

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Aleksandar N. Filipović

**UTICAJ COVID-19 PANDEMIJE NA ISHOD  
TRANSARTERIJSKE HEMOEMBOLIZACIJE  
KOD PACIJENATA SA HEPATOCELULARNIM  
KARCINOMOM**

**doktorska disertacija**

Beograd, 2023

UNIVERSITY OF BELGRADE  
MEDICAL FACULTY

Aleksandar N. Filipović

**IMPACT OF COVID-19 PANDEMIC ON THE  
OUTCOMES OF TRANSARTERIAL  
CHEMOEMBOLIZATION IN PATIENTS WITH  
HEPATOCELLULAR CARCINOMA**

**Doctoral Dissertation**

Belgrade, 2023

**Mentor:**

**Prof.dr Dragan Mašulović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,

**Komentor:**

**Doc.dr Danijel Galun**, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,

**Članovi komisije:**

**Prof.dr Dragan Sagić**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,

**Prof.dr Ruža Stević**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,

**Prof.dr Viktor Till**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu.

Zahvalnost za izradu ove disertacije ali i za moj celokupni profesionalni razvoj dugujem svom mentoru, **Prof.dr Draganu Mašuloviću**, koji mi je bio dragocena podrška od ideje do realizacije ovog rada.

Zahvaljujem se svom mentoru **Doc.dr Danijelu Galunu**, glavnom motivatoru za naučno-istraživački rad, na ličnoj i profesionalnoj podršci, stručnim savetima i konstruktivnim predlozima tokom izrade doktorske disertacije.

Zahvaljujem se članovima Komisije:

- **Prof.dr Draganu Sagiću**
- **Prof.dr Ruži Stević**
- **Prof.dr Viktoru Tillu**

na sugestijama datim prilikom obrade prijavljene teze i pomoći u realizaciji disertacije. Posebnu zahvalnost dugujem **Prof.dr Draganu Sagiću** uz koga sam načinio prve korake u oblasti vaskularnih intervencija.

Hvala svim zaposlenima u **Odseku interventne radiologije** na pomoći prilikom izrade disertacije kao i tokom zajedničkog rada.

Zahvaljujem se **Doc.dr Aleksandri Ignjatović** na pomoći oko statističke obrade podataka.

Zahvaljujem se koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja sprovedenog u okviru ove doktorske teze:

1. Za kreiranje koncepta teze zahvaljujem se **Prof.dr Draganu Mašuloviću** i **Doc.dr Danijelu Galunu**
2. Za prikupljanje podataka zahvaljujem se **Dr Marku Živanoviću**, **Dr Dušanu Bulatoviću** i **Dr Milošu Zakošek**
3. Za formalnu analizu zahvaljujem se **As.dr Tamari Filipović**, **Doc.dr Dejanu Nikoliću** i **Doc.dr Danijelu Galunu**
4. Za sprovođenje istraživanja, metodologiju i superviziju zahvaljujem se **Prof.dr Draganu Mašuloviću** i **Doc.dr Danijelu Galunu**
5. Za pisanje – originalni nacrt zahvaljujem se **Prof.dr Draganu Mašuloviću**, **Doc.dr Danijelu Galunu**, **As.dr Tamari Filipović**, **Dr Marku Živanoviću**, **Dr Dušanu Bulatoviću**, **Dr Milošu Zakošek** i **Doc.dr Dejanu Nikoliću**

Zahvaljujem se mojoj ćerki **Kristini** na ohrabrenju koje mi je pružala kada bih posustao i radovanju svakom mom uspehu. Hvala **Tamari** na razumevanju i bezrezervnoj podršci.

*Posvećeno mojoj porodici*

# Uticaj COVID-19 pandemije na ishod transarterijske hemoembolizacije kod pacijenata sa hepatocelularnim karcinomom

## Rezime

**Uvod:** Zbog pandemijom redukovanih terapijskih opcija za lečenje bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom, a ujedno i neophodnosti smanjenja rizika od zaražavanja SARS-CoV-2 virusom, predložena su određena odstupanja od standarda u lečenju. Tokom rane faze pandemije, imajući u vidu ograničene medicinske resurse za pružanje zdravstvene zaštite nekovid bolesnicima, postignut je konsenzus da treba redukovati broj elektivnih operacija te da bolesnike sa hepatocelularnim karcinomom treba lečiti primenom lokoregionalne terapije. Transarterijska hemoembolizacija (TACE) je najčešće korišćena metoda lokoregionalnog tretmana bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom. Jedan od razloga za primenu ove metode je to što se ona može koristiti i kao „bridžing terapija“ za bolesnike koji su kandidati za operativni tretman, a da su pri tom bolesnici izloženi manjem riziku od COVID-19 infekcije u zdravstvenim ustanovama. U pojedinim slučajevima TACE je i definitivni tretman.

**Cilj rada:** Cilj ovog istraživanja bio je da se utvrdi uticaj COVID-19 pandemije na ishod transarterijskih hemoembolizacija kod bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom, kako bi se validirale aktuelne preporuke za bezbednu primenu TACE procedure tokom COVID-19 pandemije.

**Metod:** U ovu retrospektivno/prospektivnu kohortnu studiju uključeno je 97 bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom hospitalizovanih u Klinici za digestivnu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije kod kojih je u Odseku interventne radiologije Centra za Radiologiju, počev od septembra meseca 2018. godine do decembra 2021. godine učinjena konvencionalna transarterijska hemoembolizacija.

U zavisnosti od vremena kada je učinjena TACE procedura bolesnici su podeljeni u dve grupe: studijsku grupu čine bolesnici lečeni tokom pandemije dok su u kontrolnoj grupi bolesnici lečeni pre pandemije. Obe grupe su analizirane na inter i intragrupnu varijabilnost, tehnički uspeh, komplikacije i dužinu preživljavanja. Podaci o bolesnicima lečenim pre pandemije su kontinuirano prospektivno prikupljeni te je formirana baza podataka bolesnika lečenih TACE procedurom u Klinici za digestivnu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (Odeljenje za hepato-bilio-pankreasnu hirurgiju).

**Rezultati rada:** Tokom pandemije vreme čekanja bolesnika na TACE proceduru bilo je značajno duže u odnosu na vreme čekanja pre pandemije ( $p < 0.001$ ). Nema statistički značajne razlike u demografskim karakteristikama između grupa, kao ni u pogledu kliničko-patoloških i laboratorijskih analiza. Mediana praćenja iznosila je 14 meseci, a u tom intervalu 65% bolesnika je bilo živo. Statističkom analizom dužine preživljavanja nije uočena značajna razlika među grupama ( $p = 0.823$ ). Cox-ova regresiona analiza je pokazala u modelu da je povećanje MELD faktor rizika za fatalni ishod što je potvrđeno i multivarijantnom analizom.

**Zaključak:** Rezultati ove studije ukazuju da COVID-19 pandemija nije imala uticaj na krajnji ishod TACE procedura primenjenih u lečenju bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom. Nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju bolesnika lečenih u prepandemijskom periodu u odnosu na bolesnike lečene tokom COVID-19 pandemije. MELD skor je prediktivni faktor mortaliteta kod bolesnika sa HCC-om. U uslovima pandemije, kada je pružanje zdravstvene zaštite nekovid bolesnicima ograničeno, racionalno je usmeriti interventno radiološke resurse ka lečenju onih bolesnika kod kojih postoji veća verovatnoća za dobar terapijski ishod.

**Ključne reči:** COVID-19, transarterijska hemoembolizacija, lokoregionalna terapija, hepatocelularni karcinom

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Radiologija i nuklearna medicina

UKD broj: \_\_\_\_\_

# Impact of COVID-19 pandemic on the outcomes of transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma

## Abstract

**Introduction:** The reduced therapeutic options for the treatment of patients with hepatocellular carcinoma due to the pandemic, and at the same time the necessity of reducing the risk of infection with the SARS-CoV-2 virus, a certain updates on the treatment standards have been proposed. During the early phase of the pandemic, bearing in mind the limited medical resources for providing health care to non-covid patients, a consensus was reached that the number of elective surgeries should be reduced and that patients with hepatocellular carcinoma should be treated using locoregional therapy. Transarterial chemoembolization (TACE) is the most commonly used method of locoregional treatment of patients with hepatocellular carcinoma. One of the reasons for using this method is that it can be used as a "bridging therapy" for patients who are candidates for surgical treatment, while patients are exposed to a lower risk of COVID-19 infection in healthcare facilities. In some cases, TACE is the definitive treatment.

**Objective:** The main objective of this study was to determine the impact of the COVID-19 pandemic on the outcome of transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma, in order to validate the current recommendations for the safe use of the TACE procedure during the COVID-19 pandemic.

**Materials and methods:** In this retrospective/prospective cohort study, 97 patients with hepatocellular carcinoma hospitalized in the Clinic for Digestive Surgery of the University Clinical Centre of Serbia, who underwent conventional transarterial chemoembolization in the Department of Interventional Radiology of the Center for Radiology, from September 2018 to December 2021, were included. Depending on the time when the TACE procedure was performed, the patients were divided into two groups: the study group consisted of patients treated during the pandemic, while the control group consisted of patients treated before the pandemic. Both groups were analyzed for inter- and intragroup variability, technical success, complications and length of survival. Data on patients treated before the pandemic were continuously prospectively collected in the database of patients treated with the TACE procedure in the Clinic for Digestive Surgery of the University Clinical Centre of Serbia (Department of Hepato-Bilio-Pancreatic Surgery).

**Results:** During the pandemic, the waiting time of patients for the TACE procedure was significantly longer compared to the waiting time before the pandemic ( $p < 0.001$ ). There is no statistically significant difference in the demographic characteristics between the groups, as well as in terms of clinical-pathological and laboratory analyses. The median follow-up was 14 months, and in that interval 65% of patients were alive. Statistical analysis of the length of survival did not reveal a significant difference between the groups ( $p = 0.823$ ). Cox's regression analysis showed in the model that an increase in MELD is a risk factor for a fatal outcome, which was also confirmed by multivariate analysis.

**Conclusions:** The results of this study indicate that the COVID-19 pandemic had no impact on the final outcome of TACE procedures applied in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma. There was no statistically significant difference in the survival of patients treated in the pre-pandemic period compared to patients treated during the COVID-19 pandemic. MELD score is proven to be a predictive factor of mortality in patients with HCC. In the conditions of a pandemic, when the provision of health care to non-covid patients is limited, it is rational to direct interventional radiological resources towards the treatment of those patients in whom there is a higher probability of a good therapeutic outcome.

**Keywords:** COVID-19, transarterial chemoembolization, locoregional therapy, hepatocellular carcinoma

**Scientific field:** Medicine

**The branch of scientific field:** Radiology and nuclear medicine

UKD number: \_\_\_\_\_

## SADRŽAJ

1. Uvod	
1.1. Hepatocelularni karcinom	1
1.2. Dijagnostičke metode	1
1.2.1. Radiološka dijagnostika hepatocelularnog karcinoma	1
1.2.2. Dijagnoza i stejdžing HCC-a	8
1.3. Terapijska strategija	9
1.3.1. Borderline maligni nodusi u cirotičnoj jetri	9
1.3.2. Stejdžing sistemi	11
1.3.3. Terapijski algoritam	12
1.3.4. Procena funkcije jetre	13
1.4. Lokoregionalna terapija hepatocelularnog karcinoma	13
1.4.1. Transarterijska hemoembolizacija	13
1.5. Rizik od COVID-19 infekcije kod operisanih onkoloških bolesnika	20
1.5.1. Nove preporuke za lečenje bolesnika sa HCC-om tokom pandemije COVID-19	20
1.5.2. Dijagnostički pregledi bolesnika sa rizikom od HCC-a i bolesnika sa verifikovanim HCC-om tokom COVID-19 pandemije	22
1.5.3. Terapijske opcije za lečenje bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom tokom pandemije	22
2. Ciljevi istraživanja	24
3. Metodologija istraživanja	26
3.1. Tip istraživanja	27
3.2. Selekcija ispitanika	27
3.3. Kriterijumi za uključ enje i isključenje iz istraživanja	28
3.4. Prikupljanje podataka	28
3.5. Statističke metode	28
4. Rezultati istraživanja	30

5. Diskusija	44
6. Zaključci	54
7. Literatura	57





## 1.1. Hepatocelularni karcinom

Najučestaliji primani maligni tumor jetre je hepatocelularni karcinom (HCC) (Assy N et al, 2009).

Incidenca hepatocelularnog karcinoma je u porastu, te je danas on šesti po učestalosti karcinom u svetu i smatra se globalnim zdravstvenim problemom (Nordenstedt H, et al. 2010). Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije svake godine oko 600.000 ljudi širom sveta umre od posledica HCC-a (World Health Organization. Mortality database).

HCC se često javlja na terenu cirotične jetre nastale usled hepatitis B infekcije, hepatitis C infekcije ili alkoholizma (Schutte K et al, 2009). U Evropi se najčeće javlja kod bolesnika inficiranih hepatitisom B koji su razvili cirozu.

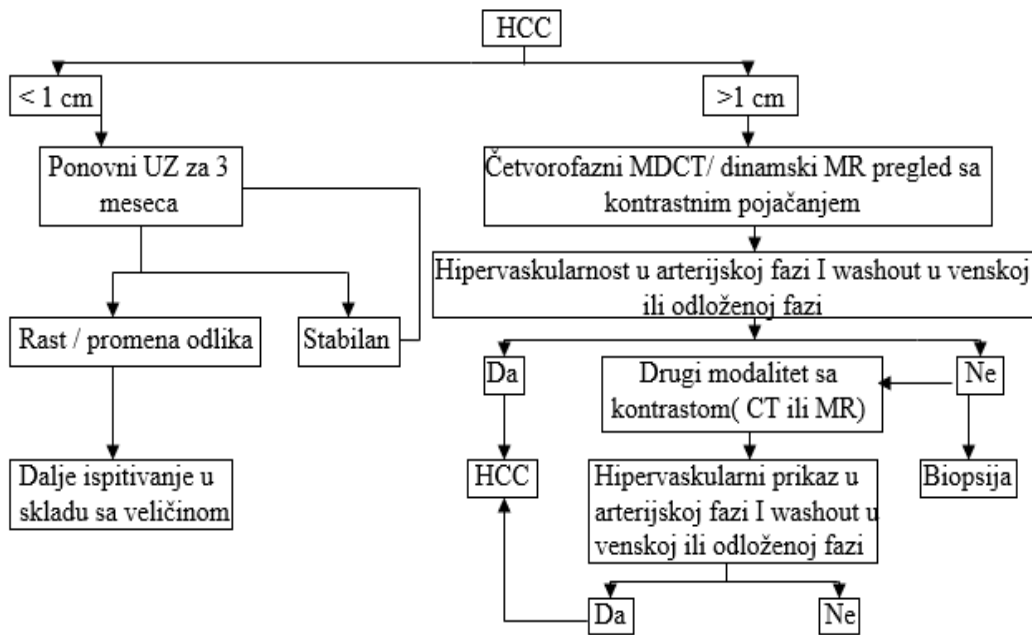
Kod bolesnika sa rizikom od HCC-a postoje određeni parametri koji mogu da ukazuju na veću verovatnoću za oboljevanje od ovog tumora, kao što su : povećane vrednosti AFP-a, prisustvo makroregenerativnih nodusa, iregularnost margina regenerativnih nodusa, displazija.

## 1.2. Dijagnostičke metode

Dijagnoza HCC-a izvodi se na osnovu radioloških metoda pregleda, biopsije i AFP serologije. Radiološki dijagnostički modaliteti kao što su CT ili MR neophodni su za verifikaciju tumora i određivanje stadijuma tumorske bolesti.

### 1.2.1. Radiološka dijagnostika hepatocelularnog karcinoma

Ukoliko HCC ima tipičnu prezentaciju hipervaskularne promene sa brzim ispiranjem od kontrasta (eng. *wash out*) može se dijagnostikovati uz pomoć radioloških dijagnostičkih modaliteta (CT ili MR), bez potrebe za biopsijom (Slika 1). Kada je HCC hipervaskularan u arterijskoj fazi ima mnogo veću postkontrastnu opacifikaciju nego okolni parenhim jetre, dok u venskoj fazi ima manje postkontrastno pojačanje u odnosu na jetru. Niži atenuitet tumora u odnosu na parenhim jetre (*wash-out*) posledica je dominantno arterijske vaskularizacije tumora, a u venskoj fazi arterijska krv više ne sadrži kontrast. Treba napomenuti da se opacifikacija lezije i njeno ispiranje od kontrasta (*wash out*) uvek procenjuju poređenjem atenuiteta lezije i okolnog parenhima jetre. Izražena postkontrastna opacifikacija u arterijskoj fazi i brzi *wash out* u venskoj fazi su visoko specifični za HCC. Međutim, često se *wash out* može videti samo u odloženoj fazi pregleda. Stoga je za adekvatnu konfirmaciju HCC-a neophodan multifazni CT pregled koji podrazumeva sledeće faze: arterijska, faza vene porte i odložena faza. Shema 1 predstavlja algoritam za dijagnozu HCC-a u zavisnosti od veličine lezije.



Shema 1. Dijagnostički algoritam za noduse detektovane kod bolesnika sa rizikom od HCC-a (preuzeto od Bruix J et Sherman M, 2010)

Ovi algoritmi se u mnogome zasnivaju na mišljenju eksperata za tu oblast kao i postkontrastnim karakteristikama prikaza HCC-a na CT-u.



Slika 1: U levom reznju jetre vidi se hipervaskularni tumor sa brzim ispiranjem od kontrasta

Efikasnost primene ovog algoritma za lezije veličine od 1 do 2 cm je za sada delimično potvrđena. Forner i saradnici su koristili ultrazvuk sa kontrastnim pojačanjem i MR za evaluaciju lezija manjih od 2 cm. Pozitivna prediktivna vrednost ovih testova je bila 100%, dok je negativna bila samo 42%. Što znači da ukoliko su nalazi oba dijagnostička modaliteta bili pozitivni, lezija je uvek bila HCC. S druge strane u više od 50% slučajeva kada nalaz na jednom ili oba modaliteta nije bio konkluzivan takav nalaz je predstavljao lažno negativni rezultat. U takvim okolnostima neophodno je biopsirati promenu. Iako je biopsija jetre prilično bezbedna procedura, ona je invazivna i nosi rizik od komplikacija. U zavisnosti od veličine lezije, uzorak koji bi bio reprezentativan za patohistologiju često nije moguće uzeti. Vodič koji je 2005-te objavilo udruženje pod nazivom American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) i vodič udruženja pod nazivom European Association for the Study of the Liver ukazuju da se HCC veći od 2 cm može sa sigurnošću dijagnostikovati uz pomoć ultrazvuka sa kontrastnim pojačanjem, dinamskog CT pregleda sa kontrastom, dinamskog MR pregleda ukoliko lezija ima tipičan *wash in* tokom arterijske faze pregleda i *wash out* tokom venske faze (Bruix J et al, 2001; Bruix J et al, 2005). Da bi se manje lezije, dijametra 1 - 2 cm, okarakterisale kao HCC neophodno je da pokažu za HCC tipične odlike dinamskog postkontrastnog pojačanja (*wash in/out*) u okviru pregleda izvedenih sa dva različita modaliteta radiološke dijagnostike. Smernice AASLD-a iz 2010. godine ukazuju da se dijagnoza HCC lezija (dijametra 1-2 cm) može sa sigurnošću izvesti ukoliko su pozitivni rezultati i nakon CEUS-a i nakon MR pregleda sa kontrastnim pojačanjem (Bruix et al, 2010). Rezultati pojedinih studija pokazuju da se vrednosti AFP- a retko povećavaju kod pacijenata sa HCC-om manjim od 2 cm. Međutim, patohistološki podaci sugerišu da se lažno negativni rezultati u detekciji ovih fokalnih promena javljaju u više od 50% slučajeva (Grazioli et al, 2010). Hipovaskularni HCC može biti uzrok lažno negativnih rezultata dijagnostičkih testova. To je promena koja se slabije od okolnog parenhima jetre postkontrastno opacifikuje kako u arterijskoj tako i u venskoj fazi. Ovakve promene predstavljaju dijagnostički problem ukoliko su manje od 2 cm. Patohistološki je dokazano da je uzrok ovakve postkontrastne opacifikacije HCC-a upravo dualni sistem snabdevanja tumora krvlju. Ovi tumori mogu imati delom i arterijsku vaskularizaciju. Histološki prisutan je mali broj arterijskih krvnih sudova i postoji, mada redukovan, dotok portne krvi. Kako se tumor uvećava sve je izraženija njegova arterijska komponenta vaskularizacije, što za rezultat ima tipičnu kontrastnu hiperatenuaciju u arterijskoj fazi. Displastični nodusi takođe mogu imati pojačanu arterijsku i redukovanu portnu vaskularizaciju. Patognomonični znak koji služi za diferencijaciju visokogradusnog displastičnog nodusa od HCC-a je invazija strome, koja se ne može uvek videti na uzorku dobijenom iglenom biopsijom.

Pored morfoloških karakteristika postoji i nekoliko histoloških markera koji pomažu u diferencijaciji high-grade displastičnih nodusa (HGDN) od HCC-a, a to su : glicican 3, HSP 70 i glutamin sintetaza. Imunohistohemijsko ispitivanje na CD 34 (za vaskularni endotel) često pokazuje jaku reaktivnost HCC-a, naime arterijski sudovi jasno se izdvajaju za razliku od neizmenjenog tkiva jetre koje pokazuje veoma slabu imunoreaktivnost na ovo antitelo. Imunoreakcija na citokeratin CK 7 i CK 19 (za bilijarni epitel) je negativna kod HCC-a. Ukoliko je ova reakcija pozitivna, mala je verovatnoća da se radi o HCC-u. Imajući u vidu da je teško izvesti dijagnozu kod malih lezija, uputno je načiniti imunohistohemijska ispitivanja na sva prethodno navedena antitela kako bi se izvršila diferencijacija HCC-a od HGDN-a. Iako i druge neoplastične promene mogu dati pozitivnu reakciju na neko od ovih antitela trebalo bi da ih je moguće diferencirati od HCC-a na osnovu morfoloških

odlika. S tim u vezi preporuke su date u shemi 1. Za lezije manje od 1 cm nije potrebno detaljnije ispitivanje jer se u većini slučajeva radi o regenerativnim nodulusima na terenu cirotične jetre. Međutim, savetuje se tromesečno praćenje onim modalitetom kojim je registrovano postojanje takvog nodulusa. Ako je to bio ultrazvuk, preporučuje se da se upravo ultrazvuk koristi za praćenje. Za lezije veće od 1 cm u tu svrhu treba koristiti dinamski MR pregled ili MDCT. Ukoliko promena u jetri ima na CT-u ili MR-u prezentaciju karakterističnu za HCC, dalja ispitivanja nisu potrebna i dijagnoza se može postaviti. Ukoliko promena nema patognomonične karakteristike za HCC niti za hemangiom, tada se može primeniti jedna od dve moguće strategije. Može se primeniti drugi modalitet (ili CT ili MR). Ukoliko promena na drugom pokaže specifične odlike za HCC može se izvesti dijagnoza. Alternativni pristup kod atipičnih promena treba da bude biopsija (Slika 2). Da bi ovakav algoritam bio efektivan neophodno je striktno pridržavanje propisanim protokolima pregleda i striktno pridržavanje pravilima u tumačenju vaskularizacije promene i njenog *wash out*-a. Samo hipervaskularnost promene nije dovoljna, neophodno je da se ona i ispira u venskoj fazi. Preporučuje se da se neinvazivno izvođenje dijagnoze HCC-a radi u specijalizovanim centrima.



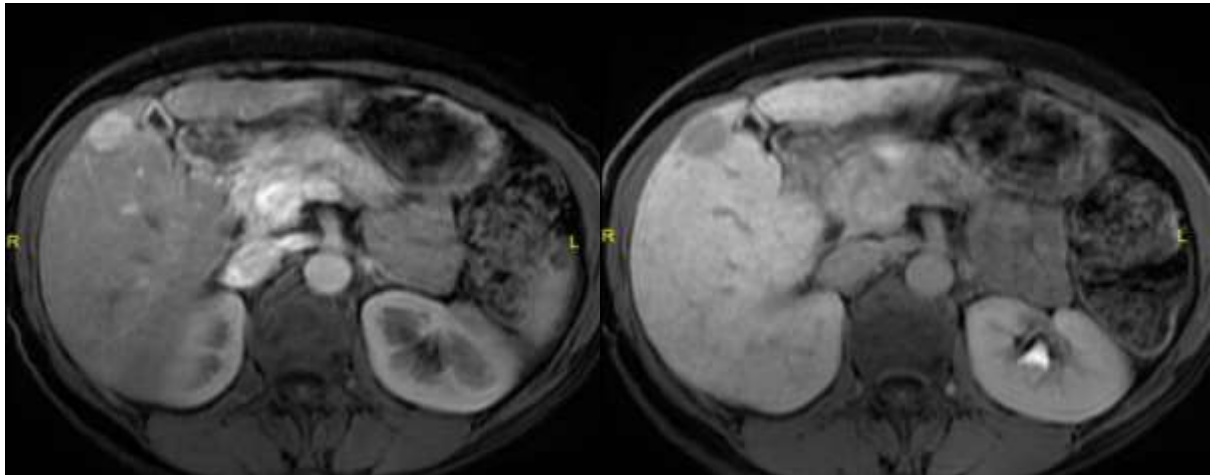
Slika 2: Ultrazvučno vođena perkutana biopsija HCC-a

Histološke karakteristike dobro diferentovanog HCC-a su dobro poznate i ne treba ih dodatno razmatrati. Međutim, cilj dijagnostike je identifikacija malog HCC-a i njegova diferencijacija od displastičnih nodusa. Što je lezija manja, to je teže odrediti da li je benigna ili maligna kako upotrebom radioloških modaliteta tako i histološki. Postoji razlika između veoma ranog HCC-a,

malog i progresivnog HCC-a. Japanski patolozi definišu rani HCC kao hipovaskularan sa nejasnom periferijom. Oni se često na ultrazvuku mogu videti kao neoštro konturisane promene i mogu biti hipovaskularne prezentacije na CT-u. Histološki mogu sadržati nešto više arterijskih krvnih sudova dok tumorske ćelije pokazuju različiti stepen displazije. Može se videti invazija portalnog prostora hepatocitima, ali ne i znaci vaskularne invazije.

U BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) stejdžing shemi ovakve lezije su klasifikovane kao veoma rani HCC. Patologija ovih promena je poznata na osnovu resekovanog materijala, te je njihova evolucija i dalje delom nepoznata i nije poznato koliko često od takvih lezija nastaje tipični HCC. Nasuprot ranom HCC-u, mali HCC i progresivni HCC imaju sve histološke i CT/MR karakteristike dobro diferentvanog HCC-a. Ove lezije obično pokazuju mikrovaskularnu invaziju, uprkos njihovoj maloj veličini. Prisustvo mikrovaskularne invazije sugeriše da je postterapijska prognoza ovih tumora lošija od ranog HCC-a koji retko ima vaskularnu invaziju. Klasifikacija i deskripcija displastičnih nodusa i ranog HCC-a je revidirana u cilju usaglašavanja stavova Japanskih i patologa na Zapadu. Ova pravila su definisana na resekovanim tumorima, iako se u okviru skrininga dijagnoza postavlja na osnovu uzoraka dobijenih iglenom biopsijom. Važno je znati da HGDN i HCC nisu dva potpuno odvojena entiteta, već da između njih postoji kontinuum. Ovakvo saznanje dodatno komplikuje evaluaciju biopsija malih nodusa jetre. Pacijenti sa nodusima u jetri koji imaju nespecifični vaskularni profil i negativne rezultate biopsije treba da budu uključeni u follow up nekim od radioloških dijagnostičkih modaliteta. Ponovljena biopsija ili praćenje MDCT-om ili MR-om izgledaju kao racionalni način za praćenje rasta lezije. Međutim, treba imati rizik od krvarenja i rasejanja tumora usled biopsije.

Razvoj hepatocitospecifičnog kontrastnog sredstva **gadolinijum-etoksibenzil-dietilentriamin pentasirćetne kiseline** (Gd-EOB-DTPA, Primovist, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany; Eovist, Bayer Health Care Pharmaceuticals Inc., Wayne, NJ; EOB-Primovist, Bayer Schering Pharma, Osaka, Japan) koji je takođe poznat i kao gadoksetična kiselina dinatrijum rezultirao je povećanom dijagnostičkom tačnošću MR pregleda (Ba-Ssalamah A et al, 2009; Tanimoto A, 2009). Klinički trajali su potvrdili efikasnost MR pregleda sa Gd-EOB-DTPA u detekciji fokalnih lezija jetre, uključujući i HCC (Hammerstingl R et al, 2008; Raman S et al, 2010). Kim i sar. (Kim SH et al, 2009) su dokazali da je MR pregled sa Gd-EOB-DTPA efektivniji od MDCT-a u detekciji HCC-a  $\leq 1$  cm. Hemijska, fizička i farmakološka svojstva Gd-EOB-DTPA diferentuju ga od grupe gadolinijumskih ekstracelularnih kontrastnih sredstava (Reimer P et al, 2004; Rohrer M et al, 2005) Gd-EOB-DTPA poseduje sva svojstva koja su neophodna za dinamski MR pregled, a za razliku od ekstracelularnih kontrastnih medijuma ćelije hepatocitnog porekla preuzimaju ovaj kontrast iz krvotoka što pruža dodatne informacije o histološkom poreklu lezije. Veliki afinitet hepatocita za ovo kontrastno sredstvo uzrok je rapidnog preuzimanja istog od strane ćelija hepatocitnog porekla tokom odložene faze dinamskog pregleda (hepatobilijarna faza). Vezivanjem ovog kontrasta za ćelije hepatocitnog porekla postiže se: veći kontrast između fokalne promene i jetre, veća senzitivnost u detekciji fokalnih promena, kao i preciznije određivanje njihove lokalizacije, a povećava se i specifičnost u karakterizaciji iste (Slika 3).



**Slika 3:** U arterijskoj fazi dinamskog MR pregleda vidi se hipervaskularni nodus, koji je hipointenzan u hepatobilijarnoj fazi.

#### Poređenje MR pregleda izvedenog sa ECCM u odnosu na MR pregled sa Gd-EOB-DTPA

ECCM se raspoređuje u ekstracelularnoj tečnosti i najefektivnije postkontrastno pojačanje pruža u dinamskoj fazi MR pregleda. Tokom dinamske faze pregleda razlika u protoku krvi unutar lezije i okolnog parenhima jetre uzrokuje pojavu karakterističnih obrazaca postkontrastnog pojačanja fokalne promene u jetri (Morana G et al, 2007). Preporučena doza Gd-EOB-DTPA se razlikuje od doza ECCM propisanih u protokolima za MR pregled jetre. Relativno niža koncentracija gadolinijuma u krvotoku kada se koristi Gd-EOB-DTPA (0.025 mmol/kg tel.težine) u odnosu na koncentraciju istog kada se koristi Gd-DO3A-butrol (0.1 mmol/kg telesne težine) teorijski bi moglo da rezultira nižim intenzitetom signala u krvnim sudovima. Međutim, pokazalo se da nema značajnije razlike u intenzitetu signala tokom arterijske faze pregleda bilo da se koristi Gd-EOB-DTPA ili ECCM (Zech CJ et al, 2009). Šta više, manjom brzinom aplikacije kontrasta (1 ml/s) produžava se vreme prisustva bolusa Gd-EOB-DTPA u krvnim sudovima, a da se pri tom ne smanjuje pik intenziteta signala (Zech CJ et al, 2009). Nema značajnije razlike u pregledu tokom arterijske faze, obično 25 s nakon aplikacije kontrasta, bilo da se koristi Gd-EOB-DTPA ili ECCM pod uslovom da se koristi *bolus tracking* tehnika (kako bi se obezbedio optimalan tajming prilagođen pacijentu). (Tanimoto A et al, 2009). Međutim, pošto se za pregled sa Gd-EOB-DTPA koristi manja doza, razlike u postkontrastnom prikazu između ECCM i Gd-EOB-DTPA mogu se videti u portno-venskoj i odloženoj fazi. Tokom faze portne vene (aproximativno 60-70 sekundi nakon aplikacije kontrasta) kontrast između vene porte i jetre manji je kada se koristi Gd-EOB-DTPA (Tamada T et al, 2009) nego ECCM kao posledica kraćeg serumskog polu-života Gd-EOB-DTPA (Benness G et al, 1996). Kraći serumski poluživot Gd-EOB-DTPA posledica je preuzimanja istog od strane hepatocita i istovremene ekskrecije preko bubrega. Ovo smanjenje kontrasta ne otežava dijagnostiku. Rapidno preuzimanje Gd-EOB-DTPA od strane hepatocita rezultira jasnom razlikom u prikazu tokom odložene faze (120 s nakon aplikacije kontrasta) pregleda sa ECCM i pregleda izvedenog sa Gd-EOB-DTPA. Tokom ove faze pregleda može se zapaziti wash-out nekih fokalnih promena u jetri i detektovati male promene uz pomoć Gd-EOB-DTPA.

Postoje razlike u prikazu fokalnih promena u jetri nakon aplikacije Gd-EOB-DTPA i nakon aplikacije ECCM uslovljene rapidnim preuzimanjem Gd-EOB-DTPA od strane hepatocita, ali to nema negativan uticaj na identifikaciju malih lezija.

### Optimizacija protokola za Gd-EOB-DTPA

Na Drugom Internacionalnom forumu za MR pregled jetre postignut je konsenzus da optimalan protokol za pregled sa Gd-EOB-DTPA treba da sadrži: prekontrastnu T1w i T2w sekvencu, dinamsku fazu sa Gd-EOB-DTPA (arterijska, porto-venska i odložena faza) i hepatobilijarnu fazu u T1 relaksacionom vremenu (Tanimoto A et al, 2009). Predloženo je da se u cilju skraćenja ukupne dužine trajanja pregleda T2w izvodi postkontrastno, a ne pre aplikacije kontrasta (Tanimoto A et al, 2009). Istraživanja pokazuju da se slična dijagnostička tačnost u detekciji i karakterizaciji fokalnih promena u jetri postiže upotrebom T2w sekvence nakon aplikacije Gd-EOB-DTPA kao i kada se T2w sekvenca koristi prekontrastno. (Kim YK et al, 2009). Brzina aplikacije kontrasta u opsegu 1-2 ml/s je prihvatljiva, iako jedna od studija ukazuje na prednosti brzine od 1ml/s (Zech et al, 2009). Preporučljivo je da se aplikacija kontrasta izvodi pomoću pumpe uz primenu fiziološkog rastvora u dozi od 20 do 30 ml. U cilju optimizacije tajminga za arterijsku fazu pregleda poželjno je primeniti test bolus tehniku (Tanimoto A et al, 2009).

Porast koncentracije Gd-EOB-DTPA u serumu, njegov poluživot, ekskrecija putem urina kao i smanjenje hepatobilijarne ekskrecije upoređivani su kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre i pacijenata sa očuvanom funkcijom jetre. Međutim, razlike u postkontrastnom intenzitetu signala jetre nisu bile klinički značajne. Upotreba Gd-EOB-DTPA nije baš preporučljiva kod pacijenata sa značajno oštećenom funkcijom jetre (Child Pugh class C), ali nije ni štetna. Naime, u takvim okolnostima bi intenzitet signala parenhima jetre tokom hepatobilijarne faze bio smanjen. U okviru eksperimenata sprovedenih na pacovima pokazalo se da hiperbilirubinemija inhibira hepatocite u preuzimanju Gd-EOB-DTPA (Clement O et al, 1992). Kod pacijenata sa velikim stepenom oštećenja funkcije jetre, naročito onih koji imaju abnormalno visok serumski bilirubin ( $> 3$  mg/dl) povećane su vrednosti koncentracije Gd-EOB-DTPA u plazmi i duže je vreme kontrast prisutan u serumu, dok su njegova hepatobilijarna ekskrecija i hepatici signal značajno redukovani što može kompromitovati hepatobilijarnu fazu pregleda. Još uvek je nepoznata gornja granična vrednost serumskog bilirubina sa kojom bi imidžing u hepatobilijarnoj fazi bio kompromitovan. Uprkos redukciji u intenzitetu signala tokom hepatobilijarne faze kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, podaci koji se dobijaju na osnovu nativnih sekvenci i dinamske faze MR pregleda veoma su korisni.

### Hepatocelularni adenom

Mlade žene koje koriste oralne kontraceptive imaju povećan rizik od hepatocelularnog adenoma (Grazioli L et al, 2001). Za razliku od drugih benignih fokalnih promena, adenomi se često resekuju zbog rizika od maligne transformacije, mogućnosti rupture i hemoragije. Postkontrastno pojačanje adenoma nakon aplikacije ECCM-a je slično prikazu FNH-a, a to je veoma brz i izražen *wash in* tokom arterijske faze (tzv. arterial blush) i izo/hiperintenzitet u portno-venskoj fazi dinamskog MR pregleda. Dijagnostička tačnost diferencijacije između FNH-a i hepatocelularnih adenoma na osnovu



hepato-bilijarne faze MR pregleda bila je 98,3%. U jednoj studiji kojom su obuhvaćena tri pacijenta sa hepatičnom adenomatozom, od kojih je svaki pacijent imao između 30 i 70 lezija, većina adenoma je u hepatobilijarnoj fazi pregleda (sa Gd-EOB-DTPA ) imala hipointenzan prikaz sa hiperintenznim rubom. (Giovanoli O et al, 2008).

Još uvek nije poznato kako bi MR pregled sa Gd-EOB-DTPA mogao pomoći u diferencijaciji između podgupa hepatocelularnih adenoma i u identifikaciji pacijenata sa visokim rizikom od HCC-a ili hemoragije bez potrebe za patohistologijom.

### **1.2.2. Dijagnoza i stejdžing HCC-a**

Za bolesnike sa cirozom jetre, nastalom usled hepatitis C infekcije, rizik od HCC-a na godišnjem nivou iznosi 5% (Fattovich G et al, 1997). Godišnji rizik od HCC-a za bolesnike sa hroničnom HBV infekcijom, koji nemaju cirozu, iznosi 0,5%, a povećava se sa starošću (Sakuma K et al, 1982). Ukoliko se HCC dijagnostikuje nakon pojave kliničkih simptoma prognoza je loša (petogodišnje preživljavanje je manje od 10%), dok je tretman malog HCC-a često sa uspešnim ishodom. Petogodišnji disease free interval se javlja kod oko 50% koji su bili podvrgnuti hirurškom tretmanu u vidu resekcije ili transplantacije jetre. Ovi bolesnici se mogu sa velikom verovatnoćom smatrati izlečenim. Imajući u vidu da je šansa za adekvatan tretman uznapredovalog HCC-a veoma mala, veoma je značajno otkriti rani HCC. Preporuke AASLD-a ukazuju na neophodnost skrining pregleda na svakih 6 meseci za sve bolesnike sa visokim rizikom (Bruix J et al, 2010). Uprkos relativno niskoj senzitivnosti ultrazvuka u odnosu na CT (Colli A et al, 2006), AASLD i dalje preporučuje UZ za skrining (Bruix J et al, 2010) upravo zbog njegove dostupnosti i niske cene. Ultrazvuk sa kontrastnim pojačanjem ima veću senzitivnost i specifičnost nego UZ bez kontrasta, ali takve preglede mogu da obave samo visoko specijalizovane ustanove. Vodič AASLD-a iz 2005 nije preporučivao da se u okviru skrininga mere serumske vrednosti AFP-a jer on ima relativno nisku senzitivnost kao marker za HCC (Bruix J et Sherman M, 2005). Ovakav stav je takođe sadržan i u revidiranom izdanju vodiča AASLD-a iz 2010 (Bruix J et al, 2010). Međutim, određivanje nivoa AFP-a u serumu postalo je deo svakodnevne kliničke prakse. MR pregledi se smatraju efektivnijim od ultrazvuka. Naime, glavni limit ultrazvučnih pregleda je to što njihova dijagnostička tačnost u velikoj meri zavisi od iskustva ultrasonografiste i kvaliteta opreme. Japanske preporuke za skrining HCC-a potvrđuju značaj MR pregleda sa kontrastom i podrazumevaju da se nakon pozitivnog UZ nalaza uradi CT ili MR pregled sa kontrastom u cilju izvođenja diferencijalne dijagnoze (Kudo M, 2010). Ukoliko su ultrazvučni nalaz i/ili vrednost AFP-a pozitivni, generalno je pravilo da se izvrši karakterizacija tumora i odredi stadijum tumorske bolesti kako bi se razmatrale terapijske opcije. Algoritmi za dijagnostičku evaluaciju kao što je onaj AASLD-a iz 2005 (Bruix J et al, 2005), preporučuju različite pristupe u zavisnosti od veličine lezije (<1 cm, 1-2, ≥2 cm). Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stejdžing klasifikacija (Llovet JM et al, 2003), koja je uključena i u AASLD revidirani vodič iz 2010 (Bruix J et al, 2010), predlaže postojanje pet stadijuma HCC-a: veoma rani (0); rani (A) u koji su uvrstani bolesnici sa asimptomatskim tumorima pogodnim za radikalni tretman; intermedijarni (B) koji podrazumeva asimptomatski multinodularni HCC; uznapredovali (C) u kome su bolesnici sa simptomatskim i/ili invazivnim tumorima (vaskularna invazija, ekstrahepatična propagacija); terminalni stadijum (D) . U cilju povećanja terapijskih opcija uključujući i transplantaciju jetre

neophodno je identifikovati bolesnike iz nulte grupe (1 nodus, < 2 cm) i pacijente iz grupe A (1-3 nodusa, <3 cm).

Proglašenje COVID-19 pandemije uticalo je na redukciju elektivnih pregleda a time i skrininga za HCC. Tokom pandemije neophodna je posebno rigorozna selekcija bolesnika koji će biti uključeni u skrining program, tj. izbor onih bolesnika koji bi mogli imati najveći benefit od lečenja uz minimalni rizik od komplikacija u uslovima pandemije. Bolesnici koji nisu kandidati za transplantaciju, bolesnici sa komorbiditetima (kardiovaskularne bolesti, maligniteti) ne bi trebalo da budu pregledani u okviru skrininga.

Upotreba MR pregleda Gd-EOB-DTPA u evaluaciji HCC-a

Ukoliko se tokom dinamskog MR pregleda uoči *wash in* (postkontrastno pojačanje intenziteta signala u arterijskoj) i *wash out* (izo ili hipointenzan prikaz lezije u portno-venskoj ili odloženoj fazi) nalaz je visoko sugestivan za HCC (Frericks BB et al, 2009). Pregledom u T2w sekvenci mogu se dobiti dodatne informacije (Kim YK et al, 2009): ako je lezija hiperintenzna nalaz je takođe sugestivan za HCC zbog zamene hepatocita neoplastičnim ćelijama. Protok krvi u jetri varira u zavisnosti od patoloških promena: postojeći arterijski protok se smanjuje, dok protok kroz neovaskulaturu raste (Tajima T et al, 2002). Pad u arterijskoj cirkulaciji uzrokuje redukciju preuzimanja Gd-EOB-DTPA od strane lezije tokom hepatobilijarne faze pregleda, te smanjen intenzitet signala u ovoj fazi sugerise ranu malignu transformaciju. Svaki mali nodus (< 2 cm) koji je hipointenzan u hepatobilijarnoj fazi pregleda treba smatrati suspektnim na malignitet i takve bolesnike obavezno uključiti u skrining program.

Ukoliko na MR pregledu sa Gd-EOB-DTPA fokalna promena u jetri ima dve od sledećih karakteristika nalaz je visoko sugestivan za HCC: pojačanje intenziteta tokom arterijske faze pregleda sa redukcijom intenziteta u portno-venskoj ili odloženoj fazi; visok intenzitet signala u T2 relaksacionom vremenu; i/ili hipointenzni nodus (> 2 cm u dijametru) u poređenju sa parenhimom jetre tokom hepatobilijarne faze.

### **1.3. Terapijska strategija**

U proteklim dekadama HCC je preveden iz sinonima za letalan ishod do kancera koji je moguće prevenirati, rano detektovati pa čak i izlečiti u slučaju kada se rano otkrije. Hirurška resekcija ili transplantacija jetre pružaju najveće šanse za izlečenje od HCC-a, ali uz preduslov da je isti detektovan u ranom stadijumu (Shimozawa N et al, 2004). Nažalost zbog kasne detekcije, samo 5% bolesnika kod kojih je otkriven HCC bude u stadijumu tumorske bolesti pogodnom za transplantaciju. Resekcija i transplantacija jetre nisu terapijske opcije za bolesnike sa uznapredovalom bolešću. Lokoregionalna terapija (kao npr. radiofrekventna ablacija i hemoembolizacija) obezbeđuju efektivnu lokalnu kontrolu bolesti kod bolesnika koji imaju prihvatljivu hepatičnu funkciju (Mendizabal M et Reddy KR, 2009).

#### **1.3.1. Borderline maligni nodusi u cirotičnoj jetri**

Hepatična karcinogeneza nastala na terenu cirotične jetre je proces koji se odvija kroz više stupnjeva (Efremidis SC, Hytioglou P, 2002). Na Svetskom kongresu gastroenterologa preporučena je

diferencijalna klasifikacija nodusa u cirotičnoj jetri, a Liver Cancer Study Group iz Japana identifikovala je 8 stadijuma (Tanimoto A et al, 2009). Spektar varira od velikih regenerativnih nodusa do nediferentovanog HCC-a. Neki nodusi su opisani kao nodusi „borderline“ maligniteta, ali postoje geografske diskrepance u definisanju lezija koje se smatraju malignim. U Japanu i Koreji, na primer, displastični nodusi visokog gradusa se kvalifikuju kao rani dobro diferentovani HCC (Roncalli M et al, 2008). Termin „borderline“ treba da bude zamenjen terminom „nedeterminisan maligni potencijal“. Na ovaj način se izbegava definisanje tranzitornog stadijuma bolesti, te se prevazilaze trenutne diskrepance između Istoka i Zapada (Grazioli et al, 2010).

Zahvaljujući svojstvu Gd-EOB-DTPA da omogućava izvođenje kako dinamske faze pregleda jetre tako i hepatobilijarne, moguća je klasifikacija lezija u cirotičnoj jetri na osnovu vaskularizacije u arterijskoj, intenziteta signala tokom portno-venske, kasne dinamske i hepatobilijarne faze pregleda (Tabela 1) i intenziteta lezije u T2w. Pacijenti sa lezijama iz klase IA i IIA se mogu smatrati kao grupa visokog rizika od maligniteta, oni iz klase IB ili IIB kao pacijenti sa niskim rizikom, a pacijenti sa lezijama iz klase IC i IIC kao grupa intermedijarnog rizika (Grazioli et al, 2010). Međutim, sve lezije koje su hiperintenzne u T2w treba smatrati lezijama visokog rizika. Lezije koje su hipointenzne tokom hepatobilijarne faze pregleda verovatno uzrokuju oštećenje ili alteraciju vaskularnog pola hepatocita (Narita M et al, 2009). Hiperintenzne lezije najverovatnije uzrokuju oštećenje ili alteraciju bilijarne ekskrecije usled promena u kanikularnom multispecifičnom organskom anjonskom transporteru (cMOAT). (Minemura M et al, 1999).

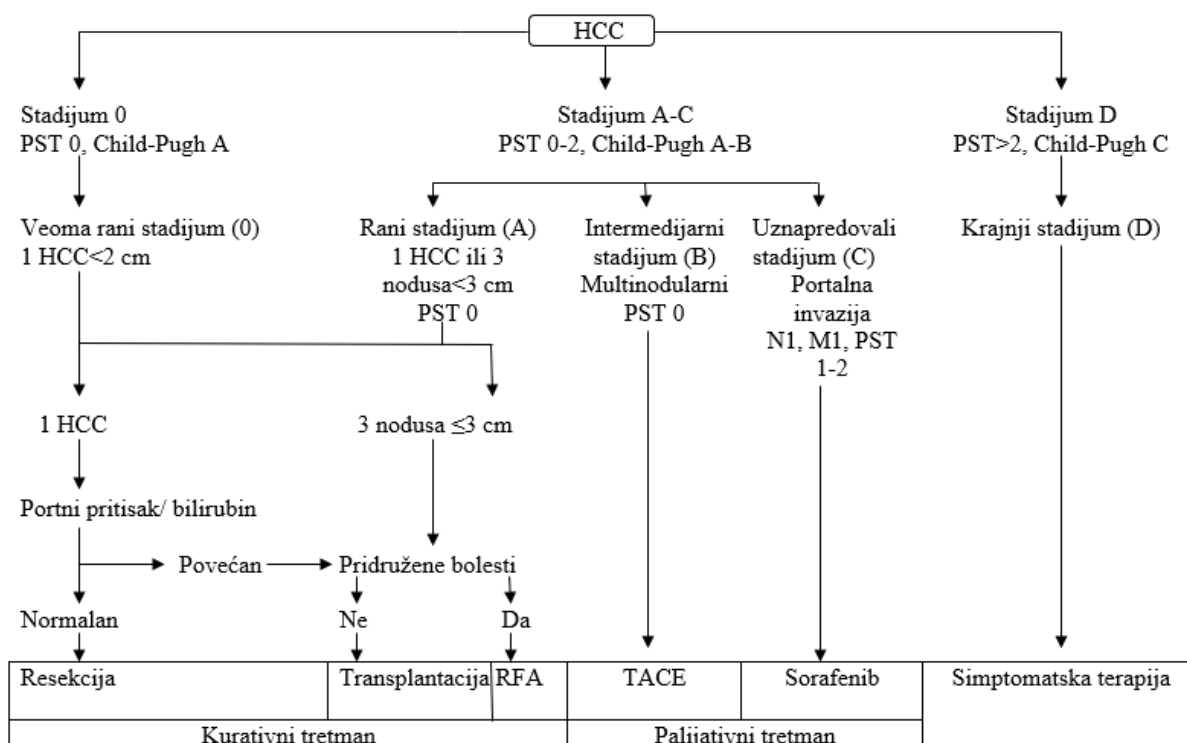
Uzimajući u obzir veličinu lezije, karakteristike pacijenta i kliničku stratifikaciju, bolesnici sa visokim rizikom od HCC-a koji imaju cirozu jetre treba da budu pregledani ultrazvukom na svakih 4 do 6 meseci uz određivanje vrednosti AFP-a, a najmanje dva puta godišnje podvrgnuti MR pregledu sa Gd-EOB-DTPA kako bi se maksimizirale mogućnosti terapijskih opcija i potencijalno poboljšala prognoza.

**Tabela 1. Klasifikacija nodusa u cirotičnoj jetri, prema njihovim odlikama tokom MR pregleda izvedenog uz upotrebu Gd-EOB-DTPA**

Faza pregleda	Klasa I - hipovaskularni nodusi			Klasa II – hipervaskularni nodusi		
	A	B	C	A	B	C
Prekontrastna	-	-	-	-	Hiperintenzni	Hiperint.
Arterijska	Nevaskular.	Nevaskular.	Nevaskul.	Hipervask.	Hipervaskul.	Hipervaskular.
Portno-venska i/ili kasna dinamska	Izo/hipointe.	Izointenz.	Hiperintenz.	Nema wash out	Nema wash out	Nema wash out
Hepatobilijarna	Hipointenz.	Izointenz.	Hiperintenz.	Hipointenz.	Izointenz.	Hiperintenz.

### 1.3.2. Stejdžing sistemi

Pošto je incidenca HCC-a u porastu u većini zemalja sveta važno je preduzeti odgovarajuće korake u cilju prevencije i lečenja ove bolesti. Skrining i primena odgovarajuće terapijske strategije utiču na produženje preživljavanja bolesnika sa HCC-om. Prognoza bolesnika sa HCC-om zavisi od stadijuma tumorske bolesti u vreme prezentacije i postavljanja dijagnoze, ali i funkcije jetre. Stadijum tumora ujedno i determiniše izbor terapijskog pristupa. Ne postoji svetski prihvaćen konsenzus o upotrebi jednog od postojećih stejdžing sistema za HCC. Međutim, najveći trajali o terapiji HCC-a se vezuju za BCLC stejdžing sistem čineći ga na taj način referentnim stejdžing sistemom. Prednost BCLC stejdžing sistema je u tome što se stratifikacija rizika povezuje sa izborom tretmana (Shema 2). Strategija na kojoj je nastala ova shema podrazumeva kombinaciju stejdžinga, indikovanog tretmana i prognoze te se kao takva može primeniti na većinu bolesnika sa HCC-om.



Shema 2. BCLC stejdžing sistem i raspodela tretmana

Pojednostavljeni TNM stejdžing sistem se zasniva na postojanju mikrovaskularne invazije, a to je parametar koji se može dobiti samo pregledom hirurški resekovanog tkiva. TNM sistem se često modifikuje, ali još uvek nema adekvatnu prognostičku tačnost. Limit ovog sistema je u tome što se zasniva na patološkim nalazima, a ne uzima u obzir funkciju jetre. Japanski stejdžing sistem ima slične nedostatke. Okuda klasifikacija se zasniva na veličini tumora (imidžing/hirurgija) i funkciji

jetre. On omogućava identifikaciju krajnjeg stadijuma bolesti, ali njime nije moguće adekvatno stratifikovati bolesnike sa ranim ili intermedijarnim stadijumom bolesti.

BCLC uključuje više varijabli, poput: tumorskog stadijuma, funkcionalnog statusa jetre, fizičkog statusa bolesnika i simptome tumorske bolesti. Glavna prednost BCLC stejdžing sistema je da on povezuje stejdžing sa terapijskim pristupom i sa očekivanom dužinom preživljavanja, koja se zasniva na objavljenim rezultatima različitih terapijskih modaliteta. Ovim sistemom bolesnici sa ranim HCC-om su prepoznati kao oni koji mogu imati koristi od kurativne terapije, bolesnici sa intermedijarnom ili uznapređovalom bolešću mogu imati koristi od palijativne terapije, a oni čija je tumorska bolest u terminalnom stadijumu imaju veoma lošu prognozu i koriste samo od simptomatske terapije. Rani stadijum bolesti podrazumeva bolesnike sa očuvanom funkcijom jetre (Child-Pugh A i B) sa solitarnim HCC-om ili do tri nodusa koji su promera  $\leq 3$  cm. Ovi bolesnici mogu biti efektivno tretirani resekcijom, transplantacijom jetre ili perkutanom ablacijom sa mogućnošću dugotrajnog izlečenja, petogodišnje preživljavanje je od 50 do 75%. Rani HCC je veoma teško dijagnostikovati sa sigurnošću pre tretmana. U ovih lezija odsustvo mikrovaskularne invazije i diseminacije predstavlja prediktor dobre prognoze te bolesnici sa Child-Pugh A stadijumom teorijski imaju petogodišnje preživljavanje skoro 100%. Intermedijarni stadijum imaju Child-Pugh A i B bolesnici sa velikim/multifokalnim HCC-om koji nemaju simptome kancera, nemaju makrovaskularnu invaziju ili ekstrahepatičku propagaciju. Njihova stopa trogodišnjeg preživljavanja bez terapije može dostići 50%. Oni su optimalni kandidati za transarterijsku hemoembolizaciju (TACE). Bolesnici koji imaju simptome kancera i/ili vaskularnu invaziju ili ekstrahepatičko širenje tumora su bolesnici uznapređovalog stadijuma bolesti. Oni imaju kraće preživljavanje (50% preživi jednu godinu) i kandidati su za sorafenib. Bolesnici sa ekstenzivnom tumorskom bolešću koja uzrokuje pogoršanje njihovog opšteg stanja (WHO performans status  $>2$ ) i/ili značajno pogoršanje funkcije jetre (Child-Pugh C) su u terminalnom stadijumu sa prosečnom dužinom preživljavanja 3 meseca.

### **1.3.3. Terapijski algoritam**

Bolesnici sa ranim stadijumom HCC-a su optimalni kandidati za resekciju, transplantaciju jetre ili perkutanu ablaciju. Resekciji se pristupa kada bolesnici imaju solitarni tumor, nemaju klinički značajnu portnu hipertenziju i imaju normalne vrednosti bilirubina. Veličina tumora nije limitirajući faktor, ali nije čest slučaj da se resekuju tumori veći od 5 cm. Transplantacija je terapijski modalitet koji se koristi u slučaju postojanja do 3 tumorska nodusa  $< 3$  cm ili solitarnog tumora  $< 5$  cm sa pogoršanjem funkcije jetre što sprečava resekciju. Ukoliko je očekivano vreme čekanja na transplantaciju duže od 6 meseci pre transplantacije poželjno je primeniti perkutani tretman. Perkutana ablacija se savetuje za male hepatocelularne karcinome koji nisu podesni za operaciju. Ukoliko nijedna od ovih opcija nije moguća bolesnike treba tretirati palijativno.

Transarterijska hemoembolizacija je indikovana kod asimptomatskih bolesnika sa Child-Pugh A stadijumom i multinodularnim tumorima koji nisu invadirali krvne sudove niti su diseminovani izvan jetre. Ukoliko se nakon primene transarterijske hemoembolizacije verifikuje dobar terapijski odgovor očekivano je i produženje preživljavanja kod bolesnika. Bolesnici sa uznapređovalom bolešću ili oni kod kojih TACE nije dala dobre rezultate kandidati su za sorafenib kako bi ostali u Child-Pugh A grupi sa dobrim performans statusom. Bolesnici sa insuficijencijom jetre ili pogoršanjem opšteg

stanja (ECOG performans status >2) neće imati koristi ni od kakve terapijske opcije, čak ni one za koju se zna da je efikasna u ranijem stadijumu. Konačno, bolesnici u terminalnom stadijumu bolesti sa znatno pogoršanim opštim stanjem i/ili ekstenzivnim tumorskim rastom sa značajnim oštećenjem funkcije jetre kandidati su za simptomatsku terapiju.

#### **1.3.4. Procena funkcije jetre**

Jetra ima brojne funkcije i to u sintezi proteina, steroida, lipida, hormona, metabolizmu glukoze, deponovanju glikogena i vitamina, sintezi i sekreciji žuči, detoksikaciji lekova, razgradnji hemoglobina i ekskreciji žučnih pigmenata. Mnoge od ovih funkcija jetre su nezavisne i zahtevaju adekvatan dotok krvi, funkcionalni integritet parenhima i sposobnosti žučnih puteva i hepatičnih vena da obezbede efektivnu drenažu.

Merenje serumskog nivoa enzima jetre (kao npr. alkalna fosfataza, glutamat piruvat transaminaza, glutamat oksaloacetat transaminaza) obezbeđuje indirektnu, neinvazivnu procenu funkcije jetre i stepena njenog oštećenja. Protrombinsko vreme i vrednost ukupnog bilirubina koriste se kao markeri za procenu insuficijencije jetre. Child-Pugh skor, u kome su sadržane vrednosti protrombinskog vremena, serumskog bilirubina i koncentracije albumina, široko je primenjen za procenu preživljavanja. Međutim, faktori kao što su srčana, bubrežna funkcija i drugi komorbiditeti mogu uticati na ishod bolesti, a često postoji i nesklad između rezultata biohemije i patologije jetre (Solter PF, 2005). Procena stepena poremećaja funkcije jetre pre i posle tretmana neizostavan je segment u lečenju bolesnika sa HCC-om. Ova specifična evaluacija ima značaj ako znamo da se HCC obično javlja na terenu difuzne bolesti jetre. Patogeneza drugih histoloških tipova karcinoma nije tako kompleksna i oni retko uzrokuju poremećaj vitalne funkcije organa. U zavisnosti od funkcije jetre treba primeniti adekvatnu terapiju sa dokazanim dejstvom na povećanje preživljavanja.

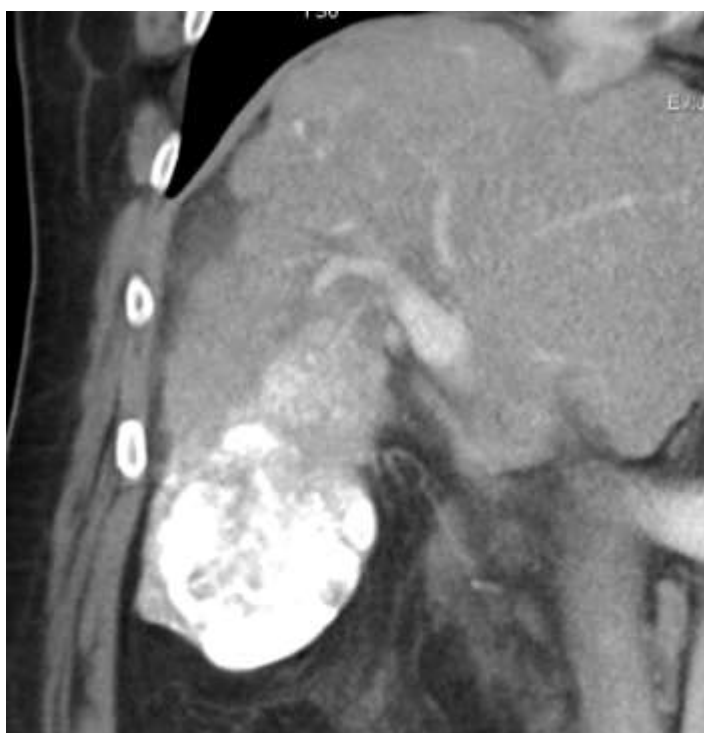
#### **1.4. Lokoregionalna terapija hepatocelularnog karcinoma**

U metode lokoregionalnog tretmana spadaju transarterijska hemoembolizacija, transarterijska radioembolizacija (TARE), termalna ablacija i stereotaksična radioterapija (SBRT). TACE se smatra metodom izbora za tretman intermedijarnog stadijuma HCC-a, ali i tretman velikog HCC-a kod bolesnika kod kojih je očuvana funkcija jetre a pri tom nema znakova ekstrahepatične progresije bolesti ni znakova vaskularne invazije (Chen L-C et al, 2019). Postoji konsenzus da bolesnike sa HCC-om treba lečiti primenom lokoregionalne terapije tokom pandemije COVID-19, a da u svakom pojedinačnom slučaju odluku o primeni određene terapijske metode treba doneti na multidisciplinarnim konzilijumima (Fix OK et al, 2020).

##### **1.4.1. Transarterijska hemoembolizacija**

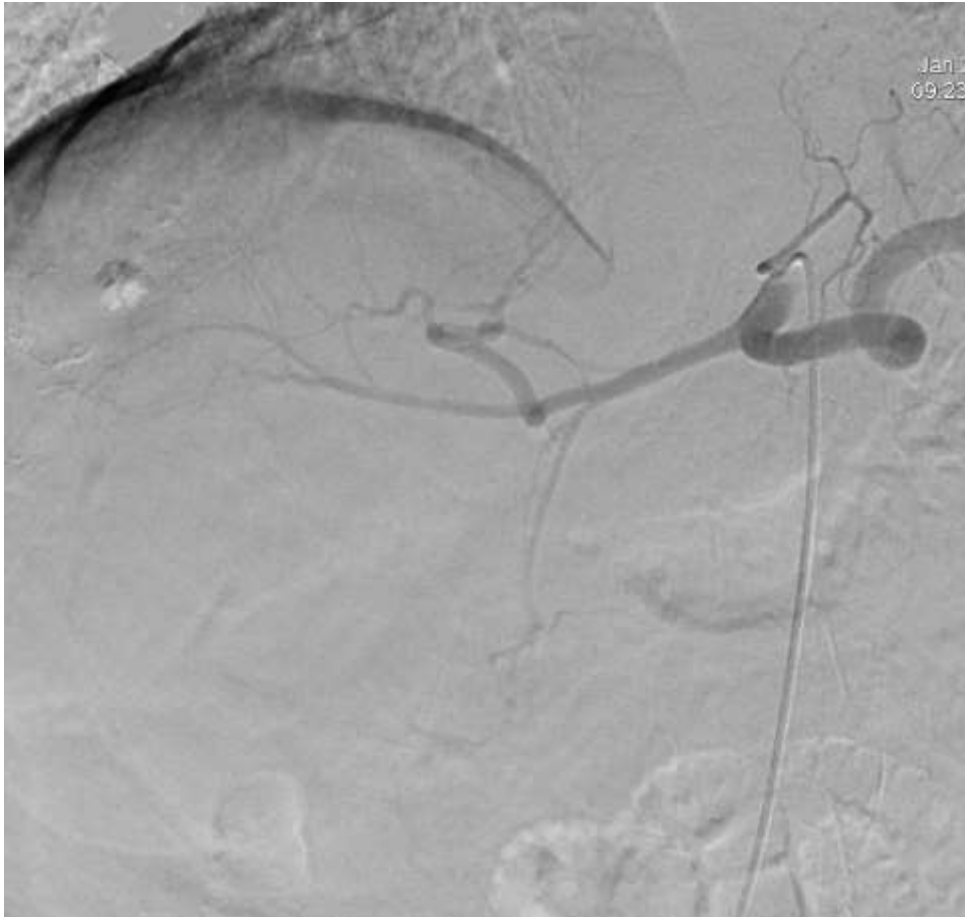
HCC ima izrazitu neoangiogenetsku aktivnost tokom svog razvoja. U ranim stadijumima tumor nije hipervaskularan i snabdeva se krvlju preko sistema vene porte. Sa rastom on se sve više snabdeva arterijskom krvlju, tako da se čak i dobro diferentovani HCC pretežno snabdeva krvlju preko arterije hepatike. Ova karakteristika daje patološku osnovu radiološkim odlikama tumora koje se koriste prilikom njegove dijagnostike, a predstavlja i osnov za transarterijsku hemoembolizaciju koja se

smatra efektivnom terapijskom procedurom sa ciljem opstrukcije arterijskog dotoka krvi uz istovremenu aplikaciju citostatika. Akutna opstrukcija fidera uzrokuje ishemijsku nekrozu tumora. Opstrukcija arterije hepatike se izvodi nakon selektivne angiografije i poznata je kao transarterijska ili transkateterska arterijska embolizacija (TAE). Transarterijska hemoembolizacija (TACE) predstavlja kombinaciju TAE sa prethodnom injekcijom hemoterapijskog agensa. Opstrukcija hepatične arterije se može postići različitim embolizacionim sredstvima (lipiodol, gelfoam, polivinil alkohol, mikrosfere, metalni kojlovi ,autologni koagulumi). Lipiodol je uljano kontrastno sredstvo koje ima ulogu embolizacionog materijala, a ujedno i nosača citostatika, koji se nakon aplikacije zadržava u tumoru mesecima (Slika 4) (Liapi E, et al. 2011) a ispira iz okolnog parenhima jetre u roku od 4 nedelje (Song P, et al. 2017).

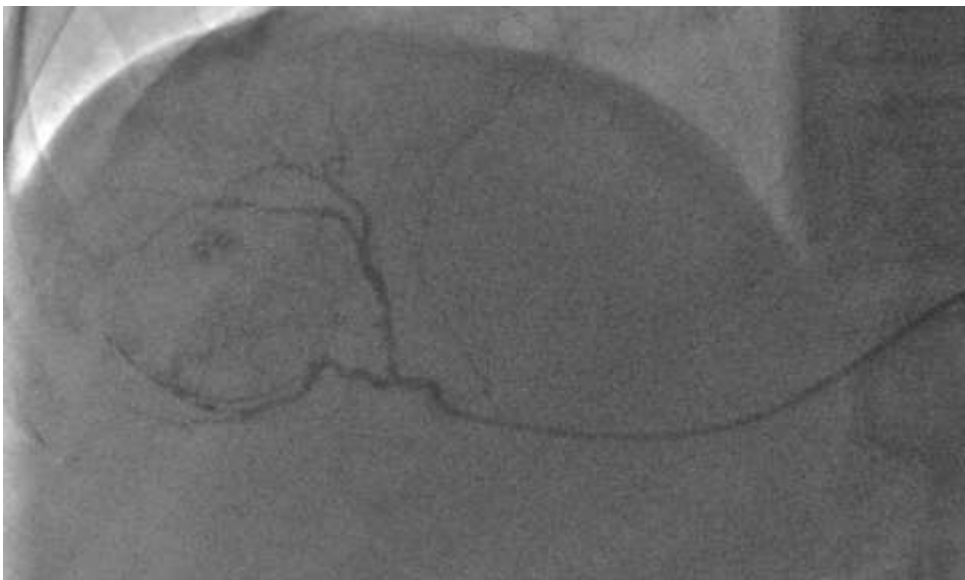


Slika 4: Kontrolni MDCT učinjen nakon TACE procedure potvrđuje retenciju lipiodola u tumoru

Efektivna koncentracija citostatika koji dospeva do tumora u slučaju primene lipiodola manja je nego u slučaju primene sfera za embolizaciju prethodno napunjenih citostatikom (Varela M, et al 2007; Sottani C, et al. 2012). Uprkos teorijskoj prednosti koju bi primena embolizacionih sfera trebalo da ima u odnosu na primenu lipiodola nema većih prospektivnih randomizovanih studija koje ukazuju na klinički bolji efekat sfera u smislu dužeg preživljavanja pacijenata (Lammer J, et al. 2010; Han K et Kim JH, 2015). Sa druge strane, stručna javnost kolokvijalno cTACE (konvencionalni TACE) naziva i “kontrolisani” TACE zbog prednosti u fluoroskopskoj kontroli aplikacije hemoembolizacionog materijala koju lipiodol kao kontrastno sredstvo ima u odnosu na većinu sfera namenjenih za hemoembolizaciju.

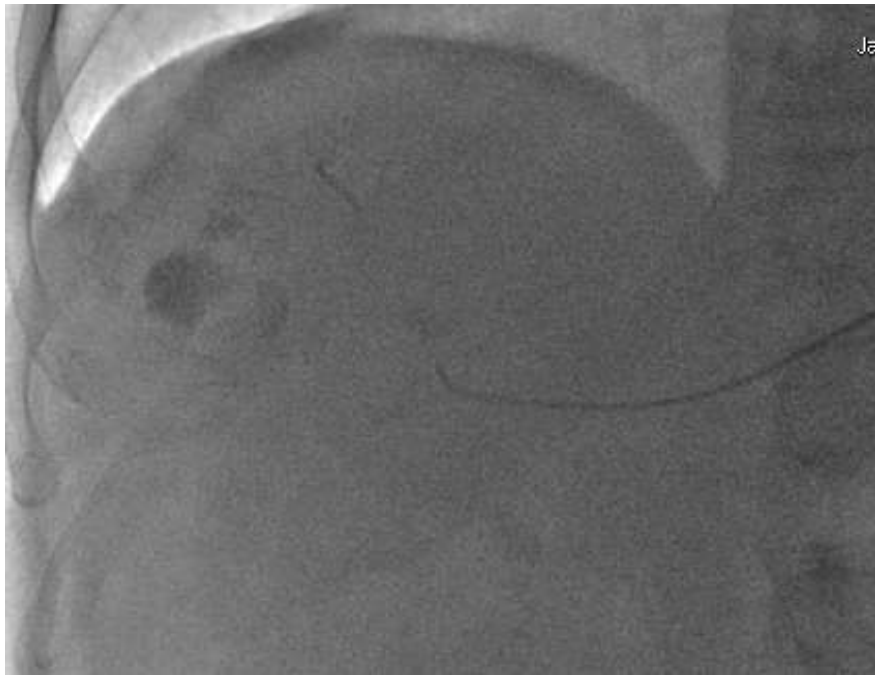


Slika 5: Selektivna angiografija (DSA) trunkusa celijakusa



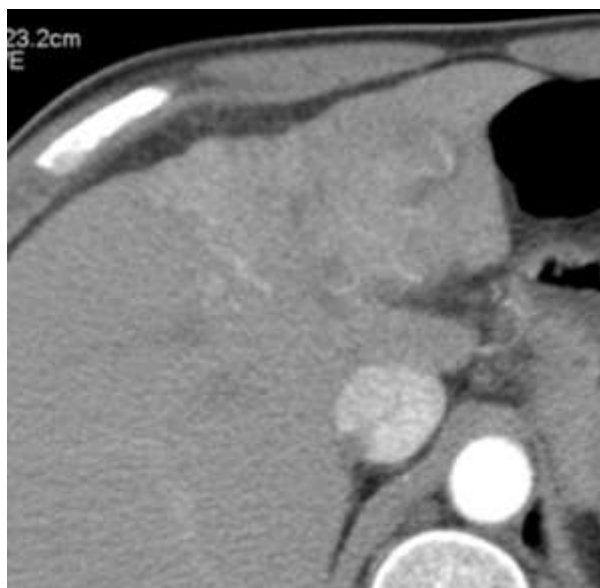
Slika 6: Superselektivna angiografija arterijskog fidera za tumor u desnom režnju jetre



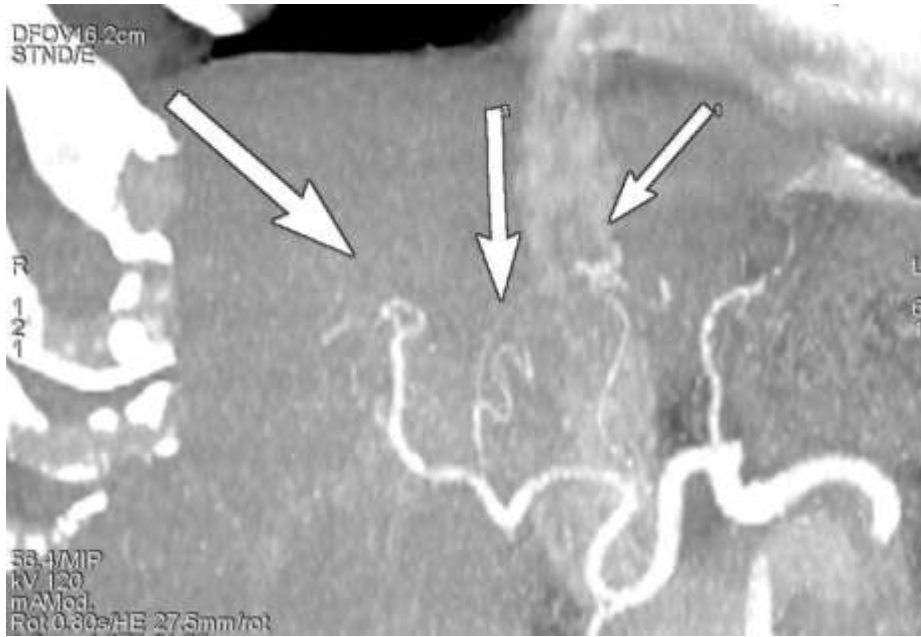


Slika 7: Aplikacija hemoembolizacionog materijala

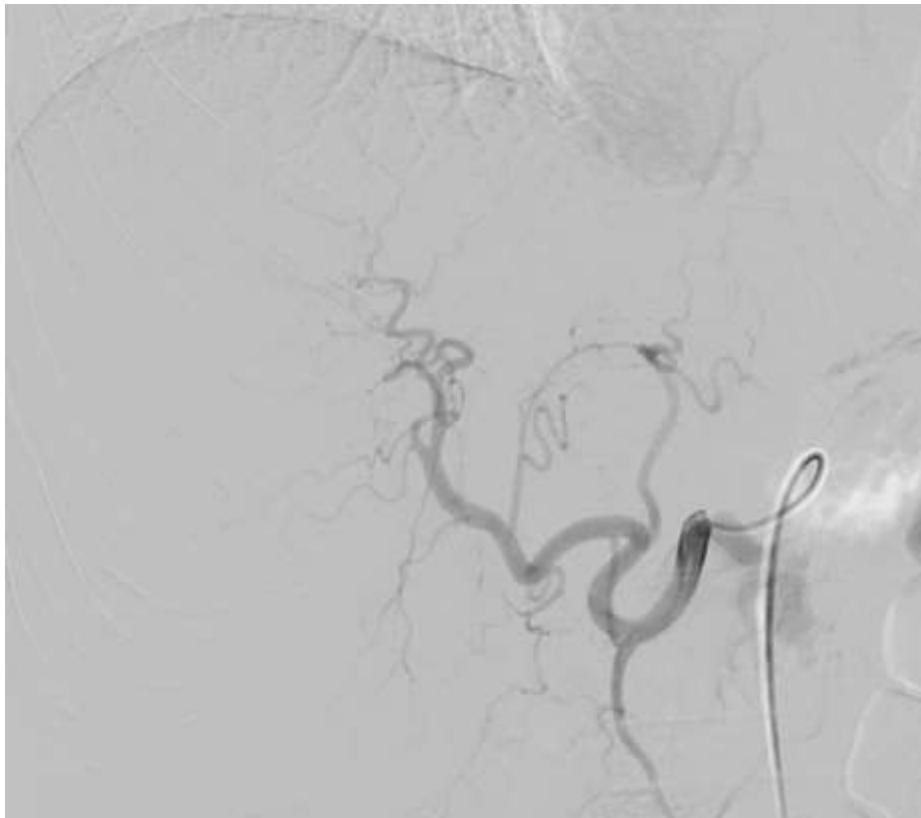
Procedura zahteva postavljanje katetera u celijačni trunkus (Slika 5) iz koga najčešće polazi a.hepatika, potom u lobarne pa u segmentalne grane (Slika 6) što je moguće selektivnije kako bi se hemoembolizacionim materijalom minimalno ošteti okoлни parenhim jetre (Slika 7). Planiranje i izvođenje TACE procedure kod bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom u levom režnju jetre (Slika 8-13).



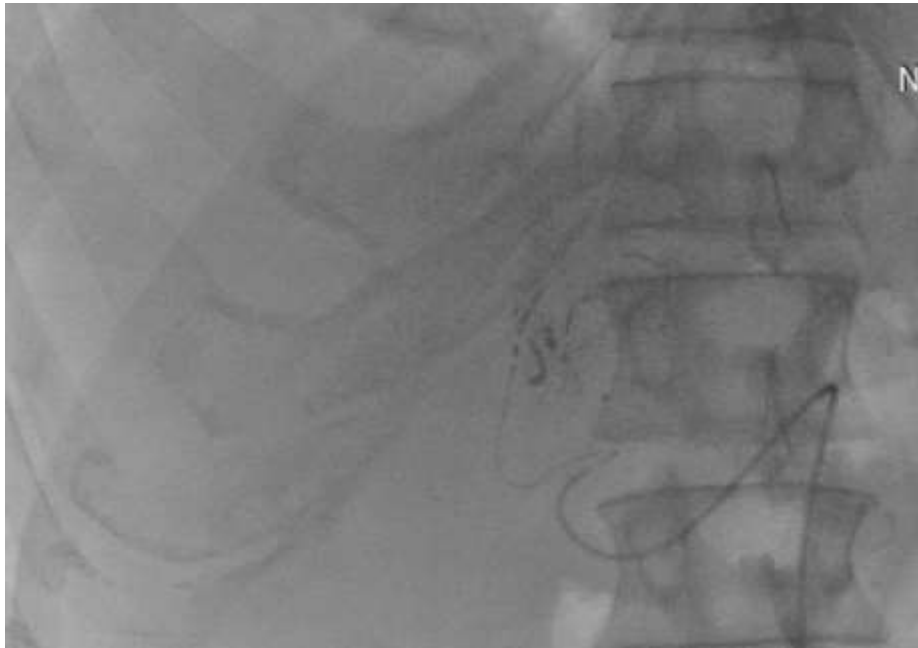
Slika 8: CT prikaz hipervaskularnog HCC-a u levom režnju jetre



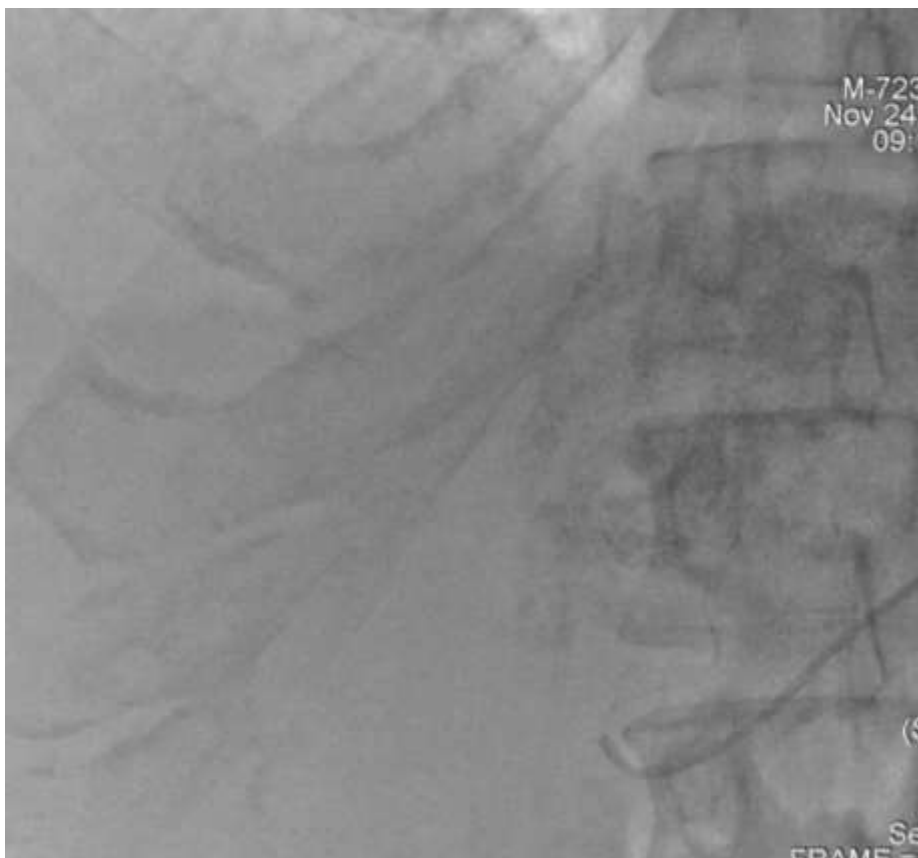
Slika 9: Preproceduralna CT angiografija u cilju verifikacije arterijskih fidera tumorske promene u levom režnju jetre



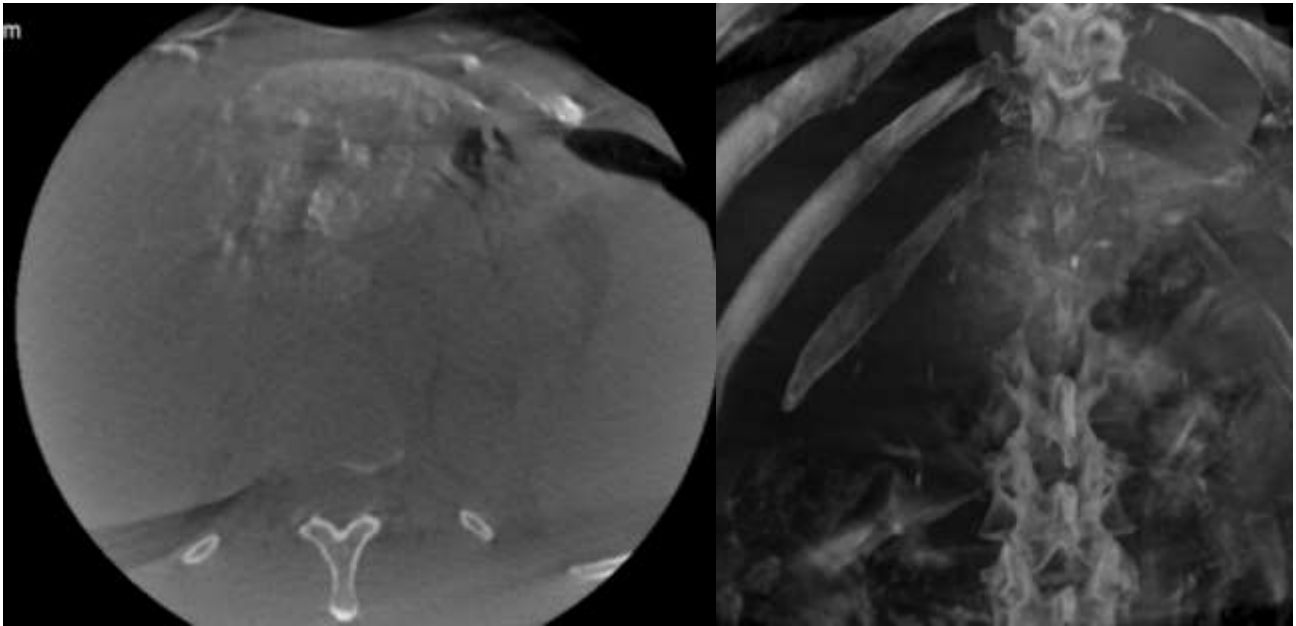
Slika 10: DSA kod istog pacijenta



Slika 11: Plasiranje mikrokatetera u jedan od tri fidera i aplikacija hemoembolizacionog materijala



Slika 12: Kontrolni snimak nakon aplikacije hemoembolizacionog materijala



Slika 13: Postproceduralni angio CT

Dualni vaskularni sistem jetre čini ovaj organ najpodesnijim za izvođenje transarterijske hemoembolizacije. Zahvaljujući dualnom vaskularnom sistemu jetre transkateterskom aplikacijom hemoembolizacionog materijala u neku od grana hepatične arterije (superselektivno) moguće je indukovati ishemijski i citotoksični efekat hemoembolizacionog materijala lokalno na tumor bez značajnijih oštećenja okolnog parenhima jetre. Okluzijom čak i veće grane hepatične arterije neće nastati infarkt jetre.

Multifokalni HCC koji zahvata oba režnja može zahtevati opstrukciju glavnog stabla a.hepatike. Pre embolizacije arterije neophodno je aplikovati hemioterapeutik koji je obično u suspenziji sa lipiodolom. Lipiodol se selektivno vezuje za tumor što uzrokuje ekspoziciju tumorskih ćelija hemoterapiji. Hemoterapeutik treba da se distribuira kroz zahvaćene lobuse. Ukoliko tumor zahvata samo jedan lobus pravilo je da se 25% kontrasta injektuje u nezahvaćeni lobus u cilju tretiranja potencijalno neotkrivenih tumorskih plaža. Postoji nekoliko hemoterapeutika koji se koriste za TACE, ali se najčešće koriste adriamycin ili cisplatin.

TAE i TACE se primenjuju u lečenju inoperabilnih hepatocelularnih karcinoma, koje nije poželjno tretirati perkutanom ablacijom pod uslovom da nema ekstrahepatičkog širenja. Glavna kontraindikacija je nedovoljan protok krvi sistemom vene porte (zbog tromboze, portosistemskih anastomoza ili hepatofugalnog toka). Bolesnici sa lobarnom ili segmentalnom trombozom vene porte nisu kandidati za TACE. Pre svega TACE nije ispitanog dejstva u pogledu efikasnosti i neželjenih dejstava kod ove grupe bolesnika. Prognoza kod bolesnika sa makroskopskom vaskularnom invazijom je mnogo lošija od prognoze kod bolesnika koji nemaju invaziju vene porte, tako da rezultati ispitivanja na bolesnicima bez tromboze ne važe za bolesnike sa trombozom. TACE kod

ovih bolesnika povećava rizik od ishemijske nekroze okolnog tumorski neizmenjenog tkiva jetre što povećava postterapijsku insuficijenciju jetre i smrtnost. Bolesnici sa uznapredovalom bolešću jetre (Child-Pugh B ili C) i/ ili kliničkim simptomima terminalnog stadijuma karcinoma ne treba da budu tretirani TACE procedurom jer imaju visok rizik od insuficijencije jetre i smrti.

Neželjeni efekti intraarterijske aplikacije hemoterapeutika su isti kao i kod sistemske hemoterapije: mučnina, povraćanje, depresija hematopoeze, alopecija i oštećenje bubrega. Razvojem polivinil hlorid sfera koje oslobađaju izmenjen hemoterapeutik nakon injekcije smanjeni su neželjeni efekti koji nastaju kao posledica prodora hemoterapeutika u sistemsku cirkulaciju. Od kada su sfere kalibrisane arterijska opstrukcija je predvidljiva i procedura je homogenizovana, dok su antitumorsko dejstvo i bezbednost intervencije održani na istom nivou ako ne i poboljšani. Opstrukcija a.hepatike sa akutnom ishemijom HCC-a je udružena sa takozvanim postembolizacionim sindromom. Ovakvo stanje se javlja kod više od 50% bolesnika i manifestuje se groznicom, abdominalnim bolom i umerenim stepenom ileusa. Zabranjeno je unositi hranu prvih 24 sata, a intravenska hidratacija je obavezna. Rutinski se antibiotici ne koriste u profilaktičke svrhe. Groznica je posledica tumorske nekroze, ali manji broj bolesnika može imati ozbiljnije komplikacije poput apscesa jetre ili holecistitisa. Postembolizacioni sindrom obično traje manje od 48 sati nakon čega bolesnici mogu biti otpušteni iz bolnice. TAE i TACE indukuju ekstenzivnu nekrozu kod više od 50% bolesnika. Dobar terapijski odgovor se ogleda preko smanjenja vrednosti tumorskih markera (AFP), postojanja velike intratumorske nekroze i smanjenja tumora na CT-u ili MR-u.

### **1.5. Rizik od COVID-19 infekcije kod operisanih onkoloških bolesnika**

Ponavljane posete bolnicama u okviru redovnih postoperativnih kontrolnih pregleda nose povećan rizik od COVID-19 infekcije, a dodatni faktor rizika nosi imunosupresivni efekat same operacije što sveukupno čini ove bolesnike podložnijim infekciji (Liang W et al, 2020; Guan WJ et al, 2020). Komorbiditeti, koji su neretko prisutni kod ove grupe bolesnika, kao što su hipertenzija, dijabetes, bolesti pluća i kardiovaskularne bolesti naročito moraju biti uzeti u obzir kod procene odnosa rizika od infekcije/komplikacije i benefita od operacije (Wang T et al, 2020). Rezultati jedne od studija sprovedenih u Kini pokazali su da je kod bolesnika obolelih od karcinoma koji su zaraženi COVID-19 virusom teža klinička slika COVID-19 pneumonije, češća potreba za mehaničkom ventilacijom pa i smrtni ishod (Dai M et al, 2020). Bolesnici sa HCC-om koji imaju hepatitis/cirozu jetre spadaju u posebno vulnerabilnu grupu zbog mogućeg oštećenja jetre koje izaziva infekcija SARS-CoV-2 virusom (Chan SL et Kudo M, 2020).

#### **1.5.1. Nove preporuke za lečenje bolesnika sa HCC-om tokom pandemije COVID-19**

Zbog pandemijom redukovanih terapijskih opcija za lečenje bolesnika sa HCC-om, a ujedno i neophodnosti smanjenja rizika od zaražavanja SARS-CoV-2 virusom predložena su određena odstupanja od standarda u lečenju (Tabela 2) (Fix OK et al, 2020; Boettler T et al, 2020; Meyer T et al, 2020; Shiina S et al, 2020; Chagas AL et al, 2020).

Tabela 2. Preporuke hiruskih i onkoloških udruženja za tretman hepatobilijarnih maligniteta tokom COVID-19 pandemije

<p>Američko udruženje kliničkih onkologa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinisati neophodnost hiruskog lečenja karcinoma u svakom pojedinačnom slučaju u zavisnosti od potencijalnih štetnih efekata odlaganja hiruskog tretmana</li> <li>• Razmotriti mogućnost primene neoadjuvantne hemoterapije i na taj način odložiti operaciju čak i u onim okolnostima u kojima se primena neoadjuvantne terapije ne razmatra rutinski</li> <li>• Proceniti odnos rizika od odlaganja operacije prema riziku od potencijalnog zaražavanja bolesnika virusom COVID-19</li> <li>• Razmotriti rizik od COVID-19 infekcije imajući u vidu imunosupresivni efekat hemoterapije</li> </ul>
<p>Američko udruženje hirurga</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolesnicima bi trebalo obezbediti odgovarajuće i pravovremeno hirusko lečenje uključujući i operativni tretman u skladu sa hiruskom procenom i dostupnošću resursa.</li> <li>• Trijažu bolesnika treba obaviti konzilijarno kroz diskusiju lekara različitih specijalnosti u skladu sa raspoloživim resursima, COVID-19 prevalencijom i dostupnosti alternativnih (nehiruskih) terapijskih opcija.</li> </ul>
<p>Američka hepato-pankreato-bilijarna asocijacija</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uzimajući u obzir životnu dob bolesnika i komorbiditete proceniti odnos relativnog rizika od COVID-19 infekcije i benefita od hiruskog tretmana u poređenju sa drugim alternativnim terapijskim opcijama</li> <li>• U prvoj fazi pandemije predložene terapijske opcije za HCC su resekcija, transplantacija i ablacija</li> <li>• U drugoj i trećoj fazi predlaže se odlaganje hiruskog tretmana primenom TACE procedure, ablacijom ili opservacijom</li> </ul>
<p>Američka asocijacija za bolesti jetre</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ukoliko postoji potreba za odlaganjem hiruske resekcije razmotriti mogućnost <i>bridžinga</i> primenom lokoregionalnog tretmana (TACE/TARE/SBRT)</li> <li>• TACE u slučaju postojanja solitarnog tumora ili multifokalnog HCC-a, a u slučaju postojanja velikih tumorskih lezija (TAE/DEB-TACE/TARE)</li> </ul>

<https://www.sages.org/sages-ahpba-recommendations-surgical-management-of-hpb-cancer-covid-19/>

(Inchingolo R, et al. 2020)

### **1.5.2. Dijagnostički pregledi bolesnika sa rizikom od HCC-a i bolesnika sa verifikovanim HCC-om tokom COVID-19 pandemije**

Kod bolesnika sa aktivnom COVID-19 infekcijom dijagnostičke i terapijske postupke treba odložiti do njihovog potpunog oporavka (Shearer RD et al, 2020). Za ranu detekciju HCC-a neophodno je aktivno praćenje bolesnika sa rizikom, a za procenu rizika potrebno je primeniti neki od modela stratifikacije rizika (Ioannou GN et al, 2019; Papatheodoridis G et al, 2016). Zbog potrebe za održavanjem fizičke distance, koju nije moguće postići u slučaju izvođenja ultrazvučnih pregleda, tokom pandemije bolesnike sa rizikom od HCC-a treba pratiti primenom laboratorijskih analiza, kao što je alfa-fetoprotein, uzimajući u obzir njihovu životnu dob i pol (Berhane S, et al. 2016). Bolesnici koji su tokom pandemije lečeni nekom od kurativnih (hirurgija/ablacija) ili palijativnih (TACE) metoda savetuje se aktivno praćenje radiološkim vizualizacionim modalitetima tzv. cross sekcijskog imidžinga (kao što su MDCT i MR) u cilju procene odgovora na primenjenu terapiju. Ovi bolesnici moraju imati prioritet u dostupnosti dijagnostičkih metoda (Inchingolo R, et al. 2021).

### **1.5.3. Terapijske opcije za lečenje bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom tokom pandemije**

Kod pacijenata sa uznapredovalom bolešću SBRT se može primeniti u cilju palijacije (Shiina S et al, 2020; Chagas AL et al, 2020). Ova terapija se može primeniti u gotovo svakom stadijumu HCC-a (Barry A et al, 2020).

- BCLC-0 ili BCLC-A: u slučaju kada nije moguće učiniti transplantaciju jetre ili resekciju razmotriti mogućnost bridžinga primenom lokoregionalne terapije (SBRT 30-60 Gy/3-5 frakcija)
- BCLC-B: TACE/TAE/TARE ili SBRT 30-60 Gy/3-5 frakcija
- BCLC-C: tromboza vene porte bez znakova ekstrahepatične progresije bolesti razmotriti mogućnost primene sistemske hemoterapije ili kombinacije TACE i SBRT (3-5 frakcija) (Chagas AL et al, 2020)

Tabela 3. Bezbednosni profil terapijskih opcija i angažovanje zdravstvenih resursa

Tretman	Neželjeni efekti	Uslovi	Boravak u bolnici	Potreba za intenzivnom negom	Imunosupresija
Hepatektomija	Morbiditet 20%, mortalitet 2%	Hospitalno	3-6 dana	5-10%	Relativna postoperativna
Sistemska hemoterapija	Neutropenija i limfopenija	Ambulantno	Ponovni dolasci na svakih 1-3 nedelje	Retko	Da
Perkutana ablacija	4% klinički značajnih neželjenih efekata	Hospitalno	1-2 dana	Retko	Ne
SBRT	6-7% gastrointestinalna toksičnost	Ambulantno	3-5 dolazaka	Retko	Ne
TACE	15-30% postembol.sindrom	hospitalno	1 dan uz moguće ponavljanje nakon 4-6 nedelja	Retko	Ne

(Bennett et al, 2020)



## **2.Ciljevi istraživanja**

---

Tokom rane faze pandemije COVID-19, imajući u vidu novonastale okolnosti ograničenih medicinskih resursa za pružanje zdravstvene zaštite nekovid bolesnicima, postignut je konsenzus (aktuelne preporuke EASL, AASLD, APASL) da treba redukovati broj elektivnih operacija bolesnika obolelih od HCC-a i da bolesnike kod kojih se očekuje povoljan terapijski ishod treba lečiti primenom tzv. lokoregionalne terapije. Transarterijska hemoembolizacija (TACE) je najčešće korišćena metoda lokoregionalnog tretmana bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom. Jedan od razloga za primenu ove metode je to što se ona može koristiti kao „bridžing terapija“ za bolesnike koji su kandidati za operativni tretman, a da su pri tom bolesnici izloženi manjem riziku od COVID-19 infekcije u zdravstvenim ustanovama. U pojedinim slučajevima TACE je i definitivni tretman.

Cilj ovog istraživanja bio je da se utvrdi uticaj COVID-19 pandemije na ishod transarterijskih hemoembolizacija kod bolesnika sa HCC-om, kako bi se validirale aktuelne preporuke za bezbednu primenu ovih procedura tokom COVID-19 pandemije.

Za osnovne ciljeve postavljene su sledeći:

1. Uporediti ishode transarterijskih hemoembolizacija primenjenih u lečenju bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom tokom pandemije COVID-19 sa ishodima transarterijskih hemoembolizacija kod bolesnika sa HCC-om koji su lečeni u periodu pre pandemije.
2. Utvrditi uticaj COVID-19 pandemije na dužinu preživljavanja bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom koji su lečeni primenom transarterijske hemoembolizacije.

Sekundarni ciljevi bili su:

1. Utvrditi prognostičke parametre koji su u korelaciji sa dužinom preživljavanja bolesnika lečenih transarterijskom hemoembolizacijom.
2. Utvrditi faktore rizika za fatalni ishod.
3. Utvrditi demografske i kliničke parametre koji su u korelaciji sa ishodom lečenja.
4. Utvrditi dužinu preživljavanja kod bolesnika sa HCC-om tretiranih TACE procedurom u zavisnosti od postojanja verifikovane COVID-19 infekcije.

## **3. Metodologija istraživanja**

---

### **3.1. Tip istraživanja**

Ovo istraživanje je dizajnirano kao kohortna retrospektivno/prospektivna studija.

Klinički deo ovog istraživanja je sproveden u Klinici za digestivnu hirurgiju i Centru za radiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, koji je nastavna baza Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Protokol istraživanja je odobren od strane etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (broj odobrenja 1177/4-22) .

Istraživanje je sprovedeno saglasno Helsinškoj deklaraciji, u skladu sa principima dobre kliničke prakse uz poštovanje etičkih standarda i u skladu sa nacionalnim i internacionalnim smernicama.

### **3.2. Selekcija ispitanika**

Ciljna populacija ovog istraživanja su bili bolesnici sa hepatocelularnim karcinomom koji su hospitalizovani u Klinici za Digestivnu hirurgiju, UKCS-a i upućeni u Centar za radiologiju radi izvođenja TACE procedure.

U periodu od septembra 2018. do decembra 2021. godine, TACE procedurama je lečeno 154 bolesnika, a od kojih je 97 ispunjavalo kriterijume za uključivanje u istraživanje. Podaci su retrospektivno analizirani iz prospektivno održavane baze podataka bolesnika lečenih TACE procedurom u Klinici za digestivnu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, Odeljenje za hepato-bilio-pankreasnu hirurgiju. 57 bolesnika je isključeno iz ove studije iz sledećih razloga: 33 bolesnika je tretirano TACE procedurom za tumore koji nisu HCC (drugi histološki tip tumora); 19 bolesnika je prethodno lečeno nekom od kurativnih metoda lečenja kao što su perkutana ablacija ili resekcija jetre; za 3 bolesnika laboratorijski podaci su bili nepotpuni, a kod 2 bolesnika izgubljen je kontinuitet u praćenju (Shema 3).

Pre uključivanja u istraživanje bolesnici su bili detaljno informisani o svim aspektima istraživanja (prilog 1). Nakon dobijanja pisane saglasnosti za učešće u istraživanju (obrazac u prilogu 2), kao i nakon dobijanja saglasnosti Etičkog odbora UKCS-a započeto je istraživanje. Bolesnici su podeljeni u dve grupe u zavisnosti od vremena kada je učinjena TACE procedura na: studijsku grupu (bolesnici lečeni tokom pandemije) i kontrolnu grupu (bolesnici lečeni pre pandemije).

Prednost ovakvog istraživanja je što je potpuno neinvazivno. Studija je opservaciona i ne podrazumeva dodatne intervencije na bolesnicima niti modifikacije standardne tehnike izvođenja transarterijske hemoembolizacije tokom izvođenja studije, već postproceduralnu evaluaciju faktora koji mogu imati uticaj na dužinu preživljavanja kod bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom koji su lečeni transarterijskom hemoembolizacijom.

### 3.3. Kriterijumi za uključenje i isključenje iz istraživanja

Svi bolesnici su evaluirani multidisciplinarno kako bi se definisala odgovarajuća strategija lečenja imajući u vidu rizik od COVID-19 infekcije i stadijum tumorske bolesti. Svi bolesnici uključeni u studiju imali su negativan rezultat PCR testa urađenog u roku od 72 h pre TACE procedure.

Kriterijumi za uključivanje u ovu studiju bili su: životna dob 18–75 godina, patohistološki potvrđen ili imidžingom dokazan HCC (u skladu sa preporukama EASL), ECOG performans status 0–1, Child-Pugh A ili B, odsustvo ekstrahepatičnih metastaza, TACE kao prva terapijska metoda.

Kriterijumi za isključenje su bili: ECOG performans status > 2, prethodna primena neke od kurativnih metoda lečenja tumora (resekcija jetre ili ablacija tumora), ekstrahepatična diseminacija HCC-a, tumorska tromboza vene porte sa potpunom okluzijom njenog stabla bez adekvatne kolateralne cirkulacije, krvarenje iz varikoziteta jednjaka ili želuca ili hepaticna encefalopatija, teška srčana i/ili bubrežna oboljenja, teški poremećaji koagulacije, laboratorijski podaci i klinički znaci dekompenzovane funkcije jetre (uključujući ascites), poremećena funkcija jetre (Child-Pugh C).

### 3.4. Prikupljanje podataka

Studija podrazumeva retrospektivnu analizu podataka iz kontinuirano održavane baze podataka o bolesnicima lečenim transarterijskom hemoembolizacijom u UKCS-u (u periodu od 2018-2021. godine). Prikupljanju podataka od učinjenih intervencija prethodio je unos podataka relevantnih za istraživanje (demografski, anamnestički i klinički).

Klinički i laboratorijski podaci prikupljeni su od svih bolesnika u roku od 7 dana pre TACE procedure. Klinički podaci su uključivali: životnu dob bolesnika, pol, istoriju prethodnih intervencija i Child-Pugh skor. Stadijum bolesti je utvrđen na osnovu MDCT ili MR pregleda.

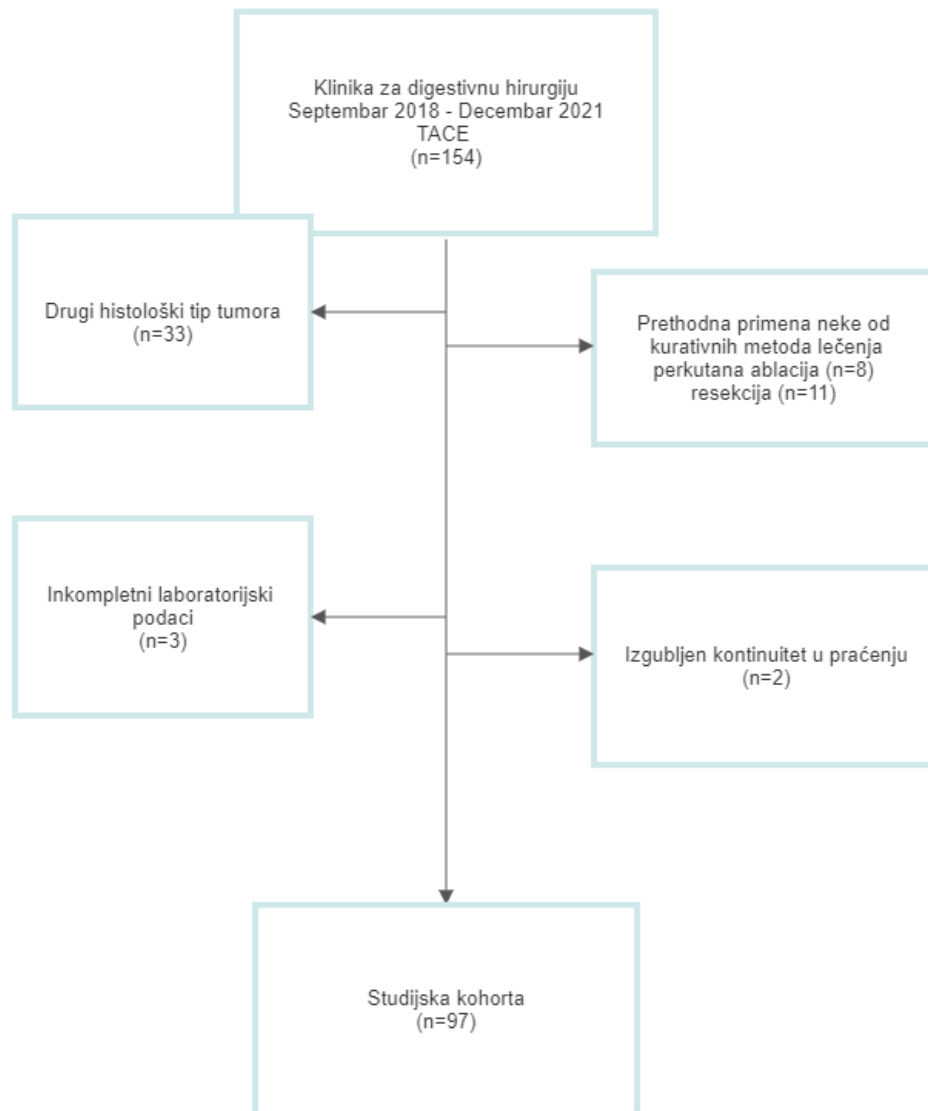
Laboratorijski podaci obuhvatili su: prisustvo hepatitis B ili C infekcije, vrednosti  $\alpha$ -fetoproteina, vrednosti albumina (ALB), alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST), protrombinskog vremena, broja trombocita (PLT) i ukupnog bilirubina (TBil).

MELD skor (Peng Y et al, 2016) je izračunat *online* unosom vrednosti ukupnog bilirubina, kreatinina i INR.

### 3.5. Statističke metode

U ovom istraživanju korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode. Od deskriptivnih korišćeni su apsolutni i relativni brojevi, mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana)

i mere disperzije (standardna devijacija, standardna greška, percentili). Poređenje kontinuiranih varijabli sa fatalnim ishodom izvršeno je pomoću t-testa ili Mann–Whitney testa. Poređenje kategoričkih varijabli izvršeno je pomoću Hi-kvadrat testa. Kaplan-Meierova kriva i Cox regresiona analiza korišćene su za procenu preživljavanja. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Izabrani nivo značajnosti, odnosno verovatnoća greške prvog tipa iznosila je 0.05. Svi podaci su obrađeni u SPSS 20.0 (IBM korporacija) i R 3.5.1 softverskom paketu.



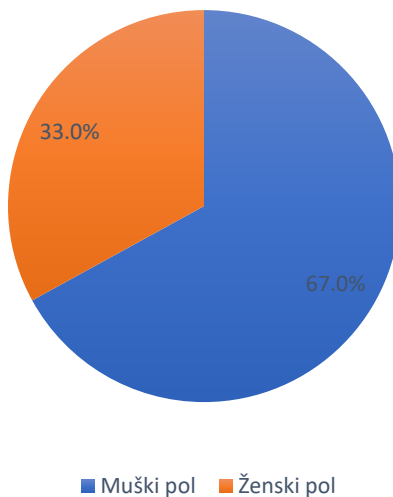
Shema 3. Dijagram (*flow chart*)

## **4. Rezultati istraživanja**

---

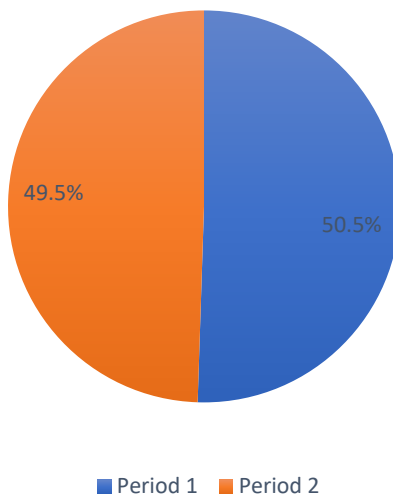
## Rezultati u ispitivanoj populaciji

U ispitivanu populaciju uključeno je 97 bolesnika, prosečne životne dobi  $66,7 \pm 8,7$  godina (Min 40, Max 86 godina). Ispitivana populacija se sastoji od 65 muških ispitanika i 32 ženska ispitanika (Grafikon 1).



Grafikon 1. Struktura ispitivane populacije prema polu

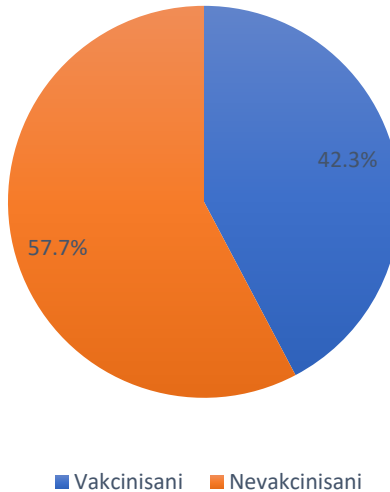
U periodu praćenja obuhvaćeno je 49 bolesnika u periodu 1 (50,5%) i 48 bolesnika (49,5%) u periodu 2 (Grafikon 2).



Grafikon 2. Ispitivana populacija u periodu praćenja

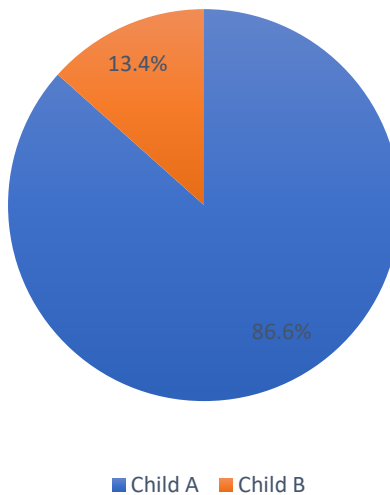


Post COVID infekcija je prisutna kod 38 bolesnika (39,2%). U ispitivanoj populaciji je vakcinisan 41 bolesnik (42,3%)(Grafikon 3).



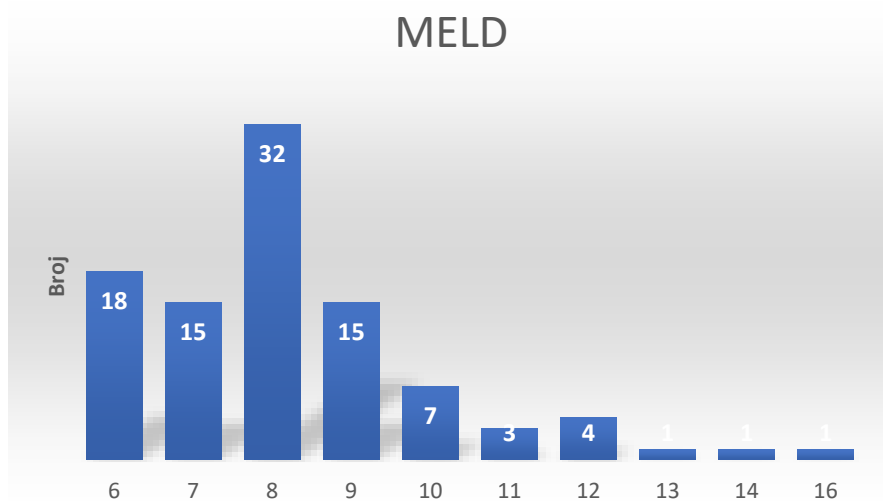
Grafikon 3. Učestalost vakcinacije u ispitivanoj populaciji

U ispitivanoj populaciji 84 bolesnika je imalo Child A (86,6%) i 13 bolesnika je imalo Child B (13,4%) (Grafikon 4).



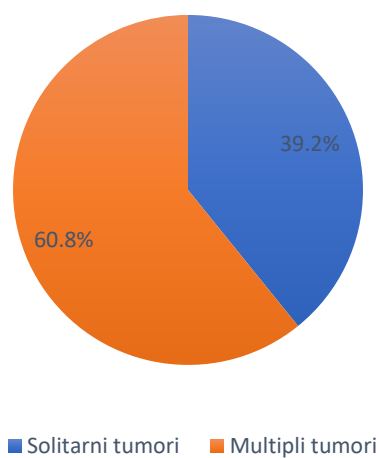
Grafikon 4. Child skor ispitivane populacije

U ispitivanoj populaciji najveći broj bolesnika je imalo MELD 8 (33,0%), prosečna vrednost MELD skora u ispitivanoj populaciji je  $8,23 \pm 1,89$  (Min 6, Max 16)(Grafikon 5).



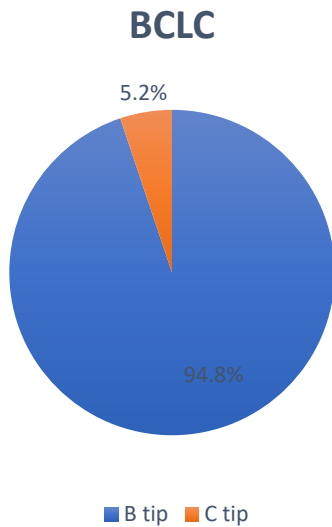
Grafikon 5. MELD skor u ispitivanoj populaciji

Većina ispitanika je imala multiple tumore (59 bolesnika, 60,8%), a solitarni tumori su zastupljeni kod 38 bolesnika (39,2%)(Grafikon 6). Prosečna dimenzija tumora u ispitivanoj populaciji je  $81,93 \pm 35,90$  (Min 6, Max 16).



Grafikon 6. Učestalost solitarnih/multiplih tumora u ispitivanoj populaciji

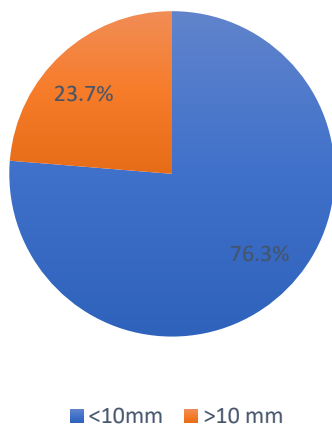
U ispitivanoj populaciji 92 bolesnika ima B (94,8%), a 5 bolesnika ima C tip (5,2%)(Grafikon 7).



Grafikon 7. BCLC stadijum ispitivane populacije

U ispitivanoj populaciji 74 bolesnika ima tumor manji od 10 mm, a 23 bolesnika ima tumor veći od 10 mm (Grafikon 8).

### Veličina tumora



Grafikon 8. Veličina tumora u ispitivanoj populaciji

U tabeli su prikazane vrednosti osnovnih laboratorijskih parametara u ispitivanoj populaciji.

**Tabela 4.** Osnovni laboratorijski parametri u ispitivanoj populaciji

	AS	SD	Minimum	Maximum
Bilirubin	23,95	17,35	6,7	109,0
AST	93,45	128,87	17	915
ALT	63,98	73,52	10	378
PLT	211,86	139,14	43	839

**Rezultati u odnosu na ispitivane grupe**

Bolesnici grupe 1 su bili nešto mlađi u odnosu na bolesnike druge grupe, ali nije utvrđena statistički značajna razlika ( $p=0,404$ ). Grupe su bile ujednačene i prema polu ( $p=0,718$ )(Tabela 5).

**Tabela 5.** Demografski parametri u odnosu na ispitivane grupe

Parametar	Grupa 1 ( $n = 49$ )	Grupa 2 ( $n = 48$ )	$P^1$		
Životna dob (godine)	65.94 ± 8.68	67.42 ± 8.68	0.404		
Pol					
Muškarci	32	65.3	33	68.8	0.718 <sup>2</sup>
Žene	17	34.7	15	31.3	

Broj tumorskih lezija se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe ( $p=1,000$ ). Dijametar tumora se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe ( $p=0,124$ ). BCLC stadijum i CHILD skor su ujednačeni u ispitivanim grupama ( $p=0,981$ , odnosno  $p=0,968$ )(Tabela 6).

**Tabela 6.** Klinički parametri u odnosu na ispitivane grupe

Parametar	Grupa 1 ( $n = 49$ )	Grupa 2 ( $n = 48$ )	$P^1$		
Broj tumorskih lezija					
Solitarni	19	38.8	19	39.6	1.000 <sup>2</sup>
Multipli	30	61.2	29	60.4	
Dijametar tumora	75.69 ± 30.78	88.29 ± 39.79			0.124 <sup>3</sup>
Dijametar 10+mm	9	18,4	14	29,2	0,312
BCLC stadijum					
B	47	95.9	45	93.8	0.981 <sup>2</sup>
C	2	4.1	3	6.3	
Child status					
A	43	87.8	41	85.4	0.968 <sup>2</sup>
B	6	12.2	7	14.6	

Vrednosti MELD skora se ne razlikuju statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe ( $p=0,717$ ). Prosečne vrednosti bilirubina, AST i ALT su ujednačene u ispitivanim grupama ( $p=0,131$ ,  $p=0,368$ , odnosno  $p=0,485$ )(Tabela 7).

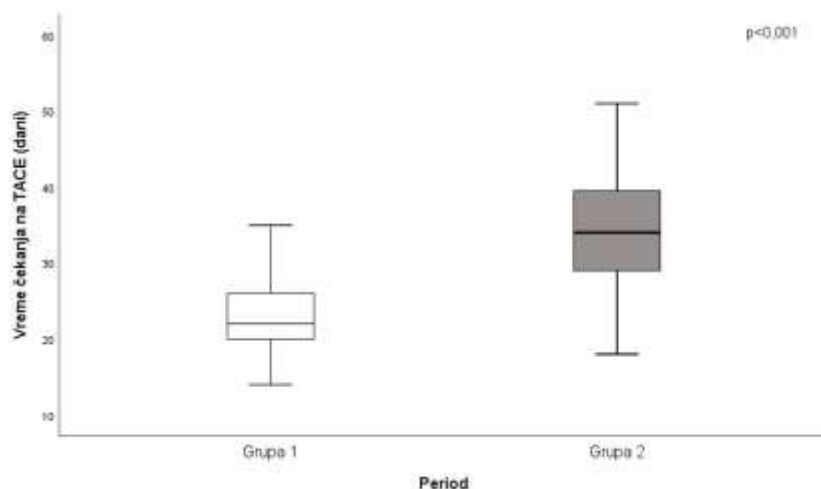
**Tabela 7.** Klinički parametri u odnosu na ispitivane grupe

Parametar	Grupa 1 ( $n = 49$ )	Grupa 2 ( $n = 48$ )	$P^1$
MELD	$8.12 \pm 1.73$	$8.3 \pm 2.05$	0.717 <sup>3</sup>
Bilirubin	$28.26 \pm 19.32$	$22.34 \pm 16.47$	0.131 <sup>3</sup>
AST	$74.78 \pm 86.02$	$100.46 \pm 141.79$	0.368 <sup>3</sup>
ALT	$54.17 \pm 58.54$	$67.67 \pm 78.64$	0.485 <sup>3</sup>

Covid infekciju je imalo 30,6% bolesnika Grupe 1 i 47,9% bolesnika grupe 2. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti Covid infekcije u odnosu na ispitivane grupe ( $p=0,081$ ). Bolesnici grupe 2 su statistički značajno češće vakcinisani u odnosu na bolesnike grupe 1 (64,6% vs 20,4%,  $p<0,001$ ). Prosečno vreme čekanja na TACE je statistički značajno duže kod grupe 2 u odnosu na grupu 1 ( $p<0,001$ )(Tabela 8, Grafikon 9). U ispitivanoj populaciji preminulo je 51,0% bolesnika Grupe 1 i 31,3% bolesnika Grupe 2 ( $p=0,064$ ).

**Tabela 8.** Klinički parametri u odnosu na ispitivane grupe

Parametar	Grupa 1 ( $n = 49$ )		Grupa 2 ( $n = 48$ )		$P^1$
COVID-19 infekcija	15	30.6	23	47.9	0.081 <sup>2</sup>
Vakcinacija	10	20,4	31	64,6	<0,001
Vreme čekanja na TACE (dani)	$22.59 \pm 5.09$		$34.31 \pm 6.82$		<0.001
Broj preminulih pacijenata	25	51,0	15	31,3	0,064



**Grafikon 9.** Vreme čekanje na TACE u odnosu na ispitivane grupe

## Rezultati u odnosu na smrtni ishod

U ispitivanoj populaciji preminulo je 40 bolesnika (41,2%). Preminulo je 28 muškaraca i 12 žena u periodu praćenja. Učestalost smrtnog ishoda se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na pol ( $p=0,760$ ) i životnu dob ( $p=0,135$ )(Tabela 9).

**Tabela 9.** Demografski parametri u odnosu na smrtni ishod

Parametar	Preživeli ( $n = 57$ )		Preminuli ( $n = 40$ )		$P^1$
Životna dob(godine)	65,56 ± 8,57		68,25 ± 8,68		0,135
Pol					
Muškarci	37	64,9	28	70,0	0,760 <sup>2</sup>
Žene	20	35,1	12	30,0	

Broj tumorskih lezija se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe ( $p=0,726$ ). Dijametar tumora se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe ( $p=0,124$ ). BCLC stadijum je ujednačen u ispitivanim grupama ( $p=0,180$ , odnosno  $p=0,068$ )(Tabela 10). Child status se statistički značajno razlikuje u odnosu na smrtni ishod (5,3% preživelih bolesnika vs 25,0% preminulih bolesnika,  $p=0,012$ ).

**Tabela 10.** Klinički parametri u odnosu na smrtni ishod

Parametar	Preživeli ( $n = 57$ )		Preminuli ( $n = 40$ )		$P^1$
Broj tumorskih lezija					
Solitarni	21	36,8	17	42,5	0,726 <sup>2</sup>
Multipli	36	63,2	23	57,5	
Dijametar tumora	84,23±37,28		78,65 ± 34,04		0,447 <sup>3</sup>
Dijametar 10+mm	16	28,1	7	17,5	0,336
BCLC stadijum					
B	56	98,2	36	90,0	0,180 <sup>2</sup>
C	1	1,8	4	10,0	
Child status					
A	54	94,7	30	75,0	0,012 <sup>2</sup>
B	3	5,3	10	25,0	

Vrednosti MELD skora se ne razlikuju statistički značajno u odnosu na smrtni ishod ( $p=0,072$ ). Prosečne vrednosti bilirubina i AST su statistički značajno veće kod preminulih bolesnika ( $p=0,031$ , odnosno  $p=0,032$ ). ALT je ujednačen u odnosu na smrtni ishod ( $p=0,321$ ) (Tabela 11).

**Tabela 11 .** Klinički parametri u odnosu na smrtni ishod

<b>Parametar</b>	<b>Preživeli (n = 57)</b>	<b>Preminuli (n = 40)</b>	<b>P<sup>1</sup></b>
MELD	7,88 ± 1,56	8,73 ± 2,19	0.072 <sup>3</sup>
Bilirubin	19,68 ± 8,44	34,52 ± 27,18	0.031 <sup>3</sup>
AST	88,04 ± 140,96	106,84 ± 94,96	0.032 <sup>3</sup>
ALT	63,74 ± 78,75	64,58 ± 60,56	0.321 <sup>3</sup>
PLT	211,13 ± 145,23	213,68 ± 126,51	0,661

Covid infekcija je imalo 43,9% preživelih bolesnika i 32,5% preminulih bolesnika. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti Covid infekcije i vakcinacije u odnosu na smrtni ishod (p=0,359 odnosno p=0,557). Prosečno vreme čekanja na TACE se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na smrtni ishod (p=0,340)(Tabela 12).

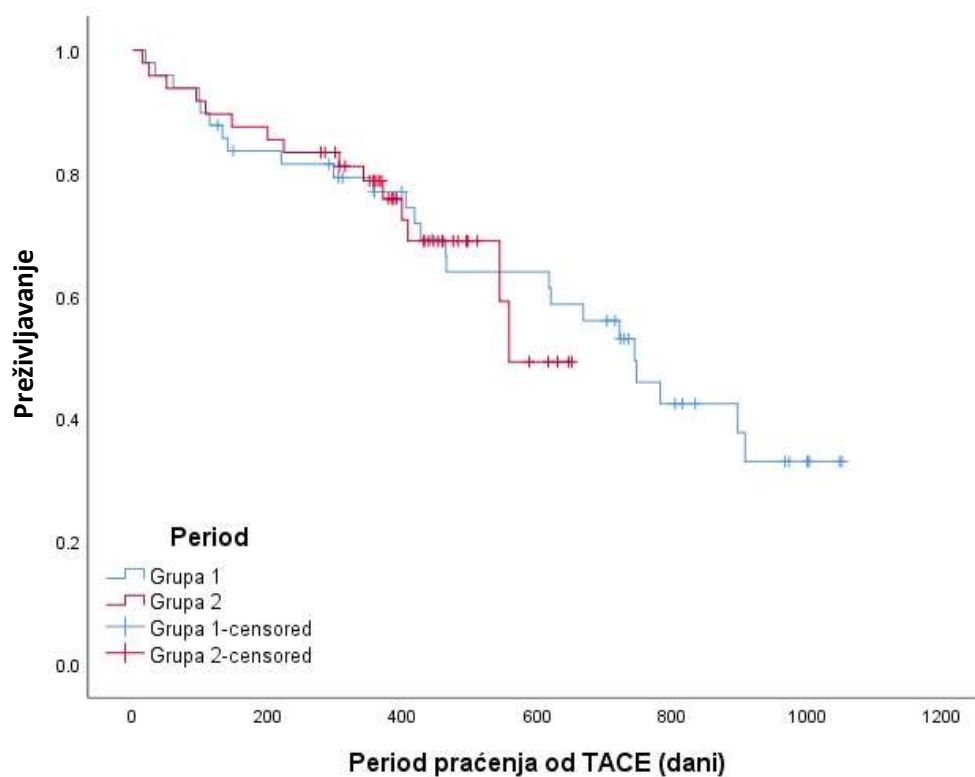
**Tabela 12.** Klinički parametri u odnosu na ispitivane grupe

<b>Parametar</b>	<b>Preživeli (n = 57)</b>		<b>Preminuli (n = 40)</b>		<b>P<sup>1</sup></b>
COVID-19 infekcija	25	43,9	13	32,5	0,359 <sup>2</sup>
Vakcinacija	26	45,6	15	37,5	0,557
Vreme čekanja na TACE (dani)	28,88 ± 7,90		27,70 ± 9,10		<0.001

### Rezultati analize preživljavanja

Medijana praćenja bila je 14 meseci (1–35 meseci). U srednjem vremenu praćenja, 65% pacijenata je bilo živo. Medijana preživljavanja je procenjena na sledeći način: grupa 1 - 22,5 meseci (SE 1,8 meseci), grupa 2 - 16,7 meseci (SE 1,1).

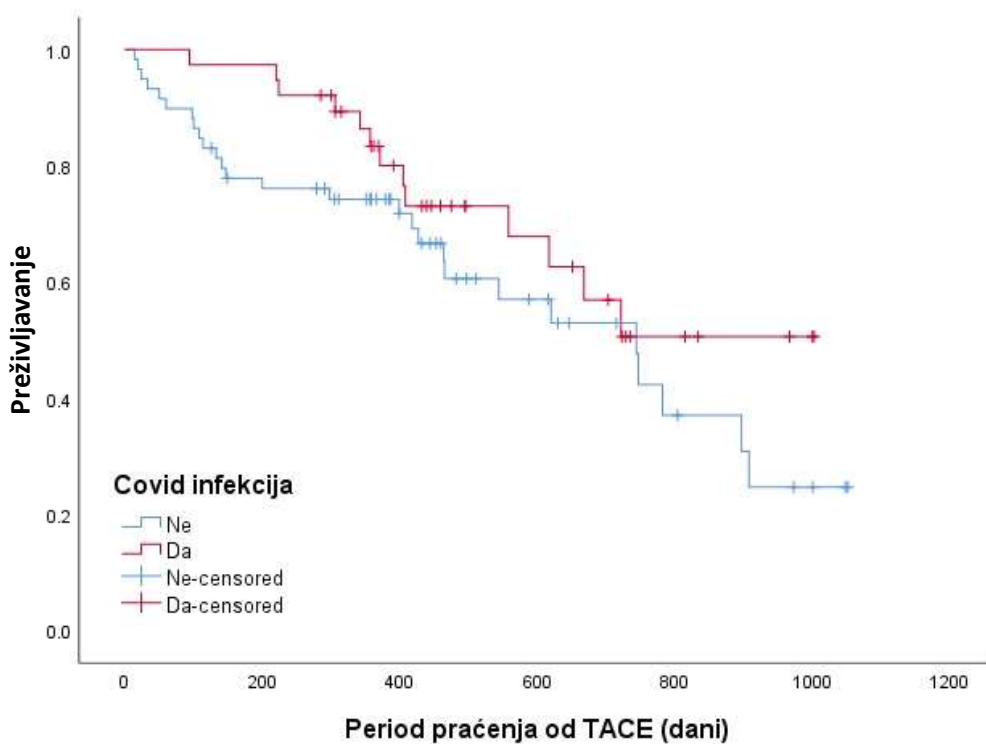
Kaplan-Meierova kriva nije pokazala značajnu razliku u preživljavanju između grupa (log rang test  $p = 0,823$ ) (Grafikon 10).



**Grafikon 10.** Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bolesnika sa HCC-om kod kojih je učinjena TACE procedura

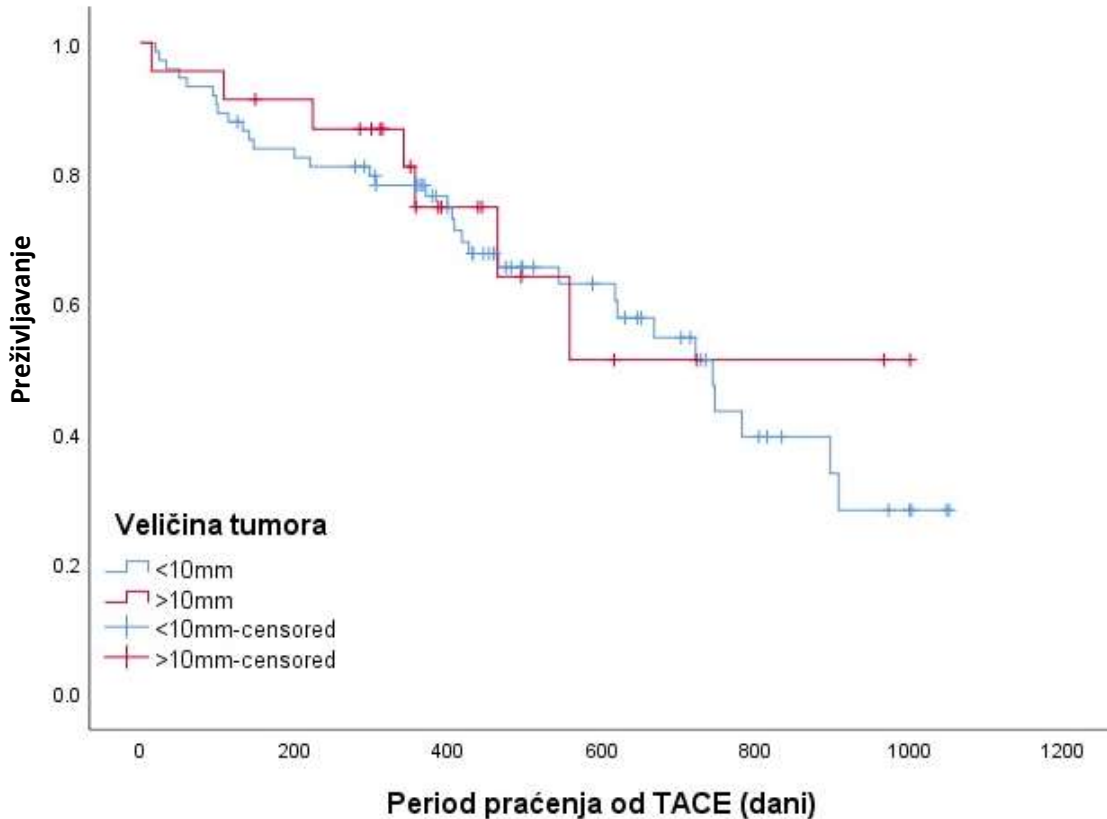


Kaplan-Meierova kriva nije pokazala značajnu razliku u preživljavanju u odnosu na Covid infekciju (log rang test  $p = 0,187$ )(Grafikon 11).



**Grafikon 11.** Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bolesnika sa HCC-om u odnosu na Covid infekciju

Kaplan-Meierova kriva nije pokazala značajnu razliku u preživljavanju u odnosu na veličinu tumora (log rang test  $p = 0,636$ )(Grafikon 12).



**Grafikon 12.** Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanje bolesnika sa HCC-om u odnosu na veličinu tumora

Univarijantna Cox-ove regresiona analiza je pokazala u modelu da su statistički značajni prediktori mortaliteta povećanje MELD faktor rizika za fatalni ishod (HR 1.294,  $p < 0.001$ ), povećanje vrednosti bilirubina (HR 1,029,  $p = 0.001$ ), ka oi BCLC C tip (HR 6,750,  $p < 0.001$ ), i CHILD B (HR 4,120,  $p < 0.001$ )(Tabela 13).

**Tabela 13.** Povezanost ishoda i demografskih i kliničkih karakteristika (univarijantna Cox regresiona analiza)

	<b>Univarijantna</b>			
	<b>HR</b>	<b>HR 95%CI</b>		<b>P</b>
		<b>Lower</b>	<b>Upper</b>	
Pol	0.879	0.445	1.735	0.710
Životna dob	1.036	0.995	1.078	0.087
COVID-19 infekcija	0.642	0.331	1.247	0.191
Vakcinacija	0,823	0,430	1,578	0,558
Max dijametar tumorske promene (mm)	1.000	0.990	1.009	0.949
MELD	1.294	1.125	1.487	<0.001
Bilirubin	1,029	1,011	1,048	0,001
AST	1,001	0,998	1,003	0,605
ALT	1,001	0,995	1,007	0,711
PLT	1,000	0,997	1,003	0,963
BCLC C	6,750	2,248	20,267	0,001
Child B	4,120	1,958	8,671	<0,001

HR – rizik količnik, 95%CI – 95% interval poverenja

U Modelu 1, multivarijantnom analizom je pokazano da je MELD skor je potvrđen kao prediktor mortaliteta (HR 1.329, 95%CI 1.140–1.548,  $p < 0.001$ ) (Tabela 14).

**Tabela 14.** Povezanost ishoda i demografskih i kliničkih karakteristika – MODEL 1 (multivarijantna Cox regresiona analiza)

	<b>Multivarijantna analiza</b>			
	<b>HR</b>	<b>HR 95%CI</b>		<b>P</b>
		<b>Lower</b>	<b>Upper</b>	
Pol	0.737	0.334	1.628	0.451
Životna dob	1.032	0.989	1.077	0.145
COVID-19 infekcija	0.667	0.329	1.351	0.261
Max dijametar tumorske promene (mm)	0.998	0.988	1.008	0.696
MELD	1.329	1.140	1.548	<0.001

HR – rizik količnik, 95%CI – 95% interval poverenja, Hosmer-Lemeshow test:  $p=0,599$

U Model 2 je dodat i BCLC tip i utvrđeno je da su MELD Skor (HR 1,202,  $p=0,040$ ) i BCLC tip C (HR 4,049,  $p=0,029$ ) statistički značajni prediktori mortaliteta u ispitivanoj populaciji (Tabela 15).

**Tabela 15.** Povezanost ishoda i demografskih i kliničkih karakteristika – MODEL 2 (multivarijantna Cox regresiona analiza)

	<b>Multivarijantna analiza</b>			
	<b>HR</b>	<b>HR 95%CI</b>		<b>P</b>
		<b>Lower</b>	<b>Upper</b>	
Pol	0,624	0,284	1,369	0,239
Starost	1,015	0,94	1,059	0,473
COVID-19 infekcija	0,525	0,255	1,083	0,081
MELD	1,202	1,008	1,432	0,040
BCLC C	4,049	1,151	14,249	0,029
Child B	2,428	0,808	7,297	0,114

HR – rizik količnik, 95%CI – 95% interval poverenja, Hosmer-Lemeshow test: p=0,714

## **5.Diskusija**

---

COVID-19 pandemija je značajno uticala na organizaciju rada zdravstvenih ustanova širom sveta (Park M, et al. 2020) sa sledstvenom transformacijom zdravstvenih sistema što se odrazilo i na pružanje zdravstvene zaštite tzv. “nekovid” bolesnicima. Veće bolnice pa čak i onkološki centri preusmerili su svoje aktivnosti ka lečenju bolesnika sa respiratornim distresom nastalim usled COVID-19 pneumonije. U novonastalim okolnostima tzv. “distrakcionog efekta” pandemije kao posebno vulnerabilni izdvojili su se onkološki bolesnici koji čine heterogenu grupu u pogledu prognoze i progresije bolesti, ali i terapije koja je neophodna za njihovo lečenje. Dodatni faktor vulnerabilnosti bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom jetre je ciroza koja utiče na adaptivni imuni odgovor (Albillos A et al, 2014). Zbog rizika od infekcije virusom COVID-19 kod ove grupe bolesnika i alokacije zdravstvenih resursa očekivano je da pandemija ima dugotrajan uticaj na pristup u lečenju bolesnika sa HCC-om (Mehta N et al, 2021). Zabrane kretanja i ograničenja uvedena sa ciljem sprečavanja širenja COVID-19 infekcije rezultirala su manjim brojem novootkrivenih slučajeva bolesnika obolelih od HCC-a (Amaddeo et al, 2021), a samim tim i odlaganjem lečenja. Smanjenje kapaciteta zdravstvenih ustanova za lečenje ove grupe bolesnika rezultiralo je odlaganjem tretmana čak i onih kod kojih je dijagnostikovano HCC. Odlaganje tretmana, od momenta kada je HCC potvrđen do primene terapije, za više od mesec dana značajno je češće bilo slučaj tokom pandemije nego pre pandemije što bi moglo da utiče na krajnji ishod lečenja (dužinu preživljavanja). Kašnjenjem u primeni terapije povećava se verovatnoća za progresiju bolesti i recidiv (Amaddeo et al, 2021). Stoga, u ovako specifičnoj situaciji nastaloj usled pandemije tretman bolesnika sa karcinomom dodatno je kompleksan i zahteva uspostavljanje odgovarajućeg balansa između rizika od kašnjenja u izvođenju dijagnoze i kašnjenja u primeni potencijalno kurativnog tretmana i rizika od infekcije SARS-CoV-2 virusom (Denys A et al, 2020).

U uslovima COVID-19 pandemije operativni tretman pokazao se kao visoko rizičan i dodatno zahtevan u smislu angažovanja zdravstvenih resursa, a naročito anestezioloških ekipa koje su bile prevashodno usmerene ka lečenju bolesnika obolelih od COVID-19 pneumonije. U ovakvim okolnostima na hirurzima je da procene koji bi to bolesnici imali najviše benefita od hirurgije, a kod kojih je moguće primeniti i druge terapijske metode kako bi se odložio operativni tretman. Elektivne operacije su odlagane kako bi se zdravstveni radnici usmeravali ka lečenju obolelih od COVID-19 infekcije i povećali kapaciteti zdravstvenog sistema za prijem, zbrinjavanje i rehabilitaciju obolelih od virusne pneumonije (Brindle ME et al, 2020; Iacobucci G, 2020). Elektivna hirurgija u uslovima pandemije namenjena je samo bolesnicima sa prioritetom što implicira neophodnost posebno rigorozne trijaže (ACS 2020; Morrison S, 2020). Operativni tretman trebalo bi odložiti zbog činjenice da imunosupresivni efekti hirurškog stresa mogu da doprinesu većem riziku od razvoja COVID-19 kod bolesnika sa HCC-om (Liang W et al, 2020; Guan W et al, 2020). Česte postoperativne posete bolnici i osnovno oboljenje jetre mogu izmeniti adaptivni imuni odgovor (Albillos A et al, 2014).

Redukovan pristup operacionim salama mogao bi da uslovi upotrebu alternativnih strategija lečenja van standarda nege sa ciljem odlaganja operacija. Međutim, odlaganje hirurškog tretmana karcinoma nosi rizik od progresije tumora do stadijuma kada više nije resektabilan te se

potencijalno kurativna terapijska opcija na taj način prevodi u palijativnu/citoreduktivnu sa značajno lošijim terapijskim ishodom. Hirurške odluke moraju biti usklađene sa objektivnim okolnostima, dodatnim rizicima od infekcije koje pandemija nosi ali i sa raspoloživošću svih zdravstvenih resursa neophodnih u lečenju ove vulnerabilne grupe bolesnika. Uprkos svim limitima u pružanju zdravstvene zaštite koje COVID-19 pandemija nosi uloga hirurga je da pruže adekvatan nivo terapijskog tretmana. Stoga, su u datim okolnostima sve dostupne terapijske opcije u svakom pojedinačnom slučaju morale biti razmatrane multidisciplinarno, a potom prednosti određene terapije i moguće komplikacije u novonastalim okolnostima COVID-19 pandemije predočene bolesniku. Treba imati u vidu da operativni tretman najčešće zahteva opštu anesteziju koja podrazumeva intubaciju/ekstubaciju bolesnika što povećava rizik od prenosa respiratornih infekcija (Judson SD et al, 2019).

Hirurške metode lečenja predstavljaju heterogenu grupu procedura od laparoskopske *wedge* resekcije jednog segmenta do trisegmentomije sa resekcijom žučnih vodova i rekonstrukcijom (Lassen K et al, 2019). Bolesnici sa komorbiditetima (životna dob preko 75 godina, ciroza) i bolesnici kod kojih se planira resekcija više od 4 segmenta jetre imaju veći rizik od morbiditeta i mortaliteta nakon hepatektomije (Ulyett S et al, 2017). Potreba za transfuzijom krvi je drugi veoma značajni marker postoperativnog morbiditeta i potrebe za većim angažovanjem zdravstvenih resursa nakon hepatektomije, a može da se proceni na osnovu transfuzionog risk skora (Lemke M et al, 2017; Lemke M et al, 2018). Potrebu za transfuzijom naročito treba uzeti u obzir ako znamo da se u uslovima pandemije mogu potrošiti rezerve krvi kao i da je manji broj potencijalnih donora zbog zaraženosti virusom i poštovanja regulativa koje se odnose na transfuziju (Pagano MB et al, 2020). Hirurško lečenje bi trebalo obezbediti za bolesnike sa niskim rizikom od postoperativne dekompenzacije jetre i za bolesnike bez komorbiditeta tj. bez faktora rizika za tešku formu COVID-19 infekcije. U slučajevima kada nije moguće primeniti hirurgiju predlaže se primena alternativne terapijske strategije tj. lokoregionalne terapije (termalna ablacija ili TACE) (Meyer T et al, 2020). Transplantacije jetre od živih donora bi tokom pandemije trebalo izbegavati kako bi se smanjio rizik od zaražavanja, a samim tim i komplikacije, donora ali i recipijenta (Chagas AL et al, 2020).

Jedan od pristupa u lečenju bolesnika sa neresektabilnom ili inoperabilnom bolešću je primena TACE tretmana kao palijativne terapije sa ciljem postizanja lokalne kontrole tumora, sprečavanja progresije bolesti i poboljšavanja preživljavanja. Primenom TACE terapije bolesnici veći deo vremena provode kod kuće te bolnički resursi mogu biti preusmereni na lečenje drugih bolesnika što je veoma značajno u uslovima pandemije. Vremenski interval između TACE sesija je varijabilan 4-12 nedelja (Fohlen A et al, 2018), a učestalost sesija zavisi od biološkog potencijala tumora tj. procene njegovog odgovora na primenjenu terapiju (prvi TACE tretman).

Transarterijska hemoembolizacija je citoreduktivna procedura i može se izvesti sa ciljem postizanja lokalne kontrole i poboljšanja ukupnog preživljavanja (Bennett S et al, 2020). TACE bi se mogao izvesti kao „bridžing terapija“ sa ciljem lokalne kontrole bolesti kod bolesnika sa jednom tumorskom lezijom veličine 3–5 cm ili kod bolesnika sa multinodalnim HCC-om, pa čak i za BCLC-C stadijum, ali i kod bolesnika sa trombozom vene porte u slučajevima kada nema

ekstrahepatične diseminacije bolesti (Chagas AL et al, 2020). Bolesnici sa velikim tumorima (>5 cm), multifokalnom bolešću i vaskularnom invazijom mogu se lečiti loko-regionalnom transarterijskom terapijom kao tretmanom prve linije u cilju lokalne kontrole bolesti dok čekaju na operaciju (Cao HT et al, 2020). U većini slučajeva TACE je procedura visoke efektivnosti i smatra se standardom u lečenju bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom, a može se koristiti u cilju sprečavanja dalje progresije velikog HCC-a (>5 cm) koji nije moguće tretirati hirurškim metodama (Marelli L et al, 2007). Bolesnici sa HCC-om većim od 5 cm, multinodalnom formom HCC-a i oni kod kojih je verifikovana vaskularna invazija nisu kandidati za hirurgiju već za neku od citoreduktivnih metoda kao što su TACE i TARE (Shiina S et al, 2020). U slučajevima kada nema znakova ekstrahepatične propagacije maligne bolesti pomenute metode lokoregionalnog tretmana mogu se koristiti sa ciljem lokalne kontrole bolesti i dalje evaluacije biološkog potencijala tumora (Kaseb AO et al, 2020). Većina ispitanika uključenih u ovu studiju imala je multiple tumore (59 pacijenata, 60,8%), a solitarni tumori su zastupljeni kod 38 bolesnika (39,2%). Prosečna dimenzija tumora u ispitivanoj populaciji je  $81,93 \pm 35,90$  mm.

U grupi bolesnika lečenih tokom pandemije (n=49) 27,7% bolesnika je imalo tumor veličine  $\geq 10$  cm. Za bolesnike sa neresektibilnim HCC-om koji su lečeni cTACE, prijavljena stopa 5-godišnjeg ukupnog preživljavanja je 30% (Lo C et al, 2002). U ovom momentu ne možemo uporediti rezultate naše studije sa navedenim podacima iz literature jer je srednje vreme praćenja u studiji za sada 14 meseci (u periodu praćenja 65% bolesnika je živo).

Ukoliko znamo da je vreme potrebno za udvostručavanje tumorske mase HCC-a u opsegu 89-627 dana, sa medijanom od 229 dana (Rich NE et al, 2020), u slučajevima kada je to neophodno TACE tretman se može odložiti (veliki tumor, niske serumske vrednosti AFP, nevirusna ciroza) a da pri tom nema značajnijeg uticaja na prognozu bolesnika (Denys A et al, 2020).

Grupa autora iz Italije ukazala je na odlaganje tretmana (transarterijskih procedura, termalne ablacije, sistemske hemoterapije) za više od 2 meseca u 26% slučajeva tokom COVID pandemije usled doslednog sprovođenja mera uvedenih sa ciljem sprečavanja širenja COVID-19 infekcije (smanjenje ekspozicije bolesnika sa HCC-om) (Iavaronne M et al, 2020). Slični rezultati prikazani su i u jednoj multicentričnoj studiji sprovedenoj u Francuskoj gde je odlaganje tretmana za više od mesec dana verifikovano kod 21,5% bolesnika, ali nije bilo razlike u terapijskoj strategiji u odnosu na referentni period pre pandemije (Amaddeo G et al, 2020). Međutim, nema studija koje ukazuju na uticaj COVID-19 pandemije na ishod lečenja metodama interventne radiologije (Inchingolo R et al, 2021). Rezultati naše studije, sprovedene sa tim ciljem, ukazali su da je srednje vreme čekanja na TACE (u danima) bilo značajno duže u studijskoj grupi (bolesnici lečeni tokom pandemije) u poređenju sa kontrolnom grupom (bolesnici lečeni pre pandemije), ali da se prosečno vreme čekanja na TACE ne razlikuje statistički značajno u odnosu na smrtni ishod ( $p=0,340$ ) (Filipovic A et al, 2022). Preporuke eksperata iz ove oblasti su da se tretman bolesnika sa HCC-om kad god je to moguće ne odlaže kako bi se smanjio rizik od progresije tumora. Rezultati jedne od publikovanih studija (Amaddeo G et al, 2020) ukazuju na mogućnost recidiva HCC-a u slučajevima kada se na lečenje čeka više od 1 meseca.



U skladu sa BCLC sistemom TACE se smatra standardom u lečenju bolesnika sa intermedijarnim stadijumom HCC-a, međutim u kliničkoj praksi indikacije za TACE mogu biti šire (od ranog do čak uznapredovalog stadijuma HCC-a) (Han K et al, 2015). Tokom COVID-19 pandemije TACE se može koristiti i kao bridžing terapija do transplantacije jetre ili resekcije (Raoul J-L et al, 2019; OLeary C et al, 2021). Usled redukovanih mogućnosti za operativni tretman svih bolesnika kod kojih je operacija indikovana a naročito imajući u vidu da je rizik od COVID-19 infekcije kod bolesnika sa HCC-om veći nego kod opšte populacije tokom pandemije neophodne su određene modifikacije standardnog pristupa u lečenju ove grupe bolesnika (Boettler T et al, 2020; Siina S et al, 2020; Fix OK et al, 2020; Meyer T et al, 2020; Chagas AL et al, 2020). U skladu sa novim smernicama TACE se može primeniti sa ciljem lokalne kontrole bolesti u slučajevima kada je potrebno odložiti hirurški tretman. Tokom pandemije TACE se može koristiti i kao palijativna procedura sa ciljem sprečavanja progresije tumora i u okviru trenda lečenja onkoloških bolesnika u ambulantnim uslovima kako bi se smanjio rizik od COVID-19 infekcije (Denys A et al, 2020). Rezultati publikovanih studija ukazuju da se primenom TACE tretmana kod bolesnika sa neresektabilnim HCC-om može postići petogodišnje preživljavanje u oko 30% slučajeva (Lo CM et al, 2002). Neoadjuvantnom primenom TACE tretmana nije bilo razlike u dužini preživljavanja u poređenju sa TACE tretmanom nakon hepatektomije kod bolesnika sa HCC-om visokog rizika (Chua TC et al, 2010). U slučajevima kada se TACE koristi kao bridžing terapija u cilju odlaganja hirurškog tretmana, kod ove grupe bolesnika nakon određenog vremena treba i primeniti hirurški tretman. Iako je nakon neoadjuvantne primene TACE tretmana vreme čekanja na operaciju duže ono ne utiče na povećanje postoperativnog morbiditeta i mortaliteta (Tang YL et al, 2015). Bolesnici sa uznapredovalim i neresektabilnim HCC-om (BCLC C stadijum sa infiltracijom vene porte) mogu biti lečeni sistemskom hemoterapijom (Sorafenib) sa dokazanim prosečnim preživljavanjem od 12-13 meseci, kao što je utvrđeno velikim REFLECT trajalom (Kudo M et al, 2018; Yarchoan M et al, 2019). Kod bolesnika koji nisu podesni za drugi vid bridžing terapije do hirurgije sistemska hemoterapija može se koristiti u cilju produžavanja preživljavanja, redukcije stadijuma tumorske bolesti i odlaganja hirurškog tretmana (Bennett et al, 2020). Međutim, treba imati u vidu da se hemoterapija najčešće aplikuje u ambulantnim uslovima nakon što je bolesnik otpušten iz bolnice te njena administracija podrazumeva česte dolaske bolesnika u bolnicu kako bi primili terapiju, čekanje u bolničkim hodnicima koji su neretko prepuni ljudi što sveukupno uz imunosupresivni efekat hemoterapije nosi povećan rizik od COVID-19 infekcije kod ove posebno vulnerabilne grupe bolesnika (Al-Shamsi HO et al, 2020). Rizik od infekcije COVID-19 virusom i oboljevanja od teže forme bolesti kod ovih bolesnika povećan je zbog prirode osnovne bolesti, njihovih godina ali i komorbiditeta (Liang W et al, 2020). Prosečna životna dob bolesnika uključenih u ovu studiju bila je  $66,7 \pm 8,7$  godina (Min 40, Max 86 godina). U ispitivanoj populaciji 84 bolesnika je imalo Child A (86,6%) i 13 bolesnika je imalo Child B (13,4%). Prosečne vrednosti bilirubina i AST su statistički značajno veće kod preminulih bolesnika ( $p=0,031$ , odnosno  $p=0,032$ ).

Prema preporukama EASL (European Association for the study of the liver) tokom pandemije potrebno je održati određeni nivo zdravstvene zaštite bolesnika sa hroničnom bolešću

jetre kroz identifikaciju potencijalnih načina kako bi ovim bolesnicima bio dodeljen prioritet u lečenju u eri limitiranih zdravstvenih resursa (Boettler T et al, 2020).

Na međunarodnim multidisciplinarnim panelima razmatrane su sve raspoložive terapijske strategije koje bi bilo racionalno primeniti u novonastalim okolnostima pandemije i određene smernice za odlaganje operativnog tretmana HCC-a tokom pandemije (Bennett S et al, 2020). Kašnjenje u tretmanu lokoregionalnom terapijom definiše se kao čekanje na terapiju od trenutka kada je HCC dijagnostikovao do momenta lečenja duže od 90 dana (Rao A et al, 2021; Singal AG et al, 2013; Huo TI et al, 2007). Za sve bolesnike uključene u ovu studiju, vreme od dijagnoze HCC-a do TACE tretmana bilo je  $28,39 \pm 8,39$  dana. Nije dostignuta granična vrednost od 90 dana. Bolesnici sa intervalom praćenja dužim od 95 dana mogu imati lošiju prognozu (Jin ZC et al, 2021).

Tokom follow up-a rezidualno tumorsko tkivo obnavlja svoju vaskularizaciju i tumor nastavlja sa rastom. Ovakvo saznanje implicira potrebu za ponovnim tretmanom nakon određenog vremenskog intervala ili po potrebi. Ne postoji prospektivno poređenje ove dve strategije tako da je izbor slobodan. Progresija tumora i rizik od vaskularne invazije se smanjuju nakon ponovnog tretmana. Treba naglasiti da su raspoloživi trajali heterogeni u pogledu profila bolesnika, intervala u kojima se sprovode intervencije (rasporeda) i korišćenih agenasa. Ipak, važno je determinisati najoptimalnija od raspoloživih sredstava za embolizaciju, optimalne hemoterapeutike i najefektivniju vremensku šemu ponovne aplikacije ovih sredstava. Napredak na polju preživljavanja tretiranih bolesnika varira od 20% do 60% za dve godine, međutim jasno je da on u velikoj meri zavisi od stadijuma tumora, funkcije jetre i opšteg zdravstvenog stanja bolesnika. Za bolesnike kod kojih nije uspeo TACE ili koji imaju uznapredovalu formu HCC-a, najnoviji podaci ukazuju na efikasnost sorafeniba u produženju preživljavanja.

U cilju postizanja veće efikasnosti u lečenju bolesnika metodama interventne radiologije neophodna je dobra koordinacija u radu lekara različitih specijalnosti kako bi se obezbedili pravovremeni postproceduralni kontrolni (MDCT/MR) pregledi kojima se evaluira odgovor na primenjenu terapiju i planira dalje lečenje, što nije lako postići imajući u vidu sveopšti negativan uticaj pandemije na zdravstvenu negu i praćenje bolesnika (Chan SL et Kudo M, 2020).

U cilju procene odgovora i determinisanja potrebe za ponovnim tretmanom praćenje modalitetima cross-sekcijskog imidžinga uz kontrole vrednosti AFP treba izvoditi na svakih 4-8 nedelja nakon TACE procedure odnosno svakih 3-4 meseca (u slučaju odsustva rekurentne bolesti) (Gaba R et al, 2017). Evaluacija terapijskog odgovora treba da podrazumeva procenu stepena intratumorske nekroze i smanjenja tumorske mase. Činjenica je da RECIST ne podrazumeva procenu intratumorske nekroze koja je potrebna, već se u okviru ovog sistema procena efikasnosti terapije vrši registrovanjem smanjenja vijabilnosti tumora. U slučaju kada se na kontrolnom MDCT ili MR pregledu verifikuje prisustvo vijabilnog rezidualnog tumorskog tkiva treba učiniti ponovnu TACE proceduru (Jin ZC et al, 2021). Dužina intervala za ponovni TACE tretman je varijabilna u literaturi sa rasponom od 4-12 nedelja (Fohlen A et al, 2018; Gaba RC et al, 2012). Rezultati jedne od studija nisu pokazali značajnu razliku u ishodu lečenja primenom dva TACE tretmana za bolesnike u BCLC stadijumu A ili B u zavisnosti od dužine intervala između tretmana

(Yang ZW et al, 2018). Kim i sar. nisu verifikovali značajnu razliku u preživljavanju između bolesnika koji su podvrgnuti ponovljenom TACE-u u intervalu kraćem od 60 dana u poređenju sa onima kod kojih je interval između prvog i drugog TACE tretmana bio duži od 60 dana (Kim HD et al, 2016).

U slučaju kada je follow-up interval duži od 95 dana ishod lečenja bolesnika sa HCC-om je lošiji (Jin ZC et al, 2021). Za bolesnike kod kojih je verifikovana progresija tumora na kontrolnom CT/MR pregledu ili kada ponovni TACE nije moguće sprovesti unutar određenog vremenskog intervala savetuje se primena sistemske hemioterapije (Inchingolo R et al, 2021; Kudo M et al, 2020). Tokom sprovođenja ove studije postproceduralni MDCT pregledi učinjeni su 4–8 nedelja nakon inicijalne procedure u cilju procene efekata terapije i donošenja odluke o potrebi za drugom TACE procedurom. U slučaju da se na kontrolnom MDCT pregledu verifikuje intrahepatični recidiv, bolesnik bi ponovo bio prikazan na multidisciplinarnom konzilijumu za tumore jetre radi procene izvodljivosti ponovnog TACE tretmana. Kod inkompletnog odgovora na TACE bolesnici mogu biti upućeni na SBRT (Kang JK et al, 2012), što je i bio slučaj kod manjeg broja bolesnika uključenih u ovu studiju. U slučaju lokalno uznapredovalog HCC-a sa znacima vaskularne invazije primenom RT u kombinaciji sa TACE tretmanom postiže se bolje preživljavanje nego u slučaju primene samo TACE terapije (Yoon SM et al, 2018). Specifične okolnosti COVID-19 pandemije uticale su na redukciju elektivnih pregleda pa bi se u slučaju nemogućnosti pravovremenog izvođenja kontrolnog MDCT/MR pregleda kao parametar procene odgovora na terapiju mogao koristiti i AFP. U slučajevima kada je nakon primene lokoregionalne terapije vrednost AFP manja za više od 50% od inicijalne kontrolni kros sekcijski pregledi se mogu odložiti (Memon K et al, 2012). Alfafetoprotein je dugo korišćen za izvođenje dijagnoze HCC-a, a bio je i deo skrining algoritama. Međutim on je nedovoljno specifičan jer može biti povišen kod intrahepatičnog holangiokarcinoma i kod nekih metastaza karcinoma kolona. Stoga, nalaz tumorske promene u jetri sa povećanim vrednostima AFP-a ne mora da upućuje samo na HCC. Intrahepatični holangiokarcinom je takođe češći kod cirotično izmenjene jetre. Iako je incidenca ICC-a mnogo manja od incidence HCC-a, imajući u vidu da se oba tipa tumora mogu javiti na terenu cirotično izmenjene jetre, treba ih diferencirati jer su im tretman i prognoza različiti. Dijagnoza HCC-a se mora zasnivati na radiološkoj prezentaciji (makromorfološkim karakteristikama i vaskularnom profilu), a u slučajevima kada je to neophodno i na histologiji. I pored dokazane primene AFP u prognostičke svrhe za procenu odgovora na tretman kod svih bolesnika uključenih u studiju korišćene su radiološke vizualizacione metode (MDCT ili MR).

Ukoliko uporedimo period tokom pandemije sa periodom pre pandemije terapijski pristup u lečenju bolesnika sa HCC-om nije značajno izmenjen u smislu favorizovanja kurativnih ili palijativnih metoda lečenja, ali su objavljene preporuke eksperata za modifikacije aktuelnih terapijskih strategija tokom COVID-19 pandemije (Barry A et al, 2020, Di Fiore F et al, 2020).

Protokoli dobre kliničke prakse podrazumevaju primenu tzv. *evidence-based* medicine što u COVID-19 kontekstu još uvek nije moguće (Denys A et al, 2020). U ovakvim okolnostima preporučuje se primena iskustava i znanja stečenih iz perioda pre pandemije sa izvesnim modifikacijama u skladu sa objektivnim okolnostima pandemije kako bi se prevenirali neželjeni

ishodi u lečenju bolesnika a u isto vreme održao i visok nivo zdravstvene zaštite, uz minimalno odlaganje tretmana. Tokom pandemije ne treba primenjivati nove i nedovoljno ispitane metode lečenja, nove tehnike ni nove materijale već optimizovati one procedure koje su sastavni deo lokalne ekspertize (Denys A et al, 2020). Usvojen je konsenzus da bolesnike sa HCC-om tokom COVID-19 pandemije treba lečiti primenom lokoregionalne terapije, a da odluku o izboru terapijske metode treba doneti konzilijarno/multidisciplinarno (Fix OK et al, 2020), što i jeste bio sastavni deo naše kliničke prakse pa tako i princip tokom sprovođenja studije. Potrebno je i proceniti odnos rizika od infekcije SARS-CoV-2 virusom prema potencijalnom benefitu od određene intervencije, te u slučaju da se radi o bolesniku sa komorbiditetima lokoregionalni tretman odložiti (Iavarone M et al, 2020). Naročito treba imati u vidu citotoksično dejstvo hemoembolizacionog materijala koji se koristi u okviru TACE procedure te povećanog rizika od teže forme COVID-19 infekcije usled mijelosupresivnog dejstva (Kudo M et al, 2019). Imajući u vidu navedeno svi bolesnici, koji su ispunjavali uslove za uključanje u studiju, bili su tretirani konvencionalnim TACE procedurama (cTACE). Neki autori cTACE nazivaju i kontrolisanim TACE-om jer zbog specifičnosti materijala koji se koristi tokom izvođenja ove procedure ona predstavlja metodu kod koje se najpouzdanije može kontrolisati distribucija hemoembolizacionog materijala.

Tokom pandemije COVID-19, održavaju se tradicionalne indikacije za izvođenje transarterijskih terapija (Chagas AL et al, 2020; Heimbach JK et al, 2018), ali su preporučene i nove smernice od strane European Association for the Study of the Liver (EASL) (Boettler T et al, 2020), American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (Webster M et al, 2020) Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) (Shiina S et al, 2020). Za grupu onkoloških bolesnika kod kojih je korist od lečenja veća od mogućeg rizika od infekcije SARS-CoV-2, može se dati prioritet (Barry A et al, 2020). Stoga se multidisciplinarna evaluacija preporučuje za sve bolesnike kako bi se identifikovali oni koji bi imali najviše koristi od IR terapije (Chan SL et al, 2020). Iz navedenih razloga tokom pandemije svaki bolesnik je bio pažljivo evaluiran od strane multidisciplinarnog tima kako bi se definisala odgovarajuća strategija lečenja naročito imajući u vidu rizik od COVID-19 infekcije. Postavljeni su standardi rigorozne procene individualnog odnosa rizika i koristi od TACE-a u okviru trenutnog statusa pandemije i nedovoljnih resursa za sve koji bi mogli da se leče.

Bolesnici oboleli od karcinoma predstavljaju heterogenu grupu u pogledu prognoze koja zavisi prevashodno od biološkog potencijala tumora odnosno brzine progresije tumorske bolesti. Stoga, u svakom pojedinačnom slučaju treba proceniti odnos rizika od COVID-19 infekcije u odnosu na benefit od tretmana i isti prodiskutovati na konzilijumu (multidisciplinarno) sa bolesnikom. Za svakog bolesnika sa HCC-om treba izvršiti rigoroznu procenu risk-benefit odnosa u odnosu na raspoložive metode lečenja. Treba uzeti u obzir i faktore vezane za prevalenciju COVID-19 infekcije, rizik od infekcije nakon tretmana i neophodnost bolničkog lečenja nakon TACE procedure. Imajući u vidu njihov imunosupresivni status rizik od oboljevanja od teže forme COVID-19 bolesti treba predočiti bolesnicima sa komorbiditetima (dijabet, kardiovaskularne

bolesti) i bolesnicima sa uznapredovalom cirozom (Liang W et al, 2020). Treba imati u vidu da COVID-19 infekcija može indukovati aktivaciju imunih mehanizama oštećenja jetre i hipoksemiju (Chai X et al, 2020; Xu L et al, 2020). Rezultati jedne od novijih studija ukazuju na umerene portalne inflamatorne promene u jetri, nastale usled SARS-CoV-2 infekcije ili lekova korišćenih u lečenju ovih bolesnika (Xu Z et al, 2020). Imajući u vidu imunokompromitovani status ove grupe onkoloških bolesnika neophodno je sprovesti lečenje hepatocelularnog karcinoma uz redukciju rizika od COVID-19 infekcije (Amaddeo et al, 2021). Faktore vezane za bolesnika (životna dob, komorbiditeti, bolest jetre) i faktore vezane za tumor (veličina, lokalizacija, broj lezija, vaskularna invazija) ali i raspoloživost bolničkih resursa treba uzeti u obzir prilikom donošenja odluke o terapijskom tretmanu. Stadijum tumorske bolesti treba definisati u skladu sa BCLC sistemom (Galle PR et al, 2018). Funkciju jetre treba proceniti na osnovu laboratorijskih analiza (AST, ALT, GGT, alkalna fosfataza, vrednosti ukupnog bilirubina, proteina, albumina i koagulacionog statusa (Kudo M et al, 2020).

Kod bolesnika sa teškom infekcijom COVID-19, pokazano je značajno pogoršanje funkcije jetre (Guan WJ et al, 2020; Cai Q et al, 2020). Usled oštećenja hepatocita ili holangiocita, odnosno usled imunološki posredovanog oštećenja jetre i hipoksemije ( Xu L et al, 2020; Chai X et al, 2020; Wong SH et al, 2020). Nedavno objavljen rad naveo je mogućnost povrede izazvane lekovima kao uzrok disfunkcije jetre kod bolesnika sa COVID-19 (Xu Z et al, 2020). Stoga kod bolesnika sa HCC-om kod kojih je potvrđena infekcija COVID-19, transarterijsku hemoembolizaciju treba odložiti do oporavka (Denys A et al, 2020). Imajući u vidu navedeno svi bolesnici kod kojih je planirana TACE procedura pri prijemu u bolnicu morali su imati negativan rezultat PCR testa koji je urađen u roku od 72 h pre TACE procedure. Od svih bolesnika uključenih u studiju Covid infekciju je imalo 43,9% preživelih bolesnika i 32,5% preminulih bolesnika. U bolnici su prethodno bile preduzete odgovarajuće higijenske mere kako bi se smanjio rizik od infekcije COVID-19. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti Covid infekcije i vakcinacije u odnosu na smrtni ishod ( $p=0,359$  odnosno  $p=0,557$ ). Rezultati ove studije nisu pokazali značajnu razliku u preživljavanju u odnosu na Covid infekciju. Univarijantna Cox-ova regresiona analiza je pokazala u modelu da su statistički značajni prediktori mortaliteta povećanje MELD faktor rizika za fatalni ishod (HR 1.294,  $p < 0.001$ ), povećanje vrednosti bilirubina (HR 1,029,  $p = 0.001$ ), kao i BCLC C tip (HR 6,750,  $p < 0.001$ ), i CHILD B (HR 4,120,  $p < 0.001$ ) (Filipovic A et al, 2022).

Drugi cilj koji treba postići u okviru bolničkog lečenja onkoloških bolesnika tokom pandemije COVID-19, imajući u vidu povećan rizik od infekcije, jeste da se skрати broj dana provedenih u bolnici, a time i smanji rizik od infekcije. Pokazalo se da deksametazon efikasno smanjuje pojavu postembolizacionog sindroma (Ogasawara S et al, 2017). Tako se terapija deksametazonom u trajanju od 3 dana može primeniti kod bolesnika nakon TACE procedure ,osim onih sa kontraindikacijama, kako bi se ublažili postembolizacioni simptomi i skratio boravak u bolnici (Denys A et al, 2020). Do sada nije zabeleženo upozorenje protiv kratkotrajne upotrebe kortikosteroida u prethodno pomenutom kontekstu (Russell B et al, 2020). Prevenciju teže forme

postembolizacionog sindroma moguće je izvesti primenom superselektivnog pristupa tumorskim fiderima (Shiina S et al, 2020), što i jeste bila naša praksa. Za bolesnike sa dekompenzacijom jetre ili komorbiditetima koji povećavaju rizik od teškog COVID-19 TACE treba odložiti (Shiina S et al, 2020; Chagas AL et al, 2020). Bolesnici sa performans statusom Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) > 2, hepatičnom dekompenzacijom (uključujući ascites) i oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh C) nisu lečeni primenom transarterijske hemoembolizacije.

Praćenje bolesnika nakon HCC tretmana treba da se vrši po principu maksimiziranja odnosa rizika i koristi (Inchingolo R et al, 2021). Za bolesnike sa multinodularnom bolešću koji nisu imali adekvatan odgovor nakon drugog TACE tretmana, čime su smanjene šanse za postizanje željenog terapijskog efekta, treba razmotriti mogućnost primene sistemske hemoterapije (Chagas AL et al, 2020). Tretman ovih bolesnika treba da bude personalizovan naročito u smislu donošenja odluka o broju i učestalosti ponovnih TACE tretmana imajući u vidu objektivne okolnosti organizacije zdravstvenih službi tokom pandemije. U slučajevima kada nije moguće obezbediti pravovremenu ponovnu TACE treba razmotriti mogućnost primene sistemske hemoterapije (Inchingolo R et al, 2021).

## **6.Zaključci**

---

1. COVID-19 pandemija imala je uticaj na izbor terapijskih strategija koje bi u novonastalim okolnostima bile najoptimalnije po pacijenta uzimajući u obzir rizik od COVID-19 infekcije ali i raspoloživost zdravstvenih resursa.
2. Redukovan pristup operacionim salama, odsustvo mogućnosti za sve da budu operisani, redukovan potencijal postoperativne nege i kontrolnih pregleda pacijenata usled realokacije zdravstvenih resursa usloveli su primenu nekih novih terapijskih strategija “van standarda” dobre kliničke prakse koji važe u uslovima bez pandemije.
3. Interventno radiološke procedure kao minimalno invazivne i procedure koje zahtevaju relativno kratko postproceduralno bolničko lečenje/hospitalizaciju pokazale su se kao adekvatna zamena za hirurgiju (terapija premoščavanja) tokom COVID-19 pandemije.
4. Rezultati ove studije ukazuju da se TACE procedure mogu smatrati bezbednim i efikasnim i u uslovima pandemije.
5. Pandemija nije uticala na konačan ishod TACE tretmana, ni značajnu modifikaciju aktuelnih terapijskih strategija ali je njen uticaj na odlaganje tretmana evidentan.
6. TACE se može primeniti u lečenju pacijenata sa intermedijarnim stadijumom HCC-a, ali i kao bridžing terapija za druge stadijume bolesti.
7. Međutim, treba imati u vidu da ova metoda predstavlja palijativni tretman sa ciljem lokalne kontrole bolesti i lečenja pacijenata u ambulantnim uslovima tj. odlaganja hospitalizacije.
8. Nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju u danima nakon TACE tretmana između pacijenata lečenih u periodu pre pandemije i pacijenata lečenih tokom pandemije COVID-19.
9. Na osnovu rezultata ove studije može se potvrditi validnost novih smernica za lečenje pacijenata sa HCC-om tokom pandemije primenom TACE tretmana, kao adekvatne terapije za odlaganje hirurškog tretmana.
10. Izbor terapijske strategije kojom će se odložiti neki hirurški tretman treba da zavisi od konkretnih okolnosti vezanih za pacijenta i njegovu bolest, ali i od raspoloživosti zdravstvenih resursa kao i od lokalne ekspertize.
11. Tokom sprovođenja ove studije evidentirana je potreba da se skрати vreme čekanja na dijagnostičke i terapijske procedure u vreme pandemije sa ciljem pravovremenog izvođenja dijagnoze ali i primene odgovarajućih terapijskih metoda lečenja kod onih pacijenata koji imaju najveće šanse za dobar terapijski odgovor.



12. Selekcija pacijenata koji imaju velike šanse za benefit od primenjene TACE terapije racionalan je pristup u okolnostima ograničenog pružanja zdravstvene zaštite.
13. Rezultati ove studije pokazali su da je nezavisni prognostički faktor mortaliteta pacijenata sa HCC-om MELD skor te u svakom pojedinačnom slučaju kada se multidisciplinarno razmatraju sve raspoložive terapijske opcije koje bi bile optimalne u lečenju pacijenata sa HCC-om MELD skor treba uzeti u obzir.
14. Rezultati ove studije mogli bi da se primene na lečenje pacijenata obolelih od HCC-a u slučaju pojave novih pandemija ili pojave nove faze COVID-19 pandemije.

## **7.Literatura**

---

Assy N, Nasser G, Djibre A, et al. Characteristics of common solid liver lesions and recommendations for diagnostic workup. *World J Gastroenterol* 2009

Albillos, A.; Lario, M.; Álvarez-Mon, M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J. Hepatol.* 2014, 61, 1385–1396.

Al-Shamsi, H.O.; Alhazzani, W.; Alhurairi, A.; Coomes, E.A.; Chemaly, R.F.; Almuhan, M.; Wolff, R.A.; Ibrahim, N.K.; Chua, M.L.; Hotte, S.J.; et al. A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group. *Oncologist* 2020, 25, e936–e945.

American College of Surgeons (acs). COVID-19: Elective Case Triage Guidelines for Surgical Care [Web page]. Chicago, IL: acs; 2020. [Available at: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case>; cited 27 August 2020]

Amaddeo, G.; Brustia, R.; Allaire, M.; Lequoy, M.; Hollande, C.; Regnault, H.; Blaise, L.; Ganne-Carrié, N.; Sèror, O.; Larrey, E.; et al. Impact of COVID-19 on the management of hepatocellular carcinoma in a high-prevalence area. *JHEP Rep.* 2020, 3, 100199.

Barry, A.; Apisarnthanarax, S.; O’kane, G.M.; Sapisochin, G.; Beecroft, R.; Salem, R.; Yoon, S.M.; Lim, Y.-S.; Bridgewater, J.; Davidson, B.; et al. Management of primary hepatic malignancies during the COVID-19 pandemic: Recommendations for risk mitigation from a multidisciplinary perspective. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020, 5, 765–775. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to sars-cov-2: a multi-center study during the covid-19 outbreak. *Cancer Discov* 2020

Berhane S, Toyoda H, Tada T, Kumada T, Kagebayashi C, Satomura S, Schweitzer N, Vogel A, Manns MP, Benckert J, Berg T, Ebker M, Best J, Dechêne A, Gerken G, Schlaak JF, Weinmann A, Wörns MA, Galle P, Yeo W, Mo F, Chan SL, Reeves H, Cox T, Johnson P. Role of the GALAD and BALAD-2 Serologic Models in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Prediction of Survival in Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:875-886.

Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U., Maticic M., Cordero E., Cornberg M. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Reports.* 2020;2:100113.

Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Conclusions of the Barcelona 2000 EASL conference. *J Hepatol.* 2001;35:421– 430.

Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:1208 –1236

Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. In press. Available at:

[www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/HCCUpdate2010](http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/HCCUpdate2010)

Brindle ME, Gawande A. Managing covid-19 in surgical systems. *Ann Surg* 2020;272:e1–2.

Bennett, S.; Søreide, K.; Gholami, S.; Pessaux, P.; Teh, C.; Segelov, E.; Kennecke, H.; Prenen, H.; Myrehaug, S.; Callegaro, D.; et al. Strategies for the Delay of Surgery in the Management of Resectable Hepatobiliary Malignancies during the COVID-19 Pandemic. *Curr. Oncol.* 2020, 27, 501–511.

Ba–Ssalamah A, Uffmann M, Saini S, et al. Clinical value of MRI liver-specific contrast agents: a tailored examination for a confident non-invasive diagnosis of focal liver lesions. *Eur Radiol.* 2009;19:342–357.

Beness G, Khangure M, Morris I, et al. Hepatic kinetics and magnetic resonance imaging of gadolinium-EOB-DTPA in dogs. *Invest Radiol.* 1996;31:211–217

Chen L-C, Chiou W-Y, Lin H-Y, Lee M-S, Lo Y-C, Huang L-W, et al. Comparing stereotactic ablative radiotherapy (SABR) versus re-trans-catheter arterial chemoembolization (re-TACE) for hepatocellular carcinoma patients who had incomplete response after initial TACE (TASABR): a randomized controlled trial. *BMC cancer.* 2019;19(1):1-11.

Chan, S.L.; Kudo, M. Impacts of COVID-19 on Liver Cancers: During and after the Pandemic. *Liver Cancer* 2020, 9, 491–502.

Chai, X.; Hu, L.; Zhang, Y.; Han, W.; Lu, Z.; Ke, A.; Zhou, J.; Shi, G.; Fang, N.; Fan, J.; et al. Specific ACE2 expression in chol-angiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv* 2020, 93, 1766.

Chua TC, Liauw W, Saxena A, et al. Systematic review of neoadjuvant transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2010;30:166–74

Cao, H.T.; Tzeng, C.-W.; Chun, Y.S.; Aloia, T.; Vauthey, J.N. Surgical Management of Localized Hepatocellular Carcinoma in Times of Crisis: A Strategic Approach to Resource Utilization. *J. Hepatocell. Carcinoma* 2020, 7, 155–158.

Chagas, A.L.; da Fonseca, L.G.; Coelho, F.F.; Saud, L.R.D.C.; Abadala, E.; Andraus, W.; Fiore, L.; Moreira, A.M.; Menezes, M.R.; Carnevale, F.C.; et al. Management of Hepatocellular Carcinoma during the COVID-19 Pandemic-São Paulo Clínicas Liver Cancer Group Multidisciplinary Consensus Statement. *Clinics* 2020, 75, e2192.

Chagas, A.L.; De Mattos, A.A.; Carrilho, F.J.; Bittencourt, P.L.; Vezozzo, D.C.P.; Horvat, N.; Rocha, M.D.S.; Alves, V.A.F.; Coral, G.P.; Alvares-Da-Silva, M.R.; et al. Brazilian society of hepatology updated recommendations for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Arq. Gastroenterol.* 2020, 57, 1–20 .

Cai, Q.; Huang, D.; Ou, P.; Yu, H.; Zhu, Z.; Xia, Z.; Su, Y.; Ma, Z.; Zhang, Y.; Li, Z.; et al. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *Allergy* 2020, 75, 1742–1752.

Clement O, Mu"hler A, Vexler V, et al. Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA, a new liver-specific magnetic resonance contrast agent. Kinetic and enhancement patterns in normal and cholestatic rats. *Invest Radiol.* 1992;27:612–619

Colli A, Fraquelli M. Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:513–523

Denys A, Guiu B, Chevallier P, Digkha A, de Kerviler E, de Baere T. Interventional oncology at the time of COVID-19 pandemic: Problems and solutions. *Diagn Interv Imaging.* 2020 Jun;101(6):347-353.

Di Fiore F, Bouché O, Lepage C, Sefrioui D, Gangloff A, Schwarz L, et al. COVID-19 epidemic: proposed alternatives in the management of digestive cancers: a French intergroup clinical point of view (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis* 2020;52:597–603.

Efremidis SC, Hytioglou P. The multistep process of hepatocarcinogenesis in cirrhosis with imaging correlation. *Eur Radiol.* 2002;12:753–764

Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology.* 1997;112:463– 472

Fohlen, A.; Tasu, J.; Kobeiter, H.; Bartoli, J.; Pelage, J.; Guiu, B. Transarterial chemoembolization (TACE) in the management of hepatocellular carcinoma: Results of a French national survey on current practices. *Diagn. Interv. Imaging* 2018, 99, 527–535.

Frericks BB, Loddenkemper C, Huppertz A, et al. Qualitative and quantitative evaluation of hepatocellular carcinoma and cirrhotic liver enhancement using Gd-EOB-DTPA. *Am J Roentgenol.* 2009;193:1053–1

Gaba, R.C. Chemoembolization Practice Patterns and Technical Methods Among Interventional Radiologists: Results of an Online Survey. *Am. J. Roentgenol.* 2012, 198, 692–699.

Gaba R, Lokken R, Hickey R, Lipnik A, Lewandowski R, Salem R, et al. Society of interventional radiology standards of practice committee quality improvement guidelines for transarterial chemoembolization and embolization of hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28:1210-23.

Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2018;69(1):182-236.

Guan, W.-J.; Zhong, N.-S. Clinical Characteristics of COVID-19 in China. Reply. *N. Engl. J. Med*. 2020, 382, 1861–1862.

Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, et al. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics*. 2001;21:877– 892

Grazioli, Luigi MD; Lee, Jeong Min MD; Malfertheiner, Peter MD; Zech, Christoph J. MD; Blomqvist, Lennart MD; Merkle, Elmar M. MD. Consensus Report of the Third International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging. *Investigative Radiology* 45(12):p S1-S10, December 2010. | DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181fe7083

Giovanoli O, Heim M, Terracciano L, et al. MRI of hepatic adenomatosis: initial observations with gadoxetic acid contrast agent in three patients. *Am J Roentgenol*. 2008;190:W290 –W293

Guan, W.-J.; Ni, Z.-Y.; Hu, Y.; Liang, W.-H.; Ou, C.-Q.; He, J.-X.; Liu, L.; Shan, H.; Lei, C.-L.; Hui, D.S.C.; et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med*. 2020, 382, 1708–1720.

Hamm B, Staks T, Mu"hler A, et al. Phase I clinical evaluation of Gd-EOB DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology*. 1995;195:785–792

Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol*. 2008;18:457– 467.

Han K, Kim JH. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment: Barcelona clinic liver cancer staging system. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2015;21(36):10327.

Heimbach, J.K.; Kulik, L.M.; Finn, R.S.; Sirlin, C.B.; Abecassis, M.M.; Roberts, L.R.; Zhu, A.X.; Murad, M.H.; Marrero, J.A. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018, 67, 358–380.

Huo, T.-I.; Huang, Y.-H.; Chiang, J.-H.; Wu, J.-C.; Lee, P.-C.; Chi, C.-W.; Li, S.-D. Survival impact of delayed treatment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing locoregional therapy: Is there a lead-time bias? *Scand. J. Gastroenterol.* 2007, 42, 485–492.

Holland AE, Hecht EM, Hahn WY, et al. Importance of small (<20-mm) enhancing lesions seen only during the hepatic arterial phase at MR imaging of the cirrhotic liver: evaluation and comparison with whole explanted liver. *Radiology.* 2005;237:938 –944.

Inchingolo R, Acquafredda F, Tedeschi M, Laera L, Surico G, Surgo A, Fiorentino A, Spiliopoulos S, de'Angelis N, Memeo R. Worldwide management of hepatocellular carcinoma during the COVID-19 pandemic. *World J Gastroenterol* 2021; 27(25): 3780-3789

Ioannou GN, Green P, Kerr KF, Berry K. Models estimating risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcohol or NAFLD related cirrhosis for risk stratification. *J Hepatol.* 2019;71:523-533.

Iavarone M, Sangiovanni A, Carrafiello G, Rossi G, Lampertico P. Management of hepatocellular carcinoma in the time of COVID-19. *Ann Oncol.* 2020;31:1084-1085. Iacobucci G. covid-19: all non-urgent elective surgery is suspended for at least three months in England. *BMJ* 2020; 368:m1106.

Jin, Z.-C.; Chen, L.; Zhong, B.-Y.; Zhu, H.-D.; Zeng, C.-H.; Li, R.; Guo, J.-H.; He, S.-C.; Deng, G.; Zhu, X.-L.; et al. Impact of COVID-19 Pandemic on Intervals and Outcomes of Repeated Transarterial Chemoembolization in Patients With Hepato-cellular Carcinoma. *Front. Oncol.* 2021, 11, 602700. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.602700>.

Judson S.D., Munster V.J. Nosocomial transmission of emerging viruses via aerosol-generating medical procedures. *Viruses.* 2019;11:940.

Kang JK, Kim MS, Cho CK, Yang KM, Yoo HJ, Kim JH, Bae SH, Jung DH, Kim KB, Lee DH, Han CJ, Kim J, Park SC, Kim YH. Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. *Cancer.* 2012;118:5424-5431.

Kaseb AO, Tran Cao HS, Mohamed YI, Qayyum A, Vence LM, Blando JM, et al. Final results of a randomized, open label, perioperative phase II study evaluating nivolumab alone or nivolumab plus ipilimumab in patients with resectable HCC. *American Society of Clinical Oncology*; 2020.

Kim YK, Kwak HS, Kim CS, et al. Detection and characterization of focal hepatic tumors: a comparison of T2-weighted MR images before and after the administration of gadoteric acid. *J Magn Reson Imaging.* 2009;30:437–443

Kim, H.-D.; An, J.; Kim, J.H.; Gwon, D.I.; Shin, J.H.; Ko, G.-Y.; Yoon, H.-K.; Sung, K.-B.; Kim, K.M.; Lee, H.C. Impact of the Interval between Transarterial Chemoembolization Sessions on Survival in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2016, 27, 504–513.

Kim SH, Kim SH, Lee J, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *Am J Roentgenol.* 2009;192:1675–1681  
Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163–73.

Kudo M. Real practice of hepatocellular carcinoma in Japan: conclusions of the Japan Society of Hepatology 2009 Kobe Congress. *Oncology.* 2010; 78(suppl 1):180 –188

Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovascular and interventional radiology.* 2010;33:41-52.

Lemke M, Law CH, Li J, et al. on behalf of the hpb concept team. Three-point transfusion risk score in hepatectomy. *Br J Surg* 2017;104:434–42.

Lemke M, Mahar A, Karanicolas PJ, Coburn NG, Law CHL, Hallet J. Three point transfusion risk score in hepatectomy: an external validation using the American College of Surgeons–National Surgical Quality Improvement Program (acs-nsqip). *HPB (Oxford)* 2018;20:669–75.

Liapi E, Geschwind J-FH. Transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer: is it time to distinguish conventional from drug-eluting chemoembolization? *Cardiovascular and interventional radiology.* 2011;34:37-49.  
Lassen K, Nymo LS, Olsen F, et al. Contemporary practice and short-term outcomes after liver resections in a complete national cohort. *Langenbecks Arch Surg* 2019;404:11–19.

Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma *Lancet.* 2003;362:1907–1917.

Liang, W.; Guan; W.; Chen, R.; Wang, W.; Li, J.; Xu, K.; Li, C.; Ai, Q.; Lu, W.; Liang, H.; et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: A nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020, 21, 335–337.

Lo, C.-M.; Ngan, H.; Tso, W.-K.; Liu, C.-L.; Lam, C.-M.; Poon, R.T.-P.; Fan, S.-T.; Wong, J. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002, 35, 1164–1171.

Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovascular and interventional radiology.* 2007;30:6-25.



Memon K, Kulik L, Lewandowski RJ, Wang E, Ryu RK, Riaz A et al. Alpha-fetoprotein response correlates with EASL response and survival in solitary hepatocellular carcinoma treated with transarterial therapies: A subgroup analysis. *Journal of Hepatology*. 2012 May;56(5):1112-1120.

Meyer T, Chan S, Park JW. Management of HCC during COVID-19: ILCA guidance. *ILCA*, 2020.

Mendizabal M, Reddy KR. Current management of hepatocellular carcinoma. *Med Clin North Am*. 2009;93:885–900

Mehta, N.; Parikh, N.D.; Kelley, R.K.; Hameed, B.; Singal, A.G. Surveillance and Monitoring of Hepatocellular Carcinoma During the COVID-19 Pandemic. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2021, 19, 1520–1530. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.06.072>.

Minemura M, Tanimura H, Tabor E. Over expression of multidrug resistance genes MDR1 and cMOAT in human hepatocellular carcinoma and hepatoblastoma cell lines. *Int J Oncol*. 1999;15:559 –563.

Morrison S. Elective surgery [media release]. Canberra, Australia; Government of Australia; 2020. [Available online at: <https://www.pm.gov.au/media/elective-surgery>; cited 25 March 2020]

Morana G, Salviato E, Guarise A. Contrast agents for hepatic MRI. *Cancer Imaging*. 2007;7(spec No. A):S24 –S27

Narita M, Hatano E, Arizono S, et al. Expression of OATP1BA determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. *J Gastroentrol*. 2009;44:793–798

Ogasawara, S.; Chiba, T.; Ooka, Y.; Kanogawa, N.; Motoyama, T.; Suzuki, E.; Tawada, A.; Nagai, K.; Nakagawa, T.; Sugawara, T.; et al. A randomized placebo-controlled trial of prophylactic dexamethasone for transcatheter arterial chemoembolization. *Hepatology* 2017, 67, 575–585.

O’Leary C, Mahler M, Soulen MC. Liver-directed therapy for hepatocellular carcinoma. *Chin Clin Oncol*. 2021;10(1):8.

Park M., Cook A.R., Lim J.T., Sun Y., Dickens B.L. A systematic review of COVID-19 epidemiology based on current evidence. *J Clinical Med*. 2020;9 doi: 10.3390/jcm9040967.

Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver International*. 2015;35(9):2155-66.

Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, Calleja JL, Chi H, Manolakopoulos S, Mangia G, Gatselis N, Keskin O, Savvidou S, de la Revilla J, Hansen BE, Vlachogiannakos I, Galanis K, Idilman R, Colombo M, Esteban R, Janssen HL, Lampertico P. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol.* 2016;64:800-806.

Pagano MB, Hess JR, Tsang HC, et al. Prepare to adapt: blood supply and transfusion support during the first 2 weeks of the 2019 novel coronavirus (covid-19) pandemic affecting Washington State. *Transfusion* 2020;60:908–11.

Peng, Y.; Qi, X.; Guo, X. Child–Pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: A systematic re-view and meta-analysis of observational studies. *Medicine* 2016, 95, e2877.

Rao, A.; Rich, N.E.; Marrero, J.A.; Yopp, A.C.; Singal, A.G. Diagnostic and therapeutic delays in patients with hepatocellular carcinoma. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2021, 19, 1063–1071.

Raman S, Leary C, Bluemke DA, et al. Improved characterization of focal liver lesions with liver specific Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging: multicenter phase 3 clinical trial. *J Comput Assist Tomogr.* 2010;34:163–172.

Raoul J-L, Forner A, Bolondi L, Cheung TT, Kloeckner R, de Baere T. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence. *Cancer treatment reviews.* 2019;72:28-36.

Roncalli M, Borzio M, Di Tommaso L. Hepatocellular dysplastic nodules. *Ann Ital Chir.* 2008;79:81– 89.

Reimer P, Schneider G, Schima W. Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications. *Eur Radiol.* 2004;14:559 –578.

Rich N.E., John B.V., Parikh N.D., Rowe I., Mehta N., Khatri G. Hepatocellular carcinoma demonstrates heterogeneous growth patterns in a multi-center cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2020 doi: 10.1002/hep.31159.

Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, et al. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Invest Radiol.* 2005;40:715–724

Russell, B.; Moss, C.; Rigg, A.; Van Hemelrijck, M. COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: Should we be limiting their use in the clinical setting? *Ecancermedalscience* 2020, 14, 1023.

Sakuma K, Takahara T, Okuda K, et al. Prognosis of hepatitis B virus surface antigen carriers in relation to routine liver function tests: a prospective study. *Gastroenterology.* 1982;83:114-117

- Sanuki N, Takeda A, Oku Y, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol* 2014;53:399–404.
- Shimozawa N, Hanazaki K. Long-term prognosis after hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2004;198:356–365.
- Shearer RD, Howell BA, Bart G, Winkelman TNA. Substance use patterns and health profiles among US adults who use opioids, methamphetamine, or both, 2015-2018. *Drug Alcohol Depend*. 2020;214:108162.
- Solter PF. Clinical pathology approaches to hepatic injury. *Toxicol Pathol*. 2005;33:9–16
- Song P, Cai Y, Tang H, Li C, Huang J. The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines from 2001 to 2017. *Bioscience trends*. 2017;11(4):389-98.
- Sottani C, Poggi G, Quaretti P, Regazzi M, Montagna B, Qua Quarini E, et al. Serum pharmacokinetics in patients treated with transarterial chemoembolization (TACE) using two types of epirubicin-loaded microspheres. *Anticancer research*. 2012;32(5):1769-74
- Schutte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis*. 2009;27:80–92
- Singal, A.G.; Waljee, A.K.; Patel, N.; Chen, E.Y.; Tiro, J.; Marrero, J.A.; Yopp, A.C. Therapeutic Delays Lead to Worse Survival Among Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J. Natl. Compr. Cancer Netw*. 2013, 11, 1101–1108. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2013.0131>.
- Tang YL, Qi XS, Guo XZ. Hepatic resection after initial transarterial chemoembolization versus transarterial chemoembolization alone for the treatment of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:7871–4
- Tanimoto A. Gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA) in contrast-enhanced MRI for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Imaging Med*. 2009;1: 33– 46
- Tanimoto A, Lee JM, Murakami T, et al. Consensus report of the Second International Forum for Liver MRI. *Eur Radiol*. 2009;19(suppl 5):S975–S989
- Tamada T, Ito K, Sone T, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of abdominal solid organ and major vessel: comparison of enhancement effect between Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *J Magn Reson Imaging*. 2009;29:636 – 640
- Tajima T, Honda H, Taguchi K, et al. Sequential hemodynamic change in hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: CT angiography and pathologic correlation. *Am J Roentgenol*. 2002;178:885– 897.

Ulyett S, Shahtahmassebi G, Aroori S, et al. Comparison of risk-scoring systems in the prediction of outcome after liver resection. *Perioper Med (Lond)* 2017;6:22.

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. *Journal of hepatology*. 2007;46(3):474-81.

Wang T, Du Z, Zhu F, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of covid-19. *Lancet* 2020;395:e52.

Webster, M. AASLD COVID-19 Working Group Presents-Clinical Insights: COVID-19 and the Liver-. American Association for the Study of Liver Diseases 2020. CID: 20.500.12592/zsrwz7.

World Health Organization. Mortality database, 2009. Available at <http://www.who.int/whosis/en/>.

Wong, S.H.; Lui, R.N.; Sung, J.J. Covid-19 and the digestive system. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020, 35, 744–748.

Xu, L.; Liu, J.; Lu, M.; Yang, D.; Zheng, X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020, 40, 998–1004.

Xu, Z.; Shi, L.; Wang, Y.; Zhang, J.; Huang, L.; Zhang, C.; Liu, S.; Zhao, P.; Liu, H.; Zhu, L.; et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020, 8, 420–422.

Yang, Z.-W.; He, W.; Zheng, Y.; Zou, R.-H.; Liu, W.-W.; Zhang, Y.-P.; Wang, C.-W.; Wang, Y.-J.; Yuan, Y.-C.; Li, B.-K.; et al. The efficacy and safety of long- versus short-interval transarterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *J. Cancer* 2018, 9, 4000–4008.

Yarchoan M, Agarwal P, Villanueva A, et al. Recent developments and therapeutic strategies against hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2019;79:4326–30

Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 suppl 1):S72–S78

Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, Kim JH, Shin JH, An JH, Lee HC, Lim YS. Efficacy and Safety of Transarterial Chemoembolization Plus External Beam Radiotherapy vs Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma With Macroscopic Vascular Invasion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4:661-669.

Zech CJ, Vos B, Nordell A, et al. Vascular enhancement in early dynamic liver MR imaging in an animal model: comparison of two injection regimen and two different doses Gd-EOB-DTPA (gadoxetic acid) with standard Gd-DTPA. *Invest Radiol.* 2009;44:305–310.

**Publikovani radovi iz teze:**

Filipović A, Mašulović D, Živanović M, Filipović T, Bulatović D, Zakošek M, Nikolić D, Galun D. Impact of the COVID-19 Pandemic on the Outcomes of Transarterial Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Single Center Experience from a Developing Country. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Nov 22;58(12):1701. doi: 10.3390/medicina58121701.

Filipovic A, Masulovic D. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment during the COVID-19 pandemic. *Medicinski podmladak*. doi: 10.5937/mp75-44652.

## **Spisak skraćenica**

---

<b>TACE</b>	Transarterijska hemoembolizacija
<b>cTACE</b>	Konvencionalna transarterijska hemoembolizacija
<b>DEB-TACE</b>	Transarterijska hemoembolizacija sferama (eng. <i>drug eluting bead</i> )
<b>TAE</b>	Transarterijska embolizacija
<b>TARE</b>	Transarterijska radioembolizacija
<b>SBRT</b>	eng. <i>Stereotactic body radiation therapy</i> (stereotaksična radioterapija)
<b>MELD</b>	eng. <i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
<b>HCC</b>	Hepatocelularni karcinom
<b>AFP</b>	Alfa fetoprotein
<b>CT</b>	Kompjuterizovana tomografija
<b>MDCT</b>	Multidetektorska kompjuterizovana tomografija
<b>MR</b>	Magnetna rezonanca
<b>BCLC</b>	eng. <i>Barcelona-Clinic Liver Cancer</i>
<b>HGDN</b>	eng. <i>High grade dysplastic nodule</i> (displastični nodus visokog gradusa)
<b>ECCM</b>	Ekstracelularni kontrastni medijum
<b>FNH</b>	Fokalna nodularna hiperplazija
<b>TNM</b>	TNM klasifikacija malignih tumora
<b>RECIST</b>	eng. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
<b>WHO</b>	Svetska zdravstvena organizacija
<b>ECOG</b>	eng. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> performans status
<b>AST</b>	Aspartat amino-transferaza
<b>ALT</b>	Alanin aminotransferaza
<b>GGT</b>	Gama glutamil transferaza
<b>ALB</b>	albumin



---

**PLT** Broj trombocita

---

**Tbil** Ukupni bilirubin

---

**Biografija**

---

Aleksandar Filipović, rođen je 29.12.1981. godine u Nišu. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu završio je 2006.godine sa prosečnom ocenom 9,68.

Od 2010.god. zaposlen je u Centru za radiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, u Beogradu najpre kao klinički lekar a zatim i kao specijalizant radiologije. Specijalizaciju iz radiologije je započeo školske 2010/2011 godine a specijalistički ispit je položio oktobra 2014. godine sa ocenom odličan. Od 2014. radi kao lekar specijalista radiologije, a od 2018. godine i kao klinički asistent na predmetu Radiologija Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Doktorske studije iz radiologije je upisao školske 2018/2019 godine.

Autor je i koautor više publikacija iz oblasti radiologije. Koautor je u nekoliko poglavlja Udžbenika iz radiologije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Predavač je na domaćim stručnim i naučnim skupovima sa međunarodnim učešćem.

Član je Srpskog lekarskog društva, Srpskog i Evropskog udruženja za Radiologiju.

**Prilozi**

---

## Prilog 1. Izjava o autorstvu

*образац изјаве о ауторству*

### Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Александар Филиповић

Број индекса ДС5001/18

#### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Утицај COVID-19 пандемије на исход трансартеријске хемоемболизације код  
пацијената са хепатоцелуларним карциномом

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора



У Београду, \_\_\_\_\_

25.9.2023.

## Prilog 2. Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

*образац изјаве о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада*

### **Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада**

Име и презиме аутора Александар Филиповић

Број индекса ДС5001/18

Студијски програм Радиологија

Наслов рада Утицај COVID-19 пандемије на исход трансартеријске хемоемболизације код пацијената са хепатоцелуларним карциномом

Ментор Проф др Драган Машуловић и Доц др Данијел Галун

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора



У Београду, \_\_\_\_\_

25.9.2023.

## Prilog 3. Izjava o korišćenju doktorskog rada

*образац изјаве о коришћењу*

### **Изјава о коришћењу**

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Утицај COVID-19 пандемије на исход трансартеријске хемоемболизације код пацијената са хепатоцелуларним карциномом

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци. Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

**Потпис аутора**

У Београду, \_\_\_\_\_

25.9.2023