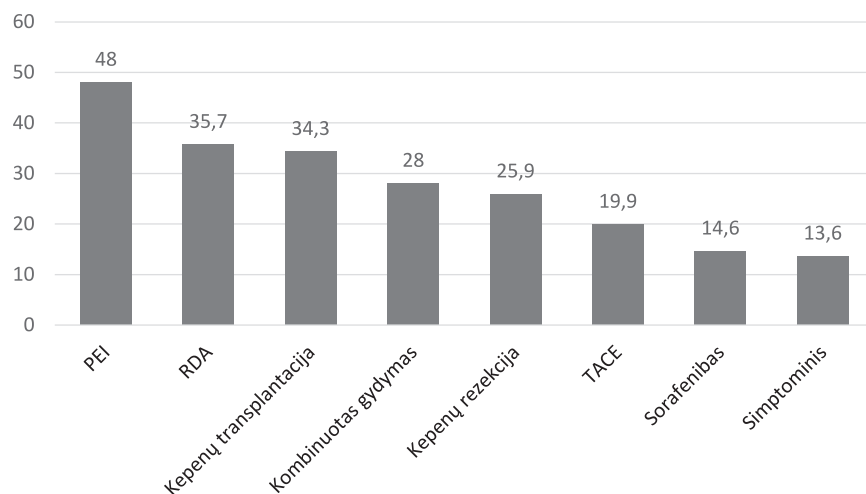
Fig. 4. Treatment methods

22,36±19,95. Vidutinis išgyvenamumas mėnesiais pagal gydymo metodą pateikiamas 5 paveiksle. Išgyvenamumas statistiškai patikimai buvo geresnis tų pacientų, kuriems buvo taikyta PEI, RDA ir kepenų transplantacija (p=0,0003).

Išgyvenamumas mėnesiais priklauso nuo klinikinių ir naviko

charakteristikų pateikiamas 1 lentelėje. Statistiškai reikšmingas (p<0,05) išgyvenamumo mėnesiais vidurkių skirtumas buvo nustatytas tarp HCC židinių skaičiaus, HCC dydžio, MELD balų grupių, *Child-Pugh* klasių (1 lentelė).

Išgyvenamumas statistiškai reikšmingai buvo mažesnis pacientų, kurių



5 pav. Gydymo metodas ir bendras vidutinis išgyvenamumas mėnesiais
Fig. 5. Treatment methods and overall survival in months

1 lentelė. Išgyvenamumą lemiantys veiksniai
Table 1. Prognostic factors for survival

	Išgyvenamumo vidurkis ± SD (mėnesiais)	p reikšmė
Lytis:		
Moteris	19,9±16,4	0,32
Vyras	23,7±21,40	
Amžius:		
63 metai	22,1±18,4	0,74
>63 metai	23,3±21,9	
Kepenų cirozės priežastys:		
HBV	22,1±23,21	0,06
HCV	26,4±20,12	
Alkoholis	10,3±4,08	
HCV+HBV arba HCV+alkoholis	17,5±12,65	
Kriptogeninė	16,7±20,83	
AFP kiekis kraujo serume (kU/l):		
20	25,9±19,93	0,08
20–399	21,5±16,78	
400	18,1±25,15	
HCC židinių skaičius:		
1	25,6±22,39	<0,001
2–3	22,7±20,29	
>3	20,9±17,15	
HCC dydis (cm):		
2	29±21,87	<0,001
2–5	24,3±23,09	
>5	17±14,17	
Child-Pugh klasė		
A (5–6 balai)	25,5±21,71	<0,001
B (7–9 balai)	18,9±16,41	
C (10–15 balų)	18,1±16,13	
MELD balai		
10 balų	24,8±20,85	<0,001
>10 balų	16,4±15,28	

2 lentelė. Svarbiausi HCC prognozės veiksniai

Table 2. The most important prognostic factors for survival in hepatocellular carcinoma

Teigiami veiksniai	Neigiami veiksniai
Child-Pugh A klasė	MELD >10 balų
Vienas mazgas	HCC dydis >5 cm
RDA	2 mazgai ir daugiau
PEI	Child-Pugh B ar C klasė
Kepenų transplantacija	

HCC dydis buvo >5 cm ($p<0,001$); MELD >11 balų ($p<0,001$). Išgyvenamumas buvo didesnis pacientų, kurie turėjo vieną židinį ($p<0,001$), buvo Child-Pugh A klasės ($p<0,001$) (1 lentelė). Svarbiausi hepatoceliulinės karcinomos prognozės veiksniai pateikiami 2 lentelėje.

REZULTATŲ APITARIMAS

Mūsų tyrimo rezultatai parodė, jog pacientų, sergančių HCC, išgyvenamumas buvo geresnis taikant PEI, RDA ir kepenų transplantaciją. HCC dydis, židinių skaičius, MELD balai, Child-Pugh funkcinė klasė buvo svarbiausi išgyvenamumo prognozės veiksniai.

ESAL rekomendacijose aprašoma, kad ankstyva diagnostika lemia geresnį išgyvenamumą. Tokiu atveju galima taikyti radikalius gydymo metodus [11, 12]. Diagnozavus ir pradėjus gydyti HCC labai ankstyvos ar ankstyvos stadijos, penkerių metų išgyvenamumas siekia 70–80 % atliekant kepenų transplantaciją, 70 % atliekant kepenų rezekciją ar RDA; išgyvenamumo mediana taikant šias gydymo metodikas siekia 60 mėnesių [12, 19–24]. Esant tarpinei stadijai taikomas paliatyvus gydymas (TACE), kuris pagerina išgyvenamumą iki 19–20 mėnesių, o neskiriant jokio gydymo pacientai išgyvena mažiau kaip 16 mėnesių [12, 25]. Gydymas sorafenibu priskiriamas prie paliatyvių metodų, taikomų esant pažengusiai HCC stadijai. Gydant sorafenibu vienerius metus išgyvena 25 % pacientų, o išgyvenamumo mediana siekia 11 mėnesių [12, 25]. Baigčių stadijoje lieka tik simptominis gydymas, o pacientų išgyvenamumas tėra 3–4 mėnesiai (vienerius metus išgyvena tik 11 %) [12, 25].

A. I. Goma su kolegomis 2014 metais atlikto tyrimo duomenimis, vidutinis bendras išgyvenamumas tų pacientų, kurių liga atspari gydymui, buvo 7 mėnesiai. Pacientų, kuriems buvo atlikta rezekcija, transplantacija arba radiodažninė abliacija, vidutinis bendras išgyvenamumas siekė 36 mėnesius [18].

Mūsų atlikto tyrimo duomenimis, išgyvenamumas buvo didesnis tų pacientų, kuriems taikyta PEI ($48\pm 20,8$ mėn.), RDA ($35,7\pm 25,7$ mėn.) ir kepenų transplantacija ($34,3\pm 18,9$ mėn.). 2015 m. Hale Gokcan su bendraautorais, atlikę 115 pacientų tyrimą, gavo kiek kitokius rezultatus: didžiausią išgyvenamumą lėmė kepenų rezekcija ($78,8\pm 12,5$ mėn.) ir kepenų transplantacija ($72\pm 6,9$ mėn.) [26]. Rezultatai gali skirtis, nes HCC

visiems mūsų tiriamiesiems išsivystė esant kepenų cirozei.

Išgyvenamumas statistiškai reikšmingai buvo mažesnis ligonių, kuriems HCC dydis buvo >5 cm ($p<0,001$), MELD >10 balų ($p<0,001$). Išgyvenamumas didesnis ligonių, kurie turėjo vieną židinį ($p<0,001$) ir buvo *Child-Pugh* A klasės ($p<0,001$). Prieš tai minėto Hale Gokcan tyrimo rezultatai buvo tokie: neigiamą įtaką išgyvenamumui turėjo vyresnis kaip 63 metų amžius, serumo albuminas 34 g/l ir didesnis naviko židinių skaičius [26]. Mūsų tiriamiesiems amžius neturėjo reikšmingos įtakos išgyvenamumui, tačiau mažesnis židinių skaičius lėmė geresnį išgyvenamumą. Minėtame tyrime nebuvo skaičiuota *Child-Pugh* funkcinė klasė, tačiau buvo gauta neigiama sumažėjusios albumino koncentracijos kraujo serume įtaka išgyvenamumui (albumino koncentracija serume įeina skaičiuojant *Child-Pugh* funkcinę klasę).

HCC yra sunkiai įvertinama heterogeniška liga, todėl pasaulyje kuriamos prognozės sistemos, kurios padėtų gydytojui parinkti tinkamą gydymą ir įvertinti ligos prognozę [27]. 2008 metais J. Pivoriūnas su bendraautoriais atliko tyrimą, kuriame nagrinėjo ir lygino pasaulyje paplitusias HCC prognozės sistemas ir siekė parinkti Lietuvai tinkamiausias. Išvadoje teigiama, kad svarbiausi prognozės veiksniai yra kepenų funkcijos rodikliai ir naviko charakteristika, tačiau konkreti prognozė sistema nebuvo įvardyta [28].

Mūsų atliktame tyrime svarbiausi HCC prognozės veiksniai buvo kepenų funkcijos rodikliai, naviko charakteristika (dydis, židinių skaičius), gydymo metodai. Šiuo metu pagrindinė klasifikacija, kuria remiamasi parenkant HCC gydymą ir prognozuojant baigtis, yra Barselonos klinikinė kepenų vėžio klasifikacija (BCLC), apimanti visus prognozės veiksnius, ku-

riuos rekomenduoja EASL. BCLC pateikiami prognozės veiksniai yra naviko charakteristika, kepenų funkcijos rodikliai, gydymo metodika ir bendra paciento būklė [12].

Mes nenagrinėjome bendros paciento būklės, naviko išplitimo ir gydymo sukeltų komplikacijų įtakos išgyvenamumui. Reikalingi papildomi prospektyvieji daugiacentriai tyrimai siekinat patikslinti svarbiausius hepatoceliulinę karcinomą sergančių ligonių išgyvenamumo prognozės veiksnius bei nustatyti ribines jų vertes.

Summary

PROGNOSTIC FACTORS FOR SURVIVAL IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Julija Šarnelytė, Laura Stankevičiūtė, Laura Mašalaitė

Objective. To determine the most important prognostic factors for survival in patients with hepatocellular carcinoma (HCC).

Materials and methods. Between 2010 and 2015 at Vilnius University Hospital "Santaros klinikos" 149 patients with histologically diagnosed HCC were retrospectively analyzed. Age, gender, etiology of cirrhosis, *Child-Pugh* classification, MELD score, serum alpha fetoprotein concentration (group I 20 kU/L, group II 20 – 399 kU/L and group III 400 kU/L), tumor size (group A 2 cm, group B 2 – 5 cm and group C >5 cm) and the number of tumors, were recorded. A treatment method was also evaluated: liver transplantation (LT), liver resection (LR), transarterial chemoembolization (TACE), percutaneous ethanol injection (PEI), radiofrequency ablation (RFA), combined therapy (CT) (LR+chemotherapy; resection+RFA), systemic chemotherapy with sorafenib, supportive care (SC). Data were analyzed by SPSS v.19. A p -value <0.05 was considered as statistically significant.

IŠVADOS

Išgyvenamumas statistiškai reikšmingai buvo geresnis tų hepatoceliulinę karcinomą sergančių ligonių, kurie buvo gydyti perkutaninės etanolio injekcijos, radiodažninės abliacijos ir kepenų transplantacijos metodais. Hepatoceliulinės karcinomos dydis, židinių skaičius, MELD balai, *Child-Pugh* klasė buvo svarbiausi išgyvenamumo prognozės veiksniai. ♦

Gauta: 2017 03 29
Priimta spaudai: 2017 09 25

Results. Majority of patients were men (75%), patient's mean age was 63.6 ± 11.7 years (18–96 years). All patients in our study had liver cirrhosis. The etiology of cirrhosis was different, but hepatitis C virus infection accounted for most of the cases (61%). The median follow-up time was 12 months (1 month – 9 years) after diagnosis of HCC. Mean survival rate was 22.36 ± 19.95 months. LR was performed for 43 patients (28.9%), 43 (28.9%) received sorafenib, 16 (10.7%) had only SC, RFA was performed for 18 (12.1%), TACE had 16 (10.7%), LT had 7 (4.7%), PEI had 3 (2%), and 3 patients (2%) were treated using CT. Mean survival (months $\pm$ SD) was 48 ± 20.8 for PEI; 35.7 ± 25.7 for RFA; 34.3 ± 18.9 for LT; 28 ± 18.3 for CT; 25.9 ± 23.6 for LR; 19.9 ± 12.3 for TACE; 14.6 ± 12.9 for sorafenib and 13.6 ± 13.3 for SC. Survival was significantly lower in patients with tumor size >5 cm ($p<0.001$) and MELD score >10 ($p<0.001$). Survival was significantly higher in patients who underwent PEI, RFA and LT ($p<0.001$), who had single nodule ($p<0.001$) or liver cirrhosis of *Child-Pugh* class A ($p<0.001$).

Conclusions. Survival was significantly higher in patients who underwent PEI, RFA and LT treatments. Tumor size, the number of tumors, MELD score, *Child-Pugh* class were the most important prognostic factors related to overall survival in patients with hepatocellular carcinoma.

Keywords: hepatocellular carcinoma, MELD, *Child-Pugh* survival.

LITERATŪRA

- Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014; 74: 2913.
- Žvinienė K, Abramavičius G, Zaborienė I, Bieliūnienė E, Žoštautienė I, Petrova D. Kompiuterinės tomografijos ir įprastinio ultragarsinio tyrimų palyginamoji vertė hepatoceliulinės karcinomos diagnostikoje. *Medicinos teorija ir praktika* 2013; 19(3.1): 39–44.
- Kurosaki M. Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2012; 56: 602–8.
- Gamboa A, Lin Q, Jin P, Zhou Y, Liu Q, Hao J, et al. The descriptive epidemiology of gastrointestinal malignancies. *Gastrointestinal Malignancies: New Innovative Diagnostics and Treatment* 2015; 22: 2–4.
- Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28(5): 753–70.
- Lietuvos vėžio registras.
- Uleckienė S, Smalytė G, Lukoševičienė R, Zabulytė D. Hepatito B virusas ir hepatoceliulinė karcinoma. *Visuomenės sveikata* 2011; 53(2): 21–8.
- Turati F, Talamini R, Pelucchi C, Polesel J, Crispo FS, Izzo F, et al. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma risk. *Br J Cancer* 2013; 108(1): 222–8.
- Aguayo A, Patt YZ. Liver cancer. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 479–507.
- Hussain S, Sorrell M. Liver MRI. Correlation with other imaging modalities

- and histopathology. Springer International Publishing, 2015; 351.
11. Abou-Alfa GK. Hepatocellular carcinoma: molecular biology and therapy. *Semin Oncol* 2006; 33: S79–83.
12. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908–43.
13. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *A Meta-analysis. PLoS Med* 2014; 11(4): e1001624.
14. Graf D, Vallböhmer D, Knoefel WT, Kröpil P, Antoch G, Sagir A, et al. Multimodal treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 430–37.
15. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379(9822): 1245–55.
16. Pranculis A, Kievišas M, Kievišienė L, Leonavičiūtė I, Ivanauskas A, Vanašas T. Hepatoceliulinės karcinomos gydymo transarterine chemoembolizacija doksorubicinu impregnuotomis mikrosferomis (DEB TACE) Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose analizė. *Medicinos teorija ir praktika* 2015; 21: 559–65.
17. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007; 46: 474–81.
18. Gomaa AI, Hashim MS, Waked I. Comparing staging systems for predicting prognosis and survival in patients with hepatocellular carcinoma in Egypt. *PLoS ONE* 2014; 9(3): e90929.
19. Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 137: 850–5.
20. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani L, Bhoori S, Pellegrinelli A. Resection of hepatocellular carcinoma cancer 2 cm: results from two Western centers. *Hepatology* 2013; 57: 1426–35.
21. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47: 82–9.
22. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008; 48: S20–37.
23. Chan SC. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2013; 2: 338–44.
24. Shrager B, Jibara G, Schwartz M, Roayaie S. Resection of hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *Ann Surg* 2012; 255: 1135–43.
25. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Crax A, Camm C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 51: 1274–83.
26. Gokcan H, Savaş N, Oztuna D, Moray G, Boyvat F, Haberal M. Predictors of survival in hepatocellular carcinoma patients. *Ann Transplant* 2015; 20: 596–603.
27. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421–30.
28. Pivoriūnas J, Jurgaitis J, Paškonis M, Juška A, Didžiapetrienė J, Stratilovas E, et al. Hepatoceliulinės karcinomos prognostinės sistemos. *Lietuvos chirurgija* 2008; 3: 189–204.