

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
მედიცინის ფაკულტეტი

სტრუქტურირებული სადოქტორო პროგრამა „კლინიკური და ტრანსლაციური
მედიცინა“

ლევან გოგიჩაიშვილი

ჰეპატოცელულური კიბოს გამოსავალი, განვითარების რისკი და სისხლში მოცირკულირე
ახალი, მაღალმგრძნობიარე სიმსივნის მარკერები, ლედიპასვირი/სოფოსბუვირით
მკურნალობის დროს HCV-ით ინფიცირებულ პაციენტებში

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი
დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

გია ლოზუანიძე

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი

მიხეილ ჯანგავაძე,

აკადემიური დოქტორი მედიცინაში, ასოცირებული პროფესორი

თბილისი

2024 წელი

აბსტრაქტი

ჰეპატოცელულური კარცინომა (HCC) წარმოადგენს მნიშვნელოვან გლობალურ პრობლემას, განსაკუთრებით C ჰეპატიტის ვირუსით (HCV) ინფიცირებულ პაციენტებში. HCC მართვის გაუმჯობესებას მრავალი კვლევა ეძღვნება, თუმცა ბევრი საკითხი პასუხგაუცემელი რჩება. მათ შორისაა; 1) HCC მქონე პაციენტებში აქტიური HCV ინფექციის დროს ქირურგიულ მკურნალობის პარალელურად ანტივირუსული თერაპიის მიზანშეწონილობა, 2) პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული პრეპარატების გავლენა HCC განვითარების რისკზე და 3) HCC ადრეულ დიაგნოსტიკასა და მონიტორინგში „თხევადი ბიოფსიის“ მაღალმგრძნობიარე მეთოდის შემუშავება. საქართველოში მიმდინარე "C ჰეპატიტის ელიმინაციის ეროვნული პროგრამის" ფარგლებში, უნიკალური შესაძლებლობა მოგვეცა რათა შეგვესწავლა პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული პრეპარატების, კერძოდ ლედიპასვირი/სოფოსბუვირის გავლენა HCC-ის განვითარების რისკსა და გამოსავალზე.

დადგინდა, რომ DAA-ით HCV-ს მკურნალობა არ მოქმედებს HCC-ი განვითარების რისკზე. ხოლო HCC მქონე პაციენტებში აქტიური HCV ინფექციის დროს ქირურგიულ მკურნალობის პარალელურად ანტივირუსული თერაპია აუმჯობესებს სგ-სა და დთგ-ს.

მიღებული მონაცემებით მოხდა სისხლში მოცირკულირე იმ მარკერების (Gankyrin-ის საინფორმაციო-რნმ-ის (mRNA) და miRNA-ების) იდენტიფიკაცია, რომელიც საშუალებას იძლევა შემუშავდეს დაავადების ადრეული დიაგნოსტიკის, პრედიქციის და მონიტორინგის ხარჯთეფექტური კვლევის მეთოდი.

პირველად იქნა მოპოვებული მონაცემები HCC-ს დროს პლაზმაში Gankyrin-ის საინფორმაციო-რნმ-ის (mRNA) ექსპრესიის შესახებ.

კვლევის მიზნები: HCV-თ ინფიცირებულ პაციენტებში DAA მკურნალობისას HCC-ს განვითარების რისკის და პროგნოზული პარამეტრების დადგენა; HCC-ით დაავადებულ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ აქტიური HCV ინფექცია, DAA-ით მკურნალობის ეფექტის შეფასება; HCV-ით ინფიცირებულ HCC-იან პაციენტებში სისხლში მოცირკულირე ნუკლეინს მჟავების თხევადბიოფსიური მარკერული ღირებულების შეფასება;

ამოცანები; HCV-თ ინფიცირებულ პაციენტების კვლევაში ჩართვა და კლინიკური მონიტორინგი HCC-ს განვითარების რისკის დადგენის მიზნით; აქტიური HCV-ის ინფექციის მქონე HCC-იანი პაციენტების კლინიკური მონიტორინგი DAA მკურნალობის ფონზე; პლაზმაში მოცირკულირე განკირინის (p28GANK) mRNA-ს და მიკრო რნმ-ების (miRNA) ექსპრესიის შეფასება HCC-ით დაავადებულ, ციროზულ პაციენტებსა და ჯანმრთელ პირების სისხლის პლაზმაში და სიმსივნურ და არასიმსივნურ ღვიძლის ქსოვილში.

HCC მქონე პაციენტებში აქტიური HCV ინფექციის დროს ქირურგიულ მკურნალობის პარალელურად ანტივირუსული თერაპიის დაავადების პროგნოზზე გავლენის შეფასებისათვის, კვლევაში ჩართული იქნა 157 პაციენტი, რომელთაგანაც 23 აღენიშნებოდა აქტიური HCV ინფექცია. მათ ჩაუტარდათ ქირურგიული მკურნალობა და ანტივირუსული თერაპია სტანდარტული პროტოკოლის მიხედვით. გამოყენებულია კომპლექსური კვლევის მეთოდები, მათ შორის კლინიკური შეფასება, ბიოქიმიური და სეროლოგიური ტესტები, სხვადასხვა სახის ვიზუალიზაცია (ულტრაბგერითი, კომპიუტერული ტომოგრაფია, მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია) და მოლეკულური ანალიზი.

ჰეპატოცელულური კარცინომის განვითარებასა და გამოსავალზე, პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული პრეპარატების მოქმედების შეფასების მიზნით კვლევაში ჩართული იქნა 408 HCV-ით ინფიცირებული პაციენტი. რეგულარულად ტარდებოდა კლინიკური მონიტორინგი ყოველ 6 თვეში ერთხელ და აღირიცხებოდა აუცილებელი კლინიკური და ბიოლოგიური მონაცემები.

HCV-ით ინფიცირებულ HCC-იან პაციენტებში სისხლში მოცირკულირე სიმსივნესთან ასოცირებული ნუკლეინს მჟავების თხევადბიოფსიური მარკერული ღირებულების შეფასებისათვის კვლევაში ჩართული იქნა 64 პაციენტი და ჯანმრთელი მოხალისე. განკირინის (p28GANK) mRNA-ს და მიკრო რნმ-ების (miRNA) ექსპრესიის შეფასება HCC-ით დაავადებულ, ციროზულ პაციენტებსა და ჯანმრთელ პირების სისხლის პლაზმაში და სიმსივნურ და არასიმსივნურ ღვიძლის ქსოვილში ხდებოდა RT-qPCR მეთოდით.

მონაცემების ანალიზი ხდებოდა შესაბამისი სტატისტიკური მეთოდებით, SPSS სტატისტიკური პროგრამული უზრუნველყოფის ვერსია 23.0-ის (SPSS, ჩიკაგო, IL, აშშ) და GraphPad Prism 8.0-ის გამოყენებით.

კვლევამ აჩვენა, რომ ლედიპასვირი/სოფოსბუვირით თერაპია არა მხოლოდ უსაფრთხოა HCC-ის მქონე პაციენტებში, არამედ მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს HCC-ის გამოსავალს. ანტივირუსული თერაპია ამცირებს HCC-ის განვითარების რისკს HCV-ინფიცირებულ პაციენტებში. განკირინის mRNA-ს ექსპრესია მნიშვნელოვნად მომატებულია HCC-ის მქონე პაციენტების სისხლის პლაზმაში, რაც ადასტურებს მის პოტენციალს როგორც მაღალმგრძნობიარე და სპეციფიური მარკერისა. ეს შედეგები პრაქტიკულ მნიშვნელობას იძენს პაციენტების მართვის გაუმჯობესებისთვის. კვლევის შედეგები შეიძლება გამოყენებულ იქნას არა მხოლოდ საქართველოში, არამედ გლობალურად, HCV-ასოცირებული HCC-ის მართვის და პერსონალიზებული მკურნალობის სტრატეგიების შემუშავებისთვის.

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a significant global problem, especially in patients infected with hepatitis C virus (HCV). Many aspects of HCC management remain unclear, including:

1. The advisability of antiviral therapy alongside surgical treatment in HCC patients with active HCV infection.
2. The impact of direct-acting antiviral (DAA) drugs on HCC development risk.
3. Development of a highly sensitive "liquid biopsy" method for early HCC diagnosis and monitoring.

Within Georgia's "National Hepatitis C Elimination Program," we had a unique opportunity to study the effects of DAAs, specifically ledipasvir/sofosbuvir, on HCC risk and outcomes.

It was found that DAA treatment for HCV does not affect HCC development risk. However, antiviral therapy alongside surgical treatment in HCC patients with active HCV infection improves overall survival and disease-free survival. The data allowed identification of circulating markers (Gankyrin mRNA and miRNAs) that enable the development of a cost-effective method for early disease diagnosis, prediction, and monitoring.

Research objectives:

Goals: Determine HCC development risk and prognostic parameters during DAA treatment in HCV-infected patients. Evaluate DAA treatment effects in HCC patients with active HCV infection. Assess the liquid biopsy marker value of circulating nucleic acids in HCV-induced HCC patients.

Objectives: Enroll and clinically monitor HCV-infected patients to determine HCC development risk. Clinically monitor HCC patients with active HCV infection during DAA treatment. Evaluate plasma expression of circulating Gankyrin (p28GANK) mRNA and microRNAs in HCC patients, cirrhotic patients, and healthy individuals' blood plasma and liver tissue. The study included 157 patients, of whom 23 had active HCV infection. They underwent surgical treatment and antiviral therapy according to standard protocols. Complex research methods were used, including clinical evaluation, biochemical and serological tests, various imaging techniques, and molecular analysis.

To assess the effect of DAAs on HCC development and outcomes, 408 HCV-infected patients were enrolled. Clinical monitoring was conducted every 6 months, recording essential clinical and biological data.

To evaluate the liquid biopsy marker value of circulating tumor-associated nucleic acids in HCV-induced HCC patients, 64 patients and healthy volunteers were included. Gankyrin (p28GANK) mRNA and microRNA expression were assessed using RT-qPCR method. Data analysis was performed using appropriate statistical methods with SPSS version 23.0 and GraphPad Prism 8.0.

The study showed that ledipasvir/sofosbuvir therapy is not only safe in HCC patients but significantly improves HCC outcomes. Antiviral therapy reduces HCC development risk in HCV-infected patients. Gankyrin mRNA expression is significantly increased in HCC patients' blood plasma, confirming its potential as a highly sensitive and specific marker. These results have practical implications for improving patient management and can be used globally to develop strategies for managing HCV-associated HCC and personalized treatment.

სარჩევი

აბსტრაქტი	I
სარჩევი	VI
ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი	VIII
აბრევიატურების ჩამონათვალი.....	XI
1. შესავალი.....	1
2. ლიტერატურის მიმოხილვა.....	6
2.1 კავშირი HCC-სა და HCV ქრონიკულ ინფექციას შორის.....	6
2,2 კავშირი DAA -სა და HCC განვითარების რისკს შორის	7
2,3 DAA და არანამკურნალევი HCC.....	18
2,4 თხევადი ბიოფსია	19
2,4,1 ჰეპატოცელულარული კარცინომის (HCC) ctDNA ანალიზი.....	23
2,4,2 ჰეპატოცელულარულ კარცინომაში (HCC) ექსტრაცელულური ვეზიკულები (EVs)	31
2,4,3 ჰეპატოცელულარული კარცინომის (HCC) ცირკულირებადი სიმსივნური უჯრედები (CTCs)	37
2.5 ლიტერატურის მიმოხილვის შეჯამება.....	46
3. კვლევის მეთოდოლოგია	49
3,1 HCC მქონე პაციენტებში აქტიური HCV ინფექციის დროს ქირურგიულ მკურნალობის პარალელურად ანტივირუსული თერაპიის გავლენა დაავადების პროგნოზზე.....	50
3.1.1 პაციენტების შერჩევა და მართვა	50
3.1.2 სტატისტიკური ანალიზი.	59
3.2 პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული პრეპარატების მოქმედების ანალიზი ჰეპატოცელულური კარცინომის განვითარებასა და გამოსავალზე.	59
3.2.1 პაციენტების შერჩევა	59
3.2,2 შემდგომი მეთვალყურეობა და რეციდივის გამოვლენა	59
3.2.3 სტატისტიკური ანალიზი.	60

3.3 ჰეპატოცელულური კარცინომის მოლეკულური პათოლოგია და „თხევადი ბიოფსია“	61
3.3.1 სისხლისა და FFPE ქსოვილების ნიმუშები	61
3.3.2 პერიფერიული სისხლის ნიმუშებიდან რნმ-ის ექსტრაქცია.....	62
3.3.3 სიმსივნის რნმ-ის და მიკრო-რნმ ექსტრაქცია ფორმალინში დაფიქსირებული და პარაფინში ჩაყალიბებული (FFPE) ქსოვილის ნიმუშებიდან	63
3.3.4 RT-qPCR - p28/განკირინი და მიკრო-რნმ	63
3.3.5 სტატისტიკური ანალიზი	63
4. შედეგები და განხილვა.....	65
4.1 HCC მქონე პაციენტებში აქტიური HCV ინფექციის დროს ქირურგიულ მკურნალობის პარალელურად ანტივირუსული თერაპიის გავლენა დაავადების პროგნოზზე.....	65
4.2 პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული პრეპარატების მოქმედების ანალიზი ჰეპატოცელულური კარცინომის განვითარებასა და გამოსავალზე.	71
4.3 ჰეპატოცელულური კარცინომის მოლეკულური პათოლოგია და „თხევადი ბიოფსია“	79
5. დასკვნები და რეკომენდაციები	94
6. ბიბლიოგრაფია	97
გამოქვეყნებული ნაშრომების სია.....	136
მოხსენებები ნაშრომის თემაზე.....	137

ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი

სურათი 1. გამოხატულია სადემარკაციო ხაზი ანატომიური რეზექციისას. გლისონის ფეხი გამოყოფილია და დროებით კლიპირებულია კარის მხრიდან.....	52
სურათი 2. აღნიშნულ სურათზე ჩანს სიმსივნური კვანძების მდებარეობა მეორე სვეტში ნაჩვენებია ანატომიური რეზექცია, მესამეში ატიპური-სადაც ჩანს როგორ ხდება ღვიძლის ქსოვილის დაზოგვა.	55
სურათი 3 ლენტის ან კათეტერის გაყვანა გვირაბში, რომელიც შემდეგ გამოიყენება ღვიძლის ასაწევად ტრანსექციის დროს.....	57
სურათი 4 - კავიტაციისა და ასპირაციის ტექნიკა აპარატით CUSA Integra Excel Plus.....	58
სურათი 5 ა) დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობა; ბ) საერთო გადარჩენადობა	66
სურათი 6 ანატომიური და ატიპური რეზექცია	67
სურათი 7 ჰცკ-ს ინციდენტობა პაციენტებში რომელიც დადგინდა ნებისმიერ დროს DAA თ მკურნალობის დაწყების შემდეგ (n=401).....	75
სურათი 8 ჰცკ-ს ინციდენტობა პაციენტებში რომელთაც აღნიშნული დაუდგინდათ DAA-თი მკურნალობის დაწყებიდან მინიმუმ 12 თვის შემდეგ (n=396).	76
სურათი 9 სიკვდილობა ჰცკ-იან პაციენტებში (n=54)	77
სურათი 10. HCC და HCC მეტასტაზის მქონე პაციენტების სისხლის პლაზმაში Gankyrin mRNA CT (სურ.10a) და ΔCt (სურ.10b).	81
სურათი 11 A. ქსოვილის ნიმუშებში Gankyrin mRNA-ის $2^{-\Delta CT}$. B. ROC curve (HCC vs მიმდებარე ქსოვილი);.....	82
სურათი 12 miRNA-122 ფარდობითი ცვლილება HCC, მიმდებარე და ციროზული ღვიძლის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით.....	83
სურათი 13 miRNA-152 ფარდობითი ცვლილება HCC, მიმდებარე და ციროზული ღვიძლის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით.....	83
სურათი 14 miRNA-200a ფარდობითი ცვლილება HCC, მიმდებარე და ციროზული ღვიძლის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით.....	84

სურათი 15	miRNA-200b ფარდობითი ცვლილება HCC, მიმდებარე და ციროზული ღვიძლის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით.....	84
სურათი 16	miRNA-21 ფარდობითი ცვლილება HCC, მიმდებარე და ციროზული ღვიძლის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით.....	85
სურათი 17	miRNA-15 ფარდობითი ცვლილება HCC, მიმდებარე და ციროზული ღვიძლის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით.....	85
სურათი 18	miRNA-130 ფარდობითი ცვლილება HCC, მიმდებარე და ციროზული ღვიძლის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით.....	86
სურათი 19	miRNA-9 ფარდობითი ცვლილება HCC, მიმდებარე და ციროზული ღვიძლის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით.....	86
სურათი 20	სხვადასხვა miRNA-ის ფარდობითი ცვლილება HCC, მიმდებარე და ციროზული ღვიძლის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით.....	87
სურათი 21	HCC, მიმდებარე და ციროზული ღვიძლის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით სხვადასხვა miRNA-ის ფარდობითი ცვლილება.....	88

ცხრილი 1 საკვლევი პოპულაციის მახასიათებლები (n=408).....	72
ცხრილი 2 ჰცკ-ს დიაგნოზთან დაკავშირებული ფაქტორები მრავალვარიანტულ ანალიზში.....	73
ცხრილი 3 იმ პაციენტების კლინიკოპათოლოგიური მახასიათებლები, რომელთაგანაც აღებული იქნა სისხლი და ქსოვილი.	80
ცხრილი 4 იმ პაციენტების კლინიკოპათოლოგიური მახასიათებლები რომელთაგანაც აღებული იქნა ღვიძლის ქსოვილი.....	81
ცხრილი 5 სხვადასხვა miRNA ფარდობითი ცვლილება (Fold Change).....	82

აბრევიატურების ჩამონათვალი

AFP - Alpha-fetoprotein - ალფა-ფეტოპროტეინი

AKT - Protein kinase B - ცილა კინაზა B

ANRS - French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis - შიდსისა და ვირუსული ჰეპატიტის კვლევის ფრანგული ეროვნული სააგენტო

AUC - Area Under the Curve - მრუდის ქვეშ ფართობი

BCLC - Barcelona Clinic Liver Cancer - ბარსელონას კლინიკის ღვიძლის კიბო

CD - Cluster of Differentiation - დიფერენცირების კლასტერი

cfDNA - Cell-free DNA - უჯრედისგან თავისუფალი დნმ

CI - Confidence Interval - სარწმუნოების ინტერვალი

circAKT3 - ექსოსომური ცირკულარული რნმ-ის

CLD - Chronic Liver Disease - ღვიძლის ქრონიკული დაავადება

CTC - Circulating Tumor Cell - ცირკულირებადი სიმსივნური უჯრედი

ctDNA - Circulating Tumor DNA - ცირკულირებადი სიმსივნური დნმ

DAA - Direct-Acting Antiviral - პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული პრეპარატი

DCP - Des-gamma-carboxy prothrombin - დეს-გამა-კარბოქსი პროთრომბინი

DFS - Disease-Free Survival - დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენა

DNA - Deoxyribonucleic Acid - დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა

EMT - Epithelial-Mesenchymal Transition - ეპითელურ-მეზენქიმური გარდაქმნა

EpCAM - Epithelial Cell Adhesion Molecule - ეპითელური უჯრედის ადჰეზიის მოლეკულა

EV - Extracellular Vesicle - უჯრედგარე ვეზიკულა

exRNA - Extracellular RNA - უჯრედგარე რნმ

FDA - Food and Drug Administration - საკვებისა და წამლის ადმინისტრაცია

HBV - Hepatitis B Virus - B ჰეპატიტის ვირუსი

HCC - Hepatocellular Carcinoma - ჰეპატოცელულარული კარცინომა

HCV - Hepatitis C Virus - C ჰეპატიტის ვირუსი

HR - Hazard Ratio - რისკის კოეფიციენტი

IFN - Interferon - ინტერფერონი

ISH - In Situ Hybridization - ადგილზე ჰიბრიდიზაცია

ITH - Intratumoral Heterogeneity - სიმსივნისშიდა ჰეტეროგენულობა

lncRNA - Long Non-Coding RNA - გრძელი არაკოდირებადი რნმ

miRNA - MicroRNA - მიკრო რნმ

MP - Microparticle - მიკრონაწილაკი

mRNA - Messenger RNA - მატრიცული რნმ

MVP - Minimal Viability Product - მინიმალური სიცოცხლისუნარიანი პროდუქტი

NGS - Next-Generation Sequencing - შემდეგი თაობის სექვენირება

OR - Odds Ratio - შანსების თანაფარდობა

OS - Overall Survival - საერთო გადარჩენა

PCR - Polymerase Chain Reaction - პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია

PD-L1 - Programmed Death-Ligand 1 - პროგრამირებული სიკვდილის ლიგანდი 1

piRNA - piwi-interacting RNA

RNA - Ribonucleic Acid - რიბონუკლეინის მჟავა

RR - Relative Risk - შეფარდებითი რისკი

siRNA - Small Interfering RNA - მცირე ინტერფერენციული რნმ

SNV - Single Nucleotide Variant - ერთნუკლეოტიდიანი ვარიანტი

TACE - Transarterial Chemoembolization - ტრანსარტერიული ქემოემბოლიზაცია

TDS - Targeted Deep Sequencing - მიზნობრივი ღრმა სექვენირება

TNM - Tumor, Node, Metastasis - სიმსივნე, კვანძი, მეტასტაზი

tRNA - Transfer RNA - სატრანსპორტო რნმ

tsRNA - tRNA-derived small RNA - სატრანსპორტო რნმ-დან წარმოებული მცირე რნმ

WBC - White Blood Cell - სისხლის თეთრი უჯრედი

WES - Whole Exome Sequencing - მთლიანი ექსომის სექვენირება

ქართული აბრევიატურები:

დნმ - დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა

მვპ - მდგრადი ვიროსოლოგიური პასუხი

რნმ - რიბონუკლეინის მჟავა

ლქდ - ღვიძლის ქრონიკული დაავადება

სგ - საერთო გადარჩენადობა

დთგ- დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენა

1. შესავალი

ჰეპატოცელულარული კარცინომა (HCC) მიეკუთვნება განსაკუთრებით აგრესიულ ავთვისებიან სიმსივნეებს. ავთვისებიან სიმსივნეთა შორის სიკვდილობით იგი მესამე ადგილზეა, ხოლო გავრცელების მიხედვით მამაკაცებში მე-5, ქალებში კი მე-7 ადგილი უჭირავს (Gogichaishvili, 2020; Goossens & Hoshida, 2015; Kim, 2024; Siegel et al., 2022; Stvilia et al., 2006). მართალია ადრეულ სტადიებზე (0-A) სიმსივნე ხშირად განკურნებადად ითვლება, მაგრამ სამწუხაროდ HCC 60%-ში დიაგნოსტირდება შორსწასულ შემთხვევებში, როდესაც ჩატარებული მკურნალობის მიუხედავად სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა მხოლოდ 8 თვეს შეადგენს, მაშინ როცა საშუალო სტადიებზე ეს მაჩვენებელი 26 თვეა (Liver, 2012; Llovet et al., 2013). HCC-ის პათოგენეზურ ჯაჭვში მთავარ როლს თამაშობს: ერთის მხრივ ქრონიკული ანთების გამომწვევი სხვადასხვა ვირუსი და ნივთიერებათა ცვლის დარღვევა, მეორეს მხრივ კი გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ცვლილებები. მოლეკულური ბიოლოგიის თანამედროვე მიღწევების საშუალებით დადგინდა HCC-ის დროს უჯრედის გამრავლებაში, გადარჩენაში, დიფერენცირებასა და ანგიოგენეზში მონაწილე სასიგნალო გზების აბერენტული აქტივაცია. თუმცა ჯერ კიდევ არ არის გამოკვეთილი ერთი რომელიმე მთავარი მახასიათებელი. აღნიშნულ საკითხში სიცხადის შეტანა დაგეხმარებოდა სიმსივნის ადრეული დიაგნოსტიკის ეფექტური მეთოდის შექმნაში, პროგნოზისა და მონიტორინგის გაუმჯობესებაში, ასევე პერსონალიზებული მედიცინის პრინციპებზე დაფუძნებული თერაპიის შემუშავებაში (Giordano & Columbano, 2013).

ცნობილია, რომ HCC 80 %-ში ასოცირებულია C (HCV) და B (HBV) ვირუსული ჰეპატიტით გამოწვეულ ციროზთან (Goossens & Hoshida, 2015). პრობლემას აქტუალობას მენს ის ფაქტი, რომ მსოფლიოს მოსახლეობის 2.8% ინფიცირებულია HCV-ით და 3.6% HBV-ით (Messina et al., 2015; Schweitzer et al., 2015). განსაკუთრებით მძიმე მდგომარეობაა საქართველოში, სადაც 2015 წლის მონაცემებით ზრდასრული მოსახლეობის 6.7% ინფიცირებული იყო HCV-ით (Stvilia et al., 2006).

ზემოთქმულიდან გამომდინარე უმნიშვნელოვანესია HCC-ს ადრეული დიაგნოსტიკა ან მისი განვითარების პროგნოზირება. განკურნების ყველაზე მაღალ შესაძლებლობას

იმღევა ქირურგიული მკურნალობა, სწორად განსაზღვრული ჩარევის ჩვენებების და მასშტაბების მიხედვით, განსაკუთრებით დროულად დიაგნოსტირებულ შემთხვევებში (Madkhali et al., 2015). შესაბამისად კრიტიკულად მნიშვნელოვანია HCV ინფიცირებულ პაციენტებში, სადაც სიმსივნის განვითარების რისკი ვირუსის ელიმინაციიდან რამდენიმე წლის განმავლობაში მაღალი რჩება, ტარდებოდეს მონიტორინგი და/ან შემუშავებული იქნას განვითარების რისკის შეფასების კრიტერიუმები (Luna-Cuadros et al., 2022).

ღვიძლისმიერი გართულებების, და განსაკუთრებით HCC-ის განვითარების რისკზე ანტი-HCV მკურნალობის ეფექტის შესახებ ლიტერატურაში გვხვდება ურთიერთგამომრიცხავი მონაცემები. ზოგი ავტორი მიუთითებს HCC განვითარების რისკის შემცირებას ვირუსის ერადიკაციის შემდგომ (D'Ambrosio & Colombo, 2016; Lee et al., 2015), სხვების კვლევაში სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება ნანახი არ იქნა (Nault & Colombo, 2016; Reig et al., 2016). ეს ძირითადად გამოწვეულია კვლევებში გამოყენებული სხვადასხვა ანტივირუსული აგენტებითა და სხვა პარამეტრებით.

2015 წლიდან საქართველოში მოქმედებს HCV-ს ინფექციის ელიმინაციის პროგრამა ახალი თაობის პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული პრეპარატების (DAA) გამოყენებით როგორიცაა ლედიპასვირი/სოფოსბუვირი. მასში ჩართული იქნა 85,387 პაციენტი 2023 წლის დეკემბრის მონაცემებით (www.ncdc.ge).

HCC-ის განვითარების რისკი აღნიშნული მედიკამენტით მკურნალობის ფონზე HCV-ით ინფიცირებულ პაციენტებში რეალურად შესწავლილი არ არის. უფრო მეტიც, ამ პროგრამის 2016 წლის მაისის პროტოკოლის მიხედვით, მკურნალობა ენიშნება HCC-ით დაავადებულ პაციენტებსაც, რასაც მანამდე ადგილი არ ჰქონდა და არ ტარდებოდა დანარჩენ მსოფლიოში. აღნიშნულმა ფაქტმა შექმნა უნიკალური პრეცედენტი DAA-ით მკურნალობისას HCC-ს განვითარების რისკის გამოკვლევისა, ასევე HCC-ის პროგნოზზე, რეციდივსა და საკუთრივ სიმსივნურ ქსოვილზე მისი ეფექტის შეფასებისა

საკუთარმა კლინიკურმა დაკვირვებამ გვიჩვენა, C ვირუსით ინდუცირებული ციროზის ფონზე განვითარებულ HCC-ს მქონე პაციენტებში DAA მკურნალობის ფონზე, სიმსივნის ზომების შემცირება და სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის გაუმჯობესება

სტატისტიკურ მონაცემებთან შედარებით (Gogichaishvili et al., 2018). მონაცემების სიმცირე ძირითადად გამოწვეულია იმ ფაქტით რომ მანამდე არსებული მკურნალობის პროტოკოლები HCC-იან პაციენტებში DAA-ის გამოყენებას არ ითვალისწინებდა.

ჩვენი კვლევის შედეგად მიღებულ მონაცემებს მსოფლიო/გლობალურ მნიშვნელობას ანიჭებს ის ფაქტი, რომ საქართველოში HCV ელიმინაციის პროგრამა, სხვა ქვეყნებისაგან განსხვავებით, ითვალისწინებდა ანტივირუსულ მკურნალობას HCC-ის მქონე პაციენტებში, რის შედეგადაც დაგროვდა მნიშვნელოვანი კლინიკური მასალა ანტივირუსული თერაპიის როგორც HCC-ზე პირდაპირი მოქმედების, ასევე ვირუსის ელიმინაციის შემთხვევაში HCC-ს განვითარების რისკის და პრედიქტორული ფაქტორების შესასწავლად.

კვლევის ჰიპოთეზა

ყოველივე ზემოთთქმულიდან გამომდინარე, ანტივირუსული თერაპიის შესახებ ლიტერატურული და საკუთარ კლინიკურ გამოცდილების გათვალისწინებით, კვლევის ჰიპოთეზა შემდეგნაირად შეიძლება ჩამოვყალიბოთ: HCV-თ ინფიცირებულ პაციენტებში DAA მკურნალობისას HCC-ს განვითარების რისკი უცვლელია და/ან იკლებს. HCV-ის აქტიური ინფექციის მქონე პაციენტებში HCC-ს თანაარსებობისას DAA მკურნალობა აუმჯობესებს სიცოცხლის ხანგრძლივობას და ხარისხს. ლიტერატურული მონაცემების გათვალისწინებით ჩვენს მიერ შერჩეული სპეციფიკური მარკერების ექსპრესია სიმსივნეიანი პაციენტების სისხლსა და სიმსივნურ ქსოვილში სარწმუნოდ უნდა განსხვავდებოდეს ღვიძლის სხვა დაავადების და ჯანმრთელი პაციენტის იმავე მონაცემებისაგან.

კვლევის მიზნები და ამოცანები

გამოთქმული ჰიპოთეზის შემოწმებისათვის კვლევის მიზნები შემდეგნაირად ჩამოყალიბდა:

- HCV-თ ინფიცირებულ პაციენტებში DAA მკურნალობისას HCC-ს განვითარების რისკის და პროგნოზული პარამეტრების დადგენა;
- HCC-ით დაავადებულ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ აქტიური HCV ინფექცია, ლედიპასვირი/სოფოსბუვირით მკურნალობის ეფექტის შეფასება

დაავადებისგან თავისუფალი პერიოდისა და სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის განსაზღვრის გზით;

- HCV-ით ინფიცირებულ HCC-იან პაციენტებში სისხლში მოცირკულირე სიმსივნესთან ასოცირებული ნუკლეინს მჟავების თხევადბიოფსიური მარკერული ღირებულების შეფასება;

კვლევის მიზნების მიღწევის მიზნით დაიგეგმა შემდეგი ამოცანების განხორციელება:

- ელიმინაციის პროგრამაში მონაწილე HCV-თ ინფიცირებულ პაციენტების კვლევაში ჩართვა და კლინიკური მონიტორინგი HCC-ს განვითარების რისკის დადგენის მიზნით;
- აქტიური HCV-ის ინფექციის მქონე HCC-იანი პაციენტების კლინიკური, აპარატული და თხევად ბიოფსიური მონიტორინგი DAA მკურნალობის ფონზე;
- პლაზმაში მოცირკულირე განკირინის (p28GANK) mRNA-ს და მიკრო რნმ-ების (miRNA) ექსპრესიის შეფასება HCC-ით დაავადებულ, ციროზულ პაციენტებსა და ჯანმრთელ პირების სისხლის პლაზმაში, და სიმსივნურ და არასიმსივნურ ღვიძლის ქსოვილში.

კვლევის მნიშვნელობა და სიახლე;

კვლევის შედეგად დადგინდება, რომ DAA-ით HCV-ს მკურნალობა არ მოქმედებს HCC-ი როგორც განვითარების რისკზე ასევე დიაგნოსტირებული HCC-ის სგ-სა და დთგ-ზე.

კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემებით მოხდება სისხლში მოცირკულირე იმ მარკერების იდენტიფიკაცია, რომელიც საშუალებას იძლევა შემუშავდეს დაავადების ადრეული დიაგნოსტიკის, პრედიქციის და მონიტორინგის ხარჯთეფექტური კვლევის მეთოდი.

ჩვენი კვლევის შედეგად პირველად იქნა მოპოვებული მონაცემები HCC-ს დროს სისხლის პლაზმაში Gankyrin-ის საინფორმაციო-რნმ-ის (mRNA) და miRNA-ების შესახებ.

კვლევის შედეგების მიხედვით:

- რეკომენდაცია გაეწევა HCV ინფექციის დროს HCC-ს თანაარსებობისას DAA-ის გამოყენებას;

- რეკომენდაცია გაეწევა HCC-ს პროგნოზული და პრედიქტორული პლაზმური მარკერების გამოყენებას, რაც იქნება ხარჯთეფექტური და გაზრდის სიმსივნის და/ან მისი რეციდივის ადრეულ ეტაპზე გამოვლენას, შესაბამისად გამოსავლის მაღალ კეთილსაიმედოობას;
- ყოველივე ეს გააუმჯობესებს HCC-ს ქირურგიული მართვის ტაქტიკას, გაზრდის სიცოცხლის ხანგრძლივობას და შეამცირებს ჯანდაცვის სისტემის დანახარჯებს.

დასაცავად გამოტანილი დებულებები;

კვლევის შედეგების ანალიზის შემდეგ გაკეთებული დასკვნების საფუძველზე, ნაშრომში დასაცავად გამოტანილია შემდეგი დებულებები:

- ჩვენ მიერ დადასტურებული იქნა, რომ DAA საშუალებები, როგორიცაა ლედიპასვირი/სოფოსბუვირი გავლენას არ ახდენს HCC-ს განვითარების რისკზე, და უსაფრთხოა ონკოლოგიური თვალსაზრისით;
- DAA პრეპარატები უნდა იქნას ჩართული აქტიური HCV ინფექციის ფონზე არსებული HCC-ს მართვის სტრატეგიაში. რაც აუმჯობესებს საერთო და დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის მაჩვენებლებს, ამცირებს რეციდივის რისკს და უსაფრთხოა გამოყენებისთვის.
- დადასტურებული იქნა, რომ განკირინის mRNA-ის ექსპრესია ვლინდება HCC-ის მქონე პაციენტების სისხლის პლაზმაში, რაც არ იქნა ნანახი ციროზიანი და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების შემთხვევაში, ეს მიუთითებს, რომ განკირინის mRNA წარმოადგენს პოტენციურ მაღალმგრძნობიარე ბიომარკერს HCC მონიტორინგისათვის;
- ქსოვილებში განკირინის mRNA-ს ექსპრესიის სარწმუნო განსხვავება სიმსივნეებში, მიმდებარე ქსოვილებსა და ციროზით დაავადებულ ღვიძლში, საშუალებას იძლევა, იგი გამოყენებული იქნას ერთი მხრივ HCC დიაგნოსტიკაში და მეორე მხრივ ციროზით დაავადებული პაციენტების მონიტორინგისა და სიმსივნის რისკის განსაზღვრისათვის;
- დადასტურებული იქნა HCC მართვაში თხევადი ბიოფსიის, მათ შორის miRNA-ს, გამოყენების პერსპექტიულობა;

2. ლიტერატურის მიმოხილვა

2.1 კავშირი HCC-სა და HCV ქრონიკულ ინფექციას შორის

სამწუხაროდ HCV-ინფიცირებულ პაციენტებში ღვიძლის ციროზის ფონზე განვითარებული ღვიძლის უკმარისობა ლეტალური გამოსავლის მთავარი მიზეზია ხოლო სიმსივნე და მისი რეციდივი HCC-ს წარმატებული მკურნალობის მიუხედავად ასევე ამცირებს გადარჩენადობას (Cabibbo, Petta, Barbara, Attardo, et al., 2017).

ჩვეულებრივ, HCC ვითარდება ღვიძლში ჰისტოლოგიური ანომალიებით, ქრონიკული ღვიძლის დაავადების არსებობა წარმოადგენს პოტენციურ რისკს სიმსივნის ინიციაციისა და პროგრესირებისთვის. დაახლოებით 90% შემთხვევაში HCC ასოცირდება ცნობილ რისკ-ფაქტორთან (El-Serag, 2011). HCC-ის განვითარების ყველაზე მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორია ღვიძლის ციროზი ნებისმიერი ეტიოლოგიით, რომელიც ითვლება პრემალიგნურ დაზიანებად და არსებობს შემთხვევათა 70%-ზე მეტში (Moradpour & Penin, 2013). ღვიძლის ციროზი აღნიშნავს ყველა ქრონიკული ჰეპატოპათიის საბოლოო სტადიას და ყველაზე გავრცელებული მიზეზებია ქრონიკული ინფექცია HBV ან HCV-ით, ალკოჰოლის მოხმარება, მემკვიდრული მეტაბოლური დაავადებები, როგორცაა ჰემოქრომატოზი ან ალფა-1-ანტიტრიფსინის დეფიციტი და არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტი (Preda et al., 2018). ციროზის ყველა ეტიოლოგიური ფორმა შეიძლება გართულდეს HCC-ის განვითარებით, მაგრამ ქრონიკული HBV და HCV ინფექციის მქონე პაციენტები იმყოფებიან უფრო მაღალი რისკის ქვეშ.

HCV არის რნმ ვირუსი, რომელიც მიეკუთვნება Flaviviridae ოჯახს, შედგება რნმ-ისგან, რომლის გენომი აკოდირებს 3000 ამინომჟავისგან შემდგარ ცილას, საიდანაც პროტეოლიზის გზით მიიღება სტრუქტურული და არასტრუქტურული ცილები. სტრუქტურულ ცილებს (core, envelope E1 და E2) მნიშვნელოვანი როლი აქვთ ვირუსის მორფოლოგიური მახასიათებლების განსაზღვრასა და მასპინძელი უჯრედების ინვაზიის პროცესში. არასტრუქტურული ცილები (P1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A და NS5B) მონაწილეობენ ვირუსულ რეპლიკაციასა და მეორადი ღვიძლის დაზიანების პათოგენეზში [17]. HCV გენომი ძალიან ჰეტეროგენულია, ამჟამად ცნობილია სულ მცირე შვიდი გენოტიპი და რამდენიმე ქვეტიპი. HCV გენოტიპი 1, 3 და 6 დაკავშირებულია ცუდ

კლინიკურ გამოსავალთან სხვა გენოტიპებთან შედარებით, ციროზის ან HCC-ის უფრო მაღალი გავრცელებით (Kanwal et al., 2014; Lee et al., 2017; Raimondi et al., 2009). ქრონიკული HCV ინფექციით გამოწვეული ჰეპატოკარცინოგენეზი არის მრავალსაფეხურიანი და მრავალფაქტორიანი პროცესი, რომელშიც პირდაპირი და არაპირდაპირი მექანიზმები ურთიერთქმედებენ, რაც იწვევს პროკარცინოგენული მიკროგარემოს შექმნას, რომელსაც წარმოადგენს ღვიძლის ციროზი, სადაც ვირუსული ცილის სტრუქტურები მოქმედებენ როგორც ავთვისებიანი პროცესის ხელშემწყობები (Bartosch et al., 2009). HCV-ის გამო HCC-ის განვითარება არის თანდათანობითი პროცესი, რომელიც გრძელდება ორიდან ოთხ ათწლეულამდე (Vescovo et al., 2016). HCV ინდუცირებული კარცინოგენეზი ვითარდება ვირუსული ფაქტორებით და მასპინძლის იმუნოლოგიური პასუხით (სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი, ინტერფერონები) (Yu et al., 2012). ტელომერაზას შებრუნებული ტრანსკრიპტაზა, სიმსივნური ცილა 53, β კატენინი არის ყველაზე ხშირად მუტირებული გენები HCC-ში (Tomasetti et al., 2017).

2.2 კავშირი DAA -სა და HCC განვითარების რისკს შორის

HCC-ის გამოვლინება განისაზღვრება, როგორც HCC-ის de novo გამოჩენა პაციენტებში ღვიძლის კიბოს ისტორიის გარეშე. HCV ერადიკაციის დადებითი გავლენა HCC-ის განვითარების რისკზე უკვე ნაჩვენებია DAA-მდე ერაში IFN-ით ნამკურნალე პაციენტებში. ამ პაციენტებში მდგრადი ვირუსოლოგიური პასუხი (მვპ) მნიშვნელოვნად ამცირებს HCC-ის, სიკვდილისა და ღვიძლის დეკომპენსაციის რისკს, საყლაპავის ვარიკოზების არსებობის მიუხედავად (Calvaruso et al., 2018). ამ საკითხზე ერთერთმა პირველმა იტალიურმა კვლევამ თავდაპირველად აჩვენა DAA- მკურნალობის შემდეგ HCC-ის 3.17% ინციდენტობა 24 კვირიანი დაკვირვების შემდეგ, რამაც განგაში გამოიწვია ადრეული HCC-ის განვითარების სავარაუდო მაღალი რისკის გამო (Conti et al., 2016). თუმცა, უნდა გავითვალისწინოთ, რომ ეს შედეგები მიღებულია საკონტროლო ჯგუფის არარსებობის პირობებში და რომ IFN-ით ნამკურნალე პაციენტები მნიშვნელოვნად განსხვავდებიან DAA-ით ნამკურნალე პაციენტებისგან ციროზისა და პორტული ჰიპერტენზიის სიმძიმის თვალსაზრისით. კერძოდ, ნაჩვენებია იქნა, რომ DAA მკურნალობა უსაფრთხო და ეფექტურია ციროზისა და მნიშვნელოვანი პორტული ჰიპერტენზიის უფრო მძიმე

სტადიების არსებობის შემთხვევაშიც კი. შესაბამისად, HCC-ის გამოვლინება DAA თერაპიის შემდეგ შეიძლება დაკავშირებული იყოს კიბოს მაღალი რისკის მქონე პაციენტების მკურნალობის უფრო ახალ შესაძლებლობასთან, ხოლო IFN-ით მკურნალობას ცდილობდნენ მხოლოდ კარგად კომპენსირებული ციროზის მქონე პაციენტებში, ხშირად კლინიკურად მნიშვნელოვანი პორტული ჰიპერტენზიის გარეშე და HCC-ის უფრო დაბალი რისკით. ამ პირველი საგანგაშო სიგნალის შემდეგ, რამდენიმე ობსერვაციულმა კვლევამ საბოლოოდ უარყო ეს სავარაუდო რისკი. ვეტერანთა ჰოსპიტალში ჩატარებულმა დიდმა რეტროსპექტულმა კვლევამ, რომელიც მოიცავდა 22,000-ზე მეტ DAA-ით ნამკურნალ პაციენტს, აჩვენა, რომ HCC-ის საერთო წლიური ინციდენტობა იყო 1.18% (95% CI, 1.04–1.32), მიუხედავად იმისა, რომ ციროზი აღენიშნებოდა პაციენტთა მხოლოდ 40%-ზე ნაკლებს (Kanwal et al., 2017). ყველაზე მნიშვნელოვანია, რომ HCC-ის განვითარების რისკი მნიშვნელოვნად უფრო მაღალი იყო პაციენტებში, რომლებმაც ვერ მიაღწიეს მვპ-ს (3.45%; 95% CI, 2.73–4.18) იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებმაც მიაღწიეს (0.90%; 95% CI, 0.77–1.03), რაც მიუთითებს, რომ HCC-ის ნარჩენი რისკი, თუმცა დაბალი, შეიძლება შენარჩუნდეს პაციენტებშიც, რომლებმაც მიიღეს ვირუსული ერადიკაცია DAA-ებით. შემდგომში, HCV ციროზის მქონე 2,249 DAA-ით ნამკურნალები თანმიმდევრული პაციენტის (დაახლოებით 10% ჩაილდ-პიუს B კლასით) პროსპექტულმა კვლევამ, რომელიც ჩართული იყო HCV სიცილიის ქსელში (RESIST-HCV), აჩვენა HCC-ის განვითარების მაჩვენებელი 2.1% ჩაილდ-პიუს A კლასის პაციენტებში მვპ-ით და 6.6% პაციენტებში მვპ-ის გარეშე, DAA მკურნალობიდან 1 წლის შემდეგ (Calvaruso et al., 2018). ჩაილდ-პიუს B კლასის პაციენტებში მვპ მიღწეულ პაციენტთა 7.8%-ს და მვპ-ის არმქონე პაციენტთა 12.4%-ს ($P < .001$ ლოგ-რანკის ტესტით) განუვითარდა HCC DAA-სთან კონტაქტიდან 1 წლის შემდეგ. დაბალი ალბუმინის მაჩვენებლები, თრომბოციტების დაბალი რაოდენობა და მვპ-ის არარსებობა დამოუკიდებლად ასოცირდებოდა HCC-ის უფრო მაღალ რისკთან. თუმცა, ამ კვლევების შედეგები შეზღუდულია IFN-ით ნამკურნალები ან არანამკურნალები პაციენტების საკონტროლო ჯგუფის არარსებობით. აგრეგირებული მონაცემების მეტა-ანალიზმა არაპირდაპირ შეადარა HCC-ის ინციდენტობის მაჩვენებლები IFN- და DAA-ით

ნამკურნალებ პაციენტებს შორის, რომლებიც ჩართული იყვნენ 26 კვლევაში (17 IFN-ით და 9 DAA-ით), რაც აჩვენებს ინციდენტობას 1.14/100 პერსონა-წელზე (95% CI 0.86-1.52) IFN-სა და 2.96/100 პერსონა-წელზე (95% CI 1.76-4.96) DAA კვლევებში (Waziry et al., 2017). მაღალი ჰეტეროგენულობისა და არაპირდაპირი შედარებების შეზღუდვების გათვალისწინებით, მეტა-რეგრესიულმა ანალიზმა არ აჩვენა მნიშვნელოვანი კავშირი DAA მკურნალობასა და HCC-ის გამოვლინებას შორის (RR 0.68; 95% CI 0.18-2.55; $p=0.55$) ასაკისა და მიმდინარეობის მიხედვით კორექტირების შემდეგ. საკონტროლო ჯგუფის საკითხი განსაკუთრებით განიხილებოდა ფრანგულ კვლევაში, რომელიც ჩატარდა ANRS CO12 CirVir კოჰორტაში ჩართულ 1270 პაციენტზე და შეადარა HCC-ის ინციდენტობის მაჩვენებლები DAA-ით ნამკურნალებ და IFN-ით ნამკურნალებ HCV ციროზის მქონე პაციენტებს შორის (Nahon et al., 2018). HCC-ის სამწლიანმა კუმულაციურმა ინციდენტობამ შეადგინა 5.9% DAA ჯგუფში, 3.1% მკვ-IFN ჯგუფში და 12.7% არა-მკვ ჯგუფში. ეს განსხვავებები შეიძლება აიხსნას ჩაილდ-პიუს B კლასის, დიაბეტისა და პორტული ჰიპერტენზიის უფრო მაღალი გავრცელებით DAA-ით ნამკურნალებ პაციენტებში IFN-ინდუცირებული მკვ პაციენტებთან შედარებით. ავტორებმა აჩვენეს, რომ DAA არ ასოცირდებოდა მნიშვნელოვნად HCC-ის განვითარების რისკის ზრდასთან (HR 0.89; 95% CI 0.46-1.73; $P = 0.73$). ახალმა რეტროსპექტულმა კვლევამ შეაფასა მკვ-ის გავლენა გადარჩენაზე პაციენტებში ღვიძლის მძიმე დაავადებით (განისაზღვრება როგორც FIB-4 > 3.25), რაც ადასტურებს გადარჩენის მნიშვნელოვან მაჩვენებელს DAA მკურნალობის შემდეგ დაახლოებით ორწლიანი დაკვირვების პერიოდში საშუალოდ, კოჰორტის სტრატეფიცირებით მკვ სტატუსის მიხედვით (Backus et al., 2019). მკვ-თან დაკავშირებული სიკვდილიანობის შემცირება მკვ-ის არმქონე პაციენტებთან შედარებით შეადგენდა დაახლოებით 79%-ს და მრავალფაქტორულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ მკვ (HR 0.26, 95% CI 0-22-031, $P<.001$) დამოუკიდებლად ასოცირდებოდა სიკვდილის შემცირებულ რისკთან, ხოლო ღვიძლის დეკომპენსაციის ისტორია და ალბუმინის დაბალი მაჩვენებლები დამოუკიდებლად ასოცირდებოდა უფრო მაღალ სიკვდილიანობასთან (შესაბამისად, HR 1.57, 95% CI 1.341.83; $P < .001$ და HR 2.7 1 გ/დლ შემცირებისთვის; 95% CI 2.383.12; $P < .001$). ჩრდილოეთ იტალიის პროსპექტულმა

კვლევამ, რომელიც ეფუძნება NAVIGATORE ქსელს, აჩვენა, რომ DAA თერაპიის შემდეგ HCC-ის განვითარების ნარჩენი რისკი პროგრესულად მცირდება მკვ-ის შემდეგ დროთა განმავლობაში, რაც მიუთითებს, რომ მკვ-ის შემდეგ HCC-ის ადრეული გამოვლინება შეიძლება უკავშირდებოდეს დაუდგენელ მცირე სიმსივნეების წინასწარ არსებობას, რომლებმაც შეიძლება განვითარდეს მრავალკვანძოვან ან ინფილტრაციულ სიმსივნეებად DAA-ების შემდეგ (Romano et al., 2018). არ არის გასაკვირი, რომ მკვ-ის არარსებობის სტატუსი, დიაბეტი და ჩაილდ-პიუს B კლასი HBV კოინფექციასთან ერთად დამოუკიდებლად ასოცირდებოდა HCC-ის განვითარების უფრო მაღალ რისკთან მრავალფაქტორული ანალიზით. საბოლოოდ, 1,123 ესპანელი პაციენტის მულტიცენტრულმა რეტროსპექტულმა კვლევამ ვალიდირებული HCC-ის დიაგნოზით აჩვენა, რომ HCC-ის ინციდენტობა იყო 3.73/100 პერსონა-წელი (95% CI 2.96-4.70), რაც ეკვივალენტურია 72 პაციენტის, რომელთაც განუვითარდათ HCC DAA-ის დაწყებიდან დაახლოებით 10 თვიანი მედიანის განმავლობაში, რაც მიუთითებს DAA მკურნალობის შემდეგ HCC-ის მოკლევადიანი რისკის პოტენციურ ზრდაზე (Marino et al., 2019). საინტერესოა, რომ DAA-მდე არადახასიათებული კვანძების არსებობა მნიშვნელოვნად ასოცირდებოდა HCC-ის განვითარების უფრო მაღალ რისკთან, თუმცა ისევ უმკურნალო პაციენტების სათანადო საკონტროლო ჯგუფის არარსებობამ შეიძლება გამოიწვიოს ამ შედეგების მიკერძოება.

DAA პრეპარატები აუმჯობესებს HCV ინფექციის გამოსავალს, მათ შორის ღვიძლის მძიმე დაავადების მქონე პაციენტებშიც (Backus et al., 2019; Huang et al., 2018), კარგი უსაფრთხოების პროფილითა და მდგრადი ვიროლოგიური პასუხის (მკვ) მაღალი მაჩვენებლით, რომელიც 90%-ს აღემატება კლინიკურ პრაქტიკაში.

თუ HCC-ის გამოვლინების განმარტება ნათელი და მარტივია, იგივე არ ეხება HCC-ის რეციდივს, რომლისთვისაც არ არსებობს საყოველთაოდ აღიარებული განმარტება. რეციდივი შეიძლება განისაზღვროს, როგორც HCC-ის ხელახალი გამოჩენა პაციენტებში, რომელთაც ჰქონდათ HCC, რომელიც რადიკალურად იქნა ნამკურნალები ნებისმიერი ტექნიკით; თუმცა, არსებობს ფართო განმარტება დროის (ადრეული ან გვიანი) და სივრცის (ლოკალური ან შორეული) მახასიათებლების თვალსაზრისით. პათოგენური

თვალსაზრისით, გაურკვეველია, შეიძლება თუ არა რეციდივი ჩაითვალოს *de novo* სიმსივნედ პაციენტში HCC-ის წინა ისტორიით ან იგივე სიმსივნის ხელახალ გამოვლინებად. განმარტების ჰეტეროგენულობა და გაურკვეველობა ხელს უწყობს ამ გამოსავლის რეალური ინციდენტობის სწორად შეფასების სირთულეს, როგორც ეს ნაჩვენებია მონაცემთა აგრეგირებულ მეტა-ანალიზში თერთმეტი კვლევის, რომელიც მოიცავს HCV პაციენტებს, რომლებმაც სრული რადიოლოგიური პასუხი მიიღეს განკურნების შემდეგ და რომლებსაც არ ჩატარებიათ ანტივირუსული მკურნალობა (Cabibbo, Petta, Barbara, Missale, et al., 2017). რეციდივის გაერთიანებული აქტუარული სიხშირე იყო 7.4% 6 თვეში, რომელიც მერყეობდა 0-დან 12.5%-მდე, და 47% 24 თვეში, უფრო ფართო დიაპაზონით 32-დან 100%-მდე. მსგავსი ხარისხის ჰეტეროგენულობა, არ არის გასაკვირი, რომ აღინიშნა გადარჩენის მაჩვენებლებშიც, რომლებიც იყო 80% 3 წელიწადში (65-95%) და 59% (47-78%). საკონტროლო მაჩვენებლის (ანუ HCV-ით უმკურნალო პაციენტების) შეფასება აუცილებელია DAA-ების გავლენის შეფასებისთვის HCC-ის რეციდივის რისკზე და ეს შედეგები შეიძლება ჩაითვალოს ეტალონად ამ მიზნით.

2016 წელს გამოითქვა მოსაზრება DAA თერაპიის შემდეგ HCC-ს ადრეული რეციდივის პოტენციურად გაზრდილი რისკის შესახებ, რამაც კითხვის ნიშნის ქვეშ დააყენა DAA პრეპარატების უსაფრთხოება პაციენტებში, რომლებსაც ჰქონდათ ადრეული HCC-ს წარმატებული მკურნალობის ისტორია (Camma et al., 2016; Reig et al., 2016). თუმცა შემდგომმა რამდენიმე პროსპექტულმა კვლევამ (Cheung et al., 2016; Petta et al., 2017; stanislas.pol@aphp.fr, 2016; Virlogeux et al., 2017) და ორმა მეტა-ანალიზმა (Saraiya et al., 2018; Waziry et al., 2017) აჩვენა, რომ DAA თერაპიის შემდეგ HCC-ს რეციდივის რისკი პაციენტებში, რომლებსაც ჰქონდათ ადრეული HCC-ს წარმატებული მკურნალობის ისტორია, მსგავსი ან უფრო დაბალია, ვიდრე ინტერფერონით ნამკურნალებ ან DAA თერაპიის გარეშე საკონტროლო ჯგუფებში.

ბოლო რამდენიმე წლის განმავლობაში, პირველი ყურადსაღები ანგარიშის შემდეგ, რომელიც აფასებდა HCC-ის რეციდივის მაჩვენებელს 27.6%-ით 5.7 თვის საშუალო დაკვირვების პერიოდში (Reig et al., 2016), რამდენიმე პროსპექტულმა კვლევამ არ აჩვენა რაიმე კავშირი DAA-სა და HCC-ის რეციდივს შორის. კერძოდ, ფრანგული

პროსპექტიული მულტიცენტრული კვლევის მიხედვით რეციდივის მაჩვენებელმა შეადგინა 2.2% (stanislas.pol@aphp.fr, 2016), ხოლო ინგლისურმა კვლევამ, რომელიც მოიცავდა დეკომპენსირებული ციროზის მქონე პაციენტებს, რომლებიც ნამკურნალები იყვნენ DAA-ით, არ აჩვენა მნიშვნელოვანი განსხვავება HCC-ის რეციდივში უმკურნალო და DAA-ნამკურნალებ პაციენტებს შორის, არც პირველ 6 თვეში (4%) და არც 6-15 თვეში (2.5%) DAA მკურნალობის შემდეგ (Cheung et al., 2016). იტალიურმა პროსპექტულმა არაკონტროლირებადმა კვლევამ, რომელიც ჩატარდა RESIST-HCV ქსელში ჩართულ 143 პაციენტზე, აჩვენა, რომ HCC-ის რეციდივის მაჩვენებლები 6, 12 და 18 თვეში იყო შესაბამისად 12%, 26.6% და 29.1%. (Cabibbo, Petta, Calvaruso, et al., 2017). სულ ახლახანს Sapena et al (Sapena et al., 2022) ჩატარეს ინდივიდუალური პაციენტის მონაცემების მეტა-ანალიზი მსოფლიო მასშტაბის 977 პაციენტის კოჰორტაზე. DAA თერაპიამდე HCC-ის წინა რეციდივი, ალფა-ფეტოპროტეინის დონე, მულტიფოკალობა და DAA-მდე ბოლო HCC-ის სიმსივნური დატვირთვა აღმოჩნდა რეციდივის მნიშვნელოვანი პრედიქტორული ფაქტორები მრავალფაქტორულ ანალიზში. საერთო გადარჩენადობის (OS) მაჩვენებელი 100-ზე იყო 3.4 DAA-ს ზემოქმედების ქვეშ მყოფ პაციენტებში და 6.6 DAA-ს ზემოქმედების ქვეშ არმყოფ პაციენტებში (RR 0.51, 95% CI 0.22-დან 1.8-მდე; $p=0.11$), რაც აზუსტებს, რომ DAA თერაპია არ არის დაკავშირებული HCC-ის უფრო მაღალ რეციდივის მაჩვენებელთან.

ახლახანს ჩატარებული მეტა-ანალიზის თანახმად, HCV-ინფიცირებულ კომპენსირებული ციროზის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც წარმატებით ჩაუტარდათ ადრეული HCC-ს მკურნალობა და არ მიუღიათ DAA პრეპარატები, HCC-ს რეციდივის 2-წლიანი აქტუარული გაერთიანებული გადარჩენის მაჩვენებელი შეადგენდა 47.0%-ს, ხოლო 3-წლიანი აქტუარული გაერთიანებული გადარჩენის მაჩვენებელი იყო 79.8% (Cabibbo, Petta, Barbara, Missale, et al., 2017). ეს მონაცემები მიუთითებს ეფექტური ადიუვანტური სტრატეგიის გადაუდებელ საჭიროებაზე, განსაკუთრებით სხვა ადიუვანტური მკურნალობის, მათ შორის სორაფენიბის, წარსული წარუმატებლობების გათვალისწინებით (Bruix et al., 2015).

კვლევებში გაზრდილ რეციდივთან ყველაზე ხშირად დაკავშირებული ფაქტორი იყო ინტერვალის HCC-ის სრულ პასუხსა და DAA-ს ინიციაციას შორის. Reig და კოლეგებმა აღმოაჩინეს უფრო მაღალი რეციდივი (41% vs 23%) პაციენტებში, რომლებიც ნამკურნალები იყვნენ HCC-ის სრული პასუხიდან 4 თვის განმავლობაში (Reig et al., 2017), Ogawa-მ გამოავლინა ეს კავშირი 1 წლიანი ზღვრის გამოყენებით (HR: 0.31, 95% CI: 0.10-0.77) (Ogawa et al., 2018), ხოლო Minami და სხვებმა 2 წლიანი ზღვრის გამოყენებით (HR: 0.34) (Minami et al., 2016). მსგავსად, Kolly და სხვებმა აღმოაჩინეს, რომ პაციენტებში, რომლებსაც ჰქონდათ ხანგრძლივი დრო HCC-ის მკურნალობასა და DAA თერაპიას შორის, აღენიშნებოდათ მნიშვნელოვნად დაბალი რეციდივის რისკი (HR: 0.91, 95% CI: 0.85-0.96) (Kolly et al., 2017). წარსულში HCC-ის რეციდივის ისტორია ასევე ასოცირებული იყო DAA თერაპიის შემდგომი HCC-ის რეციდივის გაზრდილ რისკთან (HR: 2.2-2.3), როგორც ეს აღწერილია Minami-ს, Cabibbo-ს და Ikeda-ს მიერ (Cabibbo, Petta, Calvaruso, et al., 2017; Ikeda et al., 2017; Minami et al., 2016). Conti-მ აღწერა უფრო მაღალი რეციდივი მათში, ვისაც ჰქონდა ღვიძლის გაზრდილი სიმკვრივე (OR: 1.19, 95% CI: 1.01-1.39) (Conti et al., 2016), Ogawa-მ და Cabibbo-მ აღმოაჩინეს უფრო მაღალი რეციდივი მათში, ვისაც ჰქონდა მულტიფოკალური HCC-ის ისტორია (HR: 2.34, 95% CI: 1.05-5.39) (Ogawa et al., 2018) და უფრო დიდი HCC დაზიანებები (HR: 2.73, 95% CI: 1.23-6.06) (Cabibbo, Petta, Calvaruso, et al., 2017) შესაბამისად, Minami-მ ნახა უფრო მაღალი რეციდივი მათში, ვისაც AFP-L3 >15% (HR 3.08) ან DCP >40 mAU/mL (HR: 2.0) (Minami et al., 2016), ხოლო Ogawa-მ აღმოაჩინა უფრო მაღალი რეციდივი პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ ისეთი პროცედურა, როგორიცაა TACE (HR: 2.31, 95% CI: 1.04-5.15).

ცხრა კვლევაში შედარებული იყო HCC-ის რეციდივი DAA-ნამკურნალებ (n = 947) პაციენტებში ინტერფერონით ნამკურნალებ (n = 210) და/ან უმკურნალო (n = 641) პაციენტებთან (Joko et al., 2017; stanislas.pol@aphp.fr, 2016; Virlogeux et al., 2017). ხუთმა კვლევამ არ აჩვენა მნიშვნელოვანი განსხვავება HCC-ის რეციდივში DAA-ნამკურნალებ და უმკურნალო პაციენტებს შორის მრავალმხრივ ანალიზებში, ხოლო 2 კვლევაში აღმოჩნდა მნიშვნელოვნად დაბალი HCC-ის რეციდივი DAA-ნამკურნალებ პაციენტებში. 5 კვლევას შორის, რომლებიც იხილავდნენ რეციდივის შეფარდებით რისკს 95%

სარწმუნოების ინტერვალებით, DAA-ნამკურნალები პაციენტებს ჰქონდათ უფრო დაბალი გაერთიანებული რეციდივის რისკი, ვიდრე უმკურნალო პაციენტებს (OR: 0.55, 95% CI: 0.25-0.85). სამივე კვლევამ, რომელიც ადარებდა DAA-ნამკურნალებს და ინტერფერონით ნამკურნალებს პაციენტებს, აღნიშნა, რომ არ არსებობდა სხვაობა HCC-ის რეციდივში ორ ჯგუფს შორის;

მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს მცირე რაოდენობის შედარებითი კვლევები ინტერფერონით ნამკურნალებს ან უმკურნალო პაციენტებთან, ეს მონაცემები მიუთითებს, რომ DAA-ნამკურნალებს პაციენტებს აქვთ მსგავსი ან უფრო დაბალი რეციდივი, ვიდრე ინტერფერონით ნამკურნალებს ან უმკურნალო პაციენტებს. კვლევებში HCC-ის რეციდივის მქონე პაციენტების უმრავლესობა აღმოჩენილი იყო ადრეულ სტადიაზე და გადიოდა განკურნების მკურნალობებს, რაც მიუთითებს, რომ DAA თერაპიის შემდგომი რეციდივი არ არის აგრესიული (Portolani et al., 2006).

არსებობს ჰიპოთეზა, რომ HCV ვირუსული დატვირთვის სწრაფი შემცირება DAA-ებით იწვევს HCC-ის მიკროსკოპული სიმსივნური კლონების შემცირებულ იმუნურ მეთვალყურეობას და, შესაბამისად, HCC-ის ადრეული რეციდივის გაზრდილ რისკს (Nault & Colombo, 2016; Reig et al., 2017). პირიქით, როგორც ეს ნაჩვენებია ინტერფერონზე დაფუძნებული თერაპიებით, DAA-ებით წარმატებულმა მკურნალობამ შეიძლება გამოიწვიოს ფიბროზის რეგრესია და პორტული ჰიპერტენზიისა და ღვიძლის დისფუნქციის გაუმჯობესება, რაც, როგორც ნაჩვენებია, არის სიკვდილის მთავარი მიზეზი HCC-ის სრული პასუხისა და უმკურნალო HCV ინფექციის მქონე პაციენტებში (Cabibbo, Petta, Barbara, Attardo, et al., 2017). ამასთან, DAA თერაპიამ შეიძლება შეამციროს HCC-ის გვიანი რეციდივის რისკი HCV ვირემიის შემცირებითა და ღვიძლის ფუნქციის გაუმჯობესებით (Deterding et al., 2015; Foster et al., 2016).

აღსანიშნავია, რომ დღემდე ჩატარებული კვლევების უმეტესობა არის ერთმხრივი, რეტროსპექტული კოჰორტული კვლევები, რამაც გამოიწვია სრული პასუხის და დაკვირვების პერიოდების კლინიკური ჰეტეროგენულობა. ამ ერთმხრივი კვლევების HCC-ის რეციდივის მქონე პაციენტების პროპორციის ინტერპრეტაციისას მნიშვნელოვანია განვიხილოთ HCC-ის ბუნებრივი მიმდინარეობა სრული პასუხის

შემდეგ, რის დროსაც ბევრ პაციენტს ექნება HCC-ის რეციდივი DAA თერაპიისგან დამოუკიდებლად. HCC-ის რეციდივი სრული პასუხის შემდეგ შეიძლება მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდეს იმისდა მიხედვით, თუ რომელი HCC-ზე მიმართული მკურნალობა ჩატარდა. ქირურგიული რეზექცია და ლოკალური აბლაციური თერაპიები მიიჩნევა განკურნებადად, რეციდივის მაჩვენებლები უახლოვდება 25%-35%-ს პირველი წლის განმავლობაში და 50%-60%-ს 2 წლის განმავლობაში (Shiina et al., 2012; Tabrizian et al., 2015).

ამასთან, ზოგიერთ კვლევაში პაციენტების 25%-50%-ს ჩატარდა TACE, რაც ჩვეულებრივ არ არის განკურნებადი და ასოცირდება რეციდივის მაღალ რისკთან (Jeong et al., 2017). გარდა ამისა, მაღალი რისკის მქონე სიმსივნური მახასიათებლების მქონე პაციენტებს (მაგ., მულტიფოკალური HCC ან მომატებული AFP) აქვთ რეციდივის უფრო მაღალი მაჩვენებლები, ვიდრე მათ ანალოგებს; თუმცა, ამ რისკ-ფაქტორებისა და ქვეჯგუფური ანალიზების შესახებ სპეციფიკური მონაცემები ბევრ კვლევაში არ იყო მოხსენებული.

კვლევის პოპულაციებში კლინიკური ჰეტეროგენულობის შესახებ ჩვენ აღვნიშნეთ არასწორი კლასიფიკაციისა და აცდენის მიკერძოების შესაძლებლობის არსებობა. რამდენიმე კვლევაში არ გამოირიცხა პაციენტები DAA მკურნალობამდე საექვო კვანძებით ან ჩართული იყვნენ პაციენტები HCC-ის სრული პასუხის ხანმოკლე პერიოდებით. შესაბამისად, სავარაუდოა, რომ ზოგიერთ პაციენტს უკვე ჰქონდა განმეორებითი HCC DAA-ის ინიციაციის დროს, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს DAA-ის შემდგომი HCC-ის რეციდივის გადაჭარბებული შეფასება. მეორე მხრივ, კვლევების უმეტესობა არ მოიცავდა სტანდარტიზებულ მეთვალყურეობის პროტოკოლს HCC-ის რეციდივის შესაფასებლად. წინა კვლევებმა აჩვენა HCC-ის არასაკმარისი მონიტორინგი ციროზის მქონე პაციენტებში და იგივე პრობლემას შეიძლება ადგილი ჰქონდეს პაციენტებში მკურნალობის შემდეგ, რაც გამოიწვევს DAA-ის შემდგომი რეციდივის არასაკმარის შეფასებას (Singal et al., 2017; Singal et al., 2012).

აღნიშნული ხაზს უსვამს მკაცრი ჩართვის კრიტერიუმებისა და სტანდარტიზებული მეთვალყურეობის პროტოკოლის მქონე მაღალი ხარისხის პროსპექტული კვლევების საჭიროებას.

სისტემური მიმოხილვა, რომელიც ადარებდა HCC-ის გამოვლენასა და რეციდივს ინტერფერონისა და DAA-ზე დაფუძნებული თერაპიის შემდეგ, მოიცავდა 36 კვლევას, რომლებიც გვიჩვენებდნენ რეციდივს DAA თერაპიის შემდეგ (Waziry et al., 2017), მიუხედავად ამისა, ხელმისაწვდომი მონაცემების არასრულფასოვნება DAA თერაპიასა და HCC-ის რეციდივს შორის პოტენციური კავშირის შესახებ სარწმუნო დასკვნების გაკეთებას უშლის ხელს.

შეჯამებისთვის, არსებობს ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები DAA თერაპიის შემდეგ HCC-ის რეციდივის გაზრდის პოტენციალის შესახებ; თუმცა, კვლევების უმეტესობას აქვს მეთოდოლოგიური შეზღუდვები. მიმდინარე მულტიცენტრულმა რეტროსპექტულმა და პროსპექტულმა კვლევებმა უნდა უზრუნველყოს გარკვეული ინფორმაცია ამ საკამათო საკითხის შესახებ;

სამწუხაროდ ნაკლებია პროსპექტული კვლევები, რომლებიც დაადასტურებდნენ DAA პრეპარატების სარგებელს საერთო გადარჩენასა და ღვიძლის დეკომპენსაციაზე, ამასთან DAA-ს გრძელვადიანი გავლენა სიკვდილიანობაზე ჯერ კიდევ დასადგენია. ვინაიდან ადრეული HCC-ს წარმატებული მკურნალობის ისტორიის მქონე პაციენტებისთვის DAA პრეპარატები მიღებული სტანდარტული მკურნალობაა, რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევები, რომლებიც აღნიშნულ სქემას ადარებენ DAA-ს გარეშე მკურნალობას, არ არის განხორციელებადი, ეთიკური ან დროის თვალსაზრისით. Cabibbo და სხვ. გაანალიზეს დაკვირვების მონაცემები, რათა შეექმნათ რანდომიზებული კვლევის იმიტაცია, სადაც წარმოადგინეს შედარებითი ეფექტურობის ჩარჩო დაკვირვებითი მონაცემების გამოყენებით (Cabibbo et al., 2019; Hernan & Robins, 2016). ამ მიზნით, DAA მკურნალობის სარგებლის დასადგენად ღვიძლის დეკომპენსაციაზე, HCC-ს რეციდივსა და საბოლოოდ ზოგად გადარჩენადობაზე, საჭიროა DAA პრეპარატების გარეშე პაციენტების სათანადო საკონტროლო ჯგუფი.

Cabibbo და სხვ. (Cabibbo et al., 2019) დაკვირვებით, HCV-ასოცირებული ციროზის მქონე პაციენტებში, რომლებმაც ჩაიტარეს DAA თერაპია, პაციენტებს, რომლებიც ნამკურნალები იყვნენ DAA-ით, ჰქონდათ გაუმჯობესებული ზოგადი გადარჩენადობა (OS) იმ პაციენტებთან შედარებით, ვინც არ იღებდა DAA პრეპარატებს. აღმოჩნდა, რომ DAA მკურნალობა აუმჯობესებს ზოგად გადარჩენას ღვიძლის დეკომპენსაციის შემცირების გზით. HCC-ს რეციდივის რისკი რჩება მაღალი DAA თერაპიის მიუხედავად, რაც უსვამს ხაზს HCC-ს რეციდივის პრევენციისთვის ახალი ადიუვანტური სტრატეგიის საჭიროებას. საბოლოოდ, DAA-ინდუცირებული მკვ მნიშვნელოვნად ამცირებს სიკვდილიანობას, ღვიძლის დეკომპენსაციას და HCC-ს რეციდივს. ინდივიდუალური პაციენტების მონაცემების მეტა-ანალიზმა, მათ შორის სხვადასხვა კლინიკურ პირობებში ჩატარებული კვლევების ჩათვლით, შესაძლოა აჩვენოს DAA თერაპიის უპირატესობა გრძელვადიანი გამოსავლების თვალსაზრისით.

კვლევა (Cabibbo, Petta, Barbara, Attardo, et al., 2017), რომელიც ჩატარდა ადრე განკურნებული ადრეული HCC-ის მქონე 328 HCV ციროზულ პაციენტზე, აჩვენა, რომ სიკვდილის რისკი მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდა იმისდა მიხედვით, თუ რომელი პირველი მოვლენა მოხდა (ადრეული დეკომპენსაცია ან ადრეული HCC რეციდივი). დროზე დამოკიდებული კოქსის მოდელის გამოყენებით, პაციენტებს, რომელთაც ჰქონდათ ადრეული ღვიძლის დეკომპენსაციის მოვლენა, როგორც პირველი მოვლენა, აღენიშნებოდათ მნიშვნელოვნად უარესი გადარჩენა იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც ჰქონდათ ადრეული HCC რეციდივი, როგორც პირველი მოვლენა, და ეს შედეგები დადასტურდა მრავალფაქტორული ანალიზით. ავტორებმა დაასკვნეს, რომ HCC-ით უმკურნალო ციროზის მქონე, წარმატებულად ნამკურნალები ადრეული HCC-ის პაციენტების გადარჩენა ძირითადად განპირობებულია ღვიძლის დეკომპენსაციით, რაც მიუთითებს, რომ DAA-ის შემდეგ HCV ერადიკაციამ შეიძლება გააუმჯობესოს ზოგადი გადარჩენა ღვიძლის ფუნქციაზე დამცავი ეფექტის მეშვეობით. ახლახანს ჩატარებულმა პროსპექტულმა მრავალცენტრიანმა კვლევამ დაკვირვების მონაცემების გამოყენებით (Cabibbo et al., 2019) შეისწავლა DAA-ების როლი HCV-თან დაკავშირებული კომპენსირებული ციროზისა და HCC-ის პირველი დიაგნოზის მქონე პაციენტების

გადარჩენაში, რომლებმაც მიაღწიეს სრულ რადიოლოგიურ პასუხს ლოკალურ-რეგიონალური მკურნალობის შემდეგ. რანდომიზებული კვლევის იმიტირებითა და DAA-ზე დაუცველი პაციენტების საკონტროლო ჯგუფის შერჩევის შეფასების ქულის გამოყენებით, DAA ჯგუფს ჰქონდა მნიშვნელოვნად უფრო მაღალი გადარჩენის მაჩვენებელი, ვიდრე No DAA ჯგუფს (HR 0.39, 95% CI 0.17-0.91, $p=0.03$). გარდა ამისა, DAA ჯგუფში მნიშვნელოვნად ნაკლებ პაციენტს განუვითარდა ღვიძლის დეკომპენსაცია (HR 0.32, 95% CI 0.13-0.84, $p = 0.02$). ეს შედეგი დიდი ინტერესის საგანია იმის გათვალისწინებით, რომ მიუხედავად იმისა, რომ DAA-მ არ შეცვალა HCC-ის რეციდივის რისკი, DAA-მ გააუმჯობესა გადარჩენა ღვიძლის ფუნქციის უფრო ხანგრძლივი შენარჩუნებით. მსგავსი შედეგები მიიღეს Singal et al.-მაც (Singal et al., 2019).

2.3 DAA და არანამკურნალევი HCC

იმის გათვალისწინებით, რომ მკვ აუმჯობესებს ღვიძლის ფუნქციას, გონივრულად შეიძლება ჩაითვალოს DAA მკურნალობა HCV-თან დაკავშირებული ციროზის მქონე ყველა პაციენტისთვის, აქტიური ჰეპატოცელულარული კარცინომის არარსებობის ან არსებობის მიუხედავად. მიუხედავად ამისა, მხოლოდ რამდენიმე კვლევამ შეაფასა DAA თერაპიის ეფექტურობა უმკურნალო აქტიური HCC-ის მქონე პაციენტებში. Beste et al. (Beste et al., 2017) ჩაატარეს რეტროსპექტული კვლევა, რომელშიც ჩართული იყო 17487 HCV პაციენტი, რომლებიც ნამკურნალები იყვნენ DAA-ით, რომელთაგან 3.6%-ს ჰქონდა HCC; ზოგიერთს ჩაუტარდა ტრანსპლანტაცია და ღვიძლის გადანერგვის შემდეგ ჩაიტარეს DAA თერაპია, ხოლო სხვებმა მიიღეს მხოლოდ HCV ინფექციის მკურნალობა ტრანსპლანტაციის გარეშე. მნიშვნელოვნად დაბალი მკვ მაჩვენებლები აღმოჩნდა HCC-ის მქონე პაციენტებში - მიუხედავად მიღებული სიმსივნის საწინააღმდეგო მკურნალობისა - იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც არ ჰქონდათ HCC-ის ისტორია (OR 0.38, 95% CI 0.29-0.48, $p<0.001$), რაც მიუთითებს, რომ თავად HCC შეიძლება მიზეზობრივად უკავშირდებოდეს ანტივირუსული მკურნალობის უშედეგობას. მსგავსი შედეგები იქნა მიღებული სხვა კვლევებითაც (Prenner et al., 2017).

პირიქით, ჩანგმა და კოლეგებმა აჩვენეს განსხვავებული შედეგები (Chang et al., 2017). მათ ჩაატარეს დაკვირვება HCV ინფიცირებულ პოპულაციაზე, რომლებიც ნამკურნალები

იყვნენ DAA-ით. ზოგადი მკვლელობა მაღალი იყო პაციენტებში HCC-ის, ციროზის ან ღვიძლის ტრანსპლანტაციის გარეშე და უფრო დაბალი იყო HCC-ის, დეკომპენსირებული ციროზის ან ღვიძლის ტრანსპლანტაციის მქონე პაციენტებში. თუმცა, მკვ-ის მაჩვენებლების სხვაობა პაციენტებს შორის HCC-ით ან HCC-ის გარეშე არ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი, რაც მიუთითებს, რომ HCC სტატუსი არ ახდენს გავლენას მკვ-ის მიღწევის ალბათობაზე DAA-ით.

მკვ მაჩვენებლები ასევე შედარებული იყო HCC-ის მქონე პაციენტებს შორის (Ji et al., 2019), რომლებსაც ჩაუტარდათ განკურნებაზე მიმართული მკურნალობა (ღვიძლის ტრანსპლანტაცია, ქირურგიული რეზექცია, ლოკალური აბლაცია) ან პალიატიური მკურნალობა (როგორცაა ქემო-რადიო ემბოლიზაცია, სისტემური თერაპია), რამაც გამოიწვია მკვ-ის უფრო მაღალი მაჩვენებელი პირველ ჯგუფში. ვარაუდობდნენ, რომ ნარჩენმა სიმსივნემ შეიძლება შეიტანოს წვლილი მკვ-ის უფრო დაბალ მაჩვენებლებში HCC-ის მქონე პაციენტებში, რაც მიუთითებს ზოგიერთ ბიოლოგიურ მექანიზმზე. აქტიურმა სიმსივნემ შეიძლება იფუნქციონიროს როგორც რეზერვუარი HCV რეპლიკაციისთვის, ან გამოიწვიოს ღვიძლის არქიტექტურის დამახინჯება და შეცვალოს ღვიძლის ანთება, შეამციროს DAA-ების მიწოდება, ან გამოიწვიოს რეზისტენტული შტამების განვითარება HCC-ში.

2.4 თხევადი ბიოფსია

თხევადი ბიოფსიის კონცეფცია გულისხმობს სიმსივნური კომპონენტების, ძირითადად ნუკლეინის მჟავების, ცირკულირებადი სიმსივნური უჯრედების (CTCs) და უჯრედგარეთა ვეზიკულების (EVs) ექსტრაქციას და მოლეკულურ ანალიზს, რომლებსაც სიმსივნე გამოყოფს სისხლში ან სხეულის სხვა სითხეებში (Labgaa & Villanueva, 2015). EVs წარმოადგენს მემბრანაში ჩართულ ნანოვეზიკულებს, რომლებსაც აქტიურად გამოყოფს ყველა ტიპის უჯრედი და ფუნქციონირებენ უჯრედთაშორის კომუნიკაციაში (Kalluri & LeBleu, 2020; Mathieu et al., 2019). ცირკულირებადი ნუკლეინის მჟავების არსებობა სისხლში ათწლეულებია ცნობილია (Mandel & Metais, 1948), მაგრამ მისი გამოყენება კლინიკურ პირობებში, განსაკუთრებით ონკოლოგიაში, მნიშვნელოვნად გაიზარდა ბოლო 10 წლის განმავლობაში (Corcoran & Chabner, 2018). ეს ტექნოლოგია

თავდაპირველად განვითარდა პრენატალურ მედიცინაში, ჩანასახში ქრომოსომული აბერაციების ტესტირებისთვის (Chiu et al., 2011; Chiu et al., 2008; Norton et al., 2015). დაუდგენელი კიბოს მქონე ორსული ქალების უჯრედისგან თავისუფალ დნმ-ში დნმ-ის აბერაციების შემთხვევითმა აღმოჩენამ (Bianchi et al., 2015) კიდევ უფრო გაუსვა ხაზი მის პოტენციალს ონკოლოგიაში გამოყენებისთვის. 2016 წელს აშშ-ს საკვებისა და წამლის ადმინისტრაციამ (FDA) დაამტკიცა პირველი დიაგნოსტიკური საშუალება ფილტვის კიბოს პაციენტების პლაზმაში EGFR მუტაციების აღმოსაჩენად ("Center for Drug Evaluation, Research. Cobas EGFR mutation test V2. U.S. food and drug administration, 2018. Available: <https://www.fda.gov/drugs/resourcesinformation-approved-drugs/cobas-egfr-mutation-test-v2> [Accessed 21 Feb 2020,]), რითაც პირდაპირი გავლენა მოახდინა სამკურნალო გადაწყვეტილებებზე. იმუნო-ონკოლოგიის ახალი რევოლუციით. სიმსივნურ ქსოვილზე PD-L1 ექსპრესიის გარდა, სიმსივნური მუტაციური ტვირთი დადასტურებულია რამდენიმე III ფაზის კლინიკურ კვლევაში (Havel et al., 2019). სიმსივნური მუტაციური პროფილი ფასდება სიმსივნური ქსოვილის გენომის მასშტაბის მუტაციური ანალიზით. ეს ნაკლებად განხორციელებადია უჯრედისგან თავისუფალ დნმ-ში, რადგან სიმსივნისგან წარმოქმნილი დნმ წარმოადგენს უჯრედისგან თავისუფალი დნმ-ის ბევრად უფრო მცირე ნაწილს სიმსივნურ ქსოვილთან შედარებით, რაც იწვევს სექვენირების ბევრად უფრო მაღალი სიღრმის საჭიროებას მუტაციების სანდოდ განსაზღვრისთვის. ფილტვის გავრცელებულ კიბოში ახლახანს ჩატარებულმა კვლევამ გამოავლინა, რომ 150 ხშირად მუტირებადი გენების მიზნობრივი გენური პანელი საკმარისი იყო ზუსტად განესაზღვრა შესაბამისი სიმსივნურ ქსოვილში ნანახი სიმსივნური მუტაციური პროფილი (Z. Wang et al., 2019). გარდა ამისა, პლაზმური დნმ-დან მიღებული სიმსივნური მუტაციური პროფილი პროგნოზირებადი იყო იმუნური საკონტროლო პუნქტების ინჰიბიციაზე რეაგირებისათვის, რითაც აღარ იყო საჭირო ქსოვილოვანი ბიოფსია. მსგავსად, EVs-ზე (ანუ ეგზოსომებზე) PD-L1 ექსპრესია, წინასწარ განსაზღვრავდა უკეთეს რეაგირებას იმუნურ საკონტროლო პუნქტის ინჰიბიციაზე მელანომის მქონე პაციენტებში (Chen et al., 2018). იმუნური საკონტროლო პუნქტის ინჰიბიტორებზე ხანგრძლივად რეაგირებად პირებში (>24 თვე), ცირკულირებადი

სიმსივნური დნმ-ის (ctDNA) აღმოჩენით შესაძლებელი იყო მინიმალური რეზიდუალური დაავადების მქონე პაციენტების იდენტიფიცირება, რომლებმაც მოგვიანებით პროგრესირება განიცადეს, რითაც ხელს უწყობდა პერსონალიზებულ სამკურნალო გადაწყვეტილებებს (Hellmann et al., 2020).

თხევადი ბიოფსიების მნიშვნელობა არ შემოიფარგლება მხოლოდ დაავადების გავრცელებული სტადიის მქონე პაციენტებით. ბოლო დროს, ბიომარკერების რამდენიმე პროსპექტულმა კვლევამ ასევე დაადასტურა თანმიმდევრული ნიმუშების აღების სარგებელი მინიმალური ნარჩენი დაავადების გამოსავლენად კოლორექტალური ან ფილტვის კიბოს მქონე პაციენტებში (Chaudhuri et al., 2017; Tie et al., 2016; Y. Wang et al., 2019) (მტკიცებულების დონე 2). საინტერესოა, რომ ctDNA-ს აღმოჩენა ქირურგიის შემდეგ წინ უსწრებდა რეციდივის რადიოლოგიურ აღმოჩენას 3-5 თვით არამეტასტაზურ კოლორექტალურ კიბოსა და ლოკალიზებულ ფილტვის კიბოში (Chaudhuri et al., 2017; Y. Wang et al., 2019). ლოკალურად გავრცელებულ კოლორექტალურ და რექტალურ კიბოში, ctDNA-ს პროსპექტულმა თანმიმდევრულმა ნიმუშებმა შეძლო განესხვავებინა პაციენტები, რომელთაც აქვთ რეციდივის მაღიან მაღალი რისკი რეზექციის შემდეგ იმ პაციენტებისგან, რომელთაც აქვთ დაბალი რისკი, ამგვარად გამოავლინა პაციენტები, რომლებმაც შეიძლება ისარგებლონ ადიუვანტური თერაპიით (მტკიცებულების დონე 2) (Tie, Cohen, Wang, Christie, et al., 2019; Tie, Cohen, Wang, Li, et al., 2019). ეს კვლევები მიუთითებს თხევადი ბიოფსიების პოტენციურ კლინიკურ გამოყენებებზე კიბოს უფრო ადრეულ სტადიებზეც კი.

მიუხედავად ამისა, ონკოლოგიაში მთავარი მიზანი კვლავ რჩება კიბოს ადრეული აღმოჩენა, როდესაც პაციენტები პოტენციურად განკურნებადია. დიდმა კვლევამ, რომელიც მოიცავდა >1000 პაციენტს სხვადასხვა არამეტასტაზური კიბოს ტიპით (70% AJCC I ან II სტადია) და >800 ჯანმრთელ საკონტროლო პირს, აჩვენა კიბოს აღმოჩენის მაღალი მაჩვენებლები პლაზმურ დნმ-ში მუტაციების და ცნობილი ცილოვანი მარკერების (ანუ სიმსივნური მარკერების) კომბინირებული პანელის გამოყენებით, მგრძნობელობით 69%-დან 98%-მდე და 98% სპეციფიურობით (მტკიცებულების დონე 3) (Cohen et al., 2018). გარდა ამისა, ტესტმა შეძლო სიმსივნის ანატომიური

ადგილმდებარეობის იდენტიფიცირება პაციენტების უმეტესობაში პლაზმური დნმ მუტაციებისა და სიმსივნური მარკერების პროფილის საფუძველზე (Cohen et al., 2018). ასევე, უჯრედისგან თავისუფალ დნმ-ზე ჩატარებულმა გენომის მასშტაბის კვლევამ შეძლო კიბოსთვის სპეციფიკური დნმ-ის ფრაგმენტაციის მოდელების იდენტიფიცირება, რომლებიც განასხვავებენ კიბოს მქონე ან კიბოს არმქონე პაციენტებს, აღმოჩენის მგრძნობელობით 57%-დან 99%-ზე მეტამდე შვიდი ტესტირებული კიბოს ტიპს შორის და 98% სპეციფიურობით (Cristiano et al., 2019). მანქანური სწავლების ალგორითმმა ადეკვატურად იწინასწარმეტყველა წარმოშობის ქსოვილი 75% შემთხვევაში (Cristiano et al., 2019). ანეუპლოიდია ახლახანს შემოთავაზებულ იქნა, როგორც კონტექსტზე დამოკიდებული, კიბოს ტიპისთვის სპეციფიკური ონკოგენური მოვლენა, რომელსაც შეიძლება ჰქონდეს კლინიკური მნიშვნელობა როგორც პროგნოზულ მარკერს (Ben-David & Amon, 2020). >800 არამეტასტაზური კიბოს პაციენტის უჯრედისგან თავისუფალ დნმ-ზე განმეორებადი ელემენტების სექვენირების გამოყენებამ გამოავლინა ანეუპლოიდია თხევადი ბიოფსიების 49%-ში (Douville et al., 2020). ამის შეჯერებამ სომატურ მუტაციებთან და სიმსივნურ მარკერებთან ერთად მოგვცა საშუალოდ 80% მგრძნობელობა რვა სახის კიბოში 99% სპეციფიურობით, რათა გაერჩია კიბოს პაციენტები ჯანმრთელი საკონტროლო პირებისგან (Douville et al., 2020). თუმცა, სიფრთხილესა და საჭირო უჯრედისგან თავისუფალი დნმ-დან სომატური მუტაციების ანალიზისას, რადგან ახლახანს ჩატარებულმა კვლევამ დაადასტურა, რომ უჯრედისგან თავისუფალ დნმ-ში მუტაციების დიდ რაოდენობას აქვს კლონური ჰემატოპოეზის ნიშნები (~81% საკონტროლო პირებში და ~53% კიბოს პაციენტებში) (Razavi et al., 2019). გარდა ამისა, პლაზმური მუტაციის პროფილირებისთვის კომერციულად ხელმისაწვდომი ტესტები შეიძლება იძლეოდეს შეუსაბამო შედეგებს (Torga & Pienta, 2018). ეს აღმოჩენები ხაზს უსვამს სტანდარტიზებული იზოლაციის პროტოკოლების საჭიროებას პრეანალიტიკური დაბინძურების თავიდან ასაცილებლად, ისევე როგორც დამოწმებული *in silico* ანალიზური კონვეიერების საჭიროებას.

2.4.1 ჰეპატოცელულარული კარცინომის (HCC) ctDNA ანალიზი

არაქირურგიული გზით ნამკურნალები HCC პაციენტებისთვის ქსოვილოვანი ნიმუშების შეზღუდული ხელმისაწვდომობის გამო, HCC-ის მართვისთვის უჯრედისგან თავისუფალი დნმ-ის ანალიზი შეიძლება განსაკუთრებით სასარგებლო იყოს, რადგან იგი სისხლის ნიმუშის გამოყენებით სიმსივნის მოლეკულურ ცვლილებებზე წვდომას უზრუნველყოფს. მას ასევე შეუძლია დროთა განმავლობაში სიმსივნური დნმ-ის სერიული მონიტორინგი, მათ შორის შეძენილი რეზისტენტობის გამომწვევი ახლად წარმოქმნილი მუტაციების იდენტიფიცირება და სიმსივნის შიგნით ჰეტეროგენულობის (ITH) დაჭერა. კუჭ-ნაწლავის კიბოებზე ახლახანს ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, თუ როგორ ასახავს ctDNA-ის პროფილირება შეძენილ რეზისტენტობას და ITH უკეთ, ვიდრე ერთი დაზიანების სიმსივნური ბიოფსიები (Parikh et al., 2019). ამ კვლევაში შეფასდა 42 პაციენტი სტაბილური დაავადებით ან ნაწილობრივი პასუხით მიზნობრივ თერაპიაზე, მათ შორის 23 პაციენტი სიმსივნის ბიოფსიით პროგრესირების დროს. ფაქტობრივად, პაციენტების 78%-ს ჰქონდა მინიმუმ ერთი რეზისტენტობის მუტაცია, იდენტიფიცირებული ctDNA-ში პროგრესირების შემდეგ, ხოლო ეს მუტაციები აღმოჩენილი იყო მხოლოდ შესაბამის ბიოფსიებში პაციენტების 48%-ში (Parikh et al., 2019).

ზოგადად მიჩნეულია, რომ ctDNA არის ფრაგმენტირებული დნმ, რომელიც გამონთავისუფლდება ნეკროზული და აპოპტოზური სიმსივნური უჯრედებიდან და მხოლოდ მცირე ნაწილს იკავებს მთლიანი cfDNA-ში (Alix-Panabieres et al., 2012; van der Vaart & Pretorius, 2007; Ye et al., 2019). ჯერ კიდევ გაურკვეველია, თუ როგორ ხდება ctDNA სისხლის მიმოქცევაში. ეს შეიძლება უკავშირდებოდეს აპოპტოზსა და ნეკროზს (Thierry et al., 2016). ჰიპოქსიის ზემოქმედება სავარაუდოდ ხელს უწყობს ctDNA-ს გადასვლას ცირკულაციაში (Cortese et al., 2015). ctDNA-სა და cfDNA-ს მეთილირება კვლევის აქტუალური თემაა (Ye et al., 2019). დნმ-ის მეთილირება ჩართულია გენის ექსპრესიის ეპიგენეტიკურ რეგულაციაში და ხშირად იწვევს გენის გათიშვას. ctDNA ხასიათდება მეთილირებური ცვლილებების მოლეკულური მახასიათებლებით და აღმოჩნდა, რომ HCC-ის დნმ-ის მეთილირების პროფილები მჭიდროდ კორელირებს

პლაზმურ ctDNA-თან (Xu et al., 2017). ctDNA-ში მეთილირების ცვლილებები ჩვეულებრივ კარცინოგენეზის ადრეულ ეტაპზე ხდება (Ye et al., 2019), ამიტომ, ctDNA-ში მეთილირების გენების აღმოჩენას აქვს გარკვეული კლინიკური პოტენციალი HCC-ში (Kisiel et al., 2019; Oussalah et al., 2018; Xu et al., 2017).

არსებობს ორი ტიპის ანალიზური ტექნიკა, რომელიც დაფუძნებულია ctDNA-ზე: რაოდენობრივი აღმოჩენა (ctDNA-ს რაოდენობის გაზომვა) და თვისობრივი აღმოჩენა (სიმსივნისთვის სპეციფიკური გენეტიკური მუტაციების აღმოჩენა). ctDNA ფრაგმენტების სიგრძე 167 ფუძეთა წყვილზე ნაკლებია, დაახლოებით 1 ნუკლეოსომის ზომის (Mouliere et al., 2018). გარდა ამისა, ctDNA-ს ნახევარ-სიცოცხლის ხანგრძლივობა მოკლეა, ჩვეულებრივ, არ აღემატება 2 საათს, რაც შეიძლება შედარებით ზუსტად ასახავდეს სიმსივნური დატვირთვის რეალურ დროში ცვლილებას კიბოს თერაპიის დროს.

ctDNA-ის აღმოჩენა რთულია არა მხოლოდ იმიტომ, რომ საჭიროებს მგრძნობიარე და სპეციფიკურ ტექნიკებს, არამედ იმიტომაც, რომ ნიმუშის აღების დროს საჭიროა სპეციალური სიფრთხილე უჯრედისგან თავისუფალი დნმ-ის სტაბილურობის უზრუნველსაყოფად. ტექნოლოგიები ctDNA ანალიზისთვის შეიძლება ზოგადად დაიყოს ერთმიზნობრივ ანალიზებად (მაგ., ციფრული წვეთოვანი PCR) ერთი ნუკლეოტიდის ინტერესის (მაგ., წერტილოვანი მუტაციები ან მეთილირების ცვლილებები) შეზღუდული აბერაციების აღმოსაჩენად ან შემდგომი თაობის სექვენირებაზე (NGS) დაფუძნებულ ანალიზებად, რომლებიც მოიცავს მთელი გენომის ან მთლიანი ეგზომის სექვენირებას (WES) ან ინტერესის გენების პანელის მიზნობრივ სექვენირებას.

ჰეპატოცელულარულ კარცინომაში (HCC) უჯრედისგან თავისუფალ დნმ-ს შემსწავლელი ერთ-ერთი პირველი კვლევა კონკრეტულად ფოკუსირებული იყო TP53-ის Ser-249 მუტაციის განსაზღვრაზე, HCC-ის კარგად განსაზღვრულ ცხელ წერტილზე აფლატოქსინის ზემოქმედებისას დასავლეთ აფრიკის პოპულაციებში, შეზღუდული ფრაგმენტის სიგრძის პოლიმორფიზმის გამოყენებით (Kirk et al., 2000). იგივე კოჰორტაში შემდგომი კვლევისას, ავტორებმა აღმოაჩინეს 88%-იანი თანხვედრა პლაზმასა და შესაბამის სიმსივნურ წყვილებს შორის (Szymanska et al., 2004), რაც ადასტურებს HCC-ში ctDNA ანალიზის შესაძლებლობას. NGS ტექნოლოგიების უფრო ფართო დანერგვით,

HCC-ის მუტაციური ლანდშაფტის უკეთესმა გაგებამ შესაძლებელი გახადა ctDNA-ის უფრო ყოვლისმომცველი ანალიზი. კონცეფციის დამადასტურებელი კვლევების სერიამ, სხვადასხვა მიდგომით, შეისწავლა ctDNA-ის ეფექტურობა HCC ქსოვილში არსებული მუტაციების ზუსტად აღმოსაჩენად. ხუთი პაციენტიდან 32 მულტირეგიონალური HCC ქსოვილის ნიმუშის ანალიზი შესაბამის ctDNA-სთან ერთად WES-ისა და მიზნობრივი ღრმა სექვენირების (TDS) გამოყენებით წარმოაჩენს ctDNA ანალიზის გამოწვევებს (Huang et al., 2017). ყველა უჯრედისგან თავისუფალ დნმ-ს შორის სიმსივნური დნმ-ის შედარებით მცირე ფრაქციისა და მთლიანი ეგზომის მიდგომებისთვის საჭირო სექვენირების შედარებითი სირთულის გამო, ამ კვლევამ შეძლო მხოლოდ ქსოვილში აღმოჩენილი მუტაციების 18%-ის დადასტურება ctDNA-ზე WES-ის გამოყენებისას (საშუალო სექვენირების სიღრმე 226x).

სომატური მუტაციების პროფილირება ctDNA-ში ასევე შესწავლილია თანმიმდევრულ ნიმუშებში რეალური დროის სიმსივნის დინამიკის, დაავადების პროგრესირების ან თერაპიაზე პასუხის დასაჭერად. ორი თანმიმდევრული კვლევიდან პირველში ჩართული იყო სამი HCC პაციენტის თანმიმდევრული პლაზმის ნიმუშები და შესაბამისი მულტირეგიონული სიმსივნური და პერიტუმორული ქსოვილი (Cai et al., 2017). აქ, 574 კიბოსთან ასოცირებული გენის შემცველი მორგებული გენური პანელი გამოყენებული იყო HCC ქსოვილში სუბკლონური მუტაციების იდენტიფიცირებისთვის. შესაბამისი ctDNA-ის ანალიზი ასახავდა ამ სუბკლონური მუტაციების 98-99%-ს. აღსანიშნავია, რომ დროთა განმავლობაში ამ სუბკლონური მუტაციების სიხშირის ცვლილებები დაკავშირებული იყო პაციენტის სიმსივნის ტვირთთან (Cai et al., 2017). მომდევნო კვლევაში ჩართული იყო 34 HCC პაციენტის ქსოვილის რეზექციის ნიმუში, რომლებიც სექვენირებული იყო WES-ით და შესაბამისი ctDNA გაანალიზებული იყო მორგებული სამიზნე პანელით, რომელიც მოიცავდა ყველა მუტაციას, რომელიც ადრე იყო იდენტიფიცირებული ქსოვილში (Z. Cai et al., 2019). სულ ამ კვლევაში გაანალიზებულ იქნა 168 თანმიმდევრული პლაზმის ნიმუში, ოპერაციამდელ ctDNA ნიმუშებში საშუალოდ 54.1 ერთეული ნუკლეოტიდის ვარიანტით (SNV) და ctDNA-ს და ქსოვილის ნიმუშებს შორის მსგავსი SNV სიხშირეებით (Z. Cai et al., 2019). ქირურგიის

შემდეგ SNV-ისა და ასლების რაოდენობის ვარიაციების დონეები ctDNA-ში შემცირდა და აჩვენა შემდგომი ზრდა სიმსივნის რეციდივის შემთხვევებში, რაც მიუთითებს მკურნალობაზე პასუხის მონიტორინგის ან მინიმალური რეზიდუალური დაავადების აღმოჩენის შესაძლებლობაზე ctDNA-ით (Z. Cai et al., 2019).

ერთმა ახალმა კვლევამ შეისწავლა მიდგომა, რომელიც აერთიანებს ctDNA-ის მუტაციების ანალიზს სიმსივნის მარკერებთან AFP და des-γ-carboxy-prothrombin HCC-ის ადრეული აღმოჩენისთვის (Qu et al., 2019). ტესტმა აჩვენა 85% მგრძნობელობა და 93% სპეციფიურობა სასწავლო კოჰორტაში, რომელიც შედგებოდა 65 HCC და 70 არა-HCC შემთხვევისგან (Qu et al., 2019). როდესაც ეს ტესტი გამოიყენეს 331 ასიმპტომური HBsAg-სეროპოზიტიური პირისგან შემდგარ კოჰორტაზე, რომლებსაც ჰქონდათ HCC-ზე უარყოფითი სკრინინგი AFP-ითა და ულტრაბგერით, ტესტი დადებითი აღმოჩნდა 24 პირში, რომელთაგან ოთხს განუვითარდა HCC 6-8 თვიანი დაკვირვებისას (დადებითი პროგნოზული ღირებულება 16.7%). 56 უარყოფითი ტესტის მქონე არცერთ პაციენტს არ განუვითარდა HCC (Qu et al., 2019).

ყველა ეს მტკიცებულება ადასტურებს თხევადი ბიოფსიის გამოყენებით HCC-ში მუტაციების აღმოჩენის შესაძლებლობას. ტექნოლოგიის ბოლოდროინდელი დახვეწის გათვალისწინებით, სავარაუდოა, რომ მომავალი კვლევები მიაღწევენ კიდევ უფრო მაღალ სიზუსტეს და საბოლოოდ საშუალებას მისცემენ ცირკულირებადი მუტაციების პროფილირების ტესტირებას დამატებით კლინიკურ სცენარებში (მაგ., მკურნალობაზე პასუხის პროგნოზირება, რეზისტენტობის ახლად წარმოქმნილი მუტაციების აღმოჩენა და ა.შ.).

cfDNA-ის რამდენიმე კომპონენტი შეიძლება განსხვავდებოდეს კიბოს მქონე და არმქონე პაციენტებში, როგორცაა cfDNA-ის საერთო რაოდენობა, cfDNA-ის მუტაციები (განსაკუთრებით კანდიდატ გენებში) ან cfDNA-ის მეთილირება. cfDNA-სა და HCC-ის აღმოჩენაზე ოცდაცხრამეტმა კვლევამ დააკმაყოფილა ჩართვის კრიტერიუმები. ათმა კვლევამ შეადარა cfDNA თვისებების დიაგნოსტიკური ტესტის მახასიათებლები AFP-ს (An et al., 2019; J. Cai et al., 2019; Z. Cai et al., 2019; Chan et al., 2008; Chen et al., 2013; Chu et al., 2004; Dou et al., 2016; El-Shazly et al., 2010; Han et al., 2014; Hu et al., 2017; Huang et al.,

2016; Huang et al., 2014; Huang et al., 2012; Igetei et al., 2008; Iizuka et al., 2011; Iizuka et al., 2006; Ji et al., 2014; Kanekiyo et al., 2015; Kisiel et al., 2019; Kuo et al., 2014; Li et al., 2014; F. Li et al., 2018; Liao et al., 2016; Lu et al., 2017; Marchio et al., 2018; Oussalah et al., 2018; Piciocchi et al., 2013; Qu et al., 2019; Ren et al., 2006; F. K. Sun et al., 2013; Tangkijvanich et al., 2007; Wang et al., 2006; Wei et al., 2018; Wen et al., 2015; Xiong et al., 2019; Xu et al., 2015; Xu et al., 2017; Yan et al., 2018; Yeo et al., 2005); მათგან 9-მ (An et al., 2019; J. Cai et al., 2019; Dou et al., 2016; El-Shazly et al., 2010; Iizuka et al., 2006; Ji et al., 2014; Marchio et al., 2018; Oussalah et al., 2018; Xu et al., 2017) აღმოაჩინა, რომ cfDNA აღემატებოდა, თუმცა 1-მა - არა (Piciocchi et al., 2013). თექვსმეტმა კვლევამ შეაფასა cfDNA-ის მგრძნობელობა HCC-ის დიაგნოზისთვის ნორმალური AFP დონის მქონე პაციენტებში, შედეგები ცვალებადი იყო, 15%-დან 100%-მდე მერყეობდა, ნაწილობრივ cfDNA-ის რომელი კომპონენტები იყო გაზომილი, ჰეტეროგენულობის გამო. ათმა კვლევამ (J. Cai et al., 2019; Chan et al., 2008; Chu et al., 2004; Igetei et al., 2008; Kanekiyo et al., 2015; F. Li et al., 2018; Liao et al., 2016; Lu et al., 2017; Ren et al., 2006; Tangkijvanich et al., 2007; Wang et al., 2006; Wei et al., 2018; Wen et al., 2015; Xiong et al., 2019; Xu et al., 2015; Yeo et al., 2005) შეადარა cfDNA-ის სხვადასხვა კომპონენტის ქულები (დაწყებული cfDNA-ის რაოდენობით და დამთავრებული სპეციფიკურ გენებში მეთილირებითა თუ მუტაციით) და AFP, და აღმოაჩინა, რომ კომბინაციას ჰქონდა უკეთესი ტესტის მახასიათებლები, ვიდრე მხოლოდ AFP-ის დონეს. 14 კვლევიდან 13-მა (Chen et al., 2013; Han et al., 2014; Hu et al., 2017; Huang et al., 2016; Huang et al., 2014; Huang et al., 2012; Kisiel et al., 2019; Li et al., 2014; Qu et al., 2019; F. K. Sun et al., 2013; Yan et al., 2018), რომელიც ადარებდა cfDNA-სა და AFP-ის კომბინაციას მხოლოდ cfDNA-სთან, აღმოაჩინა, რომ კომბინაციას ჰქონდა უკეთესი მგრძნობელობა და/ან სპეციფიურობა (Chen et al., 2013; Han et al., 2014; Hu et al., 2017; Huang et al., 2016; Huang et al., 2014; Huang et al., 2012; Iizuka et al., 2011; Kuo et al., 2014; Li et al., 2014; Qu et al., 2019; F. K. Sun et al., 2013; Wen et al., 2015; Yan et al., 2018), თუმცა, AFP-ის დამატებითი ღირებულება არ დაკვირვებიათ ახლახან ჩატარებულ დიდ კვლევაში აშშ-ში (Kisiel et al., 2019).

დნმ-ის მეთილირების ცვლილებები მნიშვნელოვან როლს თამაშობს კიბოს განვითარებასა და პროგრესირებაში (Flavahan et al., 2017). ყველაზე ხშირი მეთილირების ცვლილებების სურათი ფართოდ არის დახასიათებული HCC-ში ქსოვილოვანი ნიმუშების გამოყენებით (Cancer Genome Atlas Research Network. Electronic address & Cancer Genome Atlas Research, 2017; Villanueva et al., 2015). ამ გენების ნაწილი შემოწმდა პლაზმურ დნმ-ში HCC-ის საკონტროლო ჯგუფისგან განსასხვავებლად და ჩაითვალა პოტენციურად სასარგებლოდ HCC-ის ადრეული აღმოჩენისთვის (Wu et al., 2017). მაგალითად SEPT9-ის მეთილირებამ პლაზმურ დნმ-ში აჩვენა HCC-ის აღმოჩენის მაღალი სიზუსტე ორ დამოუკიდებელ კოჰორტაში (გაერთიანებული მრუდის ქვეშ ფართობი (AUC) 0.94) (Oussalah et al., 2018). ეს ტესტი ასევე გამოიყენება კოლორექტალური კიბოს აღმოსაჩენად (deVos et al., 2009; Grutzmann et al., 2008), რაც ექვეყნებ აყენებს მის პოტენციალს, როგორც ნამდვილად HCC-სპეციფიკურ და არა კიბო-სპეციფიკურ ბიომარკერს.

გარდა ამისა, რამდენიმე კვლევა იყენებდა სრული გენომის მასშტაბის მეთილომის სექვენირებას ადრეულ სტადიაზე HCC-სთან ასოცირებული მეთილირებული გენების იდენტიფიცირებისთვის (Kisiel et al., 2019; Xu et al., 2017). მასშტაბურმა კვლევამ, რომელიც მოიცავდა >1000 HCC და >800 ნორმალურ საკონტროლო პაციენტს, აღმოაჩინა 10 დნმ მეთილირების საიტის პანელი HCC-ის მაღალი დიაგნოსტიკური სიზუსტით (AUC 0.96), რომელიც დამოუკიდებლად იქნა დადასტურებული (AUC 0.94) (Xu et al., 2017). თუმცა, ამ კვლევის მთავარი შეზღუდვაა ის, რომ საკონტროლო ჯგუფები არ შემოიფარგლებოდა HCC-ის რისკის ქვეშ მყოფი პაციენტებით, როგორც განსაზღვრულია კლინიკურ გაიდლაინებში (მაგ., ციროზის მქონე პაციენტები), რომლებიც წარმოადგენდნენ იდეალურ სამიზნე პოპულაციას მონიტორინგის ინსტრუმენტებისა და HCC-ის ადრეული აღმოჩენისთვის (Galle et al., 2019; Marrero et al., 2018). დამატებით, იდენტიფიცირებული იყო რვა დნმ მეთილირების მარკერი გადარჩენის პროგნოზული ღირებულებით (X. Xu et al., 2018). მკვლევარების სხვა ჯგუფმა ჩაატარა I ფაზის საპილოტე და II ფაზის კლინიკური ვალიდაციის კოჰორტული კვლევა და გამოავლინა 6 დნმ მეთილირების მარკერის პანელი 95% მგრძნობელობით 92% სპეციფიურობაზე HCC-ის გამოსავლენად რისკის ქვეშ მყოფ საკონტროლო პირებში (AUC 0.94) (Kisiel et al., 2019).

მრავალ კვლევაში დადასტურებულია რომ სხვადასხვა გენის მეთილირების ცვლილებები პლაზმაში/შრატში, როგორიცაა p15, p16, GSTP1, INK4A, RASSF1A და ა.შ., განასხვავებს HCC-ს საკონტროლო ჯგუფისგან. (Liu et al., 2020; Xu et al., 2017). ამიტომ ზოგიერთი დნმ-ის მეთილირების ბიომარკერი HCC-ში შეიძლება გამოყენებულ იქნას ctDNA-ში. კოტოჰმა და სხვებმა (Kotoh et al., 2020) შეიმუშავეს მეთილირებული SEPT9 ტესტი HCC-ში, 63.2% მგრძნობელობით და 90.0% სპეციფიურობით. მათ აღნიშნეს, რომ AFP-თან კომბინირებულ დიაგნოზს შეუძლია გააუმჯობესოს ადრეული სტადიის HCC-ის დიაგნოსტიკა. იანმა და სხვებმა (Yan et al., 2018) შემოგვთავაზეს HCC ინდექსი, რომელიც იყო cfDNA-ს, ასაკისა და AFP-ის კომბინირებული დიაგნოსტიკური მოდელი. HCC ინდექსი უფრო ზუსტი იყო HCC დიაგნოსტიკაში, ვიდრე cfDNA ან AFP, ცალ-ცალკე. ამჟამად, ჩენმა და სხვებმა (Chen et al., 2021) ჩაატარეს მასშტაბური, მულტიცენტრული კვლევა და ააგეს დიაგნოსტიკური მოდელი HIFI მეთოდზე დაყრდნობით, რომელიც მთავარ როლს თამაშობს HCC-ის არა-HCC-სგან დიფერენცირებაში. როგორც ტესტირების, ასევე ვერიფიკაციის ნაკრებს ჰქონდა მგრძნობელობა და სპეციფიურობა 95%-ზე მეტი. დიაგნოსტიკის როლის გარდა, ctDNA-ის მეთილირებას ასევე შეუძლია იყოს პროგნოსტული ინდიკატორი. კვლევებმა ასევე აჩვენა, რომ მეთილირებული SEPT9-ის ასლების რაოდენობა დაკავშირებული იყო BCLC სტადიასთან, მაკროვასკულურ ინვაზიასთან, სიმსივნის რაოდენობასა და ზომასთან (Kotoh et al., 2020).

იმის გათვალისწინებით, რომ ღვიძლის ბიოფსია ინვაზიურია და არასაჭიროა მაღალი სტადიის HCC-ში, ctDNA შეიძლება იყოს სარწმუნო ბიომარკერი სიმსივნის პროგრესირების დინამიურად მონიტორინგისთვის და მკურნალობის ეფექტურობის შეფასებისთვის. ეს მოიცავს ახალი მუტაციების იდენტიფიცირებას, რომლებიც განაპირობებს შემენილ მედიკამენტოზურ რეზისტენტობას და სიმსივნეებს შორის ჰეტეროგენულობის დაჭერას. პარკისა და სხვათა (Park et al., 2018) კვლევის თანახმად, რადიოთერაპიის შემდეგ cfDNA-ის მაღალი დონე დაკავშირებული იყო მკურნალობის ცუდ შედეგთან. ამგვარად, ctDNA შეიძლება გამოყენებულ იქნას, როგორც ინდიკატორი რადიოთერაპიის შემდგომი სამკურნალო ეფექტის შესაფასებლად. ჟაო და სხვებმა (Zhao et al., 2020)) პროსპექტულად შეისწავლეს 42 პაციენტი არა-რეზექცირებული ღვიძლის

კიბოთი. მათ აღმოაჩინეს, რომ TP53 მუტაცია დაკავშირებული იყო დაავადების პროგრესირებასთან და ინტერვენციული მკურნალობა უფრო ეფექტური იყო პაციენტებში TP53 მუტაციის გარეშე. შემდგომმა კვლევამ აჩვენა, რომ ctDNA-ში CNV-ებისა და SNV-ების პლაზმური დონეები დინამიურად უკავშირდებოდა პაციენტების სიმსივნურ ტვირთს HCC-ში (J. Cai et al., 2019). ისინი მცირდებოდა ქირურგიის შემდეგ და იზრდებოდა სიმსივნის რეციდივის შემთხვევებში, რაც აჩვენებს, რომ ctDNA იყო მართებული ბიომარკერი მკურნალობაზე პასუხის მონიტორინგისთვის. ცაიმ და სხვებმა (Z. Cai et al., 2019) შეაგროვეს ინფორმაცია პოსტოპერაციული ctDNA-ისა და ცილოვანი ბიომარკერების შესახებ, რომლებიც მოიცავდა AFP-ს, AFP-L3-ს და des-gamma-carboxy პროთრომბინს (DCP), შემდეგ შეაფასეს შედეგები შესაბამისი MRI სკანირების გამოსახულებებით დაკვირვების პერიოდში. მათ დაადასტურეს, რომ ctDNA-ის როგორც SNV-ებს, ასევე CNV-ებს შეეძლოთ HCC-ის სიმსივნური დატვირთვის დინამიური მონიტორინგი. ctDNA-სა და DCP-ის კომბინაციას შეეძლო მინიმალური/მოლეკულური ნარჩენი დაავადების (MRD) გამოვლენის სიხშირის გაუმჯობესება ჰეპატოქრომაზე მყოფ პაციენტებში (Z. Cai et al., 2019).

მეორეს მხრივ, ctDNA მუტაციების გამოვლენას შეუძლია მკურნალობის არჩევანის წარმართვა. იკედამ და სხვებმა (Ikeda et al., 2018) გამოიყენეს ციფრული ctDNA სეკვენირება, რათა შეეფასებინათ მუტანტი, რომელიც ასოცირდებოდა ველური ტიპის ალელური ფრაქციასთან 14 HCC პაციენტში. DCP და AFP-ის დონე შემცირდა პალბოციკლით (CDK4/6 ინჰიბიტორი) და ცელეკოქსიბით (COX-2/Wnt ინჰიბიტორი) მკურნალობისას ორი თვის შემდეგ პაციენტში, რომელთაც ქონდათ CDKN2A-ინაქტივაციის და CTNNB1-აქტივაციის მუტაცია. AFP შემცირდა 63%-ით კიდევ ერთ პაციენტში, რომელიც მკურნალობდა სიროლიმუსით (რამამიციინის მექანიკური სამიზნის ინჰიბიტორი) და კაბოზანტინიბით (MET ინჰიბიტორი). ამ პაციენტს ჰქონდა PTEN-ინაქტივაციის და MET-აქტივაციის მუტაციები ctDNA-ში (Ikeda et al., 2018). ახალმა კვლევამ აღნიშნა, რომ ctDNA-ის თანმიმდევრული მუტაციური პროფილირება შეიძლება გამოყენებულ იქნას HCC-ში წამლის რეზისტენტობის მოლეკულური აღმოჩენისთვის (von Felden et al., 2021). ეს აჩვენებს, რომ მოწინავე პაციენტებში სამკურნალო მიზნობრივი

გენის ან წამლის რეზისტენტობის გენის მუტაციის მონიტორინგს შეუძლია უკეთ წარმართოს პერსონალიზებული მკურნალობის არჩევანი. დაბოლოს, HCC-ის მქონე პაციენტების გენომური პროფილები შეიძლება მიღებულ იქნას ctDNA-დან, რამაც შეიძლება გარკვეულწილად წარმართოს მკურნალობა.

შეჯამებისთვის, ეს კვლევები ხაზს უსვამს პლაზმური დნმ-ის მეთილირების პროფილირების დიდ პოტენციალს HCC-ის გამოსავლენად (მტკიცებულების დონე 2). თუმცა, ეს კვლევები იზიარებენ საერთო შეზღუდვებს, რომლებიც ძირითადად გამომდინარეობს კვლევის დიზაინიდან. ადეკვატური საკონტროლო ჯგუფების ნაკლებობის გარდა, ადრეული სტადიის HCC შემთხვევათა უმცირესობაა. ეს ძირითადად გამოწვეულია იმ ფაქტით, რომ ეს კვლევები ჩატარდა რეტროსპექტულად და იყენებდა ე.წ. „მოსახერხებელ ნიმუშებს“ (Simon et al., 2009).

2.4.2 ჰეპატოცელულარულ კარცინომაში (HCC) ექსტრაცელულური ვეზიკულები (EVs)

ექსტრაცელულური ვეზიკულები (EVs), მათ შორის მიკროვეზიკულები და ეგზოსომები, არის ნანონაწილაკები, რომლებიც გარშემორტყმულია ლიპიდური ორმაგი შრით და ამგვარად დაცულია ფერმენტული დეგრადაციისგან (Kalluri & LeBleu, 2020; Mathieu et al., 2019; Yanez-Mo et al., 2015). EVs არის ჰეტეროგენული, როგორც წარმოშობის, ასევე შემცველობის თვალსაზრისით და გამოიყოფა ყველა უჯრედის მიერ, როგორც ნორმალური ფიზიოლოგიური ფუნქციის ნაწილი (van Niel et al., 2018). EVs გადააქვთ სხვადასხვა ბიოაქტიური მოლეკულები, მათ შორის mRNA, miRNA-ები, ცილები და ლიპიდები, რომლებიც შეიძლება გადაიცეს უჯრედებს შორის როგორც გამოყოფის გარემოში, ასევე დისტანციურ უბნებში, რითაც არეგულირებენ სხვადასხვა უჯრედულ პასუხებს (Hirsova et al., 2016; Yanez-Mo et al., 2015). EVs ზოგადად კლასიფიცირდება მცირე (ეგზოსომები) და დიდ EVs-ად (ექტოსომები, რომლებსაც ასევე უწოდებენ მიკრონაწილაკებს (MPs) ან მიკროვეზიკულებს) (Thery et al., 2018). მიუხედავად იმისა, რომ მცირე და დიდი EVs შეიძლება განსხვავდებოდეს ზოგიერთი ექსპრესირებული მარკერით, როგორიცაა CD63, HSP70, CD9, CD81 და ინტეგრინები (Banales et al., 2019; Urban et al., 2019), ზღვარი ამ ორ ერთეულს შორის არ არის მკვეთრი (Mocan et al., 2020). მაშინ, როცა უფრო დიდი EVs, როგორიცაა აპოპტოზური სხეულები

(50-5000 ნმ) ან მიკროვეზიკულები (100-1000 ნმ) ძირითადად შეიცავს ფრაგმენტირებულ დნმ-ს, უფრო პატარა EVs, როგორცაა ეგზოსომები (30-150 ნმ), გამდიდრებულია უჯრედის ტიპისთვის სპეციფიკური, არაკოდირებადი, მარეგულირებელი მცირე რნმ-ებით (Kalluri & LeBleu, 2020; Mathieu et al., 2019; Murillo et al., 2019). უახლესი კვლევები მიუთითებს, რომ ეგზოსომებისა და სხვა EVs-ის ექსტრაცელულური რნმ-ის (exRNA) ფუნქციურ და მიზნობრივ შთანთქმას გააჩნია უჯრედთაშორისი კომუნიკაციის ხელშეწყობისა და კონტროლის მთავარი როლი. ფაქტობრივად, ნაჩვენებია, რომ ნუკლეინის მჟავები ახდენს რეცეპტორული უჯრედების პრაიმინგს და რეალურად ცვლის უჯრედის ძირითად ფუნქციებს (Kalluri & LeBleu, 2020; Mathieu et al., 2019). გათვალისწინებულია მათი უნარი შეცვალონ უჯრედშიდა გზები (Mathieu et al., 2019; Slomka et al., 2018; Thery et al., 2002; Valadi et al., 2007), კიბოს უჯრედებს შეუძლიათ გამოიყენონ EVs პროლიფერაციაში უპირატესობის მისაღებად (Whiteside, 2017).

კვლევების მზარდი რაოდენობა, რომლებიც უზრუნველყოფენ მტკიცებულებას EVs-ის მნიშვნელოვანი პათოფიზიოლოგიური როლის შესახებ ღვიძლის დაავადებების სხვადასხვა ასპექტში და ის ფაქტი, რომ EVs გამოიყოფა სისტემურ ცირკულაციაში, სადაც ისინი შესამჩნევად სტაბილურია, იძლევა ფონს განიხილონ მათი შეფასება და რაოდენობრივი განსაზღვრა სისხლში, როგორც ღვიძლის ბიოფსიის ახალი ფორმა (Mann et al., 2018).

ტრადიციულად, HCC-სა და კიბოს სხვა ტიპებში მცირე exRNA-ის ექსპრესიის ლანდშაფტის კვლევები ფოკუსირებული იყო კონკრეტულად miRNA-ებზე (miRNA) და გრძელ არაკოდირებად რნმ-ზე (lncRNA) (Mjelle et al., 2019). ახლახანს კვლევაში აღმოაჩინეს HCC-სპეციფიკური ეგზოსომური miR-222, miR-18a, miR-221 და miR-224-ის ექსპრესიის ზრდა და HCC-სპეციფიკური miR-101, miR-106b, miR-122 და miR-192-ის ექსპრესიის დაქვეითება ციროზის მქონე პაციენტებთან შედარებით (Sohn et al., 2015). miR-222 ასოცირებული იყო HCC უჯრედის მიგრაციასთან AKT სასიგნალო გზის აქტივაციის გზით (Wong et al., 2010). წინა კვლევებმა აჩვენა, რომ miR-18a იწვევდა HCC-ის პროლიფერაციასა და განვითარებას ქალებში ესტროგენის რეცეპტორ- α -ს დონის შემცირებით (Liu et al., 2009; X. Wang, J. Lu, et al., 2018). miR-221 ხელს უწყობდა

ჰეპატოკარცინოგენეზს დნმ-ის დაზიანებით ინდუცირებადი ტრანსკრიპტ 4-ის (Pineau et al., 2010) და ბირთვული ფაქტორის 'კაპა-მსუბუქი ჯაჭვის გამამდიერებლის' დისრეგულაციის გზით აქტივირებულ B-უჯრედებში (Liu et al., 2016). მეორეს მხრივ, miR-101-ის ექსპრესიის დაქვეითება ახდენდა აპოპტოზის ინჰიბირებას და აძლიერებდა სიმსივნურობას HCC-ში BCL2 ოჯახის ანტიაპოპტოზური წევრის - მიელოიდური უჯრედის ლეიკემიის სექვენციის 1-ის სპეციფიკური დამიზნებით (Liu et al., 2016). miR-122 ასოცირებული იყო HCC სიმსივნის ზრდის, ინვაზიურობის საერთო სუპრესიასთან, არეგულირებდა ღვიძლშიდა მეტასტაზირებას HCC-ში ანგიოგენეზის გზით (Tsai et al., 2009) და იყო განკურნებითი რეზექციის შემდგომ რეციდივზე პასუხის პრედიქტორი (S. Y. Ha et al., 2019). ასევე, ცხიმოვან ქსოვილში გამოხატული miR-122 ზრდიდა სორაფენიბის ანტისიმსივნურ ეფექტურობას HCC-ზე in vivo (Lou et al., 2015). ბოლოს, miR-195 ახდენდა HCC უჯრედებში სიმსივნურობის სუპრესირებას და არეგულირებდა კანონიკურ G1/S გადასვლას ციკლინ D1-ის, ციკლინ-დამოკიდებული კინაზა 6-ის და E2 პრომოტერთან დამაკავშირებელი ფაქტორ 3-ის მოდულაციის გზით (Xu et al., 2009). HCC-სპეციფიკური ეგზოსომური lncRNA-ს ექსპრესიისთვის, წინა ანგარიშები მიუთითებდა, რომ რეპროგრამირების რეგულატორი (Takahashi, Yan, Kogure, et al., 2014), ძალიან დაბალი სიმკვრივის მსგავსი რეცეპტორი (Takahashi, Yan, Wood, et al., 2014), ჰეპატოცელულარული კარცინომა EZH2-ასოცირებული ნარჩენი გრძელი არაკოდირებადი რნმ-ის რეგულაცია (Zhang et al., 2018) მნიშვნელოვნად იყო მომატებული ღვიძლის კიბოს ეგზოსომებში. ბოლო დროს ჩატარებულმა პროსპექტულმა კვლევამ, რომელშიც ჩართული იყო 79 HCC-ის მქონე პაციენტი, აჩვენა, რომ miR-21-ისა და lncRNA-ATB-ის მომატებული ექსპრესია შრატის ეგზოსომებში ასოცირებული იყო დაავადების უფრო გავრცელებულ სტადიასა და პროგრესირებასთან, რაც მიაწინებს პროგნოზულ როლზე (Lee et al., 2019). საერთო გადარჩენა და პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენა მნიშვნელოვნად დაბალი იყო პაციენტებში, რომლებსაც ჰქონდათ ეგზოსომური miR-21-ისა და lncRNA-ATB-ის ცირკულაციის უფრო მაღალი მაჩვენებლები (Lee et al., 2019). თუმცა, საჭიროა გარე ვალიდაცია ამ აღმოჩენების შემდგომი დადასტურებისთვის (მტკიცებულების დონე 4).

აღსანიშნავია, რომ რნმ-ის სხვა მცირე სახეობები ასევე ფართოდ არის წარმოდგენილი მცირე exRNA-ში და შეიძლება ასევე გამოყებულ იქნას როგორც სარწმუნო, სრულიად ახალი ბიომარკერი, მაგალითად, ადრეული HCC-ის მონიტორინგის კონტექსტში. ფაქტობრივად, მრავალი მცირე ფუნქციური არაკოდირებადი exRNA შეიძლება წარმოიშვას ერთი დიდი რნმ პრეკურსორი გენის ტრანსკრიპციული პოსტ-პროცესინგით (მაგ., ენდოგენური siRNAs (Piatek & Werner, 2014), miRNA "hairpins", რომლებიც იძლევა miRNA (Meijer et al., 2014) და piRNAs (Ozata et al., 2019)). "უჯრედგარე რნმ-კომუნიკაციის კონსორციუმის" (<https://exrna-atlas.org/>) exRNA პროცესინგის კონვეიერების გამოყენებამ, როგორიცაა exceRpt (Rozowsky et al., 2019), შეიძლება დაეხმაროს ამ კონკრეტული exRNA სახეობების იზოლირებაში პრიორიტეტიზაციისა და სეპარაციის კვლევებისთვის, ასევე ხელი შეუწყოს EV გადამტანების ნარევის (მაგ., დაბალი სიმკვრივის ვეზიკულები, ლიპოპროტეინი და Argonaute2-პოზიტიური რიბონუკლეოპროტეინის ნაწილაკების გადამტანები და მაღალი სიმკვრივის ვეზიკულები) (Murillo et al., 2019) დეკონვოლუციას, რომლებიც რეალურად თანაიზოლირებულია ნებისმიერ კონკრეტულ EV იზოლაციის პროტოკოლში. ეს ხელს უწყობს EV გადამტანების პროფილების de novo ასოციაციას ნებისმიერ კონკრეტულ exRNA სიგნატურასთან, აღნიშნავს ნიმუშებს პოტენციური არაეგზოსომური EV დაბინძურებით და ანიჭებს პრიორიტეტს, სუფთა მაღალ ეგზოსომურ ნიმუშებს, exRNA ბიომარკერების გამოყოფისათვის.

პირველმა კვლევებმა აჩვენა, რომ HCC პაციენტებს ჰქონდათ ცირკულირებადი EVs-ის უფრო მაღალი დონე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (Manns et al., 2016) და EVs-ის საერთო რაოდენობის განსაზღვრამ უზრუნველყო ოდნავ უკეთესი მგრძნობელობა და სპეციფიურობა ალფა-ფეტოპროტეინთან (AFP) შედარებით HCC დიაგნოსტიკაში (Wang et al., 2013).

დიდი EVs-ების სპეციფიკური ფორმა, რომელიც ექსპრესირებს ზედაპირულ AnnexinV, EpCAM, ASGPR1 და CD133-ს, იდენტიფიცირებულ იქნა Julich-Haertel et al-ის მიერ. (Julich-Haertel et al., 2017) როგორც მარკერი, რომელსაც შეუძლია განასხვავოს HCC და ქოლანგიოკარცინომა სხვა ტიპის კიბოებისგან, კიბოსგან თავისუფალი ციროზული პაციენტებისგან და ჯანმრთელი სუბიექტებისგან. მგრძნობელობა, დადებითი

პროგნოზული ღირებულება და მრუდის ქვეშ ფართობი (AUC) HCC-სა და ციროზს შორის განსხვავებისას შეადგენდა შესაბამისად 80%, 73% და 0.744 (Julich-Haertel et al., 2017).

EVs-ების საერთო რაოდენობის მარტივი განსაზღვრის მიღმა, მკვლევარებმა შემდგომში ყურადღება გაამახვილეს მათი შემცველობის ანალიზზე. Arbelaiz et al-მა. (Arbelaiz et al., 2017) აჩვენა, რომ გალექტინ-3-შემაკავშირებელ ცილას (LG3BP) და პოლიმერულ იმუნურ რეცეპტორს (PIGR) ჰქონდა უფრო მაღალი დიაგნოსტიკური სიზუსტე (AUC შესაბამისად 0.904 და 0.837) AFP-თან შედარებით (AUC = 0.802). სხვა პერსპექტიული მოლეკულებია ეგზოსომური AFP და GPC3 mRNA (X. Wang, K. J. Kwak, et al., 2018), hnRNPH1 mRNA (H. Xu, X. Dong, et al., 2018) და გრძელი არაკოდირებადი RNA-ები (lncRNAs) (Abd El Gwad et al., 2018; Y. Li et al., 2019; Lu et al., 2020; H. Xu, Y. Chen, et al., 2018). კერძოდ, Xu et al-მა. (H. Xu, Y. Chen, et al., 2018) მიიღო AUC-ები 0.894 და 0.885 შესაბამისად დერივაციულ და ვალიდაციის კოჰორტებში, ორი lncRNA-ს კომბინაციით (ENSG00000258332.1 და LINC00635). სხვა კვლევაში, მანქანური სწავლების საფუძველზე ქულამ ("HCC კლასიფიკატორი") 8 lncRNAs მარკერით აჩვენა ძალიან პერსპექტიული AUCs (0.953 სასწავლო კოჰორტაში, 0.983 ვალიდაციის კოჰორტაში და 0.963 ტესტირების კოჰორტაში) (Y. Li et al., 2019). რამდენიმე სხვა მკვლევარმა ყურადღება გაამახვილა ეგზოსომურ miRNA-ებზე (Hao et al., 2020; Pu et al., 2018; Sorop et al., 2020; Y. Wang et al., 2018; Zhang et al., 2019). ზოგიერთმა კვლევამ აღმოაჩინა AFP-სა და EVs miRNA-ების მსგავსი დიაგნოსტიკური სიზუსტე (Pu et al., 2018; Zhang et al., 2019), ხოლო სხვებმა აჩვენეს უკანასკნელის უპირატესობა (Sorop et al., 2020; Y. Wang et al., 2018).

ხელმისაწვდომია პროგნოზულ სფეროში EVs-ის შემსწავლელი კვლევების უფრო მცირე რაოდენობა და მათი უმეტესობა ფოკუსირებული იყო ეგზოსომური miRNA-ების შეფასებაზე, განსაკუთრებით ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ (ღვიძლის რეზექცია ან ღვიძლის ტრანსპლანტაცია) (Hao et al., 2020; Liu et al., 2017; Luo et al., 2020; Qu et al., 2017; Shi et al., 2018; Sugimachi et al., 2015; Tian et al., 2019). ერთზე მეტ კვლევაში შეტანილი ერთადერთი miRNA იყო miR-21 და მისი მაღალი მაჩვენებლები განმეორებით ასოცირდებოდა დაავადების პროგრესირების გაზრდილ რისკთან და უფრო ცუდ გადარჩენადობასთან (Lee et al., 2019; Suehiro et al., 2018; Tian et al., 2019). სხვა კვლევებმა

აჩვენა, რომ ეგზოსომური miR-718, miR-125b, miR-638 და miR-320a-ს დაბალი მაჩვენებლები (Hao et al., 2020; Liu et al., 2017; Shi et al., 2018; Sugimachi et al., 2015) და მაღალი ეგზოსომური miR-665 და miR-10b (Qu et al., 2017; Tian et al., 2019) ასოცირდებოდა უარეს პროგნოზთან.

EVs და მათი შემცველობა არის იმედისმომცემი კანდიდატი ბიომარკერები HCC მქონე პაციენტებში დიაგნოზისა და პროგნოზის პროგნოზირებისთვის. მიუხედავად ამისა, უნდა ჩატარდეს დამატებითი უფრო დიდი პროსპექტული კვლევები მათი როლის საბოლოოდ დასადგენად როგორც თხევადი ბიოფსია.

ეგზოსომებს შეუძლიათ აქტიურად გამოყონ miRNA-ები HCC-ის პროგრესის სარეგულირებლად (Zhang et al., 2015). სონმა და სხვებმა (Sohn et al., 2015) აღმოაჩინეს, რომ შრატის ეგზოსომური miR-222, miR-221 და miR-18a ქრონიკული ჰეპატიტის ან ციროზის მქონე პაციენტებში მნიშვნელოვნად დაბალი იყო, ვიდრე HCC პაციენტებში. ვანგმა და სხვებმა (Wang et al., 2014) აჩვენეს, რომ შრატის ეგზოსომური miR-21 ასევე მომატებული იყო HCC პაციენტებში, რაც შეიძლება გამოყენებულ იქნას ქრონიკული B ჰეპატიტის პაციენტებისგან გასასხვავებლად. ლოშმა და სხვებმა (Ghosh et al., 2020) აღმოაჩინეს, რომ ოთხი miRNA-ის (miR-221-3p, miR-223-3p, miR-10b-5p და miR-21-5p) კომბინაციამ აჩვენა კარგი დიაგნოსტიკური უნარი AFP-ის დაბალი ექსპრესიის მქონე პაციენტებში. ამჟამად, ჩომ და სხვებმა (Cho, Baek, et al., 2020) აჩვენეს, რომ შრატის exo-miR-10b-5p ჰქონდა დიდი პოტენციალი HCC-ის ადრეული დიაგნოზისთვის 90.7% მგრძნობელობით, 75.0% სპეციფიურობით და AUC იყო 0.934. იმავე გუნდმა შეიმუშავა პანელი, რომელიც მოიცავდა exo-miR-4746-5p-ს და exo-miR-4661-5p-ს HCC-ის ადრეული დიაგნოსტიკისთვის. მგრძნობელობა, სპეციფიურობა და AUC შეადგენდა შესაბამისად 81.8%, 91.7% და 0.947 (Cho, Eun, et al., 2020). miRNA-სთან ერთად, ეგზოსომებში lncRNA და cirRNA-მაც აჩვენა პოტენციალი HCC-ის ადრეული აღმოჩენისთვის. LINC00853, lnc85, ENSG00000248932.1, ENST00000440688.1 და ENST00000457302.2-ის ექსპრესია გამოვლენილია, როგორც კარცინოგენეზის პროგნოზირების მარკერი (Huang et al., 2020; Kim et al., 2020; Lu et al., 2020). ჟსუმ და სხვებმა (H. Xu, Y. Chen, et al., 2018) აღნიშნეს, რომ AFP-ის კომბინაცია შრატის ეგზოსომურ LINC00635 და ENSG00000258332.1-თან ერთად

შემდგომად HCC-ის განსხვავებას ქრონიკული ჰეპატიტი B-სგან. ჯანმრთელ და ღვიძლის კიბოს მქონე პაციენტებს შორის ეგზოსომური tRNA-წარმოებული პატარა რნმ-ის (tsRNA) დონის შედარებით, ჟუმ და სხვებმა (Zhu et al., 2019) აღმოაჩინეს tsRNA-ების მნიშვნელოვანი ზრდა ღვიძლის კიბოს პაციენტების პლაზმის ეგზოსომებში, რამაც ახალი ხედვა შესძინა ეგზოსომის HCC დიაგნოსტიკურ პოტენციალს. ამჟამად, ერთმა კვლევამ აჩვენა სამი circRNA-ის, მათ შორის circ_0004001, circ_0004123 და circ_0075792-ის კომბინაცია, HCC-ის დიაგნოსტიკური ბიომარკერის ღირებულება (Sun et al., 2020).

ეგზოსომებს ასევე აქვთ დიდი პოტენციალი HCC-ის პროგნოზის თვალსაზრისით. ლიმ და სხვებმა (Lee et al., 2019) აჩვენეს, რომ ცირკულირებადი ეგზოსომური miRNA-21 და lncRNA-ATB დაკავშირებული იყო T სტადიასთან, TNM სტადიასთან და პორტული ვენის თრომბოზთან. HCC პაციენტებს, რომელთაც ჰქონდათ ეგზოსომური miRNA-21 $\geq$ 0.09 და lncRNA-ATB $\geq$ 0.0016 დონე, ჰქონდათ მნიშვნელოვნად დაბალი მთლიანი გადარჩენადობა ($P<0.05$). HCC-ში LINC00635 და ENSG00000258332.1-ის მაღალი დონე დაკავშირებული იყო ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზთან, TNM სტადიასთან და OS-თან (H. Xu, Y. Chen, et al., 2018). გარდა ამისა, circUHRF1 შეიძლება დაკავშირებული იყოს ანტი-PD1 იმუნოთერაპიის მიმართ რეზისტენტობასთან HCC პაციენტებში (Zhang et al., 2020). ლუმ და სხვებმა (Luo et al., 2020) გაზომეს ეგზოსომური ცირკულარული რნმ-ის (circAKT3) დონე 124 HCC-ის მქონე პაციენტში და 100 ჯანმრთელ საკონტროლო პირში და აღმოაჩინეს, რომ პაციენტებს მაღალი ეგზოსომური circAKT3-ით ჰქონდათ რეციდივისა და სიკვდილის უფრო მაღალი რისკი.

2.4.3 ჰეპატოცელულარული კარცინომის (HCC) ცირკულირებადი სიმსივნური უჯრედები (CTCs)

თომას რ. ეშვორტმა 1860-იან წლებში პერიფერიულ სისხლში პირველად აღმოაჩინა CTC-ები (J. Li et al., 2018). სისხლის მიმოქცევაში CTC გამოიყოფა პირველადი ან მეტასტაზური სიმსივნური უჯრედებიდან (Pantel & Speicher, 2016). სიმსივნური უჯრედები მატრიქსული მეტალოპროტეინაზას სეკრეციით არღვევენ ბაზალური მემბრანას, მიგრირებენ სისხლის ნაკადში და ხდებიან CTC-ები (Kleiner & Stetler-Stevenson, 1999). შემდეგ მათ სისხლის მიმოქცევის გზით შეუძლიათ შეაღწიონ სხეულის

სხვადასხვა ნაწილში, რის გამოც მათ მოიხსენებენ როგორც სიმსივნეების "თესლებს" (Ye et al., 2019). სიმსივნური უჯრედების დიდი რაოდენობა ყოველდღიურად გამოიყოფა მიმოქცევაში. თუმცა, CTC-ების 0.01%-ზე ნაკლებს შეუძლია საბოლოოდ გადარჩენა და მეტასტაზირების გამოწვევა (Miller et al., 2010). CTC-ების ნახევარდაშლის პერიოდი არის 1-2.4 საათი, მიმოქცევაში შეყვანილი CTC-ების უმეტესობა ნადგურდება „გაჭიმვის“ სტრესით, იმუნური შეტევით და ანოიკისით (Massague & Obenauf, 2016; Mohme et al., 2017). ამჟამად, CellSearch™ სისტემა არის CTC დეტექციის აღიარებული სტანდარტი: CTC არის ეპითელური უჯრედის ტიპი ინტაქტური ბირთვით, რომელიც დადებითია EpCAM და/ან ციტოკერატინ 8, 18 და 19-ზე, მაგრამ არ ექსპრესირებს CD45-ს (Ahn et al., 2021). ამასთან, CTC-ები იძენენ მეზენქიმურ თვისებებს EpCAM ექსპრესიის დაქვეითებით (Thompson & Haviv, 2011), რითაც აძლიერებენ ლიმფო-ვასკულურ სისტემაში შესვლის უნარს (Liu et al., 2019), ამ პროცესს ეწოდება ეპითელურ-მეზენქიმური გარდაქმნა (EMT). არსებობს CTC-ის სამი ქვეტიპი EMT-ის პროცესში, მათ შორის ეპითელური CTC-ები, მეზენქიმური CTC-ები და შერეული CTC-ები, რომლებსაც აქვთ როგორც ეპითელური, ისე მეზენქიმური CTC-ები (Li et al., 2013). ასევე, CTC-ები შეიძლება წარმოქმნიდნენ CTC კლასტერებს ლეიკოციტებთან, თრომბოციტებთან, ფიბრობლასტებთან ან ენდოთელურ უჯრედებთან ერთად ან მათ გარეშე და ერთად გადაადგილდნენ სისხლის ნაკადში (Cheung & Ewald, 2016). მისი მოკლე ნახევარდაშლის პერიოდისა და შეზღუდული აღმოჩენის მეთოდების გამო, CTC კლასტერების მნიშვნელობა ჯერ კიდევ არ არის ბოლომდე შეფასებული.

ამჟამინდელი მონაცემები არ იძლევა მკაფიო მტკიცებულებას, რომ CTC, შესაძლოა გამოვიყენოთ როგორც HCC-ის ადრეული სტადიის დიაგნოსტიკური მეთოდი (Sun et al., 2017; Ye et al., 2019). მაგრამ მრავალი კვლევა ადასტურებს მის პერსპექტიულობას სამკურნალო შედეგის პროგნოზირებაში და დაავადების პროგრესირების მონიტორინგში, განსაკუთრებით რეზექციის შემდეგ (von Felden et al., 2020). სანმა და სხვებმა (Y. F. Sun et al., 2013) პირველად, EpCAM+ CTC-ების დასაჭერად და გასაანალიზებლად 123 პაციენტში HCC-ის რეზექციამდე და 1 თვის შემდეგ გამოიყენეს CellSearch™. მათ აღმოაჩინეს, რომ EpCAM+ CTC $\geq$ 2 7.5 მლ სისხლში იყო ყველაზე ძლიერი

პროგნოზული ფაქტორი, განსაკუთრებით პაციენტების ქვეჯგუფში, რომელთა AFP დონე იყო 400 ნგ/მლ-ზე დაბალი. დამატებითმა მსგავსმა კვლევებმა დაამტკიცა, რომ EpCAM+ CTC-ების ექსპრესია HCC პაციენტებში აჩვენებს მნიშვნელოვან დადებით კორელაციას შრატში AFP დონესთან (Kelley et al., 2015), BCLC სტადიასთან (Schulze et al., 2013) და ასოცირდება სისხლძარღვი ინვაზიასთან (Sun et al., 2018), დაავადების პროგრესირებასთან (Kelley et al., 2015), რეციდივის უფრო მაღალ მაჩვენებელთან (von Felden et al., 2017) და დაავადებისაგან თავისუფალ (DFS) და საერთო გადარჩენის (OS) უფრო მოკლე დროსთან (Yu et al., 2018). 135 HCC პაციენტზე ჩატარებულმა პროსპექტულმა კვლევამ აჩვენა, რომ სიმსივნეების ქირურგიული რეზექცია ამცირებს CTC-ის რაოდენობას. მათი აზრით, პოსტოპერაციული CTC-ის მაღალ დონეზე დარჩენა (≥ 5) უკეთ წინასწარმეტყველებს პროგნოზს, ვიდრე $\text{AFP} > 400$ ნგ/მლ და სიმსივნის დიამეტრი > 5 სმ (Zhou et al., 2020).

ცირკულირებადი სიმსივნური უჯრედები (CTCs) მიმზიდველი ბიომარკერებია თხევადი ბიოფსიის კონტექსტში. მარტივი აღმოჩენისა და დათვლის გარდა, ისინი იძლევიან პირდაპირ წვდომას ინტაქტურ სიმსივნურ უჯრედებზე მოლეკულური ანალიზისთვის. მაგალითად, ერთუჯრედიანი გენომური ტექნოლოგიების გამოყენება CTC-ების შესასწავლად ნაჩვენებია იყო პროსტატის კიბოს (Miyamoto et al., 2015) და ასევე HCC-ის (D'Avola et al., 2018) შემთხვევაში. კლინიკური დანერგვის თვალსაზრისით, CTC-ის რაოდენობის განსაზღვრის მეთოდი CellSearch დამტკიცებულია FDA-ს მიერ (Cohen et al., 2008; de Bono et al., 2008; Hayes et al., 2006). CellSearch არის ნახევრად ავტომატური მოწყობილობა, რომელიც ახდენს CTC-ის გამდიდრებას ეპითელური უჯრედის ადჰეზიის მოლეკულების (EpCAM) საწინააღმდეგო რკინის კონიუგირებული ანტისხეულების და მეორეულად, ციტოკერატინების 8, 18 და 19-ის საწინააღმდეგო ანტისხეულების გამოყენებით. დიფერენციაციის კლასტერ 45-ის არარსებობა უზრუნველყოფს იმუნური უჯრედების ადეკვატურ გამორიცხვას. CTC-ის საბოლოო გამოძახება ხდება მკვლევარის მიერ მიკროსკოპიის გამოყენებით კანდიდატის პირდაპირი ვიზუალიზაციით. რამდენიმე კვლევამ შეაფასა EpCAM-დადებითი CTC-ების პოტენციური როლი HCC პაციენტებში. მყარი პროგნოზული ეფექტურობა ნაჩვენებია იყო CellSearch სისტემით

(Schulze et al., 2013) და სხვა სისტემებით (Guo et al., 2014; Qi et al., 2018). დამატებითა მონაცემებმა გააძლიერა კავშირი EpCAM-დადებითი CTC-ების არსებობასა და რეზექციის შემდეგ სიმსივნის რეციდივს შორის (Y. F. Sun et al., 2013; von Felden et al., 2017). თუმცა, EpCAM-ზე დაფუძნებულ CTC-ის გამოძახებას აქვს ზოგიერთი შეზღუდვა. პირველ რიგში, EpCAM არ არის უნივერსალურად ექსპრესირებული HCC უჯრედების მიერ. საშუალოდ, HCC-ების 30%-ზე ნაკლებს აქვს EpCAM-ის მნიშვნელოვანი ზეექსპრესია გენომური მონაცემების გათვალისწინებით (Yamashita et al., 2009). ამგვარად, EpCAM-ზე დაფუძნებული CTC დაჭერის მეთოდების გამოყენებით შეიძლება აღმოჩენილ იქნას მხოლოდ სიმსივნეების ქვესიმრავლე. მეორე, EpCAM-ის შერჩევა იწვევს გამოვლენილი CTC-ების შედარებით დაბალ რაოდენობას (Schulze et al., 2013; Y. F. Sun et al., 2013; von Felden et al., 2017) სხვა ავთვისებიან სიმსივნეებთან შედარებით, როგორიცაა ძუძუს კიბო (Cristofanilli et al., 2004). ამგვარად, EpCAM-ზე დაფუძნებული მეთოდებისთვის ამჟამინდელი გამოვლენის მაჩვენებლებს აქვთ შედარებით დაბალი მგრძნობელობა და HCC მქონე პაციენტების მონიტორინგისთვის ყოველდღიურ კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვა არ არის რეკომენდებული.

ბოლო წლების განმავლობაში, HCC-ში შემოწმდა CTC-ის გამდიდრებისთვის დამატებითი ზედაპირული მარკერები და ტექნიკები. გამოსახულების ნაკადის ციტომეტრიის მიდგომამ, რომელიც ავლენდა AFP, EpCAM, გლიპიკან 3 და ღნმ-დამოკიდებულ პროტეინ კინაზებს (DNA-PK), აღმოაჩინა CTC 45/69 HCC პაციენტში 0/31 საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (Ogle et al., 2016). კვლავ, CTC პოზიტიურობა მნიშვნელოვნად კორელირებდა სისტემური დაავადების არსებობასთან, ამ შემთხვევაში პორტული ვენის ინფილტრაციასთან და პროგნოზთან საერთო გადარჩენის მედიანით >34 თვე 0 ან 1 CTC-ის მქონე პაციენტებისთვის, 7.5 თვესთან შედარებით ≥ 2 CTC-ის მქონე პაციენტებისთვის (Ogle et al., 2016).

გლიპიკან 3 ასევე შემოწმდა, როგორც ერთადერთი მარკერი პროსპექტულ კვლევაში, რომელშიც ჩართული იყო 85 პაციენტი, რომელთაც ჩაუტარდათ ღვიძლის რეზექცია. CTC-ები გაიწმინდა სიმკვრივის გრადიენტის ცენტრიფუგირებით და იმუნომაგნიტური პოზიტიური გამდიდრებით გლიპიკან 3-ის ექსპრესიის საფუძველზე და საბოლოოდ,

დაითვალა ნაკადის ციტომეტრიით (Hamaoka et al., 2019). 8 მლ სისხლში გამოვლინდა საშუალოდ 3 CTC და ≥ 5 CTC-ის არსებობა კორელაციაში იყო უარეს გამოსავალთან (Hamaoka et al., 2019). კიდევ ერთი კვლევის ფარგლებში ჩატარდა CTC ნანოფილტრაცია და შემდგომი RNA-ISH ანალიზი ეპითელური და მეზენქიმური მარკერების დამიზნებით (Qi et al., 2018). აქ კონცეფცია მოიცავდა მიზანს რათა გამოველინა მეზენქიმის მსგავსი CTC (ვიმენტინ- და ტვისტ-დადებითი) (Qi et al., 2018). CTC დონეების პოსტოპერაციული მონიტორინგი პროგნოზული იყო სიმსივნის რეციდივისთვის მაშინაც კი, როდესაც გამოსახვის მეთოდები ჯერ კიდევ უარყოფითი იყო (Qi et al., 2018).

CTC ანალიზის როლი HCC-ის კლინიკურ მართვაში ჯერ კიდევ განსაზღვრას საჭიროებს. ამჟამინდელი მონაცემები არ გვიჩვენებს მის სრულფასოვან როლს HCC-ის ადრეული გამოვლენის ინსტრუმენტად. პროგნოზის თვალსაზრისით, არსებობს მრავალი კვლევა, რომელიც მხარს უჭერს მის როლს გამოსავლის პროგნოზირებაში, განსაკუთრებით რეზექციის შემდეგ. თუმცა, არსებობს რამდენიმე საკითხი, რომელთა გაუმჯობესებაც აუცილებელია CTC-ის სრულფასოვანი მოლეკულური ანალიზის ჩასატარებლად. ერთ-ერთი მთავარი გამოწვევაა უფრო ეფექტური მეთოდების შემუშავება გამოვლენის სიზუსტის გასაზრდელად.

ჩვიდმეტმა კვლევამ აჩვენა CTC-ების სარგებელი HCC-ის აღმოჩენისთვის (Bahnassy et al., 2014; Bhan et al., 2018; Cheng et al., 2019; Fang et al., 2014; Guo et al., 2007; Guo et al., 2018; Guo et al., 2014; Kalinich et al., 2017; Kelley et al., 2015; Liu et al., 2013; Y. F. Sun et al., 2013; Takahashi et al., 2016; Xu et al., 2011; Xue et al., 2018; Yao et al., 2005; Yin et al., 2018; Zhou et al., 2016). CTC-ების აღმოსაჩენად ყველაზე ხშირად გამოყენებული მეთოდი იყო ეპითელური მარკერებისთვის, როგორიცაა ციტოკერატინები, ეპითელური უჯრედის ადჰეზიის მოლეკულა ან ასიალოგლიკოპროტეინის რეცეპტორი, პოზიტიური შერჩევა (8 კვლევა). კიდევ ერთი გამოყენებული მეთოდი იყო CanPatrol (SurExam, გუანჯოუ, ჩინეთი) (2 კვლევა), რომელიც იყენებდა ფილტრაციას და შემდეგ უჯრედების შეღებვას როგორც ეპითელური, ისე მეზენქიმური ფენოტიპების იდენტიფიცირებისთვის. ზოგადად, ამ კვლევებმა აჩვენა, რომ CTC დონეები უფრო ეფექტური იყო AFP-სთან შედარებით HCC-ის გამოსავლენად საკონტროლო ჯგუფებისგან (4 კვლევიდან 3-ში, რომლებიც ადარებდნენ

CTC-ებისა და AFP-ის ტესტის მახასიათებლებს). ასევე, CTC დონეები მომატებული იყო AFP-ნეგატიურ HCC პაციენტებში (13 კვლევიდან 11-ში). გარდა ამისა, CTC-ებისა და AFP-ის კომბინაცია უფრო ეფექტური იყო, ვიდრე მხოლოდ AFP HCC-ის გამოსავლენად საკონტროლო ჯგუფებისგან (2 კვლევიდან 2-ში).

ჩართული კვლევების უმეტესობა ადარებდა თხევადი ბიოფსიის მგრძნობელობას HCC-ის აღმოჩენისთვის ინდივიდებში AFP დონეებით კონკრეტული ზღვრული მნიშვნელობის ზემოთ და ქვემოთ, რომელიც მერყეობდა 4-დან 400 ნგ/მლ-მდე (ყველაზე ხშირად 20 ნგ/მლ) (Fang et al., 2014; Guo et al., 2007; Kalinich et al., 2017; Kelley et al., 2015; Liu et al., 2013; Y. F. Sun et al., 2013; Takahashi et al., 2016; Xu et al., 2011; Xue et al., 2018; Yao et al., 2005; Yin et al., 2018; Zhou et al., 2016). ერთმა დიდმა კვლევამ აღმოაჩინა, რომ CTC-დან მიღებული პოლიმერაზას ჯაჭვური რეაქციის (PCR) ქულა (რომელიც აკვანტიფიცირებდა კიბოსთან დაკავშირებული გენების ექსპრესიას სისხლში) გაზრდილი იყო 171-დან 125 (73%) პაციენტში AFP დონით 20 ნგ/მლ-ზე ნაკლები (Guo et al., 2018). ერთმა კვლევამ CanPatrol-ის გამოყენებით, აღმოჩენის მეთოდი, რომელიც არ არის მიკერძოებული ეპითელური და მეზენქიმური CTC ფენოტიპების მიმართ, აღნიშნა საერთო მგრძნობელობა 78%, უფრო დაბალი მგრძნობელობით პაციენტებში AFP დონით 20 ნგ/მლ-ზე ნაკლები ($n = 17$), ვიდრე მომატებული AFP დონის მქონე პირებში ($n = 63$): შესაბამისად 35% და 89% ($P < 0,001$) (Yin et al., 2018). კიდევ ერთმა კვლევამ CellSearch-ის გამოყენებით, რომელიც მხოლოდ ეპითელურ უჯრედებს ავლენს, აღმოაჩინა, რომ CTC-ები გამოვლინდა 10-დან 1 პაციენტში AFP დონით 400 ნგ/მლ-ზე ნაკლები, 10-დან 9 პაციენტთან შედარებით, რომელთა AFP დონე იყო 400 ნგ/მლ ან მეტი ($P = 0,008$) (Kelley et al., 2015). მესამე კვლევამ აღმოაჩინა, რომ CD45(-) ეპითელური უჯრედის ადჰეზიის მოლეკულა (+) უჯრედები გამოვლინდა 12-დან 6 პაციენტში AFP დონით 20 ნგ/მლ-ზე ნაკლები, 15-დან 13-თან შედარებით AFP დონით 1000 ნგ/მლ-ზე მეტი ($P < 0,05$) (Guo et al., 2007). სხვა კვლევებმა აღმოაჩინეს, რომ CTC დონეები სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა HCC-ის მქონე პაციენტებში გაზრდილი და ნორმალური AFP დონეებით (Fang et al., 2014; Kalinich et al., 2017; Xu et al., 2011; Yao et al., 2005; Zhou et al., 2016).

ორმა კვლევით შეფასდა, უზრუნველყოფდა თუ არა CTC-ები დამატებით ღირებულებას მხოლოდ AFP-სთან შედარებით HCC პაციენტების იდენტიფიცირებისთვის. ერთმა კვლევამ, რომელიც იყენებდა CanPatrol-ს CTC-ების აღმოსაჩენად 113 HCC და 57 ღვიძლის ქრონიკული დაავადების მქონე (ლქდ) პაციენტში, აღნიშნა, რომ მრუდის ქვეშ ფართობი (AUC) HCC პაციენტების იდენტიფიცირებისთვის იყო 0.67 AFP-სთვის 400 ნგ/მლ ზღვრული მნიშვნელობით, 0.77 CTC-ებისთვის და 0.82 CTC-ებისა და AFP-ს კომბინაციისთვის (მგრძნობელობა არ იყო მოხსენებული) (Cheng et al., 2019). კიდევ ერთმა კვლევამ აღმოაჩინა, რომ CTC-ებს, რომლებიც განისაზღვრება EPCAM-მესენჯერი რნმ-ის არსებობით, ჰქონდა 42.6%-იანი მგრძნობელობა და 0.70-ის AUC HCC-ის კონტროლებისგან დიფერენცირებისთვის, რომელიც მოიცავდა ლქდ პაციენტებს და ჯანმრთელ საკონტროლო ჯგუფებს, ხოლო AFP-ს (ზღვრული მნიშვნელობა, 400 ნგ/მლ) ჰქონდა 39.5%-იანი მგრძნობელობა (AUC არ იყო მოხსენებული) (Guo et al., 2014), და CTC-ებისა და AFP-ს კომბინაციას ჰქონდა 73.0%-იანი მგრძნობელობა და 0.86-ის AUC. არც ერთ კვლევაში არ იყო აღნიშნული, რომ CTC-ებს არ ჰქონდა დამატებითი სარგებელი AFP-ზე; თუმცა, არსებობს პუბლიკაციის მიკერძოების რისკი.

სამ კვლევაში შედარებულ იქნა AFP და CTC-ები HCC-ის კონტროლებისგან დიფერენცირებაში. ერთ დიდ კვლევაში შედარებულ იქნა 395 HCC პაციენტი 301 ლქდ და 210 ჯანმრთელ კონტროლთან და აღმოჩნდა, რომ CTC-დან მიღებული PCR ქულას ჰქონდა 72.5%-იანი მგრძნობელობა, 95.0%-იანი სპეციფიურობა და 0.88-ის AUC, 20 ნგ/მლ ზღვრული მნიშვნელობისთვის AFP-ის 57.0%, 90.0% და 0.77-თან შედარებით (Guo et al., 2018). ეს ქულა კარგად მუშაობდა ადრეული სტადიის HCC მქონე პაციენტებში, AUC 0.92-ით ბარსელონას კლინიკის ღვიძლის კიბოს (BCLC) 0 სტადიის პაციენტებში და 0.86 BCLC სტადია A დაავადების მქონე პაციენტებში. კიდევ ერთმა კვლევამ ასევე აღმოაჩინა, რომ CTC-დან მიღებულ PCR ქულას ჰქონდა AFP-ზე მაღალი მგრძნობელობა (ზღვრული მნიშვნელობა, 20 ნგ/მლ) HCC-ის ლქდ-სგან დიფერენცირებაში (85% vs 55%) (Bhan et al., 2018). საპირისპიროდ, 1 კვლევამ აღმოაჩინა, რომ CTC-ებს (განსაზღვრული როგორც CD45[-] პლუს ციტოკერატინ 19, CD90 ან CD133[+]) ჰქონდა უფრო დაბალი მგრძნობელობა

და სპეციფიურობა AFP კოეფიციენტთან შედარებით (განუსაზღვრელი) HCC-ის ღქდ-სგან განსხვავებისას (Bahnassy et al., 2014).

ორი კვლევის შედეგი, რომლებშიც შესწავლილი იქნა დიაგნოსტიკური სიზუსტე, მიუთითებს, რომ HCC-ის აღმოჩენა ჩვეულებრივ სანდოა. უმეტესი კვლევა იყენებდა ან რადიოლოგიურ დიაგნოსტიკას ან ბიოფსიას, და უმეტეს შემთხვევაში HCC პაციენტები წარმომადგენლობითი იყვნენ ზოგადი HCC პოპულაციისთვის. თუმცა, უმეტეს კვლევებში არ იყო მითითებული, თუ როგორ შეირჩნენ პაციენტები (ანუ თანმიმდევრული პაციენტები თუ მოხერხებული შერჩევა). გარდა ამისა, თითქმის ყველა კვლევაში HCC დიაგნოზი დადგენილი იყო დიაგნოსტიკურ თხევად ბიოფსიამდე და უმეტესი კვლევა არ იყო ბრმა. რაც ბადებს მიკერძოების შესაძლებლობას. ამასთან, ბევრ კვლევაში ცალკე არ იყო მოხსენებული შედეგები ადრეული სტადიის HCC-სთვის ან ციროზის საკონტროლო ჯგუფთან შედარებისთვის.

თხევად ბიოფსიას აქვს პოტენციალი, იყოს პროგნოსტული ბიომარკერი ან პრედიქტული ბიომარკერი თერაპიაზე პასუხისთვის. ამ სექციისთვის ჩვენ ჩავრთეთ მხოლოდ ის კვლევები, რომლებიც იტყობინებოდნენ თხევადი ბიოფსიის თვისებებს მულტივარიაციულ ანალიზში, რათა გამოეფლინა თხევადი ბიოფსიის დამატებითი ღირებულება პროგნოზირებაში ისეთი ტრადიციული ფაქტორების მიღმა, როგორიცაა სიმსივნის სტადია.

ოცდაერთმა კვლევამ შეისწავლა CTC-ები როგორც პროგნოსტული მარკერები (Dong et al., 2015; Fan et al., 2011; Fu et al., 2019; Guo et al., 2018; Guo et al., 2014; Y. Ha et al., 2019; Hamaoka et al., 2019; Li et al., 2016; Liu et al., 2013; Nel et al., 2014; Ogle et al., 2016; Qi et al., 2018; Schulze et al., 2013; Sun et al., 2018; Y. F. Sun et al., 2013; von Felden et al., 2017; Vona et al., 2004; Z. Wang et al., 2018; Wu et al., 2019; Yu et al., 2018; Zhou et al., 2016) კვლევების უმეტესობა (15 კვლევა) ფოკუსირებული იყო რეზექციის შემდგომ პროცესში მყოფ პაციენტებზე (Guo et al., 2018; Liu et al., 2013; Y. F. Sun et al., 2013; Zhou et al., 2016) (Dong et al., 2015; Fan et al., 2011; Fu et al., 2019; Y. Ha et al., 2019; Hamaoka et al., 2019; Qi et al., 2018; Schulze et al., 2013; Sun et al., 2018; von Felden et al., 2017; Z. Wang et al., 2018; Yu et al., 2018) ამ ქვეპოპულაციაში, 14 კვლევიდან 13-მა აღმოაჩინა მნიშვნელოვანი კავშირი

ოპერაციამდე CTC-ის არსებობასა და სიმსივნის რეციდივს ან დაავადებისგან თავისუფალ გადარჩენადობას შორის (Guo et al., 2018; Liu et al., 2013; Y. F. Sun et al., 2013; Zhou et al., 2016) (Dong et al., 2015; Fan et al., 2011; Fu et al., 2019; Y. Ha et al., 2019; Qi et al., 2018; Schulze et al., 2013; Sun et al., 2018; von Felden et al., 2017; Z. Wang et al., 2018; Yu et al., 2018) და 5 კვლევიდან 2-მა აღმოაჩინა მნიშვნელოვანი კავშირი CTC-ების არსებობასა და საერთო გადარჩენადობას შორის (Liu et al., 2013) (Fan et al., 2011; Y. Ha et al., 2019; Vona et al., 2004; Yu et al., 2018), დარჩენილი კვლევები მოიცავდა პოპულაციებს, რომლებიც გადიოდნენ სხვა თერაპიებს (Guo et al., 2014; Nel et al., 2014; Ogle et al., 2016; Wu et al., 2019), ყველა ამ კვლევაში, მკურნალობამდე CTC-ის არსებობა ასოცირებული იყო უარეს პროგნოზთან.

CTC-ების კვლევა ასევე გამოიყენება თერაპიაზე პასუხის მონიტორინგისთვის. კვლევების უმეტესობაში შეფასებულია CTC კონცენტრაციების ცვლილებები თერაპიამდე და თერაპიის, ყველაზე ხშირად რეზექციის ან ლოკორეგიონული თერაპიის შემდეგ. ჩვეულებრივ, პაციენტებს, რომლებსაც მუდმივად ჰქონდათ მომატებული CTC რაოდენობა თერაპიის შემდეგ ან რომლებსაც თავდაპირველად ჰქონდათ დაბალი/აღმოუჩენელი CTC რაოდენობა, რომელიც შემდეგ გაიზარდა თერაპიის შემდეგ, ჰქონდათ უარესი პროგნოზი, ვიდრე პაციენტებს მუდმივად უარყოფითი CTC-ით ან რომელთა CTC კონცენტრაცია შემცირდა თერაპიის შემდეგ (Fu et al., 2019; Guo et al., 2018; Guo et al., 2014; Y. Ha et al., 2019; Qi et al., 2018; S. Wang et al., 2018; Wu et al., 2019; Xue et al., 2018; Ye et al., 2018; Yu et al., 2018). ერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ CTC-დან მიღებული PCR ქულით უფრო ზუსტად ხდებოდა რეციდივის გამოვლენა, ვიდრე AFP-ის მონაცემებით (Guo et al., 2014). კიდევ ერთმა კვლევამ ვერ აღმოაჩინა კავშირი რეზექციამდე CTC რაოდენობასა და საერთო ან პროგრესირებისგან თავისუფალ გადარჩენას შორის, მაგრამ რეზექციის შემდეგ CTC რაოდენობის ზრდა ასოცირდებოდა უარეს საერთო გადარჩენასა და პროგრესირებისგან თავისუფალ გადარჩენადობასთან (Ye et al., 2018).

ზოგიერთი კვლევებით შესწავლილი იქნა მკურნალობის შემდგომი cfDNA თვისებების გავლენა პროგნოზზე. ამ კვლევებით ვერ გამოვლინდა კავშირი მკურნალობის შემდგომ cfDNA-სა და პროგრესირებისგან თავისუფალ გადარჩენას ან საერთო გადარჩენას შორის (Alunni-Fabbronni et al., 2019; Park et al., 2018), რამდენიმე

კვლევამ შეაფასა cfDNA-ს დინამიური ცვლილებები თერაპიის შემდეგ (Z. Cai et al., 2019; Du et al., 2018; Z. Li et al., 2019; Yang et al., 2019), და აღმოაჩინა, რომ cfDNA იზრდებოდა დაავადების რეციდივის/პროგრესირების დროს ან მის წინ უფრო სანდოდ, ვიდრე AFP. 2 კვლევაში აღინიშნა, რომ cfDNA-ს მუტაციური პროფილების ცვლილებები წინ უსწრებს სიმსივნის რეციდივის/პროგრესირების რადიოგრაფიულ დეტექციას 8 კვირით (Du et al., 2018; Z. Li et al., 2019).

2.5 ლიტერატურის მიმოხილვის შეჯამება

ბოლო წლებში უმთავრეს პრიორიტეტად იქცა სანდო არაინვაზიური ბიომარკერების იდენტიფიცირება, რომლებიც HCC პაციენტების პერსონალიზებულ მართვას შეძლებდნენ. ძალზე მნიშვნელოვანია ცირკულირებადი მარკერები, რომლებსაც შეუძლიათ შეავსონ ან საბოლოოდ ჩაანაცვლონ პერკუტანული ღვიძლის ბიოფსია, მისი შეზღუდვების დაძლევით. გარდა ამისა, HCC-ის აღმოჩენა ადრეულ სტადიებზე, როდესაც იგი ექვემდებარება პოტენციურად განკურნებად მკურნალობას, და მკურნალობაზე პასუხის პროგნოზირება კრიტიკულად მნიშვნელოვანია პაციენტის გადარჩენის გასაუმჯობესებლად.

სიმსივნის მოლეკულური პათოლოგიის ინფორმაციის მუდმივი გამდიდრებითა და მოლეკულური ტექნოლოგიის გარღვევებით, პრეციზიულმა ონკოლოგიამ რევოლუცია მოახდინა მედიცინის სფეროში. არაინვაზიური თხევადი ბიოფსია კონკურენტულ უპირატესობას ფლობს ზუსტი დიაგნოსტიკისა და ინდივიდუალური მართვისთვის (Macías et al., 2018). CTCs-ის, ctDNA-სა და ეგზოსომების აღმოჩენა და ანალიზი იძლევა იმედისმომცემ სტრატეგიას ადრეული დიაგნოსტიკისთვის, პროგნოზირების, მკურნალობის, მინიმალური რეზიდუალური დაავადების და რეციდივის მონიტორინგისთვის. დნმ-ის მეთილირება არის ფართოდ გამოყენებული ეპიგენეტიკური ბიომარკერი. . ctDNA მეთილირების ანალიზს აქვს HCC-ის მაღალი რისკის პაციენტების ადრეული დიაგნოსტიკის პოტენციალი. ის შესაძლოა მალე გახდეს HCC-ის გრძელვადიანი მონიტორინგის ალტერნატიული მეთოდი და იყოს არსებული კლინიკური დიაგნოსტიკური მეთოდების დამატება. ზოგადად, მკურნალობის შემდეგ CTCs დონის ზრდა მიანიშნებს სიმსივნის რეციდივსა და გადარჩენის შემცირებას. ის ასევე

იძლევა ახალ ინფორმაციას HCC-ისთვის უფრო პერსონალიზებული დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის პროგრამების შემუშავებისთვის (Broersen et al., 2014; Kalinich et al., 2017; Kisiel et al., 2019; Y. Li et al., 2019; Lu et al., 2020; Pepe et al., 2001; Smerage et al., 2014; Xu et al., 2017).

ეგზოსომებში არსებული ნივთიერებები, განსაკუთრებით miRNA-ები, იძლევა ახალ მიმართულებას HCC-ის ადრეული დიაგნოსტიკის გასაუმჯობესებლად. ამრიგად, თხევადმა ბიოფსიამ შეუძლია მკვლევარებს მიაწოდოს უფრო დეტალური და პერსონალიზებული ინფორმაცია კიბოს დიაგნოზიდან სიმსივნის მონიტორინგამდე. თუმცა, კვლავ არსებობს გამოწვევები იმ გზაზე, რომელიც თხევად ბიოფსიას გადააქცევს რუტინულ მეთოდად. თხევადი ბიოფსიის კლინიკური გამოყენება მოითხოვს ზუსტ ბიომარკერებსა და სტანდარტიზებულ აღმოჩენის მეთოდებს.

მიუხედავად იმისა, რომ ბოლო წლებში შეგროვებული დამაიმედებელი მონაცემების დიდი რაოდენობა პროგნოზირებს HCC-იან პაციენტებში თხევადი ბიოფსიის გამოყენების პერსპექტივას, მისი ფართო კლინიკური გამოყენება ჯერ კიდევ არ ჩანს ჰორიზონტზე. მონაცემების უმრავლესობა, რომელიც მხარს უჭერს მის სარგებლიანობას, მომდინარეობს კონცეფციის მტკიცებულების კვლევებიდან, ძირითადად რეტროსპექტულებიდან და არ არის დადასტურებული სხვადასხვა მკვლევარის მიერ. ძირითადი შეზღუდვა, რომელიც ხელს უშლის თხევადი ბიოფსიის რუტინულ გამოყენებას, არის სტანდარტიზაციის ნაკლებობა, მიღებული სტანდარტული საოპერაციო პროცედურების არარსებობა და შესადარისობის ნაკლებობა არსებულ მიდგომებს შორის (Siravegna et al., 2019). უნდა გადაიჭრას პრეანალიზური, ანალიზური და პოსტანალიზური ცვლადების სტანდარტიზაციის პრობლემა. მაგალითად, cfDNA ანალიზის განხილვისას, სისხლის თეთრი უჯრედების (WBC) ლიზისის თავიდან აცილება სისხლის შეგროვებისა და დამუშავების დროს მნიშვნელოვანია სიმსივნური ცირკულირებადი ფრაგმენტების არასიმსივნური დნმ-ით განზავების თავიდან ასაცილებლად (პრეანალიტიკური ფაზა). გარდა ამისა, ტრანსპორტირება, დამუშავება და შენახვის ტემპერატურა ასევე კრიტიკულად მნიშვნელოვანია, რაც გავლენას ახდენს WBC სტაბილურობასა და cfDNA დეგრადაციაზე. რადგან cfDNA-ს აქვს მოკლე ნახევარდაშლის

პერიოდი და სისხლის შესაგროვებელ ჭურჭელში არსებობს დნმ-ის დროზე დამოკიდებული ცვლილებები (დნაზას აქტივობით გამოწვეული დეგრადაციის გამო), პლაზმის იზოლირება უნდა მოხდეს შეგროვებიდან ერთი საათის განმავლობაში (ანალიტიკური ფაზა). იმის გათვალისწინებით, რომ ამ და სხვა ცვლადების შესაბამისობა საბოლოო შედეგზე, მეთოდოლოგიური პროტოკოლების სტანდარტიზაცია არის არსებითი ნაბიჯი, რომელიც უნდა გადაიდგას თხევადი ბიოფსიის ყოველდღიურ კლინიკურ პრაქტიკაში ინტეგრირებისთვის (European Association for the Study of the Liver. Electronic address & European Association for the Study of the, 2018).

მაგალითად, ღვიძლის დაზიანების პროგრესირების დროს, დნმ-ის მეთილირების სურათი დროთა განმავლობაში იცვლება ღვიძლის უჯრედების მრავალ ტიპში და ნაჩვენებია, რომ მკვდარი ჰეპატოციტებიდან მეთილირებული cfDNA-ის გამოყოფა არის სასარგებლო მიდგომა ფიბროზის ხარისხის შესაფასებლად (Hardy et al., 2017; Yigit et al., 2018). კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვის შანსის მისაღებად, თხევადი ბიოფსიის ბიომარკერებს უნდა ჰქონდეთ საკმარისი სპეციფიურობა, რათა განასხვავონ ადრეული სტადიის HCC მარტივი ციროზისგან, მდგომარეობა, რომელშიც კიბოსკენ მიმავალი მოლეკულური გზები შეიძლება უკვე იყოს, სულ მცირე, ნაწილობრივ გააქტიურებული. მიუხედავად იმისა, რომ ახალი თხევადი ბიოფსიის სტრატეგიები წარმოადგენს ძალიან იმედისმომცემ ინსტრუმენტებს, კიდევ ერთი არა უმნიშვნელო საკითხი უნდა იქნას გათვალისწინებული - ესაა გამოკვლევის რირებულება. მაშინ, როდესაც ამჟამად გამოყენებული ბიომარკერები (მაგ. AFP) იზომება მარტივი და იაფი მეთოდებით, EVs იზოლაცია და ანალიზი, cfDNA მუტაციური პროფილირება და ეპიგენეტიკური ანალიზი და CTCs გამდიდრების მეთოდები მოითხოვს გამოცდილ პერსონალს, შედარებით ძვირია და დროშია გაწელილი. მიუხედავად ამისა, ასეთი შეზღუდვები, სავარაუდოდ, დაიძლევა ტექნოლოგიის წინსვლით, რაც ამ განსაზღვრებებს გაამარტივებს და ხელმისაწვდომს გახდის ლაბორატორიების უმეტესობისთვის.

ახალი თაობის სანდო ბიომარკერების შემუშავებისა და ვალიდაციის შემდეგ, საბოლოო ნაბიჯი იქნება მათი ოპტიმალური ინტეგრაცია HCC მქონე პაციენტების კლინიკურ მართვაში. HCC პაციენტების მართვაში ამჟამად გამოყენებული

ინსტრუმენტების ჩანაცვლება თხევადი ბიოფსიის ბიომარკერებით არარეალისტურია, მაგრამ ისინი, სავარაუდოდ, ინტეგრირებული იქნება ამ პროცესში, უზრუნველყოფენ რა უფრო ძლიერ პრედიქტულ ძალას. მინიმალურად ინვაზიური განმეორებითი ნიმუშის აღების შესაძლებლობის გათვალისწინებით, ლიქვიდურ ბიოფსიებს შეუძლია თერაპიის დროს დაავადების რეალურ დროში მონიტორინგი და შეიძლება შეავსოს გამოსახვის ინფორმაცია სიმსივნის უფრო ყურადღებით შეფასების უზრუნველსაყოფად. სასურველია, მომავალში, HCC-ის ცირკულირებადი ნარჩენი პროდუქტების ანალიზი ასევე საშუალებას მისცემს პერსონალიზებულ მოლეკულურ დამიზნებით თერაპიას. ამ მნიშვნელოვანი მიზნების მისაღწევად, არა მხოლოდ პროსპექტული ობსერვაციული კვლევები უნდა ჩატარდეს, რათა დაკავშირდეს თხევადი ბიოფსიის ბიომარკერები კლინიკურ გამოსავალთან, არამედ ასევე აუცილებელია ინტერვენციული კვლევები, რომლებშიც cfDNA, EVs და CTCs ანალიზი განაპირობებს თერაპიულ გადაწყვეტილებებს.

HCC-ში თხევადი ბიოფსიის ნაკლოვანების დასაძლევად საჭიროა სისტემატური და სტანდარტიზებული ნიმუშების შეგროვება, მაგალითად, კლინიკურ კვლევებში მყოფი პაციენტებისთვის. ასევე, მკვლევარის მიერ ინიცირებული კვლევებისთვის დაფინანსების ინიციატივები ან დიდი კოლაბორაციული ძალისხმევა, რაც დაეხმარებოდა კარგად დაგეგმილ კვლევებს და საკმარისი რაოდენობის ნიმუშების შეგროვებას.

დასკვნისთვის, თხევადი ბიოფსია წარმოადგენს ახალ, მინიმალურად ინვაზიურ, ძლიერ ინსტრუმენტს HCC-ში ბიომარკერების აღმოჩენისთვის, რომელსაც აქვს პოტენციალი, მოკლევადიან პერსპექტივაში მნიშვნელოვნად შეცვალოს გადაწყვეტილების მიღება.

3. კვლევის მეთოდოლოგია

კვლევა მხარდაჭერილია [# PhD_F_17_33] საქართველოს შოთა რუსთაველის ეროვნული სამეცნიერო ფონდის (SRNSFG) მიერ. პროტოკოლი დამტკიცდა თსუ ალექსანდრე ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტის ეთიკის კომიტეტის მიერ და

შეესაბამება 2013 წლის ჰელსინკის დეკლარაციის ეთიკურ გაიდლაინებს (WMA - ჰელსინკის დეკლარაცია – ეთიკური პრინციპები სამედიცინო კვლევებისთვის, რომელშიც მონაწილეობენ სუბიექტები). ყველა პაციენტმა განაცხადა წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა კვლევაში მონაწილეობაზე.

3.1 HCC მქონე პაციენტებში აქტიური HCV ინფექციის დროს ქირურგიულ მკურნალობის პარალელურად ანტივირუსული თერაპიის გავლენა დაავადების პროგნოზზე.

3.1.1 პაციენტების შერჩევა და მართვა

პირველი ჯგუფი - პაციენტები რომელთაც ჰეპატოცელულური კიბოს დიაგნოსტიკის მომენტში ჰქონდათ აქტიური HCV ინფექცია.

კვლევაში პაციენტების ჩართვა მოხდა 2015 წლის იანვარი 2016 წლის-დეკემბერში (წმ. იოანე მოწყალეს პრივატ კლინიკა). ჩართვის კრიტერიუმები იყო - ჰისტოლოგიურად დადასტურებული ჰცკ ან ჰცკ-ს რეციდივი და არანამკურნალევი HCV-ის აქტიური ინფექცია (n=23), საკონტროლო ჯგუფად გამოყენებული იქნა იმ პაციენტთა რეტროსპექტული მონაცემები რომლებსაც არ ჩატარებიათ მკურნალობა ლედ/სოფ-ით (n=10) (Imamura et al., 2003).

მეორე ჯგუფი - მასში გაერთიანდა ყველა ის პაციენტი, ვისაც ჩაუტარდა ქირურგიული მკურნალობა. კვლევაში პაციენტების ჩართვა მოხდა 2015 წლის იანვარი 2019 წლის-დეკემბერის ჩათვლით.

ქირურგიული მიდგომის მიხედვით პაციენტები დაიყო ორ ქვეჯგუფად - ანატომიური და ატიპიური რეზექცია. სულ კვლევაში ჩართული იქნა 82 პაციენტი. მათ შორის 52 ატიპიური რეზექციით და 30 ანატომიური რეზექციით.

ქირურგიული მკურნალობის და ტექნიკის შერჩევა მოხდა შემდეგი კრიტერიუმებით: ქირურგიული მკურნალობისათვის პაციენტები შერჩეული იქნა ბარსელონას, Up-to-7 კრიტერიუმის და MELD-ის შკალის მიხედვით (20 ან ნაკლები ქულა). ასევე რიგ შემთხვევებში სიმსივნის პერიფერიული მდებარეობის გამო იგნორირებული იქნა ბარსელონას და up to 7 კრიტერიუმები ვინაიდან MELD-ის შკალის მიხედვით პაციენტები იმყოფებოდნენ 20 ქულამდე ზონაში, ხოლო სიმსივნის პერიფერიული მდებარეობის გამო

შესაძლებელი იყო პარენქიმის დამზოგველი ოპერაციის ჩატარება. მკურნალობის შემდეგ დაკვირვების მინიმალური პერიოდი 2 წელი.

ანატომიური რეზექცია:

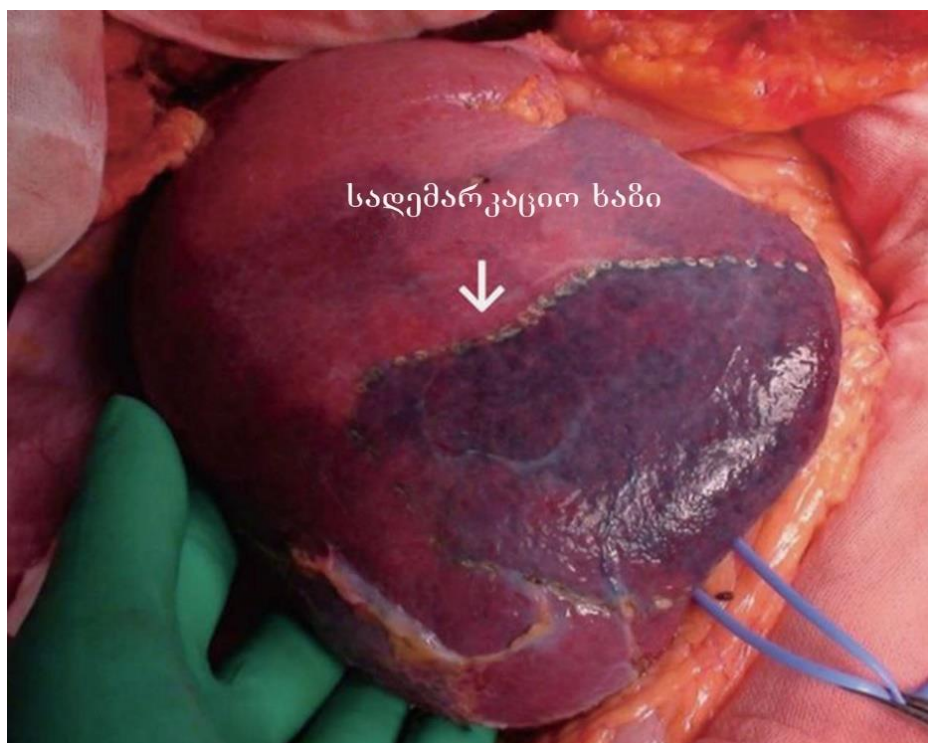
ღვიძლის ანატომიური რეზექცია წარმოადგენს ღვიძლის ქირურგიის სტანდარტულ მიდგომას, რომლის დროსაც ღვიძლის პარენქიმის მოცილება ხორციელდება მისი სეგმენტ(ებ)ის ანატომიური საზღვრების ფარგლებში, სეგმენტის მკვებავი და დრენირების ელემენტების სრული კონტროლითა და გადაკვეთით. ანატომიური რეზექცია განსხვავდება ღვიძლის არაანატომიური რეზექციისგან, რომლის დროსაც რეზექცია არ არის შემოსაზღვრული სეგმენტის ანატომიურ საზღვრებში.

ანატომიურობის მიღწევა ხდება პორტული ტრიადის (პორტული ვენა, ღვიძლის არტერია, სანაღვლე სადინარი) და ღვიძლის ვენის სელექციური კონტროლითა და გადაკვეთით რეზეცირებადი სეგმენტის ფარგლებში.

სეგმენტის ინტრაოპერაციული იდენტიფიკაცია ხორციელდება მისი მკვებავი პორტული პედიკულის ტემპორალური ოკლუზიის შედეგად მიღებული პარენქიმის იშემიური დემარკაციით (დისკოლორაცია და რბილი კონსისტენცია) (სურ. 1)

ღვიძლის ანატომიური რეზექციის პრინციპები ეფუძვნება ღვიძლის სეგმენტაციის სხვადასხვა კლასიფიკაციებს (Couinaud, Brisbane-ს 2000 წლის კლასიფიკაცია).

ჩვენი ჯგუფის პრაქტიკაში ღვიძლის ანატომიური რეზექციისას გამოიყენება კენ ტაკასაკის კონცეფცია, რომელიც ითვალისწინებს ღვიძლის სეგმენტაციას გლისონის ფეხის ანატომიურ საფუძველს და აქცენტს აკეთებს პედიკულების პირველად, მეორეულ და მესამეულ დატოტიანებას. ასევე ღვიძლის ვენებისადმი ანატომიურ მიდგომას, რომლის მიხედვითაც არსებობს ღვიძლის ორი ვენა, ხოლო მარცხენა ვენა წარმოადგენს ე.წ. შუა ვენის (Couinaud-ის მიხედვით) მარცხენა ტოტს, რომელიც ადრენირებს მე-2 და მე-3 სეგმენტებს. აღნიშნული მიდგომა აადვილებს ღვიძლის სეგმენტების ზუსტ იდენტიფიცირებას ოპერაციის დროს.



სურათი 1. გამოხატულია სადემარკაციო ხაზი ანატომიური რეზექციისას. გლისონის ფეხი გამოყოფილია და დროებით კლიპირებულია კარის მხრიდან.

თუმცა თანამედროვე ტექნოლოგიების პირობებში ღვიძლის რეალური სეგმენტაციის დიდი ვარიაციების გამო გამოიყენება პერსონალიზებული მიდგომა, რაც გულისხმობს ქირურგიული ჩარევის დაგეგმვას სპეციალიზებული რადიოლოგიური პლატფორმების საფუძველზე. ჩვენ სეგმენტაციისა და ვოლუმეტრიისათვის ვიყენებთ Visual Patient Planning (VP planning) პროგრამულ უზრუნველყოფას, რომელიც წარმოადგენს ინოვაციურ ტექნოლოგიას ღვიძლის ქირურგიაში. იგი ეფუძნება ღვიძლის კომპიუტერული ტომოგრაფიის (CT) 3D რეკონსტრუქციას და მიზნად ისახავს ოპერაციის პერსონალიზებულ დაგეგმვას, ხელოვნური ინტელექტის (AI) გამოყენებით.

VP planning-ის ფარგლებში ხდება ღვიძლის, სიმსივნის და კრიტიკული ანატომიური სტრუქტურების (მაგ. სისხლძარღვების, სანაღვლე სადინრების) 3D მოდელირება და ვირტუალური წარმოდგენა. პროცესში გამოიყენება ხელოვნური ინტელექტის ალგორითმები, რომლებიც ავტომატურად ახდენენ ამ სტრუქტურების აღმოჩენას,

ანალიზს და სეგმენტაციას, AI-ს გამოყენება მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს სეგმენტაციის სიზუსტეს, ამცირებს დაგეგმვის დროს და ამარტივებს პროცესს ქირურგისთვის.

VP planning საშუალებას იძლევა:

1. დეტალურად იქნეს შესწავლილი ღვიძლის, სიმსივნის და სისხლძარღვების სივრცული ურთიერთმიმართებები;
2. ზუსტად განისაზღვროს სიმსივნის ლოკალიზაცია და გავრცელება;
3. გამოითვალოს ნარჩენი ღვიძლის მოსალოდნელი მოცულობა (FLR);
4. შემუშავდეს რეზექციის ოპტიმალური ხაზი;
5. განხორციელდეს რეზექციის ხაზის ვირტუალური მარკირება.

VP planning-ის პროცესში ხელოვნური ინტელექტის გამოყენება მნიშვნელოვნად ზრდის დაგეგმვის სიზუსტეს, ეფექტურობას და აუმჯობესებს პერსონალიზებული ოპერაციული სტრატეგიის შემუშავებას. ეს ტექნოლოგია საშუალებას იძლევა ღვიძლის რეზექცია დაიგეგმოს პაციენტის ინდივიდუალური ანატომიური თავისებურებების, სიმსივნის ლოკალიზაციისა და გავრცელების გათვალისწინებით, რაც ზრდის ოპერაციის უსაფრთხოებას, პრეციზიულობასა და ეფექტურობას.

თუმცა აღსანიშნავია რომ ანატომიური რეზექციის წარმოება ხშირად დაკავშირებულია სირთულეებთან რომელიც გამოწვეულია ღვიძლის ციროზით. ჰეკ-ს 90 პროცენტში ადგილი აქვს ციროზს (Llovet et al., 2021), რომლის დროსაც ღვიძლის ქსოვილის დაზოგვა ერთ-ერთი უპირველესი ამოცანაა. თუმცა ანატომიური რეზექციის ყველაზე დიდი უპირატესობაა სიმსივნის მიმდებარედ აუზის ამოღება, ვინაიდან ჰეპატოცელულური კარცინომის (HCC) პათოგენეზში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სიმსივნის მიმდებარე ღვიძლის ქსოვილში ნეოპლასტური ტრანსფორმაციისადმი გაზრდილი მიდრეკილება. ეს ასოცირდება მოლეკულური და გენეტიკური ცვლილებებით, რომლებიც ხელს უწყობენ სიმსივნის განვითარებას.

ატომიური რეზექცია:

რაც შეეხება ატომიურ რეზექციას, იგი ტექნიკურად შედარებით რთულად განსახორციელებელია და ხასიათდება მეტი სისხლდანაკარგით. ამ მეთოდის გამოყენება მოითხოვს უფრო მაღალი ხარისხის ტექნოლოგიურ აღჭურვილობას. ჩვენს პრაქტიკაში

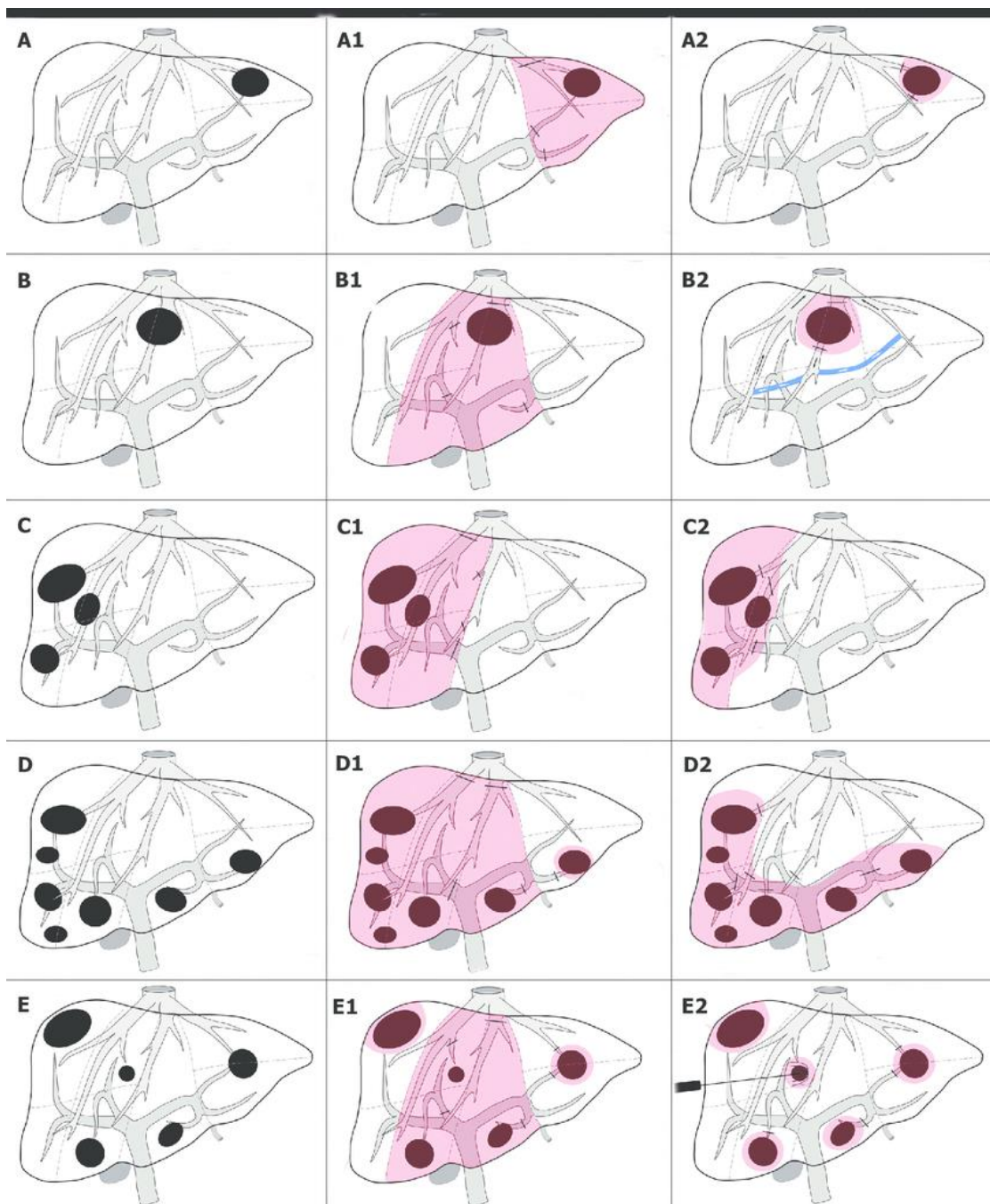
ძირითადად ვიყენებთ კომპანია Integra-ს მიერ წარმოებულ CUSA-ს (Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator).

გარდა ამისა, ჩვენს კლინიკაში აქტიურად გამოიყენება Sel Saver (Cell Saver) აპარატი, რომელიც ახდენს ოპერაციის დროს დაკარგული სისხლის შეგროვებას, გაფილტვრას, გარეცხვას და რეინფუზიას პაციენტისთვის. Sel Saver-ის მუშაობის პრინციპი ეფუძნება ცენტრიფუგირების მეთოდს, რომლის დროსაც ხდება ერითროციტების სეპარაცია პლაზმისგან, ასპირირებული სისხლის ანტიკოაგულაცია და რეციპიენტის ფორმულირებული სისხლის მიღება. ეს მნიშვნელოვნად ამცირებს დონორული სისხლის გადასხმის საჭიროებას და მასთან დაკავშირებულ რისკებს.

აღნიშნული მეთოდის უპირატესობა ჩვენ შემთხვევაში არის ღვიძლის ქსოვილების დაზოგვა, რაც კრიტიკულად მნიშვნელოვანია ციროზულ პაციენტებში (სურ. 2).

ქირურგიული ტექნიკა

რეზექციის საწარმოებლად ძირითადად გამოყენებული იქნა ღვიძლის ტოტალური მობილიზაცია ღვიძლის ვენების ღრუ ვენაში ჩართვის უბნამდე. (ტარდებოდა ორივე სამკუთხა იოგის, გვირგვინოვანი იოგების, ნამგლისებრი იოგის დისექცია, განთავისუფლდა შიშველი არე (Area Nuda), რიგ შემთხვევებში ლიგირდა და გადაიკვეთა ღვიძლის მოკლე ვენები ღვიძლის უკეთესი მობილიზაციის მიზნით). ძირითადად გამოყენებული იქნა პრინგლის მანევრი (ღვიძლ-თორმეტგოჯას იოგის 20 წუთი გადაჭერა, შემდგომ 15-20 წუთი შესვენებით და 30 წუთი ისევ გადაჭერით). აღნიშნულ დროში ძირითადად მოსახერხებელი იყო ღვიძლის სრულფასოვანი დისექცია. უკანა ლატერალური და/ან წინა მედიალური მიდგომისთვის გამოიყენებოდა ე.წ. hanging მანევრი.



სურათი 2. აღნიშნულ სურათზე ჩანს სიმსივნური კვანძების მდებარეობა მეორე სვეტში ნაჩვენებია ანატომიური რეზექცია, მესამეში ატიპიური-სადაც ჩანს როგორ ხდება ღვიძლის ქსოვილის დაზოგვა.

ჰენგინგ მანვერი, ცნობილი აგრეთვე როგორც "ღვიძლის ჩამოკიდების მანვერი" ან "ბელგიტის ტექნიკა", არის ქირურგიული ტექნიკა, რომელიც გამოიყენება ღვიძლის რეზექციის დროს ღვიძლის პარენქიმის მობილიზაციისა და ტრანსექციის გასაადვილებლად. ის პირველად აღწერა ბელგიტიმ და მისმა კოლეგებმა 2001 წელს (Belghiti et al., 2001; Lopez-Andujar et al., 2009).

ტექნიკა გულისხმობს ლენტის ან კათეტერის გაყვანას ქვემო ღრუ ვენის (IVC) წინა ზედაპირზე, ღვიძლის უკან და მარჯვენა და შუა ჰეპატიკურ ვენებს შორის. ეს ქმნის "ჩამოკიდების" ეფექტს, რაც საშუალებას იძლევა ღვიძლის აწევისას პარენქიმული ტრანსექციის განხორციელებისას.

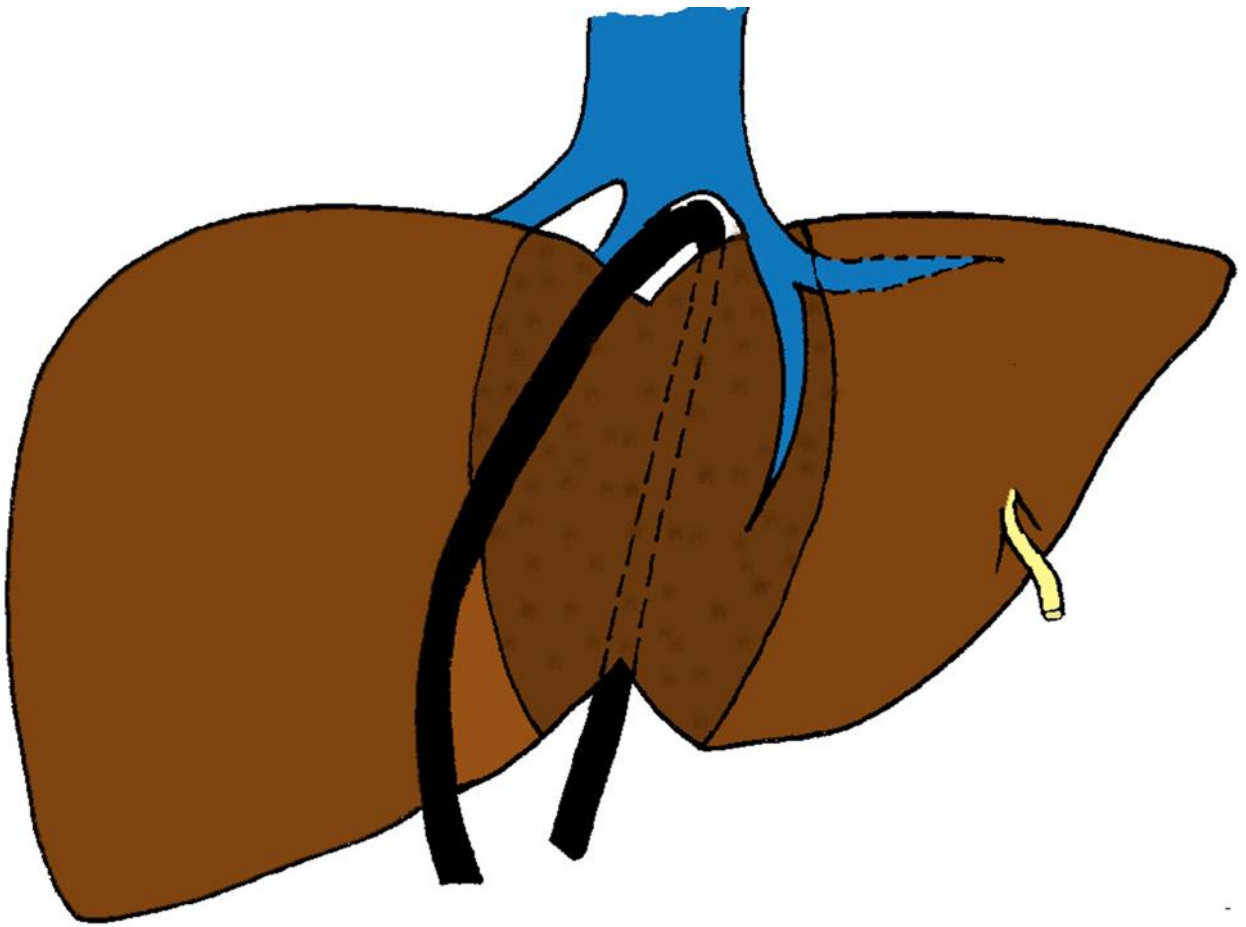
ჰენგინგ მანვერის ძირითადი ეტაპებია:

1. ღვიძლის მარჯვენა წილის უკანა ასპექტის დისექცია მარჯვენა ჰეპატიკური ვენისა და IVC-ის გამოსავლენად.
2. გვირაბის შექმნა IVC-ის წინა ზედაპირსა და ღვიძლის პარენქიმას შორის ბლაგვი ინსტრუმენტის გამოყენებით.
3. ლენტის ან კათეტერის გაყვანა გვირაბში, რომელიც შემდეგ გამოიყენება ღვიძლის ასაწევად ტრანსექციის დროს (იხ. სურ. 3).

ჰენგინგ მანვერს აქვს რამდენიმე უპირატესობა:

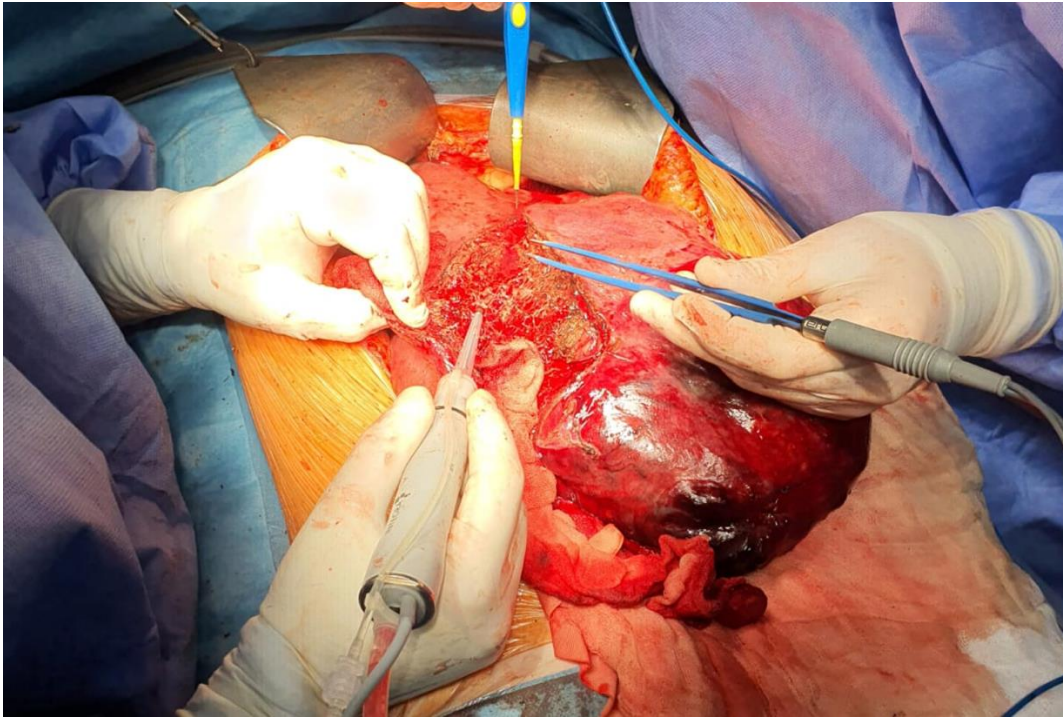
1. ის საშუალებას იძლევა უკეთესი ექსპოზიციისა და კონტროლის უფრო ღრმა პარენქიმული სიბრტყეების ტრანსექციის დროს.
2. ეხმარება უსისხლო ველის შენარჩუნებაში ჰეპატიკური ვენებიდან ვენური უკუდინების შემცირებით.
3. ხელს უწყობს უფრო ანატომიური და სწორი ტრანსექციის სიბრტყის შექმნას.

თუმცა, ჰენგინგ მანვერი შეიძლება არ იყოს შესაფერისი ყველა შემთხვევისთვის, განსაკუთრებით პაციენტებში, რომელთაც აქვთ IVC-ში ინვაზირებული სიმსივნეები ან მნიშვნელოვანი შეხორცებები ღვიძლსა და IVC-ს შორის.



სურათი 3 ლენტის ან კათეტერის გაყვანა გვირაბში, რომელიც შემდეგ გამოიყენება ღვიძლის ასაწევად ტრანსექციის დროს

რეზექციის პერიოდში ცენტრალური ვენური წნევის მაჩვენებლები ვარიირებდა 4-6 მმ/ვ.წ.ს. ფარგლებში. 9 შემთხვევაში დისექციისათვის გამოყენებული Crush and Clamp ტექნიკა, საშუალო სისხლდანაკარგით 500-700 მლ. დანარჩენ შემთხვევებში გამოყენებული იქნა კავიტაციისა და ასპირაციის ტექნიკა აპარატით CUSA Integra Excel Plus-რომელიც წარმოადგენს თანამედროვე ქირურგიულ აპარატს (იხ. სურათი 4). CUSA-ს პრინციპი მდგომარეობს ქსოვილების სელექციურ ფრაგმენტაციასა და ასპირაციაში ულტრაბგერითი ვიბრაციის გამოყენებით რაც ახდენს კავიტაციის ეფექტს. სისხლდანაკარგით არაუმეტეს 500 მლ. საშუალოდ 400 მლ.



სურათი 4 - კავიტაციისა და ასპირაციის ტექნიკა აპარატით CUSA Integra Excel Plus

ანტივირუსული მკურნალობა

2015 წელს ძირითად სამკურნალო პრეპარატს წარმოადგენდა სოფოსბუვირი, 2016 წლიდან ლედიპასვირი სოფოსბუვირის კომბინაცია. 18 პაციენტს ჩაუტარდა მკურნალობის 12 კვირიანი კურსი, 5 პაციენტს კი მკურნალობის 24 კვირიანი კურსი. ყველა პაციენტში მიღწეული იქნა ვირუსი ელიმინაცია.

დაკვირვება და რეციდივის გამოვლენა

კლინიკური მონიტორინგი და გვერდითი მოვლენების მართვა ხორციელდებოდა რეგულარულად.

ჰცვ-ს რეციდივის გამოვლენა ხორციელდება ონკოლოგთან რეგულარული ვიზიტით, კონტრასტული ოთხფაზიანი კტ და/ან მრტ გამოყენებით და ალფაფეტოპროტეინის (აფპ) დონის შეფასებით.

3.1.2 სტატისტიკური ანალიზი.

საერთო და რეციდივისგან თავისუფალი გადარჩენადობის მრუდები გამოითვალა Kaplan-Meier მეთოდით და შედარება მოხდა Log-rank (Mantel-Cox) ან Gehan-Breslow-Wilcoxon ტესტის საშუალებით ერთვარიანტულ და მრავალვარიანტულ პარამეტრებში (Mazzaferro et al., 2006). სტატისტიკური ანალიზისთვის გამოყენებული იქნა “IBM SPSS Statistics 23” კომპიუტერული პროგრამა.

3.2 პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული პრეპარატების მოქმედების ანალიზი ჰეპატოცელულური კარცინომის განვითარებასა და გამოსავალზე.

3.2.1 პაციენტების შერჩევა

კვლევაში ჩასართავად შერჩეული იქნა 408 პაციენტი საქართველო-საფრანგეთის ერთობლივი ჰეპატოლოგიური კლინიკა HEPA-დან 2015 წლის აპრილიდან 2016 წლის მარტის ჩათვლით. შერჩევის კრიტერიუმები იყო შემდეგი: 1. ასაკი 50-65 წელი; 2. ღვიძლის ფიბროზი F3-F4 ან ციროზი მინიმუმ 15 წლის ხანდაზმულობის ისტორიით; 3. HCV- დიაგნოსტირებული პჯრ-ით (პოლიმერაზას ჯაჭვური რეაქცია), განურჩევლად ვირუსის რაოდენობისა და გენოტიპისა; 4. კვლევაში ჩართვამდე ციროზის მიერი გართულებების (ასციტი, გასტროინტესტინური სისხლდენა ან ჰცკ); 5. Child-Pugh კლასი A ან B; და 6. სხვა მძიმე ექსტრაჰეპატური დაავადების არ არსებობა. ჩაწერილი იქნა წარსული სამედიცინო ისტორია, მნიშვნელოვანი კლინიკური და ბიოლოგიური პარამეტრები

3.2.2 შემდგომი მეთვალყურეობა და რეციდივის გამოვლენა

რეგულარულად ტარდებოდა კლინიკური მონიტორინგი და გვერდითი მოვლენების მართვა. პაციენტებს უტარდებოდა საკონტროლო გასინჯვები ყოველ 6 თვეში ერთხელ და აღირიცხებოდა აუცილებელი კლინიკური და ბიოლოგიური მონაცემები. ექვს თვეში ერთხელ ტარდებოდა ულტრაბგერითი გამოკვლევები დოპლერით. თუ ადგილი ჰქონდა ულტრაბგერით სიმსივნური მასის გამოვლენას პაციენტებს უტარდებოდათ კონტრასტული კომპიუტერული ან მაგნიტურ რეზონანსული ტომოგრაფია და/ან

დამიზნებითი cor ბიოფსია ამერიკის ღვიძლის დაავადებების შემსწავლელი ასოციაციის 2011 წლის გაიდლაინის მიხედვით (Bruix et al., 2011).

ჰცკ-ს დიაგნოზი დგინდებოდა ჰისტოლოგიური გამოკვლევით ან არაინვაზიური კრიტერიუმების საფუძველზე (დინამიური ვიზუალიზაცია, რომელიც ავლენს ადრეულ არტერიულ ჰიპერვასკულარიზაციას და პორტულ გამორეცხვას) სხვადასხვა დროის პერიოდის მიხედვით. ჰცკ-ის მკურნალობა განისაზღვრებოდა მულტიდისციპლინური მიდგომის გამოყენებით, ღვიძლის შემსწავლელი ევროპული ასოციაციის - კიბოს კვლევისა და მკურნალობის ევროპული ორგანიზაციისა და ღვიძლის დაავადებების შემსწავლელი ამერიკული ასოციაციის მითითებების მიხედვით (European Association for the Study of the, 2010)

კვლევაში ჩართული ყველა პაციენტმა მიიღო ანტი-HCV მკურნალობა პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული საშუალებებით (DAAs) C ჰეპატიტის ელიმინაციის ეროვნული პროგრამის ფარგლებში ეროვნული პროტოკოლების შესაბამისად (Tsertsvadze et al., 2019). 2015 წლის აპრილიდან 2016 წლის მარტამდე მკურნალობა უზრუნველყოფილი იყო სოფოსბუვირით (სოფ) რიბავირინთან (რბვ) კომბინაციაში, პეგილირებული ინტერფერონით (იფნ) ან მის გარეშე. 2016 წლის მარტიდან ლედიპასვირი/სოფოსბუვირი (ლედ/სოფ) ენიშნებოდა ყველა პაციენტს რბვ-ით ან მის გარეშე, HCV გენოტიპის, ფიბროზის დონისა და მკურნალობის წინა გამოცდილების მიხედვით.

3.2.3 სტატისტიკური ანალიზი.

სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა შემდეგ პარამეტრებზე ჰცკ-ს ინციდენტობა და სიკვდილობა. ჰცკ-ის სიხშირის შესაფასებლად პაციენტებს მონიტორინგი ხორციელდებოდა C ჰეპატიტის ელიმინაციის ეროვნულ პროგრამაში ჩართვის თარიღიდან 2019 წლის 31 დეკემბრამდე ან ჰცკ-ს დიაგნოსტიკის თარიღამდე, (პირველის დადგომის მიხედვით). ჰცკ-ს სიხშირის ანალიზი მოიცავდა პაციენტებს, რომლებსაც განუვითარდათ ჰცკ HCV მკურნალობის დასრულების შემდეგ. ანალიზის სენსიტიურობის გაზრდის მიზნით ჩვენ გამოვრიცხეთ პაციენტები, რომლებსაც განუვითარდათ ჰცკ ანტი-HCV მკურნალობის დაწყებიდან 12 თვის განმავლობაში, იმის

დაშვებით, რომ ამ პაციენტებს უკვე ჰქონდათ არადიაგნოსტირებული ჰცვ მკურნალობის დაწყების დროისთვის. ჰცვ-თი დაავადებული პაციენტების სიკვდილობის შეფასება ხორციელდებოდა ჰცვ-ს დიაგნოზის დადგენიდან 2019 წლის დეკემბრამდე ან სიკვდილის დადგომამდე იმის მიხედვით თუ რომელს ჰქონდა ადგილი პირველად. დაკვირვება ინციდენტობასა და სიკვდილობაზე 100 ადამიანზე წელიწადში (PY) გამოთვლილი იქნა შემდეგნაირად: შემთხვევათა რაოდენობა გაყოფილი იქნა პაციენტთა სრულ რაოდენობაზე წელიწადში და გამრავლებული 100 ზე. ბივარიანტული შედარება პერსონათა მიხედვით განხორციელდა chi-squared-ტესტით ან ფიშერის ზუსტი ტესტით სათანადო სიტუაციის გათვალისწინებით.

HCC-ის გაჩენასთან დაკავშირებული ფაქტორები შეფასდა კოქსის პროპორციული რისკის რეგრესიის მოდელით (Cox proportional hazards regression). ყველა ანალიზი განხორციელდა SAS v9.4. სადაც P ინდექსი <0.05 განიხილებოდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად.

3.3 ჰეპატოცელულური კარცინომის მოლეკულური პათოლოგია და „თხევადი ბიოფსია“

3.3.1 სისხლისა და FFPE ქსოვილების ნიმუშები

სულ 64 პაციენტი და ჯანმრთელი მოხალისე იქნა ჩართული აღნიშნულ კვლევაში. ამ კვლევის ყველა მონაწილემ განაცხადა წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა ჩართვამდე. კვლევა დამტკიცებულია ალექსანდრე ნათიშვილის სახელობის მორფოლოგიის ინსტიტუტის (ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის) ინსტიტუციური ეთიკის კომიტეტის მიერ. ყველა პაციენტი კვლევაში ჩართული იქნა „ისრაელ-საქართველოს სამედიცინო კვლევით კლინიკა ჰელსიკორში“.

იმისათვის რომ შესწავლილი ყოფილიყო განკირინი/PSMD10 გენის ექსპრესია ჰცვ-იან პაციენტებში, შეფასებული იქნა შემდეგი სისხლის ნიმუშები: ჰცვ ($n=32$), ჰცვ მეტასტაზური ($n=5$), ციროზი ($n=7$), HCV პოზიტიური ($n=5$) და ჯანმრთელი პირები ($n=5$). ჰცვ ჯგუფი შედგებოდა 32 პაციენტისგან - 5 (15.60%) ქალი და 27 (84.4%) მამაკაცი. პაციენტთა საშუალო ასაკი შეადგენდა $55.7 (\pm 5.7)$ წელს (ასაკობრივი დიაპაზონი 46-66წწ).

მეტასტაზური ჰცვ-ის მქონე პაციენტების ჯგუფი შედგებოდა 5 ადამიანისგან, რომლებიც წარმოადგენდნენ მამაკაცებს. საშუალო ასაკი შეადგენდა $57.4 (\pm 3.6)$ წელს

(ასაკობრივი დიაპაზონი 52-62წწ). 7 პაციენტის საშუალო ასაკი რომელთაც აღენიშნებოდათ ციროზი იყო 57.1($\pm$ 2.9) წელი. (ასაკობრივი დიაპაზონი 53-61წწ). 1 (14.3%) - ქალი და 6 (85.7%) მამაკაცი. პაციენტა ჯგუფი HCV ინფექციით წარმოდგენილი იყო 5 პირით, მათ შორი 1 (20%) ქალი და 4 (80%) მამაკაცი, საშუალო ასაკით 49.4 ($\pm$ 1.7) წელი (ასაკობრივი დიაპაზონი 48-52წწ). 5 ჯანმრთელი პირი რომელთაც არ გააჩნდათ სიმსივნის ან რაიმე ქრონიკული დაავადების ანამნეზი, მათ შორი 1 (20%) ქალი და 4 (80%) მამაკაცი ჩართული იქნა კვლევაში ნებაყოფლობით. საშუალო ასაკი შეადგენდა 50.0 ($\pm$ 4.1)წელს, (ასაკობრივი დიაპაზონი 45-55წწ).

განკირინის/PSMD10 რნმ-ის ექსპრესიის გამოსაკვლევად სიმსივნური ქსოვილის ნიმუშები აღებული იქნა პაციენტებში ჰცვ (სიმსივნე და მიმდებარე) (n=32), ციროზი (n=7) და ნორმალური ქსოვილები, რომლებიც მოპოვებული იქნა ცოცხალი დონორებისგან ტრანსპლანტაციამდე ღვიძლის ტრანსპლანტანტის ხარისხის შესაფასებლად (n =5). ჰცვ ჯგუფი შედგებოდა იმავე პაციენტებისგან, რომლებისგანაც ასევე მოპოვებული იქნა სისხლის პლაზმა ექსპრესიის შესასწავლად. სიმსივნის მიმდებარე ქსოვილი შეგროვდა მხოლოდ 27 შემთხვევაში, რადგან 5 პაციენტთან აღებული იქნა მხოლოდ ბიოფსიის ნიმუშები (რადგან ქირურგიული ჩარევა არ იყო ნაჩვენები). ციროზით დაავადებულთა ჯგუფი შედგებოდა 5 ადამიანისგან, მათ შორის 5 (100%) მამაკაცი. საშუალო ასაკი იყო 50.4 (2.1) წელი (დიაპაზონი 48-53 წელი). ღვიძლის ჯანმრთელი დონორების საშუალო ასაკი იყო 35.6 (3.04) წელი (დიაპაზონი 32-40 წელი) და მათ შორის 1 (20%) ქალი და 4 (80%) მამაკაცი.

3.3.2 პერიფერიული სისხლის ნიმუშებიდან რნმ-ის ექსტრაქცია

პლაზმის ნიმუშები იზოლირებული იყო პერიფერიული სისხლის 4 მლ-დან BD Vacutainer მილების გამოყენებით (EDTA-K2 გამოიყენებოდა როგორც ანტიკოაგულანტი) (BD, New Jersey, აშშ).

მილაკები ცენტრიფუგირებულ იქნა 3000 $\times$ rpm-ზე 15 წუთის განმავლობაში და 1 მლ სუპერნატანტის პლაზმა გადატანილი იქნა 1.5 მლ სინჯარაში და შენახული იქნა -80°C-ზე გამოყენებამდე. ახალი მთლიანი დნმ/რნმ/miRNA ამოღებულია სისხლის პლაზმიდან RecoverAll™ ნუკლეინის მჟავის საიზოლაციო ნაკრების გამოყენებით (Thermo Fisher

Scientific, Waltham, MA, აშშ) მწარმოებლის მიერ რეკომენდებული პროცედურების მიხედვით. ნუკლეინის მჟავის მთლიანი კონცენტრაცია გაზომილი იყო NanoDrop™ ND-1000 სპექტროფოტომეტრის გამოყენებით (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA).

3.3.3 სიმსივნის რნმ-ის და მიკრო-რნმ ექსტრაქცია ფორმალინში დაფიქსირებული და პარაფინში ჩაყალიბებული (FFPE) ქსოვილის ნიმუშებიდან

მთლიანი დნმ/რნმ/miRNA ამოღებულია სიმსივნის FFPE ქსოვილებიდან, მიმდებარე ღვიძლისა და საკონტროლო ნიმუშებიდან RecoverAll™ ნუკლეინის მჟავის საიზოლაციო ნაკრების გამოყენებით FFPE-სთვის (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, აშშ) მწარმოებლის რეკომენდაციის შესაბამისად. ნუკლეინის მჟავის მთლიანი კონცენტრაცია გაზომილი იყო NanoDrop™ ND-1000 სპექტროფოტომეტრის გამოყენებით (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA).

3.3.4 RT-qPCR - p28/განკირინი და მიკრო-რნმ

RT-qPCR შესრულდა TaqPath 1-Step Multiplex Master Mix (No ROX) გამოყენებით (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) მწარმოებლის ინსტრუქციის მიხედვით. ადამიანის 18S რიბოსომური რნმ გამოიყენებოდა როგორც შიდა რეფერენსული გენი. RT-qPCR პროტოკოლი მოიცავდა დენატურაციის საწყის საფეხურს (95°C 20 წმ) და დენატურაციის 40 ციკლს (95°C 3 წმ) და ანეილირებას (60°C 30 წამში). ფარდობითი გამოხატვის დონეები გამოითვალა 2-ΔΔCq მეთოდის (27) გამოყენებით, როგორც ადრე იყო აღწერილი (28).

cDNA გაძლიერდა შემდეგი Taqman® ანალიზის გამოყენებით: p28/Gankyrin - (Assay ID Hs01100439_g1) და ადამიანის 18S რიბოსომული RNA - (Assay ID Hs99999901_s1) (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA).

შესწავლილ იქნა შემდეგი მიკრო-რნმ-ები miRNA-122, miRNA-152, miRNA-200A, miRNA-200B, miRNA-21, miRNA-15, miRNA-130, miRNA-9.. miRNA-26 გამოყენებული იქნა როგორც შიდა რეფერენსული მიკროერენემი.

3.3.5 სტატისტიკური ანალიზი

მან-უიტნის U ტესტი გამოყენებული იქნა 2-ΔCT და ჯერადი ცვლილებების მონაცემების შედარებების სტატისტიკური მნიშვნელობის განსასაზღვრად. დისპერსიული ანალიზი

(ANOVA) გამოიყენებოდა Ct მნიშვნელობების სხვადასხვა ჯგუფებში შესადარებლად. მგრძნობელობისა და სპეციფიურობის მრუდი (ROC) გამოყენებული იქნა Gankyrin/PSMD10 რნმ-ის ეფექტურობის შესამოწმებლად სხვადასხვა ჯგუფის ღვიძლის ქსოვილების განსასხვავებლად. სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა SPSS სტატისტიკური პროგრამული უზრუნველყოფის ვერსია 23.0-ის (SPSS, ჩიკაგო, IL, აშშ) და GraphPad Prism 8.0-ის გამოყენებით.

4. შედეგები და განხილვა

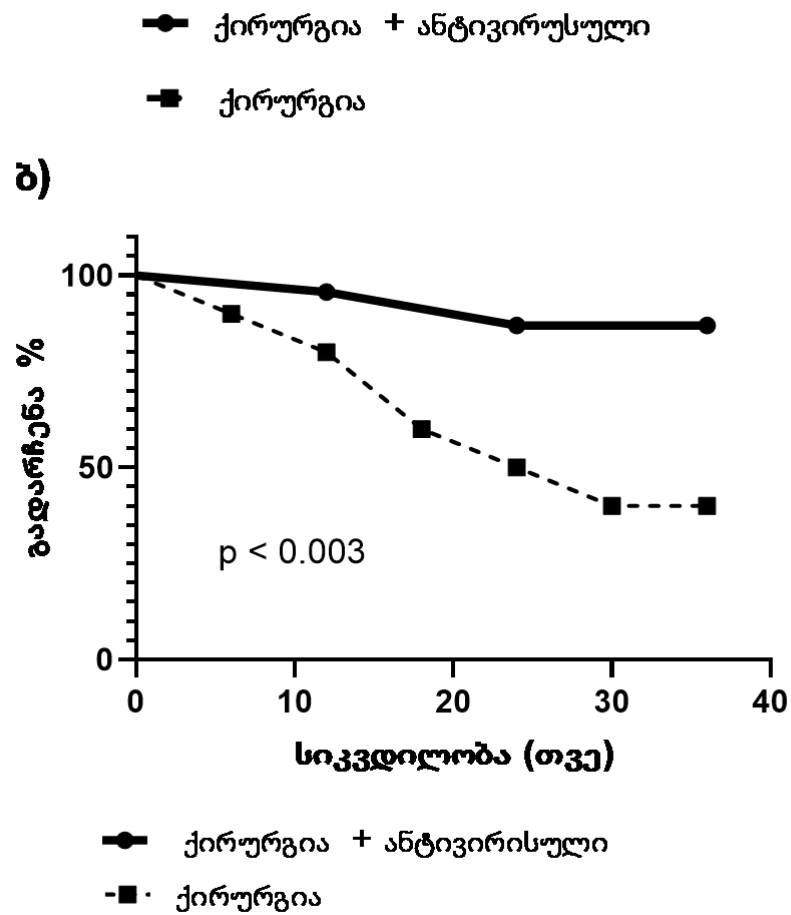
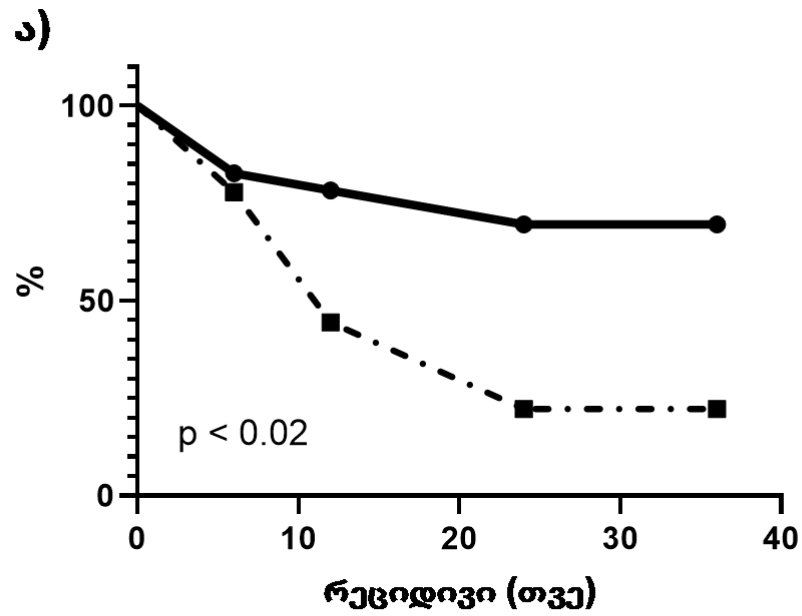
4.1 HCC მქონე პაციენტებში აქტიური HCV ინფექციის დროს ქირურგიულ მკურნალობის პარალელურად ანტივირუსული თერაპიის გავლენა დაავადების პროგნოზზე.

გამოვიკვლული იქნა 23 პაციენტისგან მიღებული მონაცემები. კლინიკური და ლაბორატორიული გამოკვლევების მონაცემები არ არის განხილული წინამდებარე ნაშრომში. კვლევაში შეფასდა საერთო და დაავადებისგან თავისუფალ გადარჩენადობა. საკონტროლო მონაცემებისთვის გამოვიყენებული იქნა ცვლადები სხვა კვლევებიდან (Imamura et al., 2003).

გადარჩენადობა შეფასდა Kaplan-Meier-ის მეთოდის გამოყენებით. შედეგები მოცემულია სურათ 5ა და 5ბ-ზე.

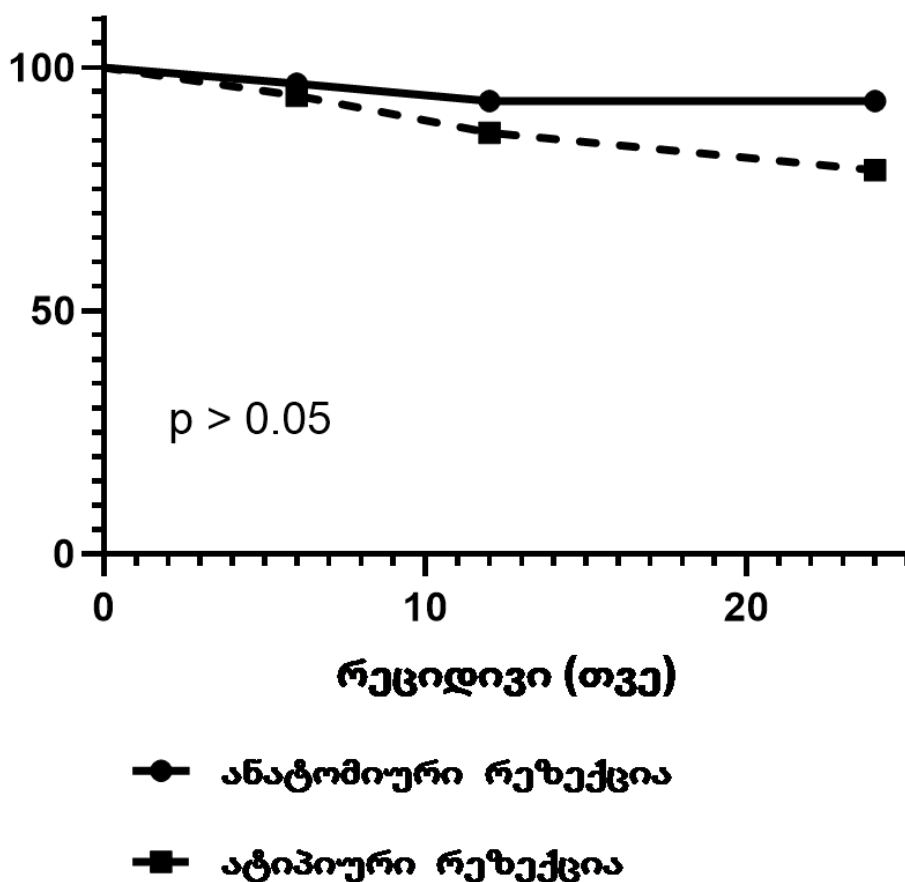
მიღებული მონაცემები აჩვენებს, რომ ქირურგიულ მკურნალობასთან ერთად ჩატარებული ანტივირუსული თერაპიის ჯგუფში ინტრაჰეპატური რეციდივების მაჩვენებელი (დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობა) ნაკლებია დაკვირვების ყველა ეტაპზე (სურათი 5ა). მრუდებს შორის სტატისტიკური განსხვავება შეფასდა Log-rank (Mantel-Cox) test-ის მეშვეობით და დაფიქსირდა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება $p < 0.02$.

საერთო გადარჩენადობამ უფრო მნიშვნელოვანი შედეგები აჩვენა. საკვლევ ჯგუფში საშუალო საერთო გადარჩენადობა იყო 34.0 ± 2.0 თვე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით - 25.2 ± 3.6 $P < 0.05$. მრუდებს შორის სტატისტიკური განსხვავება შეფასდა Log-rank (Mantel-Cox) test-ის მეშვეობით და დაფიქსირდა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება $p < 0.003$. (სურათი 5ბ)



სურათი 5 ა) დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობა; ბ) საერთო გადარჩენადობა

ასევე შეფასდა ორი ქირურგიული მიდგომის, ანატომიური და ატიპიური რეზექციის, პროგნოზი დაავადებისგან თავისუფალ გადარჩენადობის პარამეტრების ანალიზის მეშვეობით. მიღებული მონაცემები აჩვენებს, რომ ანატომიური რეზექციის ჯგუფში ინტრაჰეპატური რეციდივების მაჩვენებელი (დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობა) მცირედ ნაკლებია ატიპიურთან შედარებით, მაგრამ (სურათი 6). მრუდებს შორის სარწმუნო სტატისტიკური განსხვავება არ გამოვლინდა (Log-rank (Mantel-Cox) test - $p > 0.05$).



სურათი 6 ანატომიური და ატიპიური რეზექცია

ჰცკ-ს ხასიათდება არასახარბიელო პროგნოზით და დაავადების ფატალური მიმდინარეობით, მიუხედავად კომპლექსური თერაპიისა. ხუთწლიანი გადარჩენადობის მაჩვენებელი 5%-ზე დაბალია. განკურნების მიღწევა შესაძლებელია მხოლოდ დაავადების ადრეულ სტადიებზე (0 და A, იშვიათად B) ქირურგიული ჩარევის, რადიოსიზირული და მიკროტალღური აბლაციის ან ქემოთერაპიის (სტადიურობის დაწევის მიზნით ქირურგიული ჩარევისთვის მოსამზადებლად) და ტრანსპლანტაციის კომბინირებული გამოყენებით. ოპერაციული მკურნალობის შედეგები შედარებით უმჯობესია აბლაციასთან მიმართებაში, იმ მონაცემებისა და მეტა-ანალიზის გათვალისწინებით, რომელიც ორიენტირებულია შედეგზე. მაგალითად ცნობილია რომ ჰცკ-ს მიმდებარე ქსოვილებში ასევე ვლინდება მიკრო რნმ-ების ისეთივე ცვლილებები როგორიც უშუალოდ სიმსივნურ ქსოვილში, თუმცა ნაკლები ინტენსივობით. თამამად შეიძლება ითქვას რომ მიმდებარე ქსოვილებში ადგილი აქვს სიმსივნის განვითარების წინასწარგანწყობას. სახვადასხვა ავტორები მიუთითებენ სიმსივნის მიმდებარე ქსოვილში გენეტიკურ ცვლილებებს, რაც ხელს უწყობს *de novo* რეციდივების განვითარებას. (Hoshida et al., 2008) აზრით ჰცკ-ის მიმდებარე ღვიძლის ქსოვილში აღინიშნება მოლეკულური ცვლილებები, რომლებიც ხელს უწყობს ნეოპლასტურ ტრანსფორმაციას და ასოცირდება ჰცკ-ის რეციდივთან.

ამასთან ჰცკ-ს გააჩნია არტერიული სისხლმომარაგება, რაც განპირობებულია სიმსივნის მიერ სისხლძარღვთა ენდოთელური ზრდის ფაქტორების (VEGF) და ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორის (FGF) მომატებული ექსპრესიით. ნორმალურ პირობებში ღვიძლის უჯრედები და პარენქიმა ძირითადად პორტული სისტემით მარაგდება (75-80%) და არტერიული სისხლი (20-25%) მათ სასიცოცხლოდ არ ესაჭიროებათ. თუმცა, ჰეპატოციტებისგან ჰცკ-ს განვითარებისას სიმსივნური პროცესი თანდათანობით ხდება დამოკიდებული არტერიულ სისხლმომარაგებაზე და ახდენს ნეოვასკულარიზაციას - ახალი სისხლძარღვების ფორმირებას სიმსივნის კვების უზრუნველსაყოფად. არტერიული სისხლმომარაგება ხდება ჰცკ-ს პროგრესირების და ინვაზიურობის ხელშემწყობი ფაქტორი, რის გამოც მისი შეზღუდვა (მაგ.:

ტრანსარტერიული ქიმიოემბოლიზაციით) წარმოადგენს სიმსივნის საწინააღმდეგო თერაპიის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მიდგომას.

მიმდებარე ქსოვილებში სიმსივნური გადაგვარების წინასწარგანწყობა ხელს უწყობს ჰცკ-ს მულტიცენტრულ ზრდას და სატელიტური სიმსივნური კვანძების ჩამოყალიბებას HCV ინფექციის ფონზე. კერძოდ, HCV ინფექციის შემთხვევაში ჰცკ-ს ახასიათებს ერთი დომინანტი სიმსივნური კვანძის განვითარება მცირე ზომის სატელიტური კერების ფორმირებით, რაც განპირობებულია ვირუსის პირდაპირი ონკოგენური მოქმედებითა და იმუნური სისტემის დისრეგულაციით. HBV ინფექციის დროს კი, პროცესი განსხვავებულია და ხშირია პოლიცენტრული, მულტიფოკალური დაზიანება.

გარდა ამისა, ჰცკ-ს გააჩნია მკვეთრად გამოხატული არტერიული სისხლმომარაგება, რაც განპირობებულია VEGF-ისა და FGF-ის მომატებული ექსპრესიით. ეს ფაქტორები ხელს უწყობს სიმსივნეში ახალი არტერიების ფორმირებას და უზრუნველყოფს სიმსივნის ზრდას.

სწორედ ამ თავისებურებების გათვალისწინებით, ჰცკ-ს ქირურგიულ მკურნალობაში, ჩვენი ჯგუფი ხელმძღვანელობს სიმსივნის მკვებავი არტერიული ბასეინის ანატომიური რეზექციის პრინციპით (სუბსეგმენტექტომია, სეგმენტექტომია, ბისეგმენტექტომია), რაც ამცირებს რეციდივის და სატელიტური კერების განვითარების რისკს. ამასთან, ვინაიდან ჰცკ ხშირად ვითარდება ციროზის ფონზე, აუცილებელია ქირურგიული ჩარევის ადეკვატური დაგეგმვა ეკონომიური რეზექციის პრინციპით, რაც ითვალისწინებს საკმარისი ფუნქციური პარენქიმის შენარჩუნებას პოსტოპერაციული ღვიძლის უკმარისობის პრევენციისთვის, და ამავდროულად, სრულ ონკოლოგიურ რეზექციას.

ღვიძლის აბლაციური მეთოდებისგან განსხვავებით, რომელთა დროსაც რჩება ნეოპლაზიური ტრანსფორმაციის მაღალი რისკის მქონე ქსოვილები, ქირურგიული რეზექციისას ხდება სიმსივნის მთელი არტერიული ბასეინის ამოკვეთა, რაც უზრუნველყოფს უკეთეს შორეულ შედეგებს.

ტრანსპლანტაცია ნაჩვენებია მხოლოდ ისეთ შემთხვევებში, როდესაც ციროზი მიმდინარეობს პორტული წნევის მაღალი მაჩვენებლებით და ოპერაციული მკურნალობა მოიცავს მაღალ რისკებს. აქვე დავამატებთ, რომ "ღვიძლის ციროზით

დაავადებულთათვის, საკუთარი ღვიძლის შენარჩუნება, თუნდაც ნაწილობრივი ფუნქციით, შეიძლება იყოს ალტერნატივა გადანერგილ ღვიძლზე სრულ დამოკიდებულებისა. თუ რა თქმა უნდა ეს შესაძლებელია, ვინაიდან იმუნოსუპრესიული მკურნალობა მიუხედავად მცირე დოზების საჭიროებისა ღვიძლის ტრანსპლანტაციისას თავის მხრივ იწვევს სხვა გართულებებს, მათ შორის ზრდის ონკოლოგიური დაავადებებით ავადობის რისკს.

სამწუხაროდ, ჰეპატოცელულური კარცინომის (ჰცკ) დიაგნოზი დაახლოებით 60% შემთხვევაში დგინდება დაავადების გავრცელებულ სტადიაზე, როდესაც მკურნალობის ვარიანტები მნიშვნელოვნად ვერ აუმჯობესებს საერთო გადარჩენას (OS). OS გავრცელებულ სტადიაზე (სტადია C ბარსელონას კრიტერიუმების მიხედვით) შეადგენს 10 თვეს, ხოლო საშუალო B სტადიაზე 26 თვეს.

სხვადასხვა ტიპის კიბოს სპონტანური რეგრესია ან რემისია (სრ) პირველად დაადგინეს და შეისწავლეს ევერსონმა და კოულმა 1966 წელს. მრავალი მექანიზმი განიხილება ასეთი შემთხვევების მექანიზმებად, თუმცა სრ-ის უკიდურესი იშვიათობა ართულებს ამ საკითხის გარკვევას.

სიმსივნის რეგრესია, რომელიც სპონტანურად ვითარდება ანტივირუსული მკურნალობისას ჰცკ-ს შემთხვევაში უკვე აღწერილია. ზოგიერთი ავტორი გვიჩვენებს პარციალური სპონტანური რეგრესია ჰცკ-ს შემთხვევაში შეადგენს 0.4%-ს 27 ხოლო სრულ სრ კი 1-ს 140000 შემთხვევაზე.

მიმდინარე საპილოტე ნაშრომში ინახა, რომ ჰცკ-ით დაავადებული პაციენტების HCV-ის მკურნალობის დროს ახალი პირდაპირი ანტივირუსული საშუალებებით (ლედიპასვირი/სოფოსბუვირი (ჰარვონი). ადგილი ჰქონდა არა მარტო სიმსივნის ზომებში კლებას, არამედ სიცოცხლის საერთო და დაავადებისგან თავისუფალ გადარჩენადობის მონაცემების გაუმჯობესებას. ერთის მხრივ ლიტერატურულ მონაცემებსა და ჰცკ-ს პათოლოგიის თანამედროვე საფუძვლებზე დაყრდნობით ხოლო მეორეს მხრივ ანტივირუსული პრეპარატების მოქმედების მოლეკულური მექანიზმების გათვალისწინებით, შეგვიძლია შევაჯამოთ აღნიშნული მექანიზმების პოტენციური ეფექტი. შედეგად, ჩვენ პაციენტებში ჰცკ-ს რეგრესიის მთავარ ფაქტორს უნდა

წარმოადგენდეს ანტივირუსული თერაპია. ეს შესაძლოა განპირობებული იყოს ორი მექანიზმით: სიმსივნურ უჯრედებზე პირდაპირი ზემოქმედებით (ანტიმეტაბოლური ან გენის ექსპრესიის ინჰიბირების გზით) და ანტიტუმორული იმუნური პასუხის მოდულირებით. იგივე მექანიზმებია შესაძლოა იყოს მიზეზი საერთო და დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის მონაცემების გაუმჯობესებისა ლედ/სოფ-ით თერაპიისას.

ჩვენი მონაცემების მიხედვით ადგილი აქვს გვიან დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის მაჩვენებლების გაუმჯობესებას.

ზემოაღწერილის გამო ანტივირუსული თერაპია ჩასმული უნდა იქნას HCV ინფექციის ფონზე განვითარებული ჰცკ-ს მართვის მენეჯმენტში. აღნიშნულს შეუძლია გააუმჯობესოს საერთო და დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენადობა სიმსივნის პაციენტებში. ანტივირუსული პრეპარატების (ლედ/სოფ) ნაჩვენები უნდა იქნას წმინდად HCV ინფექციისას რადგან მნიშვნელოვნად მცირდება რეციდივი. ასევე, ჩვენ მიერ ჩატარებული კვლევა ეყრდნობა პაციენტების მცირე რიცხვს და საჭიროა კვლევა ჩატარდეს უფრო დიდ ჯგუფზე კოჰორტული კვლევის ფორმით.

4.2 პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული პრეპარატების მოქმედების ანალიზი ჰეპატოცელულური კარცინომის განვითარებასა და გამოსავალზე.

კვლევაში ჩართული იქნა 408 პაციენტი HCV-ი ინფექციითა და ღვიძლის შორსწასული ფიბროზით, მეტავირით $\geq F3$. ასაკის მედიანა იყო 55 წელი (ინტერკვარტილური დიაპაზონი [IQR]: 52-59) წწ და 77.9% იყო მამაკაცი. ყველა პაციენტი განკურნებული იქნა HCV ინფექციისგან DAA მკურნალობით, 53.9% ნამკურნალები იყო ლედ/სოფ-ით $\pm$ RBV (ცხრილი 1).

ცხრილი 1 საკვლევი პოპულაციის მახასიათებლები (n=408)

	სულ (n=408)	ჰცკ (n=354)	არა ჰცკ (n=54)	p ინდექსი
ასაკი, საშუალო ასაკი (IQR)	55 (52-59)	55 (52-58)	57 (53-62)	0.01
სქესი, n (%)				
მამაკაცი	318 (77.9)	76 (84.4)	14 (15.6)	0.46
ქალი	90 (22.1)	278 (87.4)	40 (12.6)	
HCV მკურნალობის რეჟიმი, n (%)				
ლედ/სოფ ± RBV	220 (53.9)	190 (86.4)	30 (13.6)	0.94
სოფ/RBV	114 (27.9)	100 (87.7)	14 (12.3)	
სოფ/RBV + იფნ	74 (18.1)	64 (86.5)	10 (13.5)	
HCV მკურნალობის ხანგრძლივობა, n (%)				
12 კვ	215 (52.7)	188 (87.4)	27 (12.6)	0.81
20 კვ	24 (5.9)	21 (87.5)	3 (12.5)	
24 კვ	153 (37.5)	130 (85.0)	23 (15.0)	
48 კვ	16 (3.9)	15 (93.7)	1 (6.3)	

სულ, 54 (13.2%) პაციენტს დაუდგინდა ჰცკ, აქედან 7-ს ანტი HCV მკურნალობის დაწყებამდე ჰქონდა დადგენილი. ადამიანები ჰცკ-თი იყვნენ შედარებით ასაკიანები (მედიანა 57 წ 55-ის საპირწონედ $p=0.01$). სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები სქესის, HCV მკურნალობის რეჟიმისა და ხანგრძლივობის თვალსაზრისით არ დაფიქსირებულა (ცხრილი 2).

HCV-ს ინციდენტობა განისაზღვრა 401 პაციენტში, რომელთაც მკურნალობის დაწყებისათვის არ ჰქონდათ დიაგნოსტირებული ჰცკ. პაციენტების მონიტორინგის ხანგრძლივობის მედიანა 3.8 (IQR: 2.9-4.2) წელი, რაც დაახლოებით 1393 პაციენტ/წელს შეადგენდა. PY დაკვირვებას. სულ 47 (11.2%) პირს განუვითარდა ჰცკ. ინციდენტობის სიხშირე 3.37 100 პ/წ PY -ზე (95% CI: 2.48-4.49). სქესის, მკურნალობის რეჟიმისა და ხანგრძლივობის მიხედვით სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება ინციდენტობის სიხშირეში არ გამოვლინდა. (სურ 7).

ცხრილი 2 ჰცვ-ს დიაგნოზთან დაკავშირებული ფაქტორები მრავალვარიანტულ ანალოზში

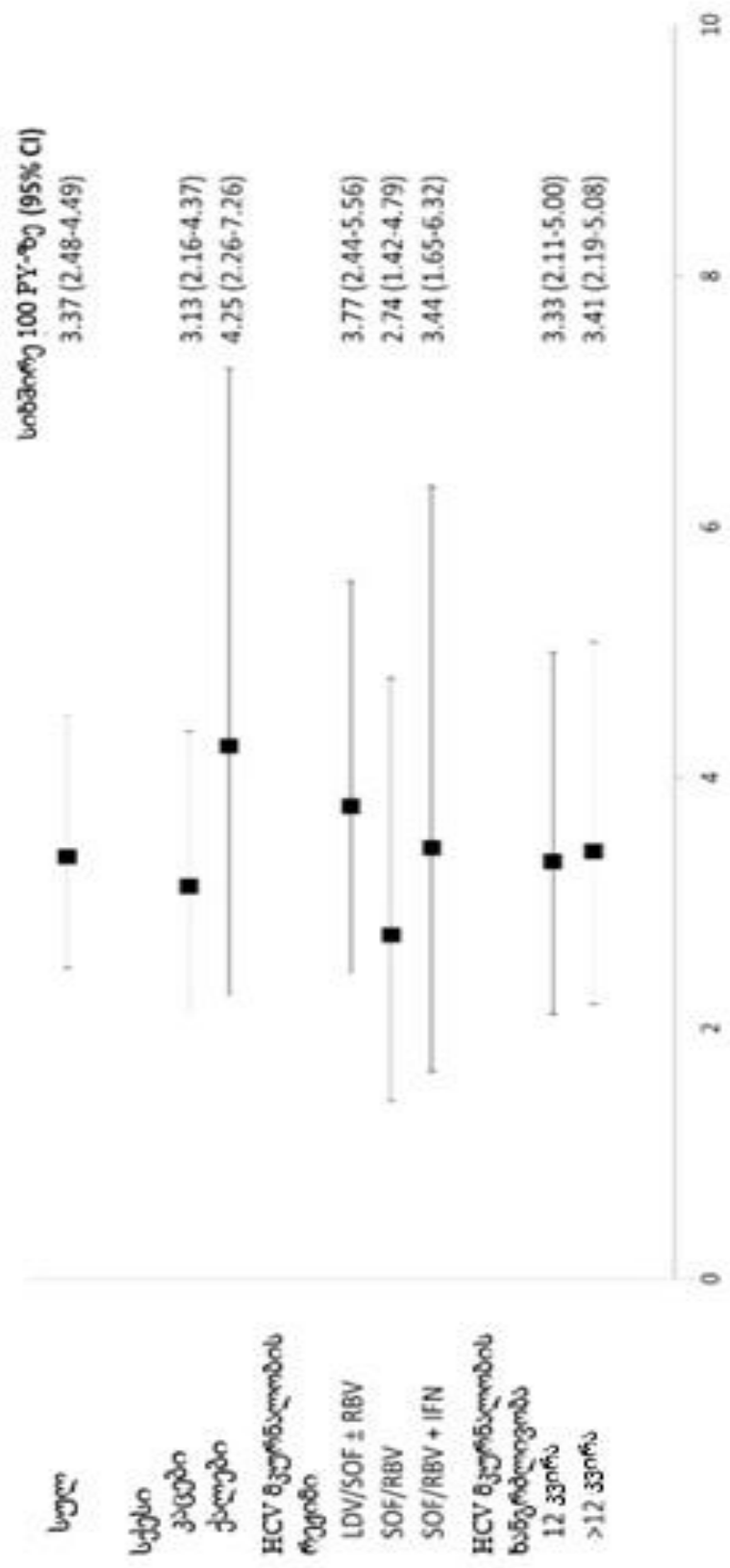
		მულტივარიაციული ანალოზი პაციენტებისა, რომელთაც დაუდგინდა HCC, DAA-ს დაწყებიდან ნებისმიერ დროს n=401				მულტივარიაციული ანალოზი პაციენტებისა, რომელთაც დაუდგინდა HCC, DAA-ს დაწყებიდან 12 თვის შემდეგ n=401			
		All (n=401)	HCC (n=47)	HR (95% CI)	p value	All (n=396)	HCC (n=42)	HR (95% CI)	p value
ასაკი, მედიანა წლებში (IQR)		55 (52-59)	56 (53-61)	1.08 (1.01-1.15)	0.03	55 (52-59)	55 (52-58)	1.08 (1.01-1.16)	0.03
სქესი n (%)									
ქალები		89 (22.2)	13 (14.6)	1		87 (22.0)	11 (12.6)	1	
კაცები		312 (77.8)	34 (10.9)	0.87 (0.45-1.68)	0.67	309 (78.0)	31 (10.0)	0.94 (0.46-1.93)	0.87
HCV გვერნალობის რეჟიმი n (%)									
LDV/SOF ± RBV		215 (53.6)	25 (11.6)	1		210 (53.0)	20 (9.5)	1	
SOF/RBV		112 (27.9)	12 (10.7)	0.58 (0.27-1.26)	0.17	112 (28.3)	12 (10.7)	0.81 (0.35-1.84)	0.61
SOF/RBV + IFN		74 (18.5)	10 (13.5)	1.08 (0.49-2.49)	0.86	74 (18.7)	10 (13.5)	1.14 (0.48-2.68)	0.77
HCV გვერნალობის ხანგრძლივობა n (%)									
12 კვირა		211 (52.6)	23 (10.9)	1		210 (53.0)	22 (10.5)	1	
>12 კვირა		190 (47.4)	24 (12.6)	1.31 (0.62-2.80)	0.48	186 (47.0)	20 (10.8)	0.98 (0.43-2.24)	0.96

მგრძნობელობის ანალიზის დროს, რომელის გამორიცხავდა იმ პაციენტებს, რომელთაც დაუდგინდათ ჰცკ ($n=396$), საერთო ინციდენტობა იყო 3.02 - 100 პ/წ PY (95% CI: 2.18-4.08), სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება ჯგუფებს შორის ნანახი არ იქნა (სურათი 8).

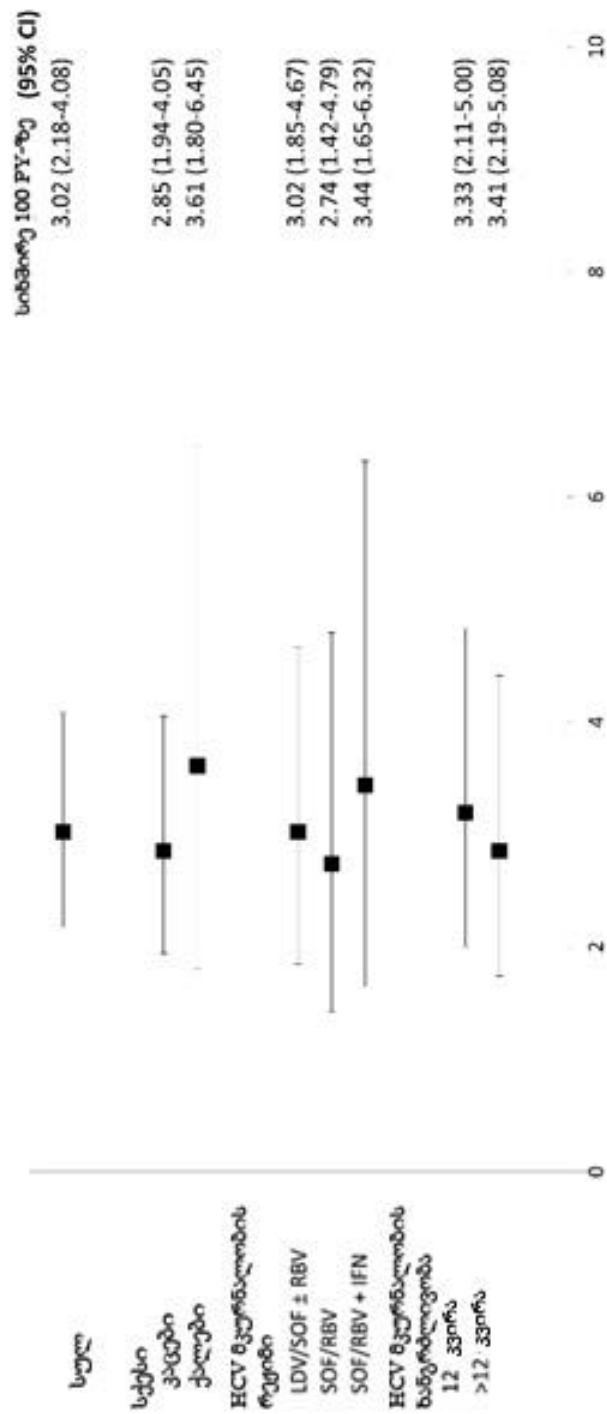
მრავალვარიანტულ მოდელში, ასაკის მატება იყო ერთადერთი ფაქტორი, რომელიც დაკავშირებულია ჰცკ-ის დიაგნოზთან: რისკის თანაფარდობა (HR) 1.08 (95% CI: 1.01-15, $p=0.03$). მსგავსი შედეგები იქნა მიღებული მგრძნობელობის ანალიზშიც.

სიკვდილობა შეფასდა 54 პაციენტს შორის, რომელთაც დაუდგინდა ჰცკ. მათი მონიტორინგის ხანგრძლიობის მედიანა იყო 1.6 წ (IQR: 1.0-4.2) 99 პ/წ PY-ის გათვალისწინებით. სულ 4 (7.4%) სიკვდილობის მაჩვენებლით 4.04 - 100 პ/წ PY -ზე (95% CI: 1.10-9.25). ყველა გარდაცვლილი პაციენტი იყო მამაკაცი, თუმცა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება არ გამოვლინდა არც სქესის და არც HCV-ს მკურნალობის რეჟიმის და ხანგრძლივობის მიხედვით (სურათი 9).

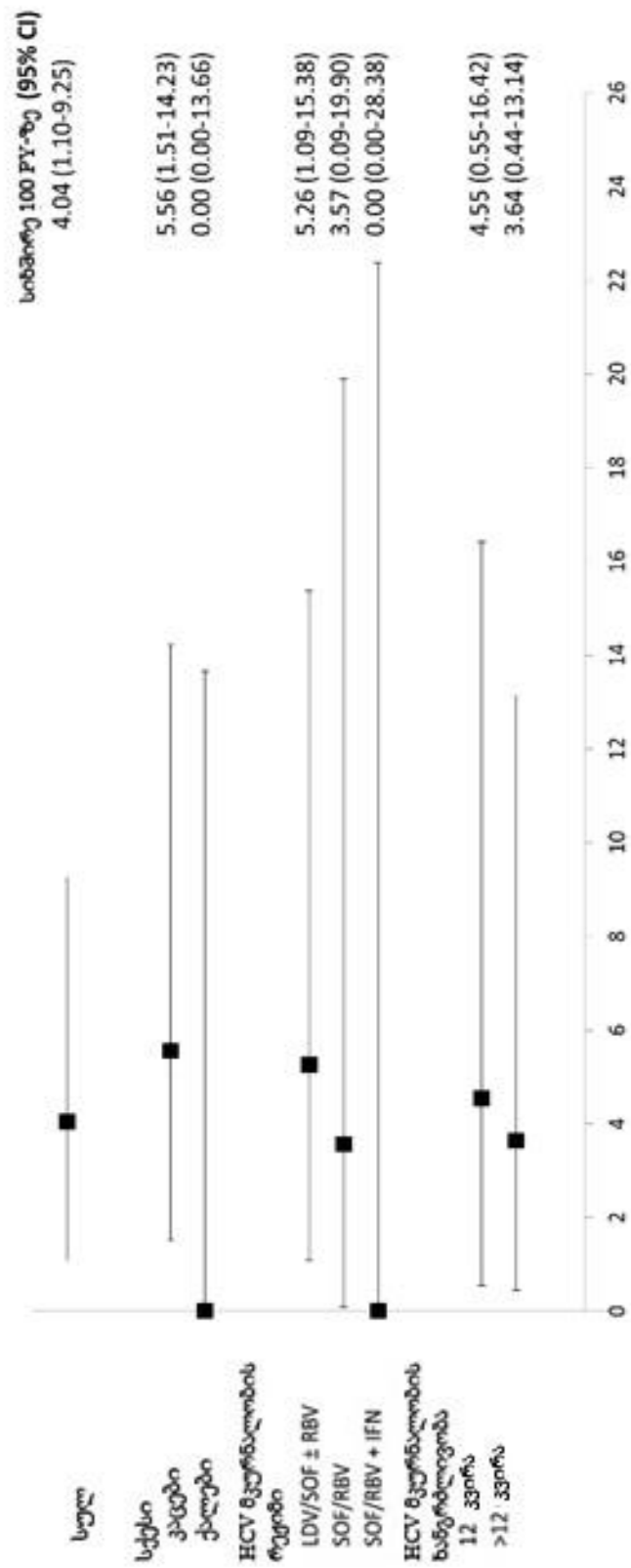
საქართველოში „C ჰეპატიტის ელიმინაციის ეროვნული პროგრამის“ წარმატებით განხორციელების შემდეგ, HCV -ს მქონე პაციენტების მკურნალობის ძირითადი მეთოდი გახდა DAA თერაპია. მდგრადი ვიროლოგიური პასუხის (SVR) მაჩვენებელი DAA ანტივირუსული მკურნალობის შემდეგ არის მნიშვნელოვანი და აღწევს პაციენტების 98%-ს ღვიძლის კომპენსირებული დაავადებით, თუმცა, პაციენტებში დეკომპენსირებული ციროზით და პაციენტებში HCV გენოტიპი 3 ინფექციით SVR სიხშირეა 85%-დან 95%-მდე [4]. კარგად არის დადგენილი, რომ SVR ასოცირდება ჰცკ რისკის 71%-ით შემცირებასთან [10]. მიუხედავად ამ უპირატესობებისა, არსებობს ნაშრომები, რომელიც მიუთითებს ჰცკ-ის გაზრდილ რისკზე DAA მკურნალობის შემდეგ მკურნალობის სხვა მეთოდებთან შედარებით [3, 18, 20, 26]. ყველა ასეთ კვლევას ჰქონდა თავისი შეზღუდვები, ამიტომ ძალზე მნიშვნელოვანია ამ სფეროში მეტი მტკიცებულების დაგროვება. ჰცკ-ის რისკის გაზრდის შესაძლო მექანიზმები DAA-ს გამოყენების შემდეგ სავარაუდოთ არა ამ წამლების უშუალო კანცეროგენულ ეფექტის გამო, არამედ სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნიტეტის მოშლა [14, 19].



სურათი 7 ჰეპ-ს ინვიდენტობა პაციენტებში რომელიც დადგინდა ნებისმიერ დროს DAA თ მკურნალობის დაწყების შემდეგ (n=401).



სურათი 8 ჰგვ-ს ინციდენტობა პაციენტებში რომელთაც აღნიშნული დაუდგინდათ DAA-თი მკურნალობის დაწყებიდან მინიმუმ 12 თვის შემდეგ (n=396).



სურათი 9 სიკვდილობა პცკ-იან პაციენტებში (n=54)

თუმცა, ეს ჰიპოთეზა უარყოფილია ბოლოდროინდელი კვლევებით, რომლებმაც აჩვენეს ციტოკინების მოდიფიკაცია მკურნალობის დაწყებამდე და ვარაუდობენ, რომ DAA-ს მიერ იმუნური მოდულაცია არ იწვევს ჰცვ-ს განვითარებას [5]. ეს დასკვნები დაკავშირებულია შრატში miRNA დონეებთან ჰცვ-იან პაციენტებში (ჩვენი გამოუქვეყნებელი მონაცემები).

ჩვენი კვლევა შეზღუდული იყო პაციენტების შედარებით მცირე რაოდენობით და დაკვირვების ხანმოკლე დროით. ასევე, ზოგიერთი სამკურნალო ჯგუფი შეზღუდული იყო პრაქტიკაში მათი იშვიათობის გამო. ჩვენ გამოვიყენეთ პაციენტთა ის სამიზნე ჯგუფი რომელთაც მაღალი ჰქონდათ ჰცვ-ს განვითარების რისკი, რათა გამოგვევლინა საკვლევი პარამეტრების ცვლილებები DAA მკურნალობის შემდეგ. ჩვენ შევარჩიეთ პაციენტების ჰცვ-ს მაღალი რისკით (ასაკი 50-65 წ და ღვიძლის ფიბროზი F3-F4), რამაც ჯგუფებს შორის განსხვავების იდენტიფიცირების მეტი საშუალება მოგვცა.

ჩვენ ვერ ვიპოვნეთ სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები მკურნალობის ჯგუფებს შორის. ისინი თანაბრად მოქმედებენ ჰცვ-ს განვითარების რისკსა და კიბოს გამო სიკვდილიანობაზე მოკლე და საშუალოვადიან პროგნოზში. ასევე, მკურნალობის ხანგრძლივობამ არ შეცვალა ჰცვ-ს რისკი. ეს დასკვნები დაკავშირებულია სხვა კვლევებთან, რომლებიც მოიცავს უფრო დიდ, მაგრამ უფრო მრავალფეროვან პოპულაციებს [14]. თუმცა, ჩვენს მონაცემებზე დაყრდნობით, ვერ ვერ გამოვრიცხავთ შესაძლებლობას, რომ DAA-მ შეიძლება შეცვალოს ჰცვ-ს რისკი და კიბოს სიკვდილიანობა გრძელვადიან პროგნოზში [7]. საჭიროა შემდგომი დაკვირვების მეტი დრო ამ ალბათობის დასადგენად.

ჩვენმა კვლევამ პირდაპირ ვერ გასცა პასუხი კითხვაზე, ცვლის თუ არა DAA მკურნალობა ჰცვ-ის განვითარების რისკს არა ნამკურნალებ პირებში ან იმ პაციენტებში ვისაც მკურნალობა ჩაუტარდა ინტერფერონზე დაფუძნებული რეჟიმით. კვლევის დიზაინი პაციენტებით „მკურნალობის გარეშე“ არაეთიკური იქნებოდა. ასევე, DAA მკურნალობა აჩვენებს უპირატესობას ინტერფერონზე დაფუძნებულ სქემებთან მიმართებაში და, შესაბამისად, ინტერფერონი არ შეიძლება მიეცეს როგორც ერთადერთი მედიკამენტი HCV მკურნალობის დროს. უფრო მეტიც, დიდი რეტროსპექტული

კოჰორტის კვლევები არ აჩვენებენ განსხვავებას ჰცვ სიხშირეში DAA და მხოლოდ IFN მკურნალობის რეჟიმებს შორის [10, 11]

დასასრულს, ჩვენ აღმოვაჩინეთ, რომ არც DAA-ს განსხვავებული რეჟიმი და არც მკურნალობის განსხვავებული ხანგრძლივობა არ მოქმედებს ჰცვ რისკზე ანტივირუსული მკურნალობის შემდეგ. უფრო მეტიც, ამ ჯგუფებში არ არის მნიშვნელოვანი ცვლილებები ჰცვ-ით გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელში. აქედან გამომდინარე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ ჰცვ სტატუსი არ არის უკუჩვენება DAA მკურნალობისთვის, განსაკუთრებით კიბოს ადრეულ სტადიებზე, როდესაც სიმსივნე განკურნებადია. ჩვენი შედეგები აჩვენებს, რომ ასევე ხანგრძლივი DAA მკურნალობა შეიძლება უსაფრთხოდ იქნას გამოყენებული.

4.3 ჰეპატოცელულური კარცინომის მოლეკულური პათოლოგია და „თხევადი ბიოფსია“

პლაზმური განკირინის/PSMD10 რნმ-ის დონე გამოკვლეული იყო RT-qPCR-ით პაციენტებში HCC (n=32), მეტასტაზური HCC (n=5), ციროზი (n=7), HCV+ (n=5) და ჯანმრთელ პირებში (n= 5) (იხილეთ ცხრილი 3 და 4).

პაციენტებში ციროზით, HCV+ და ჯანმრთელ პირებში განკირინი/PSMD10 რნმ არ იყო გამოვლენილი წინამდებარე კვლევაში აღწერილი მეთოდით. ΔCq (სამიჯნე გენი Cq - საყოფაცხოვრებო გენი Cq) გამოითვალა თითოეული ნიმუშისთვის. საშუალო ΔCq HCC ჯგუფში იყო 11.69 (± 1.6), ხოლო პაციენტებში მეტასტაზური HCC იყო 10.16 (± 0.4). ჯგუფებს შორის დადგინდა ΔCq -ის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება (საშუალო განსხვავება, 1,532; სხვაობის 95% CI, 0,7444-2,3200; $P<0,0002$; სურ. 10).

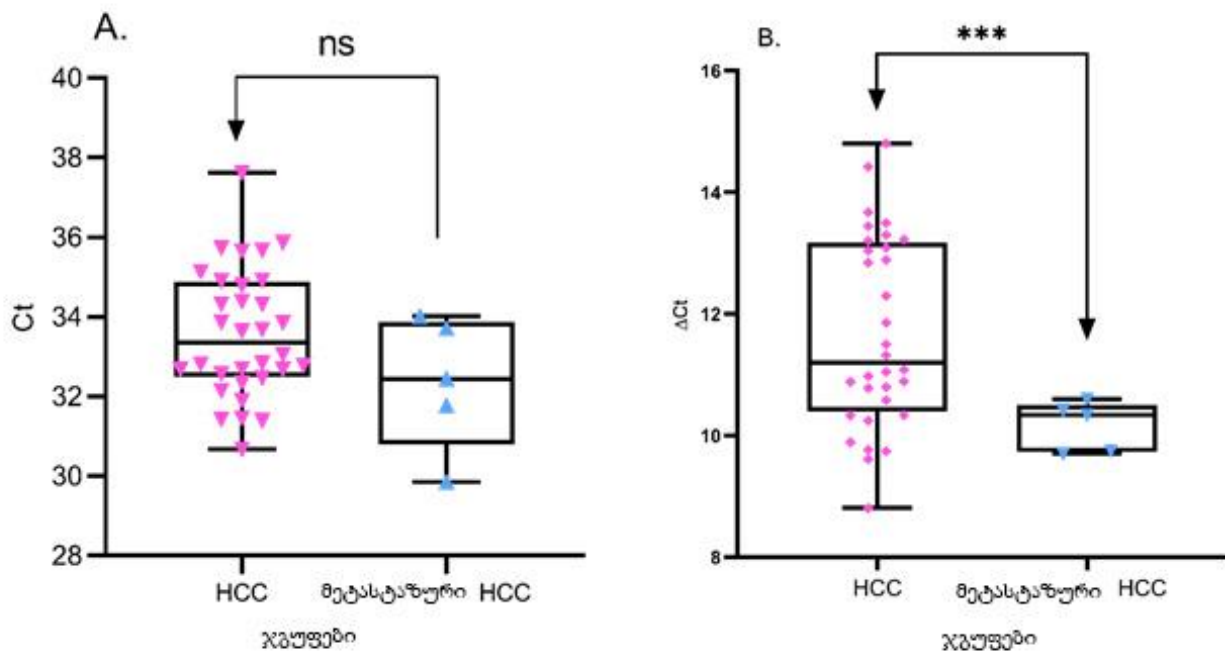
მნიშვნელოვანი განსხვავება განკირინის ექსპრესიის ხარისხში გამოვლინდა ქსოვილთა ნიმუშებში. $2-\Delta\Delta Cq$ საშუალო განკირინი/PSMD10 HCC, HCC ADJ T, ციროზი და საკონტროლო ჯგუფში იყო 418.5 (± 220.6), 78.68 (± 49.40), 20.62 (± 11.32), 1.02 (3.02) შესაბამისად. ჯგუფებს შორის განსხვავებები იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი $P<0.001$ -ით (სურათი 11).

ცხრილი 3 იმ პაციენტების კლინიკოპათოლოგიური მახასიათებლები, რომელთაგანაც აღებული იქნა სისხლი და ქსოვილი.

	პაციენტები HCC-თ	მეტასტაზური HCC	ციროზი	HCV დადებითი	ჯანმრთელები
პაციენტები N	32 n(%)	5 n(%)	7 n(%)	5 n(%)	5 n(%)
სქესი					
კაცი	27 (84.4)	5(100)	6 (85.7)	4 (80)	4 (80)
ქალი	5 (15.6)	0	1 (14.3)	1 (20)	1 (20)
ასაკი					
საშუალო (სტ.დ)	55.7 (5.7)	57.4 (3.6)	57.1(2.9)	49.4 (1.7)	50.0 (4.1)
მედიანა	57,5	58	56	49	50
დიაპაზონი	46-66	52-62	53-61	48-52	45-55
Child კლასიფიკაცია					
Child A	18(56.3)	NA	NA	NA	NA
Child B	10(31.3)	NA	NA	NA	NA
Child C	4(12.5)	NA	NA	NA	NA

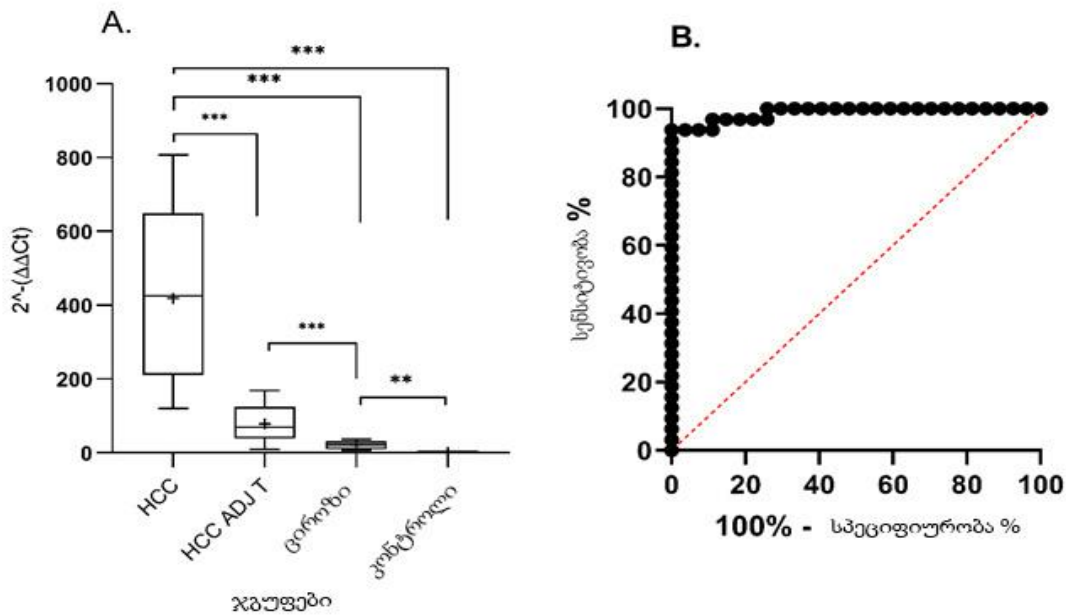
ცხრილი 4 იმ პაციენტების კლინიკოპათოლოგიური მახასიათებლები რომელთაგანაც აღებული იქნა ღვიძლის ქსოვილი

პაციენტი N		ციროზი	ჯანმრთელები
		5	5
		n (%)	n (%)
სქესი	კაცი	5 (100)	4 (80)
	ქალი	0	1 (20)
ასაკი	საშუალო (სტ.დ)	50.4(2.1)	35.6 (3.04)
	მედიანა	50	35
	დიაპაზონი	48-53	32-40



სურათი 10. HCC და HCC მეტასტაზის მქონე პაციენტების სისხლის პლაზმაში Gankyrin mRNA CT (სურ.10a) და ΔCt (სურ.10b).

*** $p < 0.001$, ns - არასარწმუნო

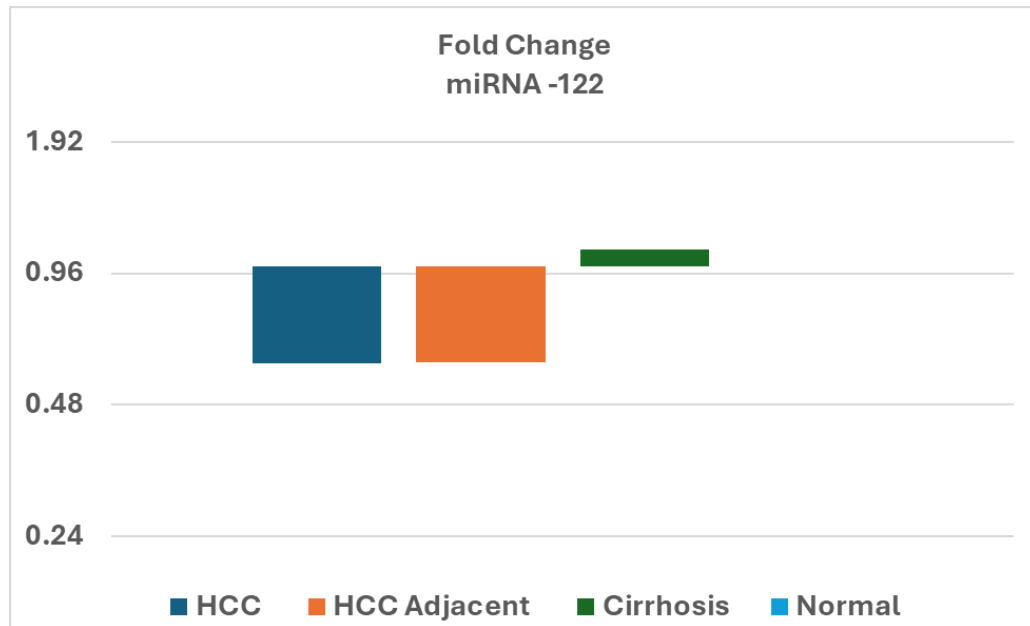


სურათი 11 A. ქსოვილის ნიმუშებში Gankyrin mRNA-ის 2^{-ΔCT}. B. ROC curve (HCC vs მიდებარე ქსოვილი); ***p < 0.001, **p < 0.01

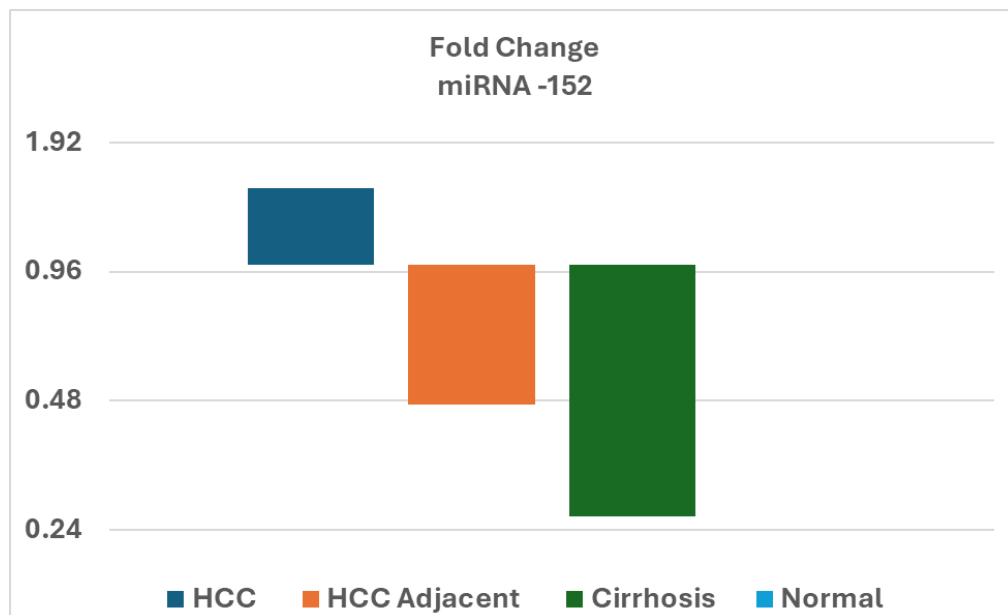
ცხრილი N 5-ში მოცემულია გამოკვლეულ ქსოვილის ნიმუშებში სხვადასხვა miRNA ფარდობითი ცვლილებები (Fold Change). ცალკეული miRNA -ის ცვლილები გამოკვლეულ ქსოვილთან მიმართებაში ცალცალკე და გაერთიანებული გარფიკის სახით ნაჩვენებია სურათებზე N12- 21

ცხრილი 5 სხვადასხვა miRNA ფარდობითი ცვლილება (Fold Change)

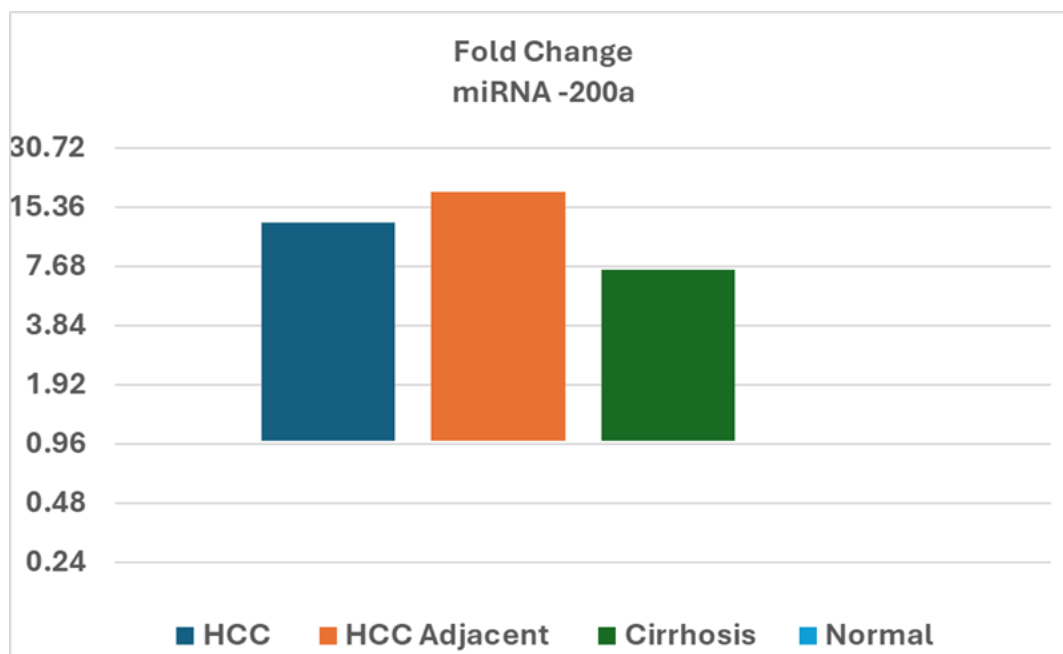
miRNA	HCC	HCC Adjacent	Cirrhosis	Normal
122	0.5983	0.5994	1.0926	1
152	1.5075	0.4705	0.2579	1
200A	12.918	18.4464	7.3805	1
200B	14.2003	24.4259	6.2953	1
21	24.3604	11.8533	8.8267	1
15	6.8697	4.9109	4.0217	1
130	43.9956	9.1179	2.9601	1
9	251.6128	9.064	17.1423	1



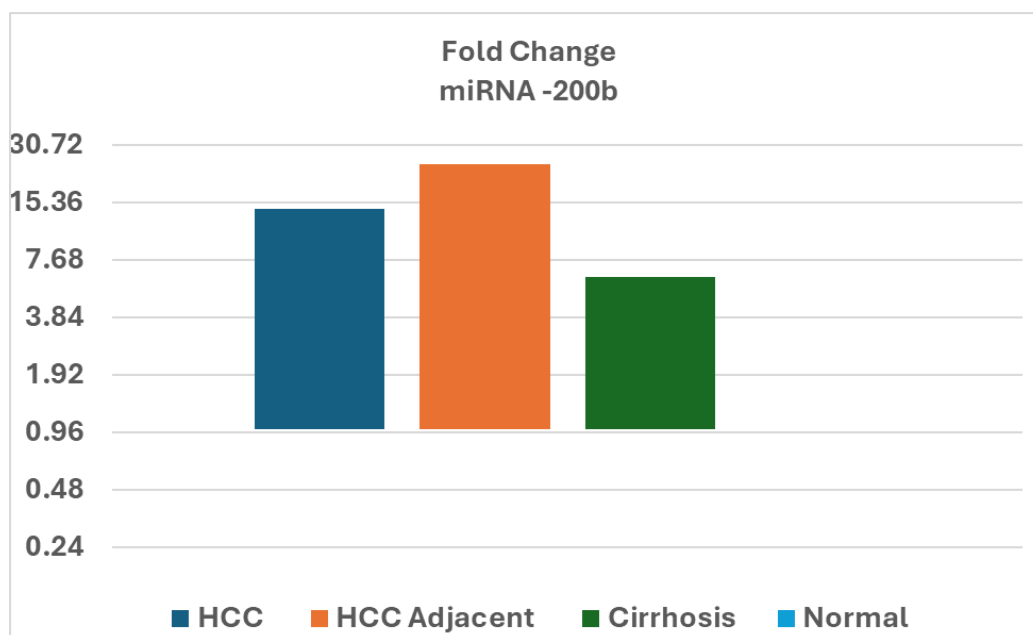
სურათი 12 miRNA-122 ფარდობითი ცვლილება HCC, მიმდებარე და ციროზული ღვიძლის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით.



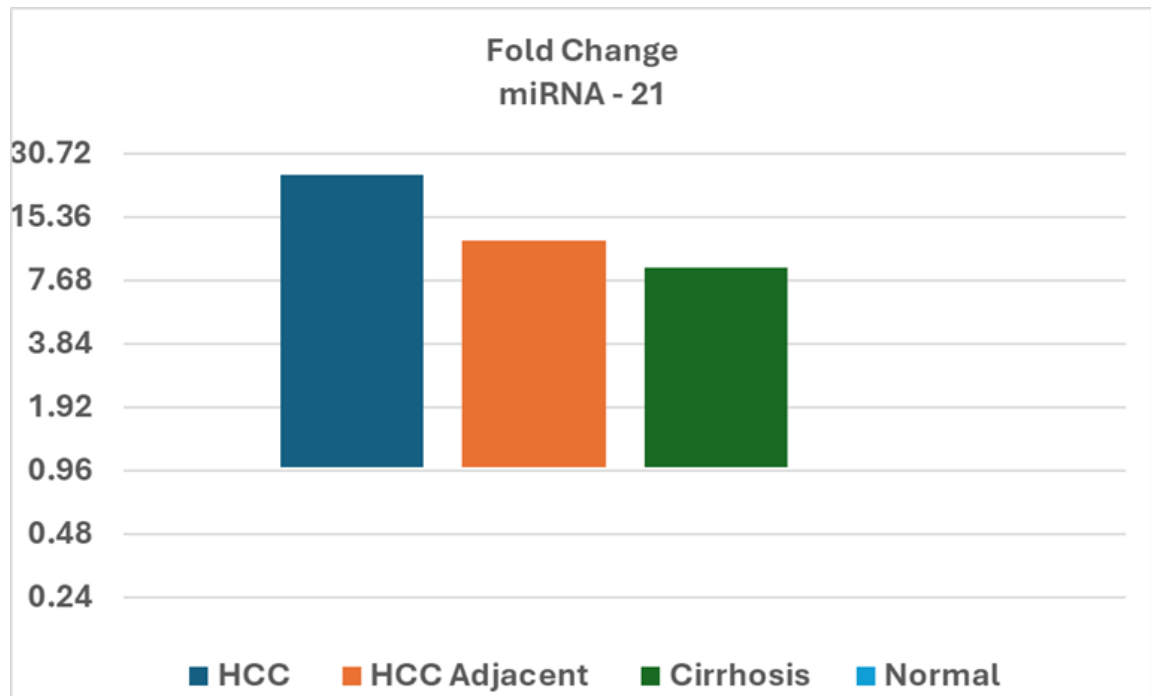
სურათი 13 miRNA-152 ფარდობითი ცვლილება HCC, მიმდებარე და ციროზული ღვიძლის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით.



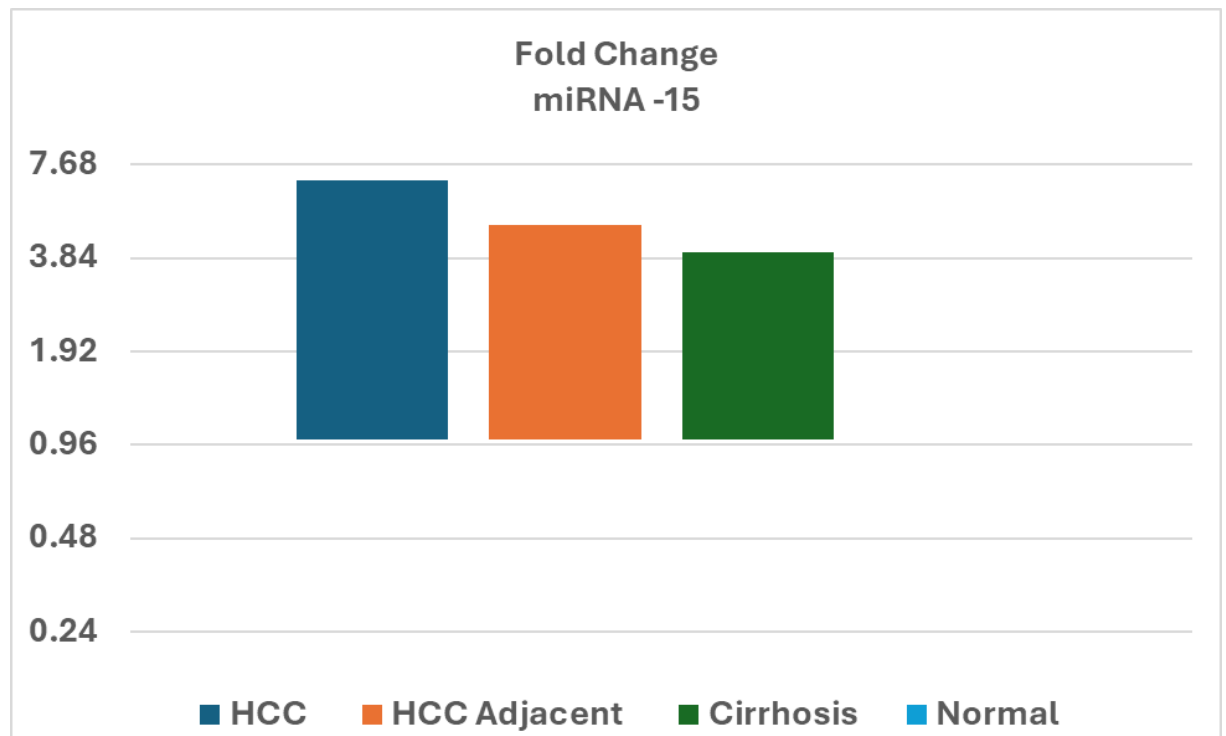
სურათი 14 miRNA-200a ფარდობითი ცვლილება HCC, მიმდებარე და ციროზული ღვიძლის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით.



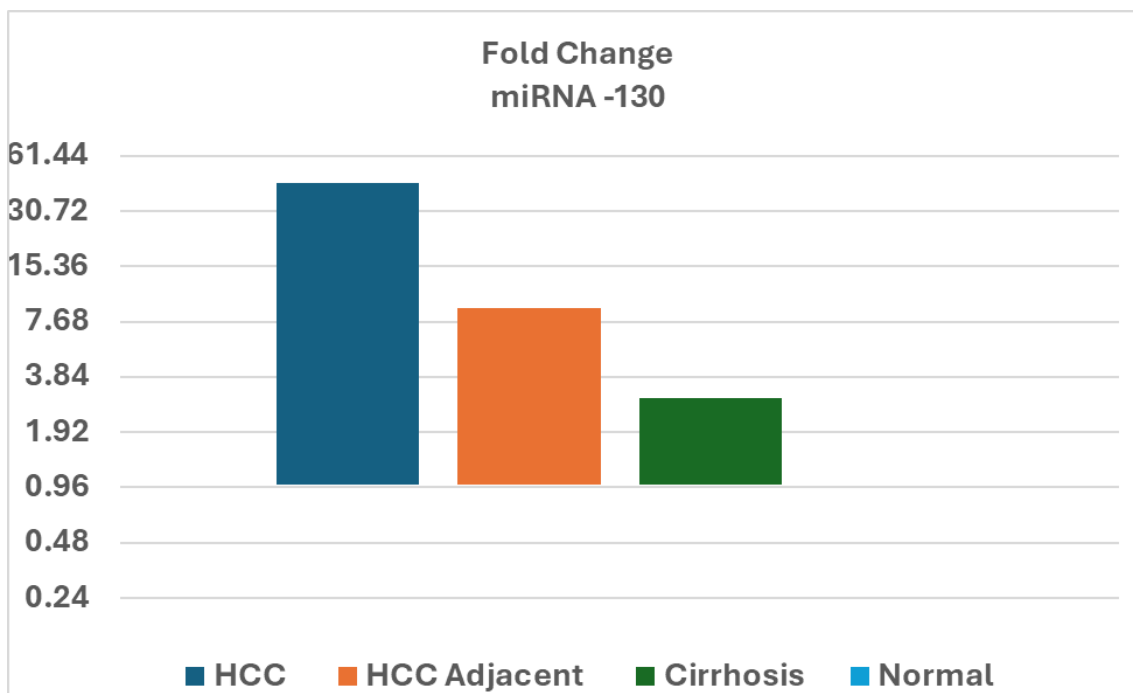
სურათი 15 miRNA-200b ფარდობითი ცვლილება HCC, მიმდებარე და ციროზული ღვიძლის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით.



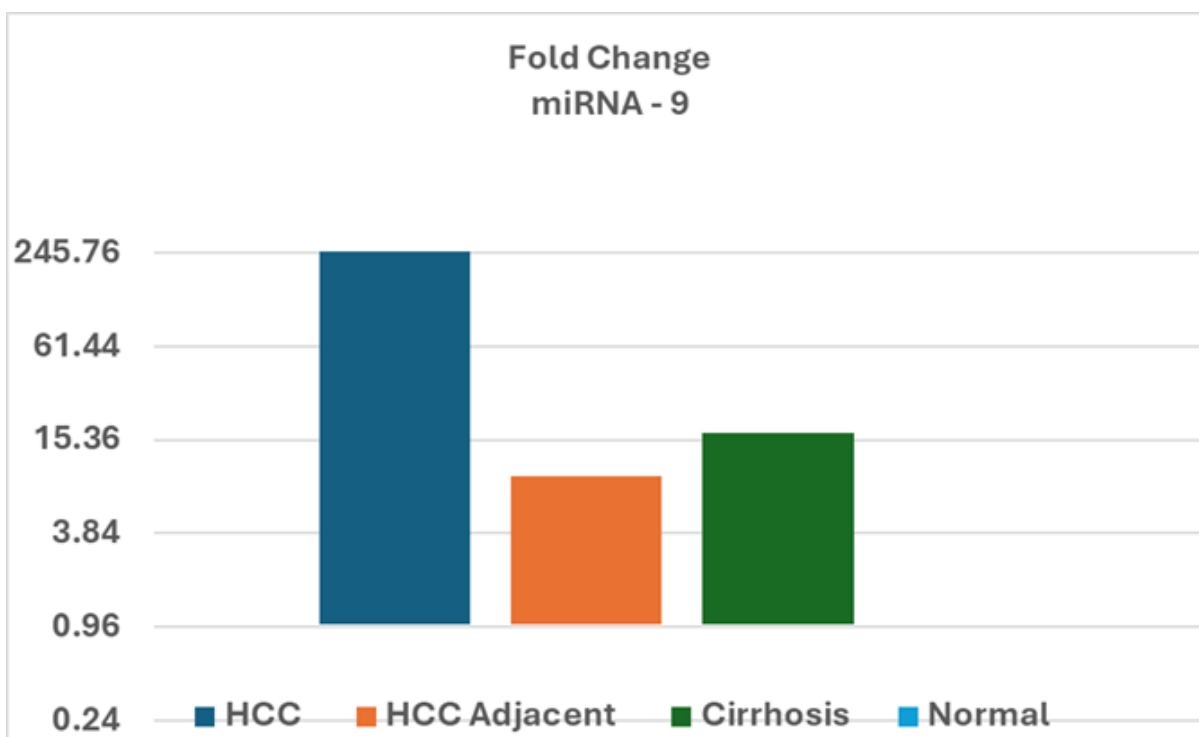
სურათი 16 miRNA-21 ფარდობითი ცვლილება HCC, მიმდებარე და ციროზული ღვიძლის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით.



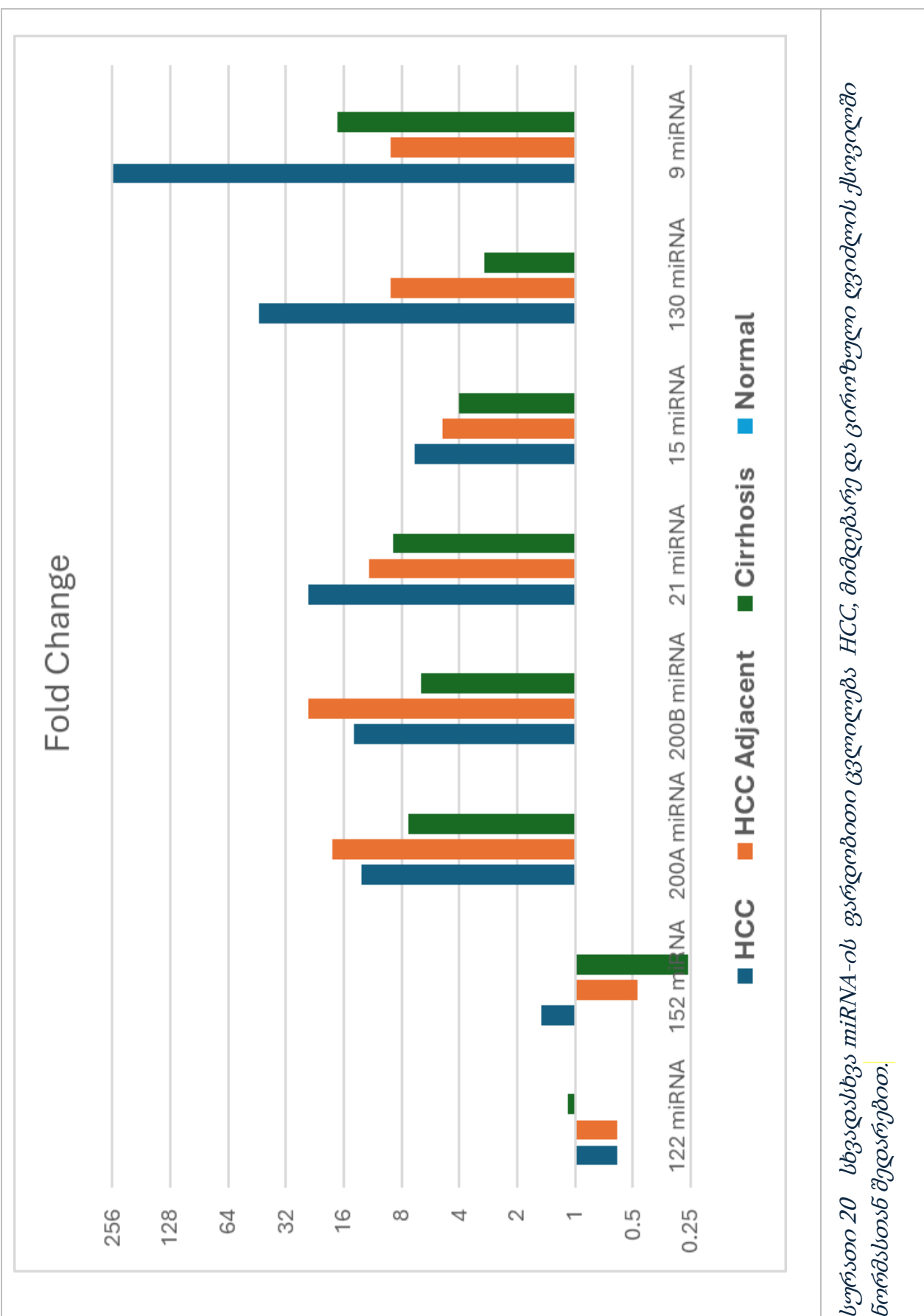
სურათი 17 miRNA-15 ფარდობითი ცვლილება HCC, მიმდებარე და ციროზული ღვიძლის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით.



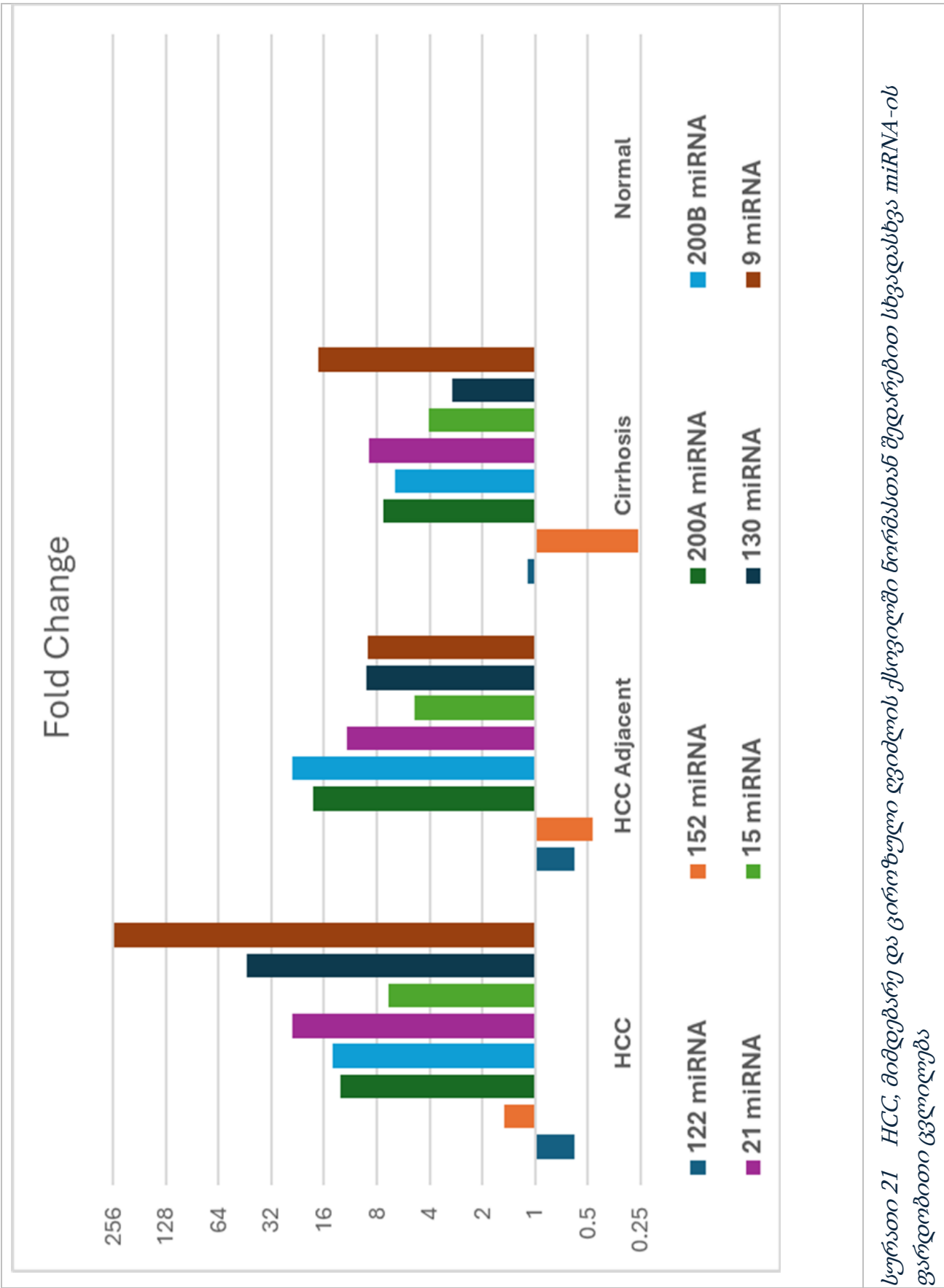
სურათი 18 miRNA-130 ფარდობითი ცვლილება HCC, მიმდებარე და ციროზული ღვიძლის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით.



სურათი 19 miRNA-9 ფარდობითი ცვლილება HCC, მიმდებარე და ციროზული ღვიძლის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით.



სურათი 20 სხვადასხვა miRNA-ის ფარდობითი ცვლილება HCC, მიმდებარე და ციროზული ღვიძლის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით.



სურათი 21 HCC, მიმდებარე და ციროზული ღვიძლის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით სხვადასხვა miRNA-ის ფარდობითი ცვლილება

როგორც ზემოთ მოყვანილი ცხრილიდან და სურათებიდან ჩანს ღვიძლში HCC და ციროზის დროს ხდება სხვადასხვა-მიკრორნმ-ის ექსპრესიის მნიშვნელოვანი ცვლილებები. კერძოდ ნანახია miRNA-200A, miRNA-200B, miRNA-21, miRNA-15, miRNA-130 და miRNA-9 ექსპრესიის სარწმუნო მატება როგორც HCC ასევე სიმსივნის მიმდებარე და ციროზული ღვიძლის ქსოვილში ნორმასთან შედარებით. ამასთან მიკრორნმ-ების ექსპრესია ძირითადად ყველაზე მაღალი იყო HCC ქსოვილში. აღნიშნული მოვლენა ყველზე მეტად გამოვლინდა miRNA-130 და miRNA-9 შემთხვევაში, სადაც HCC-ის ქსოვილში სხვა შესწავლილ ნიმუშებთან შედარებით შესაბამისად აღინიშნა 8 და 15 ჯერადი მატება.

განსაკუთრებით საინტერესო შედეგები მივიღეთ miRNA-122 და miRNA-152 შემთხვევაში. აღნიშნული მიკრო-რნმ-ების ექსპრესიის პროფილი განსხვავდება შესწავლილ ნიმუშებში. კერძოდ miRNA-122-ის ექსპრესია ნორმულ ქსოვილთან შედარებით მაღალია ციროზული ღვიძლის ქსოვილში, ხოლო ექსპრესია იკლებს HCC და მიმდებარე ქსოვილში. miRNA-152-ის შემთხვევაში მხოლოდ HCC-ის ქსოვილში აღინიშნა მატება, ხოლო მიმდებარე და ციროზულ ღვიძლში კი მკვეთრი კლება. აღნიშნული ფაქტი, ვალიდაციის შემდეგ, შესაძლებლობას იძლევა გამოყენებული იქნას ბიოფსიური ქსოვილში დიფერენციალური დიაგნოზის გატარების შემთხვევაში. კერძოდ miRNA-122↓ + miRNA-152↓ ფენოტიპი შეესაბამება სიმსივნის მიმდებარე ქსოვილს, miRNA-122↓ + miRNA-152↑ ფენოტიპი შეესაბამება სიმსივნის ქსოვილს, ხოლო miRNA-122↑ + miRNA-152 ↓ ფენოტიპი შეესაბამება ციროზულ ღვიძლის HCC -ის გარეშე.

როგორც მიკრო-რნმ ექსპრესიის მონაცემების ანალიზიდან გამოვლინდა, ღვიძლის დაავადებების დროს, უკვე ციროზულ ღვიძლში და შემდგომ HCC-ის ქსოვილში მაღალია იმ მიკრო-რნმ-ების ექსპრესია, რომლებიც ჩართული არიან კანცეროგენეზის სხვადასხვა მექანიზმში. კერძოდ miRNA-9, miR-200a და miR-200b ჩართულია ეპითელურ-მეზენქიმურ გადასვლაში (EMT), რომელიც კიბოს უჯრედებში ზრდის უჯრედების მოძრაობას და ინვაზიურობას.

ჩვენი კვლევით ასევე გამოვლინდა, რომ პანკანცერული მიკრო-რნმ-ის - miRNA-21 ექსპრესია უკვე მაღალია ციროზულ ღვიძლში. ცნობილია, რომ აღნიშნული მიკრო-რნმ-ი აინჰიბირებს ფოსფატაზების ექსპრესიას, რომლებიც ზღუდავენ სასიგნალო გზების აქტივობას, როგორცაა AKT და MAPK. მსგავსად, miRNA-15, რომელიც ურთიერქმედებს ონკოგენ Bcl2, მაღალია ციროზულ ღვიძლშიც . ასევე მაღალია სხვა მიკრო-რნმ-ების ექსპრესია რომლებიც მონაწილეობენ ანგიოგენზსა და სიმსივნურ უჯრედების პროლიფერაციაში, ასეთებია miRNA-130,

რამდენიმე კვლევა დაკავშირებულია LB-თან ჰცკ-ის კლინიკურ მენეჯმენტში, მათ შორის კვლევა ადრეული გამოვლენის, დაავადების მონიტორინგისა და პასუხის პროგნოზირების მიზნით (27-34). ამ კვლევებში გამოყენებული იქნა სხვადასხვა მოლეკულური პანელები, მაგრამ დამაკმაყოფილებელი სპეციფიკა და სენსიტიურობა არ იქნა მიღწეული. ამრიგად, ახალი პოტენციური სამიზნეების იდენტიფიცირება ძალზედ მნიშვნელოვანია, რათა მიღებული იქნას სასურველი შედეგები კლინიკურ საქმიანობაში შედეგების დასანერგად.

რამდენიმე კვლევა დაკავშირებულია LB-თან ჰცკ-ის კლინიკურ მენეჯმენტში, მათ შორის კვლევა ადრეული გამოვლენის, დაავადების მონიტორინგისა და პასუხის პროგნოზირების მიზნით (27-34). ამ კვლევებში გამოყენებული იქნა სხვადასხვა მოლეკულური პანელები, მაგრამ დამაკმაყოფილებელი სპეციფიკა და სენსიტიურობა არ იქნა მიღწეული. ამრიგად, ახალი პოტენციური სამიზნეების იდენტიფიცირება ძალზედ მნიშვნელოვანია, რათა მიღებული იქნას სასურველი შედეგები კლინიკურ საქმიანობაში შედეგების დასანერგად.

წინამდებარე კვლევაში პირველად დაფიქსირდა განკირინის რნმ-ის განსხვავებული ექსპრესია შრატისა და ღვიძლის ქსოვილების ნიმუშებში ჰცკ-ით დაავადებულ პაციენტებსა და ჯანმრთელ პირებში, რაც აჩენს ახალ პოტენციურ ბიომარკერებს მაღალი დიაგნოსტიკური შესაძლებლობებით.

მიმდინარე კვლევის შედეგებში შეიძლება გამოიკვეთოს რამდენიმე დასკვნა. პირველი, განკირინის რნმ-ის დონე ჰცკ სიმსივნურ ქსოვილში მნიშვნელოვნად მაღალი იყო არა მხოლოდ ჯანსაღი ღვიძლის ქსოვილთან შედარებით, არამედ მიმდებარე და

ციროზულ ღვიძლებთან შედარებით. ამრიგად, ის შეიძლება დაემატოს, როგორც დამხმარე კვლევა ბიოფსიაზე ღვიძლის ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი ან რეაქტიული კვანძების დიფერენციალური დიაგნოზისთვის. გარდა ამისა, სიმსივნის მიმდებარე ღვიძლის ქსოვილში, რომელიც ბუნებრივად არის ციროზული ღვიძლი, განკირინის რნმ-ის დონე ასევე უფრო მაღალი იყო, ვიდრე პაციენტებში, ციროზული ღვიძლის ქსოვილებში ჰცკ-ის გარეშე. არ არის ნათელი, არის თუ არა ეს მიმდებარე "ავთვისებიანი" პროცესის შედეგი, ან არის თუ არა ზერეგულაცია ჰეპატოციტების "ავთვისებიანი" ტრანსფორმაციის პირველი ნაბიჯი.

თუ ეს უკანასკნელი დადასტურდა, კარგი პროგნოზირების მარკერი გამოვლინდებოდა ციროზის მქონე პაციენტებისთვის ჰცკ-ის განვითარების რისკის დასადგენად.

მეორადი, სისხლის პლაზმაში განკირინის რნმ-ის ექსპრესიის მონაცემებმა იმედისმომცემი შედეგები აჩვენა. ჯანმრთელ ადამიანებში, HCV ინფექციით და ციროზის მქონე პაციენტებში, განკირინის რნმ საერთოდ არ იყო შესწავლილი სისხლის პლაზმაში, მაშინ როცა ის გამოვლენილი იყო ყველა პაციენტში ადგილობრივი ჰცკ ან მეტასტაზური დაავადებით. ეს დასკვნები მიუთითებს განკირინის რნმ-ის პოტენციალს ცალკე ან სხვა გენეტიკურ მარკერებთან ერთად, გამოყენებული იქნას კლინიკურ ბიომარკერად ადრეული გამოვლენის, დაავადების მონიტორინგისა და პროცესის პროგნოზირებისთვის ჰცკ-ის მქონე პაციენტებში.

მიუხედავად იმისა, რომ საჭიროა დამატებითი კვლევა განკირინის რნმ-ზე, ამჟამინდელი დასკვნები სხვა კლინიკურ და ინსტრუმენტულ მონაცემებთან ერთად ინფორმატიულია ჰცკ-ს კლინიკურ მენეჯმენტში, განსაკუთრებით იმ შემთხვევებში, როდესაც სხვა კვლევებმა არ მოიტანა მკაფიო შედეგი. ასევე, ეს მარკერი საშუალებას მისცემს ჰცკ-ის გამოვლენას იმ ეტაპზე, როდესაც შეუძლებელია სრულფასოვანი დიაგნოსტიკა CT, ულტრაბგერითი და MRT მონაცემებით.

მაგალითად, LiRads-3 (Liver Imaging Reporting and Data System-3) დაზიანების შემთხვევაში ციროზის დროს პაციენტის მონიტორინგი ხდება დიდი ხნის განმავლობაში, ვინაიდან აღნიშნული ტიპის დაზიანება არ მიუთითებს ავთვისებიან სიმსივნეზე, არამედ

ითვლება პათოგენური რისკების პოტენციურ საფრთხედ. LB-ის შედეგით, შესაძლებელია LiRads-3 დაზიანებებში ავთვისებიანი სიმსივნის დიფერენცირება ჰიპერპლასტიკური კვანძისგან, რომელიც ჩვეულებრივ გვხვდება ღვიძლის ციროზის დროს.

მიუხედავად იმისა, რომ წინამდებარე კვლევა მოიცავდა პაციენტთა შედარებით მცირე რაოდენობას, მან უზრუნველყო პერსპექტიული და მყარი შედეგები და შეიძლება საფუძველი ჩაუყაროს ამ მიმართულებით ჩატარებულ შემდგომ კვლევებს, ასევე გაუმჯობესებული მოლეკულური პანელის გამოვლენას განკირინთან ერთად ჰცკ-ს ადრეული დიაგნოსტიკისთვის.

წინამდებარე კვლევაში აღწერილი მეთოდი ნაკლებად ინვაზიურია და იძლევა მოლეკულური პროფილის განსაზღვრის საშუალებას სისხლის პლაზმის გამოყენებით. LB არის მარტივი დიაგნოსტიკური საშუალება ავთვისებიანი სიმსივნეების ადრეული გამოვლენისთვის რისკ ჯგუფებში, როგორიცაა HCV და B ჰეპატიტის ვირუსით დიდი ხნის განმავლობაში ინფიცირებული, ღვიძლის ციროზი და ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადება. ასევე, განკირინის რნმ, როგორც ბიომარკერი, შეიძლება იყოს შესაფერისი ჰცკ-ის რეციდივის მონიტორინგისთვის.

მიმდინარე კვლევას აქვს რამდენიმე შეზღუდვა. პირველ რიგში, წინამდებარე კვლევა ჩატარდა პაციენტთა შედარებით მცირე ჯგუფზე და საჭიროებს დადასტურებას უფრო დიდი შემთხვევების სერიაში, რომელიც მოიცავს სხვადასხვა ცენტრებს. მეორეც, მიმდინარე კვლევა არ შეიცავს პაციენტების შემდგომ მონაცემებს, სადაც დადასტურებული იქნება განკირინის რნმ-ის LB-ში გამოყენება ჰცკ-ის რეციდივის ადრეული გამოვლენისთვის. როგორც LB მარკერი, განკირინის რნმ-ის მაღალი დიაგნოსტიკური ღირებულება უნდა დადასტურდეს პაციენტებში ღვიძლის სხვადასხვა სიმსივნეებით და ასევე მეორადი სიმსივნეებით.

დასასრულს, მიმდინარე კვლევის მონაცემები იძლევა ძლიერ მტკიცებულებას, რომ განკირინის რნმ-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად გაიზარდა ჰცკ-ში ნორმალურ და ციროზულ ქსოვილებთან შედარებით. ღვიძლის მიმდებარე სიმსივნურ ქსოვილში განკირინის რნმ-ის დონე უფრო მაღალი იყო, ვიდრე ჰცკ-ის გარეშე პაციენტების ღვიძლის ციროზულ ქსოვილებში. განკირინის რნმ არ იყო გამოვლენილი ჯანმრთელი ადამიანების

სისხლის პლაზმაში და კიბოს გარეშე პაციენტებში, თუმცა მისი ექსპრესია მნიშვნელოვნად გაიზარდა ჰცკ-ის მქონე პაციენტების პლაზმაში. განკირინის რნმ-ის გამოვლენა LB-ში შეიძლება პრაქტიკულად გამოვიყენოთ პაციენტების სკრინინგისთვის, რომლებიც მიეკუთვნებიან ჰცკ-ის განვითარების რისკ ჯგუფებს.

ვინაიდან განკირინი არ არის სპეციფიკური ჰცკ-სთვის, ის უნდა იქნას გამოყენებული სხვა მოლეკულურ მარკერებთან ერთად.

5. დასკვნები და რეკომენდაციები

1. HCC მქონე პაციენტებში აქტიური HCV ინფექციის დროს ქირურგიულ მკურნალობის პარალელურად ანტივირუსული თერაპია აუმჯობესებს დაავადების პროგნოზს, კერძოდ ზრდის საერთო და დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენადობას. შესაბამისად ჰცვ სტატუსი არ არის უკუჩვენება DAA-თი მკურნალობისთვის.
2. ორი ქირურგიული მიდგომის, ანატომიური და ატიპიური რეზექციის შედარებისას გამოვლინდა, რომ ანატომიური რეზექციის ჯგუფში ინტრაჰეპატური რეციდივების მაჩვენებელი (დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენადობა) მცირედ ნაკლებია ატიპიურთან შედარებით, მაგრამ სარწმუნო სტატისტიკური განსხვავება არ დაფიქსირებულა, შესაბამისად ატიპიური რეზექცია უნდა ჩაითვალოს არჩევის მეთოდად, განსაკუთრებით პერიფერიული და დიდი ზომის კიბოს, როდესაც გამოიყენება ნაკლებეფექტური არაქირურგიული ინტერვენცია.
3. პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული (DAA) საშუალებები, როგორიცაა ლედიპასვირი/სოფოსბუვირი გავლენას არ ახდენს ჰცვ-ს განვითარების რისკზე, არც DAA-ს განსხვავებული რეჟიმი და არც მკურნალობის განსხვავებული ხანგრძლივობა არ მოქმედებს ჰცვ რისკზე ანტივირუსული მკურნალობის შემდეგ. უფრო მეტიც, ამ ჯგუფებში არ არის მნიშვნელოვანი ცვლილებები ჰცვ-ით გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელში.
4. განკირინის/PSMD10-ის მ-რნმ-ის ექსპრესია სისხლში გვხვდება მხოლოდ ჰეპატოცელულური კიბოს განვითარების დროს, და არ აღინიშნება ღვიძლის ისეთი დაავადებების შემთხვევაში როდესაც მაღალია მალიგნიზაციის რისკი, კერძოდ ციროზის და HCV ჰეპატიტის მქონე პაციენტებში, აღნიშნული პირველად იქნა დაფიქსირებული ჩვენს კვლევაში.

5. სისხლის პლაზმაში განკირინის/PSMD10-ის მ-რნმ-ის ექსპრესიის მაჩვენებელი მაღალ მგრძნობიარეა ჰეპატოცელულური კარცინომის (ჰცკ) ადრეული დიაგნოსტიკისა და რეციდივის მონიტორინგისათვის, განსაკუთრებით იმ პაციენტებში ვისაც მაღალი აქვს მალიგნიზაციის რისკი. აღნიშნული ადასტურებს განკირინის რნმ-ის პოტენციალს ცალკე ან სხვა გენეტიკურ მარკერებთან ერთად, გამოყენებული იქნას „თხევად ბიოფსიაში“ კლინიკურ ბიომარკერად ადრეული გამოვლენის, დაავადების მონიტორინგისა და პროცესის პროგნოზირებისთვის ჰცკ-ის მქონე პაციენტებში.
6. თხევადი ბიოფსია არის მარტივი დიაგნოსტიკური საშუალება HCC-ის ადრეული გამოვლენისათვის ისეთ რისკ ჯგუფებში, როგორიცაა HCV და B ჰეპატიტის ვირუსით ინფიცირებულ, ღვიძლის ციროზით და ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადების მქონე პაციენტები.
7. განკირინის რნმ-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად იზრდება ჰცკ-ში ნორმალურ და ციროზულ ქსოვილებთან შედარებით. ღვიძლის მიმდებარე სიმსივნურ ქსოვილში განკირინის რნმ-ის დონე უფრო მაღალი იყო, ვიდრე ჰცკ-ის გარეშე ციროზის მქონე პაციენტების ღვიძლის ქსოვილებში, რაც ასევე ადასტურებს HCC კარცინოგენეზში განკირინის როლს.
8. ღვიძლში HCC და ციროზის დროს ხდება სხვადასხვა-მიკრორნმ-ის ექსპრესიის მნიშვნელოვანი ცვლილებები. ამასთან ღვიძლის ბიოფსიურ ქსოვილში miRNA-122 და miRNA-152 ექსპრესიის მონაცემები, მეთოდის ვალიდაციის შემდგომ, შესაძლოა გამოყენებულ იქნას დიფერენციალური დიაგნოზი გატარების დროს. როგორც კვლევით დადგინდა miRNA-122↓ + miRNA-152↓ ფენოტიპი შეესაბამება სიმსივნის მიმდებარე ქსოვილს, miRNA-122↓ + miRNA-152↑ ფენოტიპი შეესაბამება სიმსივნის ქსოვილს, ხოლო miRNA-122↑ + miRNA-152 ↓ ფენოტიპი შეესაბამება ციროზულ ღვიძლის HCC -ის გარეშე.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. HCC მქონე პაციენტებში აქტიური HCV ინფექციის დროს ქირურგიულ მკურნალობის პარალელურად საჭიროა ანტივირუსული თერაპიის ჩატარება
2. HCC მქონე პაციენტებში, სადაც ანატომიური რეზექცია უკუნაჩვენებია, ატიპიური რეზექცია უნდა გახდეს არჩევის მეთოდი
3. ჰცვ სიმსივნურ, სიმსივნის მიმდებარე, ჯანსაღი ღვიძლის და ციროზული ღვიძლის ქსოვილებში განკირინის რნმ-ის ექსპრესიის დონის სარწმუნო განსხვავებიდან გამომდინარე, ბიოფსიურ მასალაში აღნიშნული გენის ექსპრესია შეიძლება დაემატოს, როგორც დამხმარე მეთოდი ღვიძლის ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი ან რეაქტიული კვანძების დიფერენციალური დიაგნოზის გატარების დროს.
4. სიმსივნის მიმდებარე ღვიძლის ქსოვილში, რომელიც წარმოადგენს ციროზულად შეცვლილ ღვიძლს, განკირინის რნმ-ის დონე უფრო მაღალი იყო, ვიდრე „არამალიგნურ“ ციროზული ღვიძლის ქსოვილში. თუ შემდგომი კვლევებით დადასტურდება, რომ აღნიშნული მოვლენა წარმოადგენს ჰეპატოციტების "ავთვისებიანი" ტრანსფორმაციის პირველ ნაბიჯს, განკირინის რნმ-ს ექნებოდა სარწმუნო პროგნოზული მარკერის პოტენციალი ციროზის მქონე პაციენტებში ჰცვ-ის განვითარების რისკის დასადგენად.
5. მიუხედავად იმისა, რომ წინამდებარე კვლევა მოიცავდა პაციენტთა შედარებით მცირე რაოდენობას, მან უზრუნველყო პერსპექტიული და სარწმუნო შედეგების მიღება და შეიძლება საფუძველი ჩაუყაროს ამ მიმართულებით ჩატარებულ შემდგომ კვლევებს, ჰცვ-ს ადრეული დიაგნოსტიკის და მართვის თხევად-ბიოფსიური მოლეკულური ბიომარკერების პანელის შემუშავებისათვის,

6. ბიბლიოგრაფია

- Abd El Gwad, A., Matboli, M., El-Tawdi, A., Habib, E. K., Shehata, H., Ibrahim, D., & Tash, F. (2018). Role of exosomal competing endogenous RNA in patients with hepatocellular carcinoma. *J Cell Biochem*, 119(10), 8600-8610. <https://doi.org/10.1002/jcb.27109>
- Ahn, J. C., Teng, P. C., Chen, P. J., Posadas, E., Tseng, H. R., Lu, S. C., & Yang, J. D. (2021). Detection of Circulating Tumor Cells and Their Implications as a Biomarker for Diagnosis, Prognostication, and Therapeutic Monitoring in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, 73(1), 422-436. <https://doi.org/10.1002/hep.31165>
- Alix-Panabieres, C., Schwarzenbach, H., & Pantel, K. (2012). Circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Annu Rev Med*, 63(1), 199-215. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-062310-094219>
- Alunni-Fabroni, M., Ronsch, K., Huber, T., Cyran, C. C., Seidensticker, M., Mayerle, J., Pech, M., Basu, B., Verslype, C., Benckert, J., Malfertheiner, P., & Ricke, J. (2019). Circulating DNA as prognostic biomarker in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a translational exploratory study from the SORAMIC trial. *J Transl Med*, 17(1), 328. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2079-9>
- An, Y., Guan, Y., Xu, Y., Han, Y., Wu, C., Bao, C., Zhou, B., Wang, H., Zhang, M., Liu, W., Qiu, L., Han, Z., Chen, Y., Xia, X., Wang, J., Liu, Z., Huang, W., Yi, X., & Huang, J. (2019). The diagnostic and prognostic usage of circulating tumor DNA in operable hepatocellular carcinoma. *Am J Transl Res*, 11(10), 6462-6474. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31737198>
- Arbelaiz, A., Azkargorta, M., Krawczyk, M., Santos-Laso, A., Lapitz, A., Perugorria, M. J., Erice, O., Gonzalez, E., Jimenez-Aguero, R., Lacasta, A., Ibarra, C., Sanchez-Campos, A., Jimeno, J. P., Lammert, F., Milkiewicz, P., Marzioni, M., Macias, R. I. R., Marin, J. J. G., Patel, T., . . . Banales, J. M. (2017). Serum extracellular vesicles contain protein biomarkers for primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 66(4), 1125-1143. <https://doi.org/10.1002/hep.29291>
- Backus, L. I., Belperio, P. S., Shahoumian, T. A., & Mole, L. A. (2019). Impact of Sustained Virologic Response with Direct-Acting Antiviral Treatment on Mortality in Patients with Advanced Liver Disease. *Hepatology*, 69(2), 487-497. <https://doi.org/10.1002/hep.29408>

- Bahnassy, A. A., Zekri, A. R., El-Bastawisy, A., Fawzy, A., Shetta, M., Hussein, N., Omran, D., Ahmed, A. A., & El-Labbody, S. S. (2014). Circulating tumor and cancer stem cells in hepatitis C virus-associated liver disease. *World J Gastroenterol*, 20(48), 18240-18248. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i48.18240>
- Banales, J. M., Feldstein, A. E., Sanger, H., Lukacs-Kornek, V., Szabo, G., & Kornek, M. (2019). Extracellular Vesicles in Liver Diseases: Meeting Report from the International Liver Congress 2018. *Hepatol Commun*, 3(2), 305-315. <https://doi.org/10.1002/hep4.1300>
- Bartosch, B., Thimme, R., Blum, H. E., & Zoulim, F. (2009). Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. *J Hepatol*, 51(4), 810-820. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.05.008>
- Belghiti, J., Guevara, O. A., Noun, R., Saldinger, P. F., & Kianmanesh, R. (2001). Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. *J Am Coll Surg*, 193(1), 109-111. [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(01\)00909-7](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(01)00909-7)
- Ben-David, U., & Amon, A. (2020). Context is everything: aneuploidy in cancer. *Nat Rev Genet*, 21(1), 44-62. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0171-x>
- Beste, L. A., Green, P. K., Berry, K., Kogut, M. J., Allison, S. K., & Ioannou, G. N. (2017). Effectiveness of hepatitis C antiviral treatment in a USA cohort of veteran patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 67(1), 32-39. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.027>
- Bhan, I., Mosesso, K., Goyal, L., Philipp, J., Kalinich, M., Franses, J. W., Choz, M., Oklu, R., Toner, M., Maheswaran, S., Haber, D. A., Zhu, A. X., Chung, R. T., Aryee, M., & Ting, D. T. (2018). Detection and Analysis of Circulating Epithelial Cells in Liquid Biopsies From Patients With Liver Disease. *Gastroenterology*, 155(6), 2016-2018 e2011. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.09.020>
- Bianchi, D. W., Chudova, D., Sehnert, A. J., Bhatt, S., Murray, K., Prosen, T. L., Garber, J. E., Wilkins-Haug, L., Vora, N. L., Warsof, S., Goldberg, J., Ziainia, T., & Halks-Miller, M. (2015). Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. *JAMA*, 314(2), 162-169. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7120>
- Broersen, L. H., van Pelt, G. W., Tollenaar, R. A., & Mesker, W. E. (2014). Clinical application of circulating tumor cells in breast cancer. *Cell Oncol (Dordr)*, 37(1), 9-15. <https://doi.org/10.1007/s13402-013-0160-6>

- Bruix, J., Sherman, M., & American Association for the Study of Liver, D. (2011). Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 53(3), 1020-1022. <https://doi.org/10.1002/hep.24199>
- Bruix, J., Takayama, T., Mazzaferro, V., Chau, G. Y., Yang, J., Kudo, M., Cai, J., Poon, R. T., Han, K. H., Tak, W. Y., Lee, H. C., Song, T., Roayaie, S., Bolondi, L., Lee, K. S., Makuuchi, M., Souza, F., Berre, M. A., Meinhardt, G., . . . investigators, S. (2015). Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*, 16(13), 1344-1354. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00198-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00198-9)
- Cabibbo, G., Celsa, C., Calvaruso, V., Petta, S., Cacciola, I., Cannavo, M. R., Madonia, S., Rossi, M., Magro, B., Rini, F., Distefano, M., Larocca, L., Prestileo, T., Malizia, G., Bertino, G., Benanti, F., Licata, A., Scalisi, I., Mazzola, G., . . . Italian Liver Cancer, G. (2019). Direct-acting antivirals after successful treatment of early hepatocellular carcinoma improve survival in HCV-cirrhotic patients. *J Hepatol*, 71(2), 265-273. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.027>
- Cabibbo, G., Petta, S., Barbara, M., Attardo, S., Bucci, L., Farinati, F., Giannini, E. G., Negrini, G., Ciccarese, F., Rapaccini, G. L., Di Marco, M., Caturelli, E., Zoli, M., Borzio, F., Sacco, R., Virdone, R., Marra, F., Mega, A., Morisco, F., . . . Italian Liver Cancer, g. (2017). Hepatic decompensation is the major driver of death in HCV-infected cirrhotic patients with successfully treated early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 67(1), 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.033>
- Cabibbo, G., Petta, S., Barbara, M., Missale, G., Virdone, R., Caturelli, E., Piscaglia, F., Morisco, F., Colecchia, A., Farinati, F., Giannini, E., Trevisani, F., Craxi, A., Colombo, M., Camma, C., & group, I. L. C. s. (2017). A meta-analysis of single HCV-untreated arm of studies evaluating outcomes after curative treatments of HCV-related hepatocellular carcinoma. *Liver Int*, 37(8), 1157-1166. <https://doi.org/10.1111/liv.13357>
- Cabibbo, G., Petta, S., Calvaruso, V., Cacciola, I., Cannavo, M. R., Madonia, S., Distefano, M., Larocca, L., Prestileo, T., Tine, F., Bertino, G., Giannitrapani, L., Benanti, F., Licata, A., Scalisi, I., Mazzola, G., Cartabellotta, F., Alessi, N., Barbara, M., . . . Rete Sicilia Selezione Terapia, H. C. V. (2017). Is early recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients affected by

- treatment with direct-acting antivirals? A prospective multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*, 46(7), 688-695. <https://doi.org/10.1111/apt.14256>
- Cai, J., Chen, L., Zhang, Z., Zhang, X., Lu, X., Liu, W., Shi, G., Ge, Y., Gao, P., Yang, Y., Ke, A., Xiao, L., Dong, R., Zhu, Y., Yang, X., Wang, J., Zhu, T., Yang, D., Huang, X., . . . Fan, J. (2019). Genome-wide mapping of 5-hydroxymethylcytosines in circulating cell-free DNA as a non-invasive approach for early detection of hepatocellular carcinoma. *Gut*, 68(12), 2195-2205. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318882>
- Cai, Z., Chen, G., Zeng, Y., Dong, X., Li, Z., Huang, Y., Xin, F., Qiu, L., Xu, H., Zhang, W., Su, X., Liu, X., & Liu, J. (2019). Comprehensive Liquid Profiling of Circulating Tumor DNA and Protein Biomarkers in Long-Term Follow-Up Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res*, 25(17), 5284-5294. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3477>
- Cai, Z. X., Chen, G., Zeng, Y. Y., Dong, X. Q., Lin, M. J., Huang, X. H., Zhang, D., Liu, X. L., & Liu, J. F. (2017). Circulating tumor DNA profiling reveals clonal evolution and real-time disease progression in advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*, 141(5), 977-985. <https://doi.org/10.1002/ijc.30798>
- Calvaruso, V., Cabibbo, G., Cacciola, I., Petta, S., Madonia, S., Bellia, A., Tine, F., Distefano, M., Licata, A., Giannitrapani, L., Prestileo, T., Mazzola, G., Di Rosolini, M. A., Larocca, L., Bertino, G., Digiacomo, A., Benanti, F., Guarneri, L., Averna, A., . . . Rete Sicilia Selezione Terapia, H. C. V. (2018). Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*, 155(2), 411-421 e414. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.008>
- Camma, C., Cabibbo, G., & Craxi, A. (2016). Direct antiviral agents and risk for HCC early recurrence: Much ado about nothing. *J Hepatol*, 65(4), 861-862. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.033>
- Cancer Genome Atlas Research Network. Electronic address, w. b. e., & Cancer Genome Atlas Research, N. (2017). Comprehensive and Integrative Genomic Characterization of Hepatocellular Carcinoma. *Cell*, 169(7), 1327-1341 e1323. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.046>

- Center for Drug Evaluation, Research. Cobas EGFR mutation test V2. U.S. food and drug administration, 2018. Available: <https://www.fda.gov/drugs/resourcesinformation-approved-drugs/cobas-egfr-mutation-test-v2> [Accessed 21 Feb 2020]. In.
- Chan, K. C., Lai, P. B., Mok, T. S., Chan, H. L., Ding, C., Yeung, S. W., & Lo, Y. M. (2008). Quantitative analysis of circulating methylated DNA as a biomarker for hepatocellular carcinoma. *Clin Chem*, 54(9), 1528-1536. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.104653>
- Chang, C. Y., Nguyen, P., Le, A., Zhao, C., Ahmed, A., Daugherty, T., Garcia, G., Lutchman, G., Kumari, R., & Nguyen, M. H. (2017). Real-world experience with interferon-free, direct acting antiviral therapies in Asian Americans with chronic hepatitis C and advanced liver disease. *Medicine (Baltimore)*, 96(6), e6128. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006128>
- Chaudhuri, A. A., Chabon, J. J., Lovejoy, A. F., Newman, A. M., Stehr, H., Azad, T. D., Khodadoust, M. S., Esfahani, M. S., Liu, C. L., Zhou, L., Scherer, F., Kurtz, D. M., Say, C., Carter, J. N., Merriott, D. J., Dudley, J. C., Binkley, M. S., Modlin, L., Padda, S. K., . . . Diehn, M. (2017). Early Detection of Molecular Residual Disease in Localized Lung Cancer by Circulating Tumor DNA Profiling. *Cancer Discov*, 7(12), 1394-1403. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0716>
- Chen, G., Huang, A. C., Zhang, W., Zhang, G., Wu, M., Xu, W., Yu, Z., Yang, J., Wang, B., Sun, H., Xia, H., Man, Q., Zhong, W., Antelo, L. F., Wu, B., Xiong, X., Liu, X., Guan, L., Li, T., . . . Guo, W. (2018). Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response. *Nature*, 560(7718), 382-386. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0392-8>
- Chen, K., Zhang, H., Zhang, L. N., Ju, S. Q., Qi, J., Huang, D. F., Li, F., Wei, Q., & Zhang, J. (2013). Value of circulating cell-free DNA in diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 19(20), 3143-3149. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i20.3143>
- Chen, L., Abou-Alfa, G. K., Zheng, B., Liu, J. F., Bai, J., Du, L. T., Qian, Y. S., Fan, R., Liu, X. L., Wu, L., Hou, J. L., Wang, H. Y., & PreCar, T. (2021). Genome-scale profiling of circulating cell-free DNA signatures for early detection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Cell Res*, 31(5), 589-592. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00457-7>
- Cheng, Y., Luo, L., Zhang, J., Zhou, M., Tang, Y., He, G., Lu, Y., Wang, Z., & Pan, M. (2019). Diagnostic Value of Different Phenotype Circulating Tumor Cells in Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg*, 23(12), 2354-2361. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-04067-y>

- Cheung, K. J., & Ewald, A. J. (2016). A collective route to metastasis: Seeding by tumor cell clusters. *Science*, 352(6282), 167-169. <https://doi.org/10.1126/science.aaf6546>
- Cheung, M. C. M., Walker, A. J., Hudson, B. E., Verma, S., McLauchlan, J., Mutimer, D. J., Brown, A., Gelson, W. T. H., MacDonald, D. C., Agarwal, K., Foster, G. R., Irving, W. L., & UK, H. C. V. R. (2016). Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*, 65(4), 741-747. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.019>
- Chiu, R. W., Akolekar, R., Zheng, Y. W., Leung, T. Y., Sun, H., Chan, K. C., Lun, F. M., Go, A. T., Lau, E. T., To, W. W., Leung, W. C., Tang, R. Y., Au-Yeung, S. K., Lam, H., Kung, Y. Y., Zhang, X., van Vugt, J. M., Minekawa, R., Tang, M. H., . . . Lo, Y. M. (2011). Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ*, 342(jan11 1), c7401. <https://doi.org/10.1136/bmj.c7401>
- Chiu, R. W., Chan, K. C., Gao, Y., Lau, V. Y., Zheng, W., Leung, T. Y., Foo, C. H., Xie, B., Tsui, N. B., Lun, F. M., Zee, B. C., Lau, T. K., Cantor, C. R., & Lo, Y. M. (2008). Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(51), 20458-20463. <https://doi.org/10.1073/pnas.0810641105>
- Cho, H. J., Baek, G. O., Seo, C. W., Ahn, H. R., Sung, S., Son, J. A., Kim, S. S., Cho, S. W., Jang, J. W., Nam, S. W., Cheong, J. Y., & Eun, J. W. (2020). Exosomal microRNA-4661-5p-based serum panel as a potential diagnostic biomarker for early-stage hepatocellular carcinoma. *Cancer Med*, 9(15), 5459-5472. <https://doi.org/10.1002/cam4.3230>
- Cho, H. J., Eun, J. W., Baek, G. O., Seo, C. W., Ahn, H. R., Kim, S. S., Cho, S. W., & Cheong, J. Y. (2020). Serum Exosomal MicroRNA, miR-10b-5p, as a Potential Diagnostic Biomarker for Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Med*, 9(1), 281-281. <https://doi.org/10.3390/jcm9010281>
- Chu, H. J., Heo, J., Seo, S. B., Kim, G. H., Kang, D. H., Song, G. A., Cho, M., & Yang, U. S. (2004). Detection of aberrant p16INK4A methylation in sera of patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Korean Med Sci*, 19(1), 83-86. <https://doi.org/10.3346/jkms.2004.19.1.83>
- Cohen, J. D., Li, L., Wang, Y., Thoburn, C., Afsari, B., Danilova, L., Douville, C., Javed, A. A., Wong, F., Mattox, A., Hruban, R. H., Wolfgang, C. L., Goggins, M. G., Dal Molin, M., Wang, T. L., Roden,

- R., Klein, A. P., Ptak, J., Dobbyn, L., . . . Papadopoulos, N. (2018). Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*, 359(6378), 926-930. <https://doi.org/10.1126/science.aar3247>
- Cohen, S. J., Punt, C. J., Iannotti, N., Saidman, B. H., Sabbath, K. D., Gabrail, N. Y., Picus, J., Morse, M., Mitchell, E., Miller, M. C., Doyle, G. V., Tissing, H., Terstappen, L. W., & Meropol, N. J. (2008). Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression-free survival, and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 26(19), 3213-3221. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.8923>
- Conti, F., Buonfiglioli, F., Scuteri, A., Crespi, C., Bolondi, L., Caraceni, P., Foschi, F. G., Lenzi, M., Mazzella, G., Verucchi, G., Andreone, P., & Brilli, S. (2016). Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol*, 65(4), 727-733. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.015>
- Corcoran, R. B., & Chabner, B. A. (2018). Application of Cell-free DNA Analysis to Cancer Treatment. *N Engl J Med*, 379(18), 1754-1765. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1706174>
- Cortese, R., Almendros, I., Wang, Y., & Gozal, D. (2015). Tumor circulating DNA profiling in xenografted mice exposed to intermittent hypoxia. *Oncotarget*, 6(1), 556-569. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2785>
- Cristiano, S., Leal, A., Phallen, J., Fiksel, J., Adleff, V., Bruhm, D. C., Jensen, S. O., Medina, J. E., Hruban, C., White, J. R., Palsgrove, D. N., Niknafs, N., Anagnostou, V., Forde, P., Naidoo, J., Marrone, K., Brahmer, J., Woodward, B. D., Husain, H., . . . Velculescu, V. E. (2019). Genome-wide cell-free DNA fragmentation in patients with cancer. *Nature*, 570(7761), 385-389. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1272-6>
- Cristofanilli, M., Budd, G. T., Ellis, M. J., Stopeck, A., Matera, J., Miller, M. C., Reuben, J. M., Doyle, G. V., Allard, W. J., Terstappen, L. W., & Hayes, D. F. (2004). Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 351(8), 781-791. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040766>
- D'Ambrosio, R., & Colombo, M. (2016). Should surveillance for liver cancer be modified in hepatitis C patients after treatment-related cirrhosis regression? *Liver Int*, 36(6), 783-790. <https://doi.org/10.1111/liv.13106>

- D'Avola, D., Villacorta-Martin, C., Martins-Filho, S. N., Craig, A., Labgaa, I., von Felden, J., Kimaada, A., Bonaccorso, A., Tabrizian, P., Hartmann, B. M., Sebra, R., Schwartz, M., & Villanueva, A. (2018). High-density single cell mRNA sequencing to characterize circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*, 8(1), 11570. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30047-y>
- de Bono, J. S., Scher, H. I., Montgomery, R. B., Parker, C., Miller, M. C., Tissing, H., Doyle, G. V., Terstappen, L. W., Pienta, K. J., & Raghavan, D. (2008). Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 14(19), 6302-6309. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0872>
- Deterding, K., Honer Zu Siederdisen, C., Port, K., Solbach, P., Sollik, L., Kirschner, J., Mix, C., Cornberg, J., Worzala, D., Mix, H., Manns, M. P., Cornberg, M., & Wedemeyer, H. (2015). Improvement of liver function parameters in advanced HCV-associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies. *Aliment Pharmacol Ther*, 42(7), 889-901. <https://doi.org/10.1111/apt.13343>
- deVos, T., Tetzner, R., Model, F., Weiss, G., Schuster, M., Distler, J., Steiger, K. V., Grutzmann, R., Pilarsky, C., Habermann, J. K., Fleshner, P. R., Oubre, B. M., Day, R., Sledziewski, A. Z., & Lofton-Day, C. (2009). Circulating methylated SEPT9 DNA in plasma is a biomarker for colorectal cancer. *Clin Chem*, 55(7), 1337-1346. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.115808>
- Dong, S. L., Zhang, B. H., & Chen, X. P. (2015). Preoperative circulating tumor cells predict impaired time to tumor recurrence in HCC patients after curative resection.
- Dou, C. Y., Fan, Y. C., Cao, C. J., Yang, Y., & Wang, K. (2016). Sera DNA Methylation of CDH1, DNMT3b and ESR1 Promoters as Biomarker for the Early Diagnosis of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci*, 61(4), 1130-1138. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3975-3>
- Douville, C., Cohen, J. D., Ptak, J., Popoli, M., Schaefer, J., Silliman, N., Dobbyn, L., Schoen, R. E., Tie, J., Gibbs, P., Goggins, M., Wolfgang, C. L., Wang, T. L., Shih, I. M., Karchin, R., Lennon, A. M., Hruban, R. H., Tomasetti, C., Bettegowda, C., . . . Vogelstein, B. (2020). Assessing aneuploidy with repetitive element sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117(9), 4858-4863. <https://doi.org/10.1073/pnas.1910041117>

- Du, X., Li, Z., & Zhang, H. H. (2018). Detection of early recurrence in HCC patients after TACE treatment with plasma cfDNA. *Journal of Clinical Oncology*, 36(15), e16146-e16146. https://doi.org/DOI 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e16146
- El-Serag, H. B. (2011). Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 365(12), 1118-1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1001683>
- El-Shazly, S. F., Eid, M. A., El-Souroy, H. A., Attia, G. F., & Ezzat, S. A. (2010). Evaluation of serum DNA integrity as a screening and prognostic tool in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Int J Biol Markers*, 25(2), 79-86. <https://doi.org/10.1177/172460081002500204>
- European Association for the Study of the, L. (2010). EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*, 53(3), 397-417. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.004>
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address, e. e. e., & European Association for the Study of the, L. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 69(1), 182-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
- Fan, S. T., Yang, Z. F., Ho, D. W., Ng, M. N., Yu, W. C., & Wong, J. (2011). Prediction of posthepatectomy recurrence of hepatocellular carcinoma by circulating cancer stem cells: a prospective study. *Ann Surg*, 254(4), 569-576. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182300a1d>
- Fang, Z. T., Zhang, W., Wang, G. Z., Zhou, B., Yang, G. W., Qu, X. D., Liu, R., Qian, S., Zhu, L., Liu, L. X., & Wang, J. H. (2014). Circulating tumor cells in the central and peripheral venous compartment - assessing hematogenous dissemination after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther*, 7, 1311-1318. <https://doi.org/10.2147/OTT.S62605>
- Flavahan, W. A., Gaskell, E., & Bernstein, B. E. (2017). Epigenetic plasticity and the hallmarks of cancer. *Science*, 357(6348). <https://doi.org/10.1126/science.aal2380>
- Foster, G. R., Irving, W. L., Cheung, M. C., Walker, A. J., Hudson, B. E., Verma, S., McLauchlan, J., Mutimer, D. J., Brown, A., Gelson, W. T., MacDonald, D. C., Agarwal, K., & Hcv Research, U. K. (2016). Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and

- decompensated cirrhosis. *J Hepatol*, 64(6), 1224-1231.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.029>
- Fu, B., Yang, Q., Yi, S., Zhang, Y., Zhang, X., Xie, Y., Yang, Y., & Chen, G. (2019). Correlation between classification of circulating tumor cells in peripheral blood and early recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Age (years)*, 1, 0.402.
- Galle, P. R., Foerster, F., Kudo, M., Chan, S. L., Llovet, J. M., Qin, S., Schelman, W. R., Chintharlapalli, S., Abada, P. B., Sherman, M., & Zhu, A. X. (2019). Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Liver Int*, 39(12), 2214-2229.
<https://doi.org/10.1111/liv.14223>
- Ghosh, S., Bhowmik, S., Majumdar, S., Goswami, A., Chakraborty, J., Gupta, S., Aggarwal, S., Ray, S., Chatterjee, R., Bhattacharyya, S., Dutta, M., Datta, S., Chowdhury, A., Dhali, G. K., & Banerjee, S. (2020). The exosome encapsulated microRNAs as circulating diagnostic marker for hepatocellular carcinoma with low alpha-fetoprotein. *Int J Cancer*, 147(10), 2934-2947.
<https://doi.org/10.1002/ijc.33111>
- Giordano, S., & Columbano, A. (2013). MicroRNAs: new tools for diagnosis, prognosis, and therapy in hepatocellular carcinoma? *Hepatology*, 57(2), 840-847.
<https://doi.org/10.1002/hep.26095>
- Gogichaishvili, L. (2020). ჰეპატოცელულური კარცინომის ეპიდემიოლოგია. *Health Policy, Economics and Sociology*, 4, 95-100.
- Gogichaishvili, L., Lobzhanidze, G., Goishvili, N., & Jangavadze, M. (2018). Regression of hepatocellular carcinoma and increase overall survival in patients treated with ledipasvir/sofosbuvir for hepatitis C virus infection: real-life single-center experience. *Translational and Clinical Medicine-Georgian Medical Journal*, 3(2), 31-34.
- Goossens, N., & Hoshida, Y. (2015). Hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*, 21(2), 105-114. <https://doi.org/10.3350/cmh.2015.21.2.105>
- Grutzmann, R., Molnar, B., Pilarsky, C., Habermann, J. K., Schlag, P. M., Saeger, H. D., Miehlike, S., Stolz, T., Model, F., Roblick, U. J., Bruch, H. P., Koch, R., Liebenberg, V., Devos, T., Song, X., Day, R. H., Sledziewski, A. Z., & Lofton-Day, C. (2008). Sensitive detection of colorectal cancer in peripheral blood by septin 9 DNA methylation assay. *PLOS ONE*, 3(11), e3759.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003759>

- Guo, J., Yao, F., Lou, Y., Xu, C., Xiao, B., Zhou, W., Chen, J., Hu, Y., & Liu, Z. (2007). Detecting carcinoma cells in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma by immunomagnetic beads and rt-PCR. *J Clin Gastroenterol*, 41(8), 783-788. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000247996.19710.f2>
- Guo, W., Sun, Y. F., Shen, M. N., Ma, X. L., Wu, J., Zhang, C. Y., Zhou, Y., Xu, Y., Hu, B., Zhang, M., Wang, G., Chen, W. Q., Guo, L., Lu, R. Q., Zhou, C. H., Zhang, X., Shi, Y. H., Qiu, S. J., Pan, B. S., . . . Fan, J. (2018). Circulating Tumor Cells with Stem-Like Phenotypes for Diagnosis, Prognosis, and Therapeutic Response Evaluation in Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res*, 24(9), 2203-2213. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1753>
- Guo, W., Yang, X. R., Sun, Y. F., Shen, M. N., Ma, X. L., Wu, J., Zhang, C. Y., Zhou, Y., Xu, Y., Hu, B., Zhang, X., Zhou, J., & Fan, J. (2014). Clinical significance of EpCAM mRNA-positive circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma by an optimized negative enrichment and qRT-PCR-based platform. *Clin Cancer Res*, 20(18), 4794-4805. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0251>
- Ha, S. Y., Yu, J. I., Choi, C., Kang, S. Y., Joh, J. W., Paik, S. W., Kim, S., Kim, M., Park, H. C., & Park, C. K. (2019). Prognostic significance of miR-122 expression after curative resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*, 9(1), 14738. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50594-2>
- Ha, Y., Kim, T. H., Shim, J. E., Yoon, S., Jun, M. J., Cho, Y. H., & Lee, H. C. (2019). Circulating tumor cells are associated with poor outcomes in early-stage hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Hepatol Int*, 13(6), 726-735. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09994-9>
- Hamaoka, M., Kobayashi, T., Tanaka, Y., Mashima, H., & Ohdan, H. (2019). Clinical significance of glypican-3-positive circulating tumor cells of hepatocellular carcinoma patients: A prospective study. *PLOS ONE*, 14(5), e0217586. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217586>
- Han, L. Y., Fan, Y. C., Mu, N. N., Gao, S., Li, F., Ji, X. F., Dou, C. Y., & Wang, K. (2014). Aberrant DNA methylation of G-protein-coupled bile acid receptor Gpbar1 (TGR5) is a potential biomarker for hepatitis B Virus associated hepatocellular carcinoma. *Int J Med Sci*, 11(2), 164-171. <https://doi.org/10.7150/ijms.6745>

- Hao, X., Xin, R., & Dong, W. (2020). Decreased serum exosomal miR-320a expression is an unfavorable prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma. *J Int Med Res*, 48(4), 300060519896144. <https://doi.org/10.1177/0300060519896144>
- Hardy, T., Zeybel, M., Day, C. P., Dipper, C., Masson, S., McPherson, S., Henderson, E., Tiniakos, D., White, S., French, J., Mann, D. A., Anstee, Q. M., & Mann, J. (2017). Plasma DNA methylation: a potential biomarker for stratification of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*, 66(7), 1321-1328. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311526>
- Havel, J. J., Chowell, D., & Chan, T. A. (2019). The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 19(3), 133-150. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0116-x>
- Hayes, D. F., Cristofanilli, M., Budd, G. T., Ellis, M. J., Stopeck, A., Miller, M. C., Matera, J., Allard, W. J., Doyle, G. V., & Terstappen, L. W. (2006). Circulating tumor cells at each follow-up time point during therapy of metastatic breast cancer patients predict progression-free and overall survival. *Clin Cancer Res*, 12(14 Pt 1), 4218-4224. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2821>
- Hellmann, M. D., Nabet, B. Y., Rizvi, H., Chaudhuri, A. A., Wells, D. K., Dunphy, M. P. S., Chabon, J. J., Liu, C. L., Hui, A. B., Arbour, K. C., Luo, J., Preeshagul, I. R., Moding, E. J., Almanza, D., Bonilla, R. F., Sauter, J. L., Choi, H., Tenet, M., Abu-Akeel, M., . . . Diehn, M. (2020). Circulating Tumor DNA Analysis to Assess Risk of Progression after Long-term Response to PD-(L)1 Blockade in NSCLC. *Clin Cancer Res*, 26(12), 2849-2858. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3418>
- Hernan, M. A., & Robins, J. M. (2016). Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol*, 183(8), 758-764. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv254>
- Hirsova, P., Ibrahim, S. H., Verma, V. K., Morton, L. A., Shah, V. H., LaRusso, N. F., Gores, G. J., & Malhi, H. (2016). Extracellular vesicles in liver pathobiology: Small particles with big impact. *Hepatology*, 64(6), 2219-2233. <https://doi.org/10.1002/hep.28814>
- Hoshida, Y., Villanueva, A., Kobayashi, M., Peix, J., Chiang, D. Y., Camargo, A., Gupta, S., Moore, J., Wrobel, M. J., Lerner, J., Reich, M., Chan, J. A., Glickman, J. N., Ikeda, K., Hashimoto, M., Watanabe, G., Daidone, M. G., Roayaie, S., Schwartz, M., . . . Golub, T. R. (2008). Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 359(19), 1995-2004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804525>

- Hu, N., Fan, X. P., Fan, Y. C., Chen, L. Y., Qiao, C. Y., Han, L. Y., & Wang, K. (2017). Hypomethylated Ubiquitin-Conjugating Enzyme2 Q1 (UBE2Q1) Gene Promoter in the Serum Is a Promising Biomarker for Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Tohoku J Exp Med*, 242(2), 93-100. <https://doi.org/10.1620/tjem.242.93>
- Huang, A., Zhang, X., Zhou, S. L., Cao, Y., Huang, X. W., Fan, J., Yang, X. R., & Zhou, J. (2016). Plasma Circulating Cell-free DNA Integrity as a Promising Biomarker for Diagnosis and Surveillance in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Cancer*, 7(13), 1798-1803. <https://doi.org/10.7150/jca.15618>
- Huang, A., Zhao, X., Yang, X. R., Li, F. Q., Zhou, X. L., Wu, K., Zhang, X., Sun, Q. M., Cao, Y., Zhu, H. M., Wang, X. D., Yang, H. M., Wang, J., Tang, Z. Y., Hou, Y., Fan, J., & Zhou, J. (2017). Circumventing intratumoral heterogeneity to identify potential therapeutic targets in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 67(2), 293-301. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.005>
- Huang, A. C., Mehta, N., Dodge, J. L., Yao, F. Y., & Terrault, N. A. (2018). Direct-acting antivirals do not increase the risk of hepatocellular carcinoma recurrence after local-regional therapy or liver transplant waitlist dropout. *Hepatology*, 68(2), 449-461. <https://doi.org/10.1002/hep.29855>
- Huang, G., Krocke, J. D., Kirk, J. L., Merwat, S. N., Ju, H., Soloway, R. D., Wieck, L. R., Li, A., Okorodudu, A. O., Petersen, J. R., Abdulla, N. E., Duchini, A., Cicalese, L., Rastellini, C., Hu, P. C., & Dong, J. (2014). Evaluation of INK4A promoter methylation using pyrosequencing and circulating cell-free DNA from patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Chem Lab Med*, 52(6), 899-909. <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0885>
- Huang, X., Sun, L., Wen, S., Deng, D., Wan, F., He, X., Tian, L., Liang, L., Wei, C., Gao, K., Fu, Q., Li, Y., Jiang, J., Zhai, R., & He, M. (2020). RNA sequencing of plasma exosomes revealed novel functional long noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*, 111(9), 3338-3349. <https://doi.org/10.1111/cas.14516>
- Huang, Z., Hua, D., Hu, Y., Cheng, Z., Zhou, X., Xie, Q., Wang, Q., Wang, F., Du, X., & Zeng, Y. (2012). Quantitation of plasma circulating DNA using quantitative PCR for the detection of hepatocellular carcinoma. *Pathol Oncol Res*, 18(2), 271-276. <https://doi.org/10.1007/s12253-011-9438-z>
- Igetei, R., Otegbayo, J. A., Ndububa, D. A., Lesi, O. A., Anumudu, C. I., Hainaut, P., & Gormally, E. (2008). Detection of p53 codon 249 mutation in Nigerian patients with hepatocellular

- carcinoma using a novel evaluation of cell-free DNA. *Ann Hepatol*, 7(4), 339-344. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19034233>
- Iizuka, N., Oka, M., Sakaida, I., Moribe, T., Miura, T., Kimura, N., Tamatsukuri, S., Ishitsuka, H., Uchida, K., Terai, S., Yamashita, S., Okita, K., Sakata, K., Karino, Y., Toyota, J., Ando, E., Ide, T., Sata, M., Tsunedomi, R., . . . Hamamoto, Y. (2011). Efficient detection of hepatocellular carcinoma by a hybrid blood test of epigenetic and classical protein markers. *Clin Chim Acta*, 412(1-2), 152-158. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.09.028>
- Iizuka, N., Sakaida, I., Moribe, T., Fujita, N., Miura, T., Stark, M., Tamatsukuri, S., Ishitsuka, H., Uchida, K., Terai, S., Sakamoto, K., Tamesa, T., & Oka, M. (2006). Elevated levels of circulating cell-free DNA in the blood of patients with hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*, 26(6C), 4713-4719. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17214331>
- Ikeda, K., Kawamura, Y., Kobayashi, M., Kominami, Y., Fujiyama, S., Sezaki, H., Hosaka, T., Akuta, N., Saitoh, S., Suzuki, F., Suzuki, Y., Arase, Y., & Kumada, H. (2017). Direct-Acting Antivirals Decreased Tumor Recurrence After Initial Treatment of Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci*, 62(10), 2932-2942. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4739-z>
- Ikeda, S., Tsigelny, I. F., Skjevik, A. A., Kono, Y., Mendler, M., Kuo, A., Sicklick, J. K., Heestand, G., Banks, K. C., Talasz, A., Lanman, R. B., Lippman, S., & Kurzrock, R. (2018). Next-Generation Sequencing of Circulating Tumor DNA Reveals Frequent Alterations in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Oncologist*, 23(5), 586-593. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0479>
- Imamura, H., Matsuyama, Y., Tanaka, E., Ohkubo, T., Hasegawa, K., Miyagawa, S., Sugawara, Y., Minagawa, M., Takayama, T., Kawasaki, S., & Makuuchi, M. (2003). Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol*, 38(2), 200-207. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(02\)00360-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00360-4)
- Jeong, S. O., Kim, E. B., Jeong, S. W., Jang, J. Y., Lee, S. H., Kim, S. G., Cha, S. W., Kim, Y. S., Cho, Y. D., Kim, H. S., Kim, B. S., Kim, Y. J., Goo, D. E., & Park, S. Y. (2017). Predictive Factors for Complete Response and Recurrence after Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver*, 11(3), 409-416. <https://doi.org/10.5009/gnl16001>

- Ji, F., Yeo, Y. H., Wei, M. T., Ogawa, E., Enomoto, M., Lee, D. H., Iio, E., Lubel, J., Wang, W., Wei, B., Ide, T., Preda, C. M., Conti, F., Minami, T., Bielen, R., Sezaki, H., Barone, M., Kolly, P., Chu, P. S., . . . Nguyen, M. H. (2019). Sustained virologic response to direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*, 71(3), 473-485. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.04.017>
- Ji, X. F., Fan, Y. C., Gao, S., Yang, Y., Zhang, J. J., & Wang, K. (2014). MT1M and MT1G promoter methylation as biomarkers for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 20(16), 4723-4729. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i16.4723>
- Joko, K., Mashiba, T., Kurosaki, M., Ochi, H., & Izumi, N. (2017). Does Interferon-free Direct-acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Lead to Unexpected Recurrences of Hepatocellular Carcinoma? Real-World Nation-Wide Multicenter Study by the Japanese Red Cross Hospital Liver Study Group. *Hepatology*,
- Julich-Haertel, H., Urban, S. K., Krawczyk, M., Willms, A., Jankowski, K., Patkowski, W., Kruk, B., Krasnodebski, M., Ligocka, J., Schwab, R., Richardsen, I., Schaaf, S., Klein, A., Gehlert, S., Sanger, H., Casper, M., Banales, J. M., Schuppan, D., Milkiewicz, P., . . . Kornek, M. (2017). Cancer-associated circulating large extracellular vesicles in cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 67(2), 282-292. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.024>
- Kalinich, M., Bhan, I., Kwan, T. T., Miyamoto, D. T., Javadi, S., LiCausi, J. A., Milner, J. D., Hong, X., Goyal, L., Sil, S., Choz, M., Ho, U., Kapur, R., Muzikansky, A., Zhang, H., Weitz, D. A., Sequist, L. V., Ryan, D. P., Chung, R. T., . . . Haber, D. A. (2017). An RNA-based signature enables high specificity detection of circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114(5), 1123-1128. <https://doi.org/10.1073/pnas.1617032114>
- Kalluri, R., & LeBleu, V. S. (2020). The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 367(6478). <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
- Kanekiyo, S., Iizuka, N., Tsunedomi, R., Tokumitsu, Y., Hashimoto, N., Tokuhisa, Y., Maeda, Y., Iida, M., Sakamoto, K., Tamesa, T., Fujita, Y., Yoshino, S., Hazama, S., Hamamoto, Y., & Oka, M. (2015). Preoperative Serum Methylation Signature as Prognostic Tool After Curative Hepatectomy in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer research*, 35(2), 997-1007. <Go to ISI>:[/WOS:000349598600051](https://www.wos.org/wos/000349598600051)

- Kanwal, F., Kramer, J., Asch, S. M., Chayanupatkul, M., Cao, Y., & El-Serag, H. B. (2017). Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*, 153(4), 996-1005 e1001. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.012>
- Kanwal, F., Kramer, J. R., Ilyas, J., Duan, Z., & El-Serag, H. B. (2014). HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology*, 60(1), 98-105. <https://doi.org/10.1002/hep.27095>
- Kelley, R. K., Magbanua, M. J., Butler, T. M., Collisson, E. A., Hwang, J., Sidiropoulos, N., Evason, K., McWhirter, R. M., Hameed, B., Wayne, E. M., Yao, F. Y., Venook, A. P., & Park, J. W. (2015). Circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma: a pilot study of detection, enumeration, and next-generation sequencing in cases and controls. *BMC Cancer*, 15(1), 206. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1195-z>
- Kim, D. Y. (2024). Changing etiology and epidemiology of hepatocellular carcinoma: Asia and worldwide. *J Liver Cancer*, 24(1), 62-70. <https://doi.org/10.17998/jlc.2024.03.13>
- Kim, S. S., Baek, G. O., Ahn, H. R., Sung, S., Seo, C. W., Cho, H. J., Nam, S. W., Cheong, J. Y., & Eun, J. W. (2020). Serum small extracellular vesicle-derived LINC00853 as a novel diagnostic marker for early hepatocellular carcinoma. *Mol Oncol*, 14(10), 2646-2659. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12745>
- Kirk, G. D., Camus-Randon, A. M., Mendy, M., Goedert, J. J., Merle, P., Trepo, C., Brechot, C., Hainaut, P., & Montesano, R. (2000). Ser-249 p53 mutations in plasma DNA of patients with hepatocellular carcinoma from The Gambia. *J Natl Cancer Inst*, 92(2), 148-153. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.2.148>
- Kisiel, J. B., Dukek, B. A., R, V. S. R. K., Ghaz, H. M., Yab, T. C., Berger, C. K., Taylor, W. R., Foote, P. H., Giam, N. H., Onyirioha, K., Abdallah, M. A., Burger, K. N., Slettedahl, S. W., Mahoney, D. W., Smyrk, T. C., Lewis, J. T., Giakoumopoulos, M., Allawi, H. T., Lidgard, G. P., . . . Ahlquist, D. A. (2019). Hepatocellular Carcinoma Detection by Plasma Methylated DNA: Discovery, Phase I Pilot, and Phase II Clinical Validation. *Hepatology*, 69(3), 1180-1192. <https://doi.org/10.1002/hep.30244>
- Kleiner, D. E., & Stetler-Stevenson, W. G. (1999). Matrix metalloproteinases and metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol*, 43 Suppl(7), S42-51. <https://doi.org/10.1007/s002800051097>

- Kolly, P., Waidmann, O., Vermehren, J., Moreno, C., Vogeli, I., Berg, T., Semela, D., Zeuzem, S., & Dufour, J. F. (2017). Hepatocellular carcinoma recurrence after direct antiviral agent treatment: A European multicentre study. *J Hepatol*, 67(4), 876-878. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.007>
- Kotoh, Y., Suehiro, Y., Saeki, I., Hoshida, T., Maeda, M., Iwamoto, T., Matsumoto, T., Hidaka, I., Ishikawa, T., Takami, T., Higaki, S., Fujii, I., Suzuki, C., Shindo, Y., Tokumitsu, Y., Nagano, H., Sakaida, I., & Yamasaki, T. (2020). Novel Liquid Biopsy Test Based on a Sensitive Methylated SEPT9 Assay for Diagnosing Hepatocellular Carcinoma. *Hepatol Commun*, 4(3), 461-470. <https://doi.org/10.1002/hep4.1469>
- Kuo, C. C., Lin, C. Y., Shih, Y. L., Hsieh, C. B., Lin, P. Y., Guan, S. B., Hsieh, M. S., Lai, H. C., Chen, C. J., & Lin, Y. W. (2014). Frequent methylation of HOXA9 gene in tumor tissues and plasma samples from human hepatocellular carcinomas. *Clin Chem Lab Med*, 52(8), 1235-1245. <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0780>
- Labgaa, I., & Villanueva, A. (2015). Liquid biopsy in liver cancer. *Discov Med*, 19(105), 263-273. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25977189>
- Lee, H. J., Yeon, J. E., Yoon, E. L., Suh, S. J., Kang, K., Kim, H. R., Kang, S. H., Yoo, Y. J., Je, J., Kim, J. H., Seo, Y. S., Yim, H. J., & Byun, K. S. (2015). Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients treated with interferon-alpha: risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in a single center over 10 years. *Intervirology*, 58(1), 14-21. <https://doi.org/10.1159/000369206>
- Lee, M. H., Hsiao, T. I., Subramaniam, S. R., Le, A. K., Vu, V. D., Trinh, H. N., Zhang, J., Jin, M., Wong, V. W., Wong, G. L., & Nguyen, M. H. (2017). HCV Genotype 6 Increased the Risk for Hepatocellular Carcinoma Among Asian Patients With Liver Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 112(7), 1111-1119. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.123>
- Lee, Y. R., Kim, G., Tak, W. Y., Jang, S. Y., Kweon, Y. O., Park, J. G., Lee, H. W., Han, Y. S., Chun, J. M., Park, S. Y., & Hur, K. (2019). Circulating exosomal noncoding RNAs as prognostic biomarkers in human hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*, 144(6), 1444-1452. <https://doi.org/10.1002/ijc.31931>
- Li, F., Fan, Y. C., Gao, S., Sun, F. K., Yang, Y., & Wang, K. (2014). Methylation of serum insulin-like growth factor-binding protein 7 promoter in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 53(1), 90-97. <https://doi.org/10.1002/gcc.22120>

- Li, F., Qiao, C. Y., Gao, S., Fan, Y. C., Chen, L. Y., & Wang, K. (2018). Circulating cell-free DNA of methylated insulin-like growth factor-binding protein 7 predicts a poor prognosis in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Free Radic Res*, 52(4), 455-464. <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1443448>
- Li, J., Han, X., Yu, X., Xu, Z., Yang, G., Liu, B., & Xiu, P. (2018). Clinical applications of liquid biopsy as prognostic and predictive biomarkers in hepatocellular carcinoma: circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *J Exp Clin Cancer Res*, 37(1), 213. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0893-1>
- Li, J., Shi, L., Zhang, X., Sun, B., Yang, Y., Ge, N., Liu, H., Yang, X., Chen, L., Qian, H., Wu, M., & Yin, Z. (2016). pERK/pAkt phenotyping in circulating tumor cells as a biomarker for sorafenib efficacy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 7(3), 2646-2659. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6104>
- Li, Y., Zhao, J., Yu, S., Wang, Z., He, X., Su, Y., Guo, T., Sheng, H., Chen, J., Zheng, Q., Li, Y., Guo, W., Cai, X., Shi, G., Wu, J., Wang, L., Wang, P., He, X., & Huang, S. (2019). Extracellular Vesicles Long RNA Sequencing Reveals Abundant mRNA, circRNA, and lncRNA in Human Blood as Potential Biomarkers for Cancer Diagnosis. *Clin Chem*, 65(6), 798-808. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.301291>
- Li, Y. M., Xu, S. C., Li, J., Han, K. Q., Pi, H. F., Zheng, L., Zuo, G. H., Huang, X. B., Li, H. Y., Zhao, H. Z., Yu, Z. P., Zhou, Z., & Liang, P. (2013). Epithelial-mesenchymal transition markers expressed in circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma patients with different stages of disease. *Cell Death Dis*, 4(10), e831. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.347>
- Li, Z., Xiao, D., Li, X., Zhan, P., Wang, J., & Zhang, H. (2019). Early recurrence detected in hepatocellular carcinoma patients after transcatheter arterial chemoembolization treatment with plasma cell-free DNA. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 31(7), 885-892. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001373>
- Liao, W., Yang, H., Xu, H., Wang, Y., Ge, P., Ren, J., Xu, W., Lu, X., Sang, X., Zhong, S., Zhang, H., & Mao, Y. (2016). Noninvasive detection of tumor-associated mutations from circulating cell-free DNA in hepatocellular carcinoma patients by targeted deep sequencing. *Oncotarget*, 7(26), 40481-40490. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9629>

- Liu, A., Wu, Q., Peng, D., Ares, I., Anadon, A., Lopez-Torres, B., Martinez-Larranaga, M. R., Wang, X., & Martinez, M. A. (2020). A novel strategy for the diagnosis, prognosis, treatment, and chemoresistance of hepatocellular carcinoma: DNA methylation. *Med Res Rev*, 40(5), 1973-2018. <https://doi.org/10.1002/med.21696>
- Liu, S., Li, N., Yu, X., Xiao, X., Cheng, K., Hu, J., Wang, J., Zhang, D., Cheng, S., & Liu, S. (2013). Expression of intercellular adhesion molecule 1 by hepatocellular carcinoma stem cells and circulating tumor cells. *Gastroenterology*, 144(5), 1031-1041 e1010. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.046>
- Liu, W., Hu, J., Zhou, K., Chen, F., Wang, Z., Liao, B., Dai, Z., Cao, Y., Fan, J., & Zhou, J. (2017). Serum exosomal miR-125b is a novel prognostic marker for hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther*, 10, 3843-3851. <https://doi.org/10.2147/OTT.S140062>
- Liu, W. H., Yeh, S. H., Lu, C. C., Yu, S. L., Chen, H. Y., Lin, C. Y., Chen, D. S., & Chen, P. J. (2009). MicroRNA-18a prevents estrogen receptor-alpha expression, promoting proliferation of hepatocellular carcinoma cells. *Gastroenterology*, 136(2), 683-693. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.029>
- Liu, X., Li, J., Cadilha, B. L., Markota, A., Voigt, C., Huang, Z., Lin, P. P., Wang, D. D., Dai, J., Kranz, G., Krandick, A., Libl, D., Zitzelsberger, H., Zagorski, I., Braselmann, H., Pan, M., Zhu, S., Huang, Y., Niedermeyer, S., . . . Wang, H. (2019). Epithelial-type systemic breast carcinoma cells with a restricted mesenchymal transition are a major source of metastasis. *Sci Adv*, 5(6), eaav4275. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aav4275>
- Liu, Z., Wang, C., Jiao, X., Zhao, S., Liu, X., Wang, Y., & Zhang, J. (2016). miR-221 promotes growth and invasion of hepatocellular carcinoma cells by constitutive activation of NFkappaB. *Am J Transl Res*, 8(11), 4764-4777. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27904678>
- Liver, E. A. F. T. S. O. T. (2012). EASL–EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 56(4), 908-943. http://ac.els-cdn.com/S0168827811008737/1-s2.0-S0168827811008737-main.pdf?_tid=e12fb86c-eeed-11e6-a4c9-00000aab0f27&acdnt=1486655351_189cfd3fc840dc90a3a32d9d916b19f0
- http://ac.els-cdn.com/S0168827811008737/1-s2.0-S0168827811008737-main.pdf?_tid=e618f924-eeed-11e6-903f-00000aacb35e&acdnt=1486655359_e6d6638ca79f564f4c38fc44ddfd824

- Llovet, J. M., Decaens, T., Raoul, J. L., Boucher, E., Kudo, M., Chang, C., Kang, Y. K., Assenat, E., Lim, H. Y., Boige, V., Mathurin, P., Fartoux, L., Lin, D. Y., Bruix, J., Poon, R. T., Sherman, M., Blanc, J. F., Finn, R. S., Tak, W. Y., . . . Park, J. W. (2013). Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol*, 31(28), 3509-3516. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.3009>
- Llovet, J. M., Kelley, R. K., Villanueva, A., Singal, A. G., Pikarsky, E., Roayaie, S., Lencioni, R., Koike, K., Zucman-Rossi, J., & Finn, R. S. (2021). Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, 7(1), 6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
- Lopez-Andujar, R., Montalva, E., Bruna, M., Jimenez-Fuertes, M., Moya, A., Pareja, E., & Mir, J. (2009). Step-by-step isolated resection of segment 1 of the liver using the hanging maneuver. *Am J Surg*, 198(3), e42-48. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.02.012>
- Lou, G., Song, X., Yang, F., Wu, S., Wang, J., Chen, Z., & Liu, Y. (2015). Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma. *J Hematol Oncol*, 8(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s13045-015-0220-7>
- Lu, C. Y., Chen, S. Y., Peng, H. L., Kan, P. Y., Chang, W. C., & Yen, C. J. (2017). Cell-free methylation markers with diagnostic and prognostic potential in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 8(4), 6406-6418. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14115>
- Lu, Y., Duan, Y., Xu, Q., Zhang, L., Chen, W., Qu, Z., Wu, B., Liu, W., Shi, L., Wu, D., Yang, Y., Sun, D., & Chen, X. (2020). Circulating exosome-derived bona fide long non-coding RNAs predicting the occurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma. *J Cell Mol Med*, 24(2), 1311-1318. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14783>
- Luna-Cuadros, M. A., Chen, H. W., Hanif, H., Ali, M. J., Khan, M. M., & Lau, D. T. (2022). Risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus cure. *World J Gastroenterol*, 28(1), 96-107. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i1.96>
- Luo, Y., Liu, F., & Gui, R. (2020). High expression of circulating exosomal circAKT3 is associated with higher recurrence in HCC patients undergoing surgical treatment. *Surg Oncol*, 33, 276-281. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.04.021>

- Macías, M., Alegre, E., Díaz-Lagares, A., Patiño, A., Pérez-Gracia, J. L., Sanmamed, M., López-López, R., Varo, N., & González, A. (2018). Liquid Biopsy: From Basic Research to Clinical Practice. In (pp. 73-119). <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.10.003>
- Madkhali, A. A., Fadel, Z. T., Aljiffry, M. M., & Hassanain, M. M. (2015). Surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Saudi J Gastroenterol*, 21(1), 11-17. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.151216>
- Mandel, P., & Metais, P. (1948). [Nuclear Acids In Human Blood Plasma]. *C R Seances Soc Biol Fil*, 142(3-4), 241-243. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18875018> (Les acides nucleiques du plasma sanguin chez l'homme.)
- Mann, J., Reeves, H. L., & Feldstein, A. E. (2018). Liquid biopsy for liver diseases. *Gut*, 67(12), 2204-2212. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315846>
- Manns, M., Samuel, D., Gane, E. J., Mutimer, D., McCaughan, G., Buti, M., Prieto, M., Calleja, J. L., Peck-Radosavljevic, M., Mullhaupt, B., Agarwal, K., Angus, P., Yoshida, E. M., Colombo, M., Rizzetto, M., Dvory-Sobol, H., Denning, J., Arterburn, S., Pang, P. S., . . . investigators, S.-. (2016). Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*, 16(6), 685-697. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00052-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00052-9)
- Marchio, A., Amougou Atsama, M., Bere, A., Komas, N. P., Noah Noah, D., Atangana, P. J. A., Camengo-Police, S. M., Njouom, R., Bekondi, C., & Pineau, P. (2018). Droplet digital PCR detects high rate of TP53 R249S mutants in cell-free DNA of middle African patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Exp Med*, 18(3), 421-431. <https://doi.org/10.1007/s10238-018-0502-9>
- Marino, Z., Darnell, A., Lens, S., Sapena, V., Diaz, A., Belmonte, E., Perello, C., Calleja, J. L., Varela, M., Rodriguez, M., Rodriguez de Lope, C., Llerena, S., Torras, X., Gallego, A., Sala, M., Morillas, R. M., Minguez, B., Llaneras, J., Coll, S., . . . Reig, M. (2019). Time association between hepatitis C therapy and hepatocellular carcinoma emergence in cirrhosis: Relevance of non-characterized nodules. *J Hepatol*, 70(5), 874-884. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.01.005>
- Marrero, J. A., Kulik, L. M., Sirlin, C. B., Zhu, A. X., Finn, R. S., Abecassis, M. M., Roberts, L. R., & Heimbach, J. K. (2018). Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 68(2), 723-750. <https://doi.org/10.1002/hep.29913>

- Massague, J., & Obenauf, A. C. (2016). Metastatic colonization by circulating tumour cells. *Nature*, 529(7586), 298-306. <https://doi.org/10.1038/nature17038>
- Mathieu, M., Martin-Jaular, L., Lavieu, G., & Thery, C. (2019). Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication. *Nat Cell Biol*, 21(1), 9-17. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0250-9>
- Mazzaferro, V., Romito, R., Schiavo, M., Mariani, L., Camerini, T., Bhoori, S., Capussotti, L., Calise, F., Pellicci, R., Belli, G., Tagger, A., Colombo, M., Bonino, F., Majno, P., Llovet, J. M., & Force, H. C. C. I. T. (2006). Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology*, 44(6), 1543-1554. <https://doi.org/10.1002/hep.21415>
- Meijer, H. A., Smith, E. M., & Bushell, M. (2014). Regulation of miRNA strand selection: follow the leader? *Biochem Soc Trans*, 42(4), 1135-1140. <https://doi.org/10.1042/BST20140142>
- Messina, J. P., Humphreys, I., Flaxman, A., Brown, A., Cooke, G. S., Pybus, O. G., & Barnes, E. (2015). Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 61(1), 77-87. <https://doi.org/10.1002/hep.27259>
- Miller, M. C., Doyle, G. V., & Terstappen, L. W. (2010). Significance of Circulating Tumor Cells Detected by the CellSearch System in Patients with Metastatic Breast Colorectal and Prostate Cancer. *J Oncol*, 2010, 617421. <https://doi.org/10.1155/2010/617421>
- Minami, T., Tateishi, R., Nakagomi, R., Fujiwara, N., Sato, M., Enoku, K., Nakagawa, H., Asaoka, Y., Kondo, Y., Shiina, S., & Koike, K. (2016). The impact of direct-acting antivirals on early tumor recurrence after radiofrequency ablation in hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 65(6), 1272-1273. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.043>
- Miyamoto, D. T., Zheng, Y., Wittner, B. S., Lee, R. J., Zhu, H., Broderick, K. T., Desai, R., Fox, D. B., Brannigan, B. W., Trautwein, J., Arora, K. S., Desai, N., Dahl, D. M., Sequist, L. V., Smith, M. R., Kapur, R., Wu, C. L., Shioda, T., Ramaswamy, S., . . . Haber, D. A. (2015). RNA-Seq of single prostate CTCs implicates noncanonical Wnt signaling in antiandrogen resistance. *Science*, 349(6254), 1351-1356. <https://doi.org/10.1126/science.aab0917>
- Mjelle, R., Dima, S. O., Bacalbasa, N., Chawla, K., Sorop, A., Cucu, D., Herlea, V., Saetrom, P., & Popescu, I. (2019). Comprehensive transcriptomic analyses of tissue, serum, and serum

- exosomes from hepatocellular carcinoma patients. *BMC Cancer*, 19(1), 1007. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6249-1>
- Mocan, T., Simao, A. L., Castro, R. E., Rodrigues, C. M. P., Slomka, A., Wang, B., Strassburg, C., Wohler, A., Willms, A. G., & Kornek, M. (2020). Liquid Biopsies in Hepatocellular Carcinoma: Are We Winning? *J Clin Med*, 9(5), 1541-1541. <https://doi.org/10.3390/jcm9051541>
- Mohme, M., Riethdorf, S., & Pantel, K. (2017). Circulating and disseminated tumour cells - mechanisms of immune surveillance and escape. *Nat Rev Clin Oncol*, 14(3), 155-167. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.144>
- Moradpour, D., & Penin, F. (2013). Hepatitis C Virus Proteins: From Structure to Function. In (pp. 113-142). https://doi.org/10.1007/978-3-642-27340-7_5
- Mouliere, F., Chandrananda, D., Piskorz, A. M., Moore, E. K., Morris, J., Ahlborn, L. B., Mair, R., Goranova, T., Marass, F., Heider, K., Wan, J. C. M., Supernat, A., Hudecova, I., Gounaris, I., Ros, S., Jimenez-Linan, M., Garcia-Corbacho, J., Patel, K., Ostrup, O., . . . Rosenfeld, N. (2018). Enhanced detection of circulating tumor DNA by fragment size analysis. *Sci Transl Med*, 10(466). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat4921>
- Murillo, O. D., Thistlethwaite, W., Rozowsky, J., Subramanian, S. L., Lucero, R., Shah, N., Jackson, A. R., Srinivasan, S., Chung, A., Laurent, C. D., Kitchen, R. R., Galeev, T., Warrell, J., Diao, J. A., Welsh, J. A., Hanspers, K., Riutta, A., Burgstaller-Muehlbacher, S., Shah, R. V., . . . Milosavljevic, A. (2019). exRNA Atlas Analysis Reveals Distinct Extracellular RNA Cargo Types and Their Carriers Present across Human Biofluids. *Cell*, 177(2), 463-477 e415. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.018>
- Nahon, P., Layese, R., Bourcier, V., Cagnot, C., Marcellin, P., Guyader, D., Pol, S., Larrey, D., De Ledinghen, V., Ouzan, D., Zoulim, F., Roulot, D., Tran, A., Bronowicki, J. P., Zarski, J. P., Riachi, G., Cales, P., Peron, J. M., Alric, L., . . . Group, A. C. C. (2018). Incidence of Hepatocellular Carcinoma After Direct Antiviral Therapy for HCV in Patients With Cirrhosis Included in Surveillance Programs. *Gastroenterology*, 155(5), 1436-1450 e1436. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.015>
- Nault, J. C., & Colombo, M. (2016). Hepatocellular carcinoma and direct acting antiviral treatments: Controversy after the revolution. *J Hepatol*, 65(4), 663-665. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.004>

- Nel, I., Baba, H., Höwner, A., Weber, F., Sitek, B., Eisenacher, M., Meyer, H., Gerken, G., Schlaak, J., & Hoffmann, A. (2014). Presence of circulating tumor cells with stem cell characteristics predicts response to SIRT in hepatocellular carcinoma. *ONCOLOGY RESEARCH AND TREATMENT*, Norton, M. E., Jacobsson, B., Swamy, G. K., Laurent, L. C., Ranzini, A. C., Brar, H., Tomlinson, M. W., Pereira, L., Spitz, J. L., Hollemon, D., Cuckle, H., Musci, T. J., & Wapner, R. J. (2015). Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med*, 372(17), 1589-1597. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407349>
- Ogawa, E., Furusyo, N., Nomura, H., Dohmen, K., Higashi, N., Takahashi, K., Kawano, A., Azuma, K., Satoh, T., Nakamuta, M., Koyanagi, T., Kato, M., Shimoda, S., Kajiwar, E., Hayashi, J., & Kyushu University Liver Disease Study, G. (2018). Short-term risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication following direct-acting anti-viral treatment. *Aliment Pharmacol Ther*, 47(1), 104-113. <https://doi.org/10.1111/apt.14380>
- Ogle, L. F., Orr, J. G., Willoughby, C. E., Hutton, C., McPherson, S., Plummer, R., Boddy, A. V., Curtin, N. J., Jamieson, D., & Reeves, H. L. (2016). Imagestream detection and characterisation of circulating tumour cells - A liquid biopsy for hepatocellular carcinoma? *J Hepatol*, 65(2), 305-313. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.014>
- Oussalah, A., Rischer, S., Bensenane, M., Conroy, G., Filhine-Tresarrieu, P., Debar, R., Forest-Tramoy, D., Josse, T., Reinicke, D., Garcia, M., Luc, A., Baumann, C., Ayav, A., Laurent, V., Hollenbach, M., Ripoll, C., Gueant-Rodriguez, R. M., Namour, F., Zipprich, A., . . . Gueant, J. L. (2018). Plasma mSEPT9: A Novel Circulating Cell-free DNA-Based Epigenetic Biomarker to Diagnose Hepatocellular Carcinoma. *EBioMedicine*, 30, 138-147. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.029>
- Ozata, D. M., Gainetdinov, I., Zoch, A., O'Carroll, D., & Zamore, P. D. (2019). PIWI-interacting RNAs: small RNAs with big functions. *Nat Rev Genet*, 20(2), 89-108. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0073-3>
- Pantel, K., & Speicher, M. R. (2016). The biology of circulating tumor cells. *Oncogene*, 35(10), 1216-1224. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.192>
- Parikh, A. R., Leshchiner, I., Elagina, L., Goyal, L., Levovitz, C., Siravegna, G., Livitz, D., Rhrissorrakrai, K., Martin, E. E., Van Seventer, E. E., Hanna, M., Slowik, K., Utro, F., Pinto, C. J., Wong, A., Danysh, B. P., de la Cruz, F. F., Fetter, I. J., Nadres, B., . . . Corcoran, R. B. (2019). Liquid versus

- tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers. *Nat Med*, 25(9), 1415-1421. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0561-9>
- Park, S., Lee, E. J., Rim, C. H., & Seong, J. (2018). Plasma Cell-Free DNA as a Predictive Marker after Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma. *Yonsei Med J*, 59(4), 470-479. <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.4.470>
- Pepe, M. S., Etzioni, R., Feng, Z., Potter, J. D., Thompson, M. L., Thornquist, M., Winget, M., & Yasui, Y. (2001). Phases of biomarker development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst*, 93(14), 1054-1061. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.14.1054>
- Petta, S., Cabibbo, G., Barbara, M., Attardo, S., Bucci, L., Farinati, F., Giannini, E. G., Tovoli, F., Ciccarese, F., Rapaccini, G. L., Di Marco, M., Caturelli, E., Zoli, M., Borzio, F., Sacco, R., Virdone, R., Marra, F., Felder, M., Morisco, F., . . . Italian Liver Cancer, G. (2017). Hepatocellular carcinoma recurrence in patients with curative resection or ablation: impact of HCV eradication does not depend on the use of interferon. *Aliment Pharmacol Ther*, 45(1), 160-168. <https://doi.org/10.1111/apt.13821>
- Piatek, M. J., & Werner, A. (2014). Endogenous siRNAs: regulators of internal affairs. *Biochem Soc Trans*, 42(4), 1174-1179. <https://doi.org/10.1042/BST20140068>
- Piciocchi, M., Cardin, R., Vitale, A., Vanin, V., Giacomini, A., Pozzan, C., Maddalo, G., Cillo, U., Guido, M., & Farinati, F. (2013). Circulating free DNA in the progression of liver damage to hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*, 7(4), 1050-1057. <https://doi.org/10.1007/s12072-013-9481-9>
- Pineau, P., Volinia, S., McJunkin, K., Marchio, A., Battiston, C., Terris, B., Mazzaferro, V., Lowe, S. W., Croce, C. M., & Dejean, A. (2010). miR-221 overexpression contributes to liver tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(1), 264-269. <https://doi.org/10.1073/pnas.0907904107>
- Portolani, N., Coniglio, A., Ghidoni, S., Giovanelli, M., Benetti, A., Tiberio, G. A., & Giulini, S. M. (2006). Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. *Ann Surg*, 243(2), 229-235. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000197706.21803.a1>
- Preda, C. M., Popescu, C. P., Baicus, C., Voiosu, T. A., Manuc, M., Pop, C. S., Gheorghe, L., Sporea, I., Trifan, A., Tantau, M., Tantau, A., Ceausu, E., Proca, D., Constantinescu, I., Ruta, S. M., Diculescu, M. M., & Oproiu, A. (2018). Real-world efficacy and safety of ombitasvir,

- paritaprevir/r+dasabuvir+ribavirin in genotype 1b patients with hepatitis C virus cirrhosis. *Liver Int*, 38(4), 602-610. <https://doi.org/10.1111/liv.13550>
- Prenner, S. B., VanWagner, L. B., Flamm, S. L., Salem, R., Lewandowski, R. J., & Kulik, L. (2017). Hepatocellular carcinoma decreases the chance of successful hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals. *J Hepatol*, 66(6), 1173-1181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.020>
- Pu, C., Huang, H., Wang, Z., Zou, W., Lv, Y., Zhou, Z., Zhang, Q., Qiao, L., Wu, F., & Shao, S. (2018). Extracellular Vesicle-Associated mir-21 and mir-144 Are Markedly Elevated in Serum of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Front Physiol*, 9, 930. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00930>
- Qi, L. N., Xiang, B. D., Wu, F. X., Ye, J. Z., Zhong, J. H., Wang, Y. Y., Chen, Y. Y., Chen, Z. S., Ma, L., Chen, J., Gong, W. F., Han, Z. G., Lu, Y., Shang, J. J., & Li, L. Q. (2018). Circulating Tumor Cells Undergoing EMT Provide a Metric for Diagnosis and Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Res*, 78(16), 4731-4744. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-2459>
- Qu, C., Wang, Y., Wang, P., Chen, K., Wang, M., Zeng, H., Lu, J., Song, Q., Diplas, B. H., Tan, D., Fan, C., Guo, Q., Zhu, Z., Yin, H., Jiang, L., Chen, X., Zhao, H., He, H., Wang, Y., . . . Jiao, Y. (2019). Detection of early-stage hepatocellular carcinoma in asymptomatic HBsAg-seropositive individuals by liquid biopsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 116(13), 6308-6312. <https://doi.org/10.1073/pnas.1819799116>
- Qu, Z., Wu, J., Wu, J., Ji, A., Qiang, G., Jiang, Y., Jiang, C., & Ding, Y. (2017). Exosomal miR-665 as a novel minimally invasive biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis and prognosis. *Oncotarget*, 8(46), 80666-80678. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20881>
- Raimondi, S., Bruno, S., Mondelli, M. U., & Maisonneuve, P. (2009). Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol*, 50(6), 1142-1154. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.01.019>
- Razavi, P., Li, B. T., Brown, D. N., Jung, B., Hubbell, E., Shen, R., Abida, W., Juluru, K., De Bruijn, I., Hou, C., Venn, O., Lim, R., Anand, A., Maddala, T., Gnerre, S., Vijaya Satya, R., Liu, Q., Shen, L., Eattock, N., . . . Reis-Filho, J. S. (2019). High-intensity sequencing reveals the sources of plasma

- circulating cell-free DNA variants. *Nat Med*, 25(12), 1928-1937. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0652-7>
- Reig, M., Boix, L., Marino, Z., Torres, F., Forns, X., & Bruix, J. (2017). Liver Cancer Emergence Associated with Antiviral Treatment: An Immune Surveillance Failure? *Semin Liver Dis*, 37(2), 109-118. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601349>
- Reig, M., Marino, Z., Perello, C., Inarrairaegui, M., Ribeiro, A., Lens, S., Diaz, A., Vilana, R., Darnell, A., Varela, M., Sangro, B., Calleja, J. L., Forns, X., & Bruix, J. (2016). Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol*, 65(4), 719-726. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.008>
- Ren, N., Qin, L. X., Tu, H., Liu, Y. K., Zhang, B. H., & Tang, Z. Y. (2006). The prognostic value of circulating plasma DNA level and its allelic imbalance on chromosome 8p in patients with hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 132(6), 399-407. <https://doi.org/10.1007/s00432-005-0049-5>
- Romano, A., Angeli, P., Piovesan, S., Noventa, F., Anastassopoulos, G., Chemello, L., Cavalletto, L., Gambato, M., Russo, F. P., Burra, P., Vincenzi, V., Scotton, P. G., Panese, S., Tempesta, D., Bertin, T., Carrara, M., Carlotto, A., Capra, F., Carolo, G., . . . Alberti, A. (2018). Newly diagnosed hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C treated with DAAs: A prospective population study. *J Hepatol*, 69(2), 345-352. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.009>
- Rozowsky, J., Kitchen, R. R., Park, J. J., Galeev, T. R., Diao, J., Warrell, J., Thistlethwaite, W., Subramanian, S. L., Milosavljevic, A., & Gerstein, M. (2019). exceRpt: A Comprehensive Analytic Platform for Extracellular RNA Profiling. *Cell Syst*, 8(4), 352-357 e353. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2019.03.004>
- Sapena, V., Enea, M., Torres, F., Celsa, C., Rios, J., Rizzo, G. E. M., Nahon, P., Marino, Z., Tateishi, R., Minami, T., Sangiovanni, A., Forns, X., Toyoda, H., Brilliati, S., Conti, F., Degasper, E., Yu, M. L., Tsai, P. C., Jean, K., . . . Reig, M. (2022). Hepatocellular carcinoma recurrence after direct-acting antiviral therapy: an individual patient data meta-analysis. *Gut*, 71(3), 593-604. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323663>
- Saraiya, N., Yopp, A. C., Rich, N. E., Odewole, M., Parikh, N. D., & Singal, A. G. (2018). Systematic review with meta-analysis: recurrence of hepatocellular carcinoma following direct-acting

- antiviral therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 48(2), 127-137.
<https://doi.org/10.1111/apt.14823>
- Schulze, K., Gasch, C., Staufer, K., Nashan, B., Lohse, A. W., Pantel, K., Riethdorf, S., & Wege, H. (2013). Presence of EpCAM-positive circulating tumor cells as biomarker for systemic disease strongly correlates to survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*, 133(9), 2165-2171. <https://doi.org/10.1002/ijc.28230>
- Schweitzer, A., Horn, J., Mikolajczyk, R. T., Krause, G., & Ott, J. J. (2015). Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*, 386(10003), 1546-1555. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61412-X)
- Shi, M., Jiang, Y., Yang, L., Yan, S., Wang, Y. G., & Lu, X. J. (2018). Decreased levels of serum exosomal miR-638 predict poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Cell Biochem*, 119(6), 4711-4716. <https://doi.org/10.1002/jcb.26650>
- Shiina, S., Tateishi, R., Arano, T., Uchino, K., Enooku, K., Nakagawa, H., Asaoka, Y., Sato, T., Masuzaki, R., Kondo, Y., Goto, T., Yoshida, H., Omata, M., & Koike, K. (2012). Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol*, 107(4), 569-577; quiz 578. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.425>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(1).
- Simon, R. M., Paik, S., & Hayes, D. F. (2009). Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst*, 101(21), 1446-1452. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp335>
- Singal, A. G., Rich, N. E., Mehta, N., Branch, A., Pillai, A., Hoteit, M., Volk, M., Odewole, M., Scaglione, S., Guy, J., Said, A., Feld, J. J., John, B. V., Frenette, C., Mantry, P., Rangnekar, A. S., Oloruntoba, O., Leise, M., Jou, J. H., . . . Parikh, N. D. (2019). Direct-Acting Antiviral Therapy Not Associated With Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in a Multicenter North American Cohort Study. *Gastroenterology*, 156(6), 1683-1692 e1681. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.027>
- Singal, A. G., Tiro, J., Li, X., Adams-Huet, B., & Chubak, J. (2017). Hepatocellular Carcinoma Surveillance Among Patients With Cirrhosis in a Population-based Integrated Health Care

- Delivery System. *J Clin Gastroenterol*, 51(7), 650-655. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000708>
- Singal, A. G., Yopp, A., C. S. S., Packer, M., Lee, W. M., & Tiro, J. A. (2012). Utilization of hepatocellular carcinoma surveillance among American patients: a systematic review. *J Gen Intern Med*, 27(7), 861-867. <https://doi.org/10.1007/s11606-011-1952-x>
- Siravegna, G., Mussolin, B., Venesio, T., Marsoni, S., Seoane, J., Dive, C., Papadopoulos, N., Kopetz, S., Corcoran, R. B., Siu, L. L., & Bardelli, A. (2019). How liquid biopsies can change clinical practice in oncology. *Ann Oncol*, 30(10), 1580-1590. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz227>
- Slomka, A., Urban, S. K., Lukacs-Kornek, V., Zekanowska, E., & Kornek, M. (2018). Large Extracellular Vesicles: Have We Found the Holy Grail of Inflammation? *Front Immunol*, 9, 2723. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02723>
- Smerage, J. B., Barlow, W. E., Hortobagyi, G. N., Winer, E. P., Leyland-Jones, B., Srkalovic, G., Tejwani, S., Schott, A. F., O'Rourke, M. A., Lew, D. L., Doyle, G. V., Gralow, J. R., Livingston, R. B., & Hayes, D. F. (2014). Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500. *J Clin Oncol*, 32(31), 3483-3489. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2561>
- Sohn, W., Kim, J., Kang, S. H., Yang, S. R., Cho, J. Y., Cho, H. C., Shim, S. G., & Paik, Y. H. (2015). Serum exosomal microRNAs as novel biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Exp Mol Med*, 47(9), e184. <https://doi.org/10.1038/emm.2015.68>
- Sorop, A., Iacob, R., Iacob, S., Constantinescu, D., Chitoiu, L., Fertig, T. E., Dinischiotu, A., Chivu-Economescu, M., Bacalbasa, N., Savu, L., Gheorghe, L., Dima, S., & Popescu, I. (2020). Plasma Small Extracellular Vesicles Derived miR-21-5p and miR-92a-3p as Potential Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma Screening. *Front Genet*, 11, 712. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00712>
- stanislas.pol@aphp.fr, A. c. s. g. o. h. c. E. a. (2016). Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol*, 65(4), 734-740. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.045>
- Stvilia, K., Tsertsvadze, T., Sharvadze, L., Aladashvili, M., del Rio, C., Kuniholm, M. H., & Nelson, K. E. (2006). Prevalence of hepatitis C, HIV, and risk behaviors for blood-borne infections: a

- population-based survey of the adult population of T'bilisi, Republic of Georgia. *J Urban Health*, 83(2), 289-298. <https://doi.org/10.1007/s11524-006-9032-y>
- Suehiro, T., Miyaaki, H., Kanda, Y., Shibata, H., Honda, T., Ozawa, E., Miuma, S., Taura, N., & Nakao, K. (2018). Serum exosomal microRNA-122 and microRNA-21 as predictive biomarkers in transarterial chemoembolization-treated hepatocellular carcinoma patients. *Oncol Lett*, 16(3), 3267-3273. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8991>
- Sugimachi, K., Matsumura, T., Hirata, H., Uchi, R., Ueda, M., Ueo, H., Shinden, Y., Iguchi, T., Eguchi, H., Shirabe, K., Ochiya, T., Maehara, Y., & Mimori, K. (2015). Identification of a bona fide microRNA biomarker in serum exosomes that predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Br J Cancer*, 112(3), 532-538. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.621>
- Sun, C., Liao, W., Deng, Z., Li, E., Feng, Q., Lei, J., Yuan, R., Zou, S., Mao, Y., Shao, J., Wu, L., & Zhang, C. (2017). The diagnostic value of assays for circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 96(29), e7513. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007513>
- Sun, F. K., Fan, Y. C., Zhao, J., Zhang, F., Gao, S., Zhao, Z. H., Sun, Q., & Wang, K. (2013). Detection of TFPI2 methylation in the serum of hepatocellular carcinoma patients. *Dig Dis Sci*, 58(4), 1010-1015. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2462-3>
- Sun, X. H., Wang, Y. T., Li, G. F., Zhang, N., & Fan, L. (2020). Serum-derived three-circRNA signature as a diagnostic biomarker for hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell Int*, 20(1), 226. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01302-y>
- Sun, Y. F., Guo, W., Xu, Y., Shi, Y. H., Gong, Z. J., Ji, Y., Du, M., Zhang, X., Hu, B., Huang, A., Chen, G. G., Lai, P. B. S., Cao, Y., Qiu, S. J., Zhou, J., Yang, X. R., & Fan, J. (2018). Circulating Tumor Cells from Different Vascular Sites Exhibit Spatial Heterogeneity in Epithelial and Mesenchymal Composition and Distinct Clinical Significance in Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res*, 24(3), 547-559. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1063>
- Sun, Y. F., Xu, Y., Yang, X. R., Guo, W., Zhang, X., Qiu, S. J., Shi, R. Y., Hu, B., Zhou, J., & Fan, J. (2013). Circulating stem cell-like epithelial cell adhesion molecule-positive tumor cells indicate poor prognosis of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Hepatology*, 57(4), 1458-1468. <https://doi.org/10.1002/hep.26151>

- Szymanska, K., Lesi, O. A., Kirk, G. D., Sam, O., Taniere, P., Scoazec, J. Y., Mendy, M., Friesen, M. D., Whittle, H., Montesano, R., & Hainaut, P. (2004). Ser-249TP53 mutation in tumour and plasma DNA of hepatocellular carcinoma patients from a high incidence area in the Gambia, West Africa. *Int J Cancer*, 110(3), 374-379. <https://doi.org/10.1002/ijc.20103>
- Tabrizian, P., Jibara, G., Shrager, B., Schwartz, M., & Roayaie, S. (2015). Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis. *Ann Surg*, 261(5), 947-955. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000710>
- Takahashi, K., Ofujil, K., Nosaka, T., Ozaki, Y., Matsuda, H., Ohtani, M., Hiramatsu, K., Nemoto, T., Tatsuya, M., & Nakamoto, Y. (2016). Development of a novel circulating tumor cells isolation system in patients with hepatocellular carcinoma using a microcavity array. *Hepatology*, 63(5), 1503-1511. <https://doi.org/10.1002/hep.28103>
- Takahashi, K., Yan, I. K., Kogure, T., Haga, H., & Patel, T. (2014). Extracellular vesicle-mediated transfer of long non-coding RNA ROR modulates chemosensitivity in human hepatocellular cancer. *FEBS Open Bio*, 4(1), 458-467. <https://doi.org/10.1016/j.fob.2014.04.007>
- Takahashi, K., Yan, I. K., Wood, J., Haga, H., & Patel, T. (2014). Involvement of extracellular vesicle long noncoding RNA (linc-VLDLR) in tumor cell responses to chemotherapy. *Mol Cancer Res*, 12(10), 1377-1387. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-13-0636>
- Tangikijvanich, P., Hourpai, N., Rattanatanyong, P., Wisedopas, N., Mahachai, V., & Mutirangura, A. (2007). Serum LINE-1 hypomethylation as a potential prognostic marker for hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta*, 379(1-2), 127-133. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.12.029>
- Thery, C., Witwer, K. W., Aikawa, E., Alcaraz, M. J., Anderson, J. D., Andriantsitohaina, R., Antoniou, A., Arab, T., Archer, F., Atkin-Smith, G. K., Ayre, D. C., Bach, J. M., Bachurski, D., Baharvand, H., Balaj, L., Baldacchino, S., Bauer, N. N., Baxter, A. A., Bebawy, M., . . . Zuba-Surma, E. K. (2018). Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles*, 7(1), 1535750. <https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1535750>
- Thery, C., Zitvogel, L., & Amigorena, S. (2002). Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat Rev Immunol*, 2(8), 569-579. <https://doi.org/10.1038/nri855>

- Thierry, A. R., El Messaoudi, S., Gahan, P. B., Anker, P., & Stroun, M. (2016). Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology. *Cancer Metastasis Rev*, 35(3), 347-376. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9629-x>
- Thompson, E. W., & Haviv, I. (2011). The social aspects of EMT-MET plasticity. *Nat Med*, 17(9), 1048-1049. <https://doi.org/10.1038/nm.2437>
- Tian, X. P., Wang, C. Y., Jin, X. H., Li, M., Wang, F. W., Huang, W. J., Yun, J. P., Xu, R. H., Cai, Q. Q., & Xie, D. (2019). Acidic Microenvironment Up-Regulates Exosomal miR-21 and miR-10b in Early-Stage Hepatocellular Carcinoma to Promote Cancer Cell Proliferation and Metastasis. *Theranostics*, 9(7), 1965-1979. <https://doi.org/10.7150/thno.30958>
- Tie, J., Cohen, J. D., Wang, Y., Christie, M., Simons, K., Lee, M., Wong, R., Kosmider, S., Ananda, S., McKendrick, J., Lee, B., Cho, J. H., Faragher, I., Jones, I. T., Ptak, J., Schaeffer, M. J., Silliman, N., Dobbyn, L., Li, L., . . . Gibbs, P. (2019). Circulating Tumor DNA Analyses as Markers of Recurrence Risk and Benefit of Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *JAMA Oncol*, 5(12), 1710-1717. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3616>
- Tie, J., Cohen, J. D., Wang, Y., Li, L., Christie, M., Simons, K., Elsaleh, H., Kosmider, S., Wong, R., Yip, D., Lee, M., Tran, B., Rangiah, D., Burge, M., Goldstein, D., Singh, M., Skinner, I., Faragher, I., Croxford, M., . . . Gibbs, P. (2019). Serial circulating tumour DNA analysis during multimodality treatment of locally advanced rectal cancer: a prospective biomarker study. *Gut*, 68(4), 663-671. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315852>
- Tie, J., Wang, Y., Tomasetti, C., Li, L., Springer, S., Kinde, I., Silliman, N., Tacey, M., Wong, H. L., Christie, M., Kosmider, S., Skinner, I., Wong, R., Steel, M., Tran, B., Desai, J., Jones, I., Haydon, A., Hayes, T., . . . Gibbs, P. (2016). Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med*, 8(346), 346ra392. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6219>
- Tomasetti, C., Li, L., & Vogelstein, B. (2017). Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science*, 355(6331), 1330-1334. <https://doi.org/10.1126/science.aaf9011>
- Torga, G., & Pienta, K. J. (2018). Patient-Paired Sample Congruence Between 2 Commercial Liquid Biopsy Tests. *JAMA Oncol*, 4(6), 868-870. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4027>

- Tsai, W. C., Hsu, P. W., Lai, T. C., Chau, G. Y., Lin, C. W., Chen, C. M., Lin, C. D., Liao, Y. L., Wang, J. L., Chau, Y. P., Hsu, M. T., Hsiao, M., Huang, H. D., & Tsou, A. P. (2009). MicroRNA-122, a tumor suppressor microRNA that regulates intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 49(5), 1571-1582. <https://doi.org/10.1002/hep.22806>
- Tsertsvadze, T., Gamkrelidze, A., Chkhartishvili, N., Abutidze, A., Sharvadze, L., Kerashvili, V., Butsashvili, M., Metreveli, D., Gvinjilia, L., Shadaker, S., Nasrullah, M., Adamia, E., Zeuzem, S., Afdhal, N., Arora, S., Thornton, K., Skaggs, B., Kuchuloria, T., Lagvilava, M., . . . Averhoff, F. (2019). Three years of progress towards achieving hepatitis C elimination in the country of Georgia, April 2015 - March 2018. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz956>
- Urban, S. K., Mocan, T., Sanger, H., Lukacs-Kornek, V., & Kornek, M. (2019). Extracellular Vesicles in Liver Diseases: Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Application. *Semin Liver Dis*, 39(1), 70-77. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676122>
- Valadi, H., Ekstrom, K., Bossios, A., Sjostrand, M., Lee, J. J., & Lotvall, J. O. (2007). Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*, 9(6), 654-659. <https://doi.org/10.1038/ncb1596>
- van der Vaart, M., & Pretorius, P. J. (2007). The origin of circulating free DNA. *Clin Chem*, 53(12), 2215. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.092734>
- van Niel, G., D'Angelo, G., & Raposo, G. (2018). Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 19(4), 213-228. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.125>
- Vescovo, T., Refolo, G., Vitagliano, G., Fimia, G. M., & Piacentini, M. (2016). Molecular mechanisms of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Clin Microbiol Infect*, 22(10), 853-861. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.07.019>
- Villanueva, A., Portela, A., Sayols, S., Battiston, C., Hoshida, Y., Mendez-Gonzalez, J., Imbeaud, S., Letouze, E., Hernandez-Gea, V., Cornella, H., Pinyol, R., Sole, M., Fuster, J., Zucman-Rossi, J., Mazzaferro, V., Esteller, M., Llovet, J. M., & Consortium, H. (2015). DNA methylation-based prognosis and epidrivers in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 61(6), 1945-1956. <https://doi.org/10.1002/hep.27732>
- Virlogeux, V., Pradat, P., Hartig-Lavie, K., Bailly, F., Maynard, M., Ouziel, G., Poinot, D., Lebosse, F., Ecochard, M., Radenne, S., Benmakhlouf, S., Koffi, J., Lack, P., Scholtes, C., Uhres, A. C., Ducerf, C., Mabrut, J. Y., Rode, A., Levrero, M., . . . Zoulim, F. (2017). Direct-acting antiviral therapy

- decreases hepatocellular carcinoma recurrence rate in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Liver Int*, 37(8), 1122-1127. <https://doi.org/10.1111/liv.13456>
- von Felden, J., Craig, A. J., Garcia-Lezana, T., Labgaa, I., Haber, P. K., D'Avola, D., Asgharpour, A., Dieterich, D., Bonaccorso, A., Torres-Martin, M., Sia, D., Sung, M. W., Tabrizian, P., Schwartz, M., Llovet, J. M., & Villanueva, A. (2021). Mutations in circulating tumor DNA predict primary resistance to systemic therapies in advanced hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 40(1), 140-151. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01519-1>
- von Felden, J., Garcia-Lezana, T., Schulze, K., Losic, B., & Villanueva, A. (2020). Liquid biopsy in the clinical management of hepatocellular carcinoma. *Gut*, 69(11), 2025-2034. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320282>
- von Felden, J., Schulze, K., Krech, T., Ewald, F., Nashan, B., Pantel, K., Lohse, A. W., Riethdorf, S., & Wege, H. (2017). Circulating tumor cells as liquid biomarker for high HCC recurrence risk after curative liver resection. *Oncotarget*, 8(52), 89978-89987. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21208>
- Vona, G., Estepa, L., Beroud, C., Damotte, D., Capron, F., Nalpas, B., Mineur, A., Franco, D., Lacour, B., Pol, S., Brechot, C., & Paterlini-Brechot, P. (2004). Impact of cytomorphological detection of circulating tumor cells in patients with liver cancer. *Hepatology*, 39(3), 792-797. <https://doi.org/10.1002/hep.20091>
- Wang, H., Hou, L., Li, A., Duan, Y., Gao, H., & Song, X. (2014). Expression of serum exosomal microRNA-21 in human hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int*, 2014, 864894. <https://doi.org/10.1155/2014/864894>
- Wang, J., Qin, Y., Li, B., Sun, Z., & Yang, B. (2006). Detection of aberrant promoter methylation of GSTP1 in the tumor and serum of Chinese human primary hepatocellular carcinoma patients. *Clin Biochem*, 39(4), 344-348. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2006.01.008>
- Wang, S., Zheng, Y., Liu, J., Huo, F., & Zhou, J. (2018). Analysis of circulating tumor cells in patients with hepatocellular carcinoma recurrence following liver transplantation. *J Investig Med*, 66(5), 1-6. <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000655>
- Wang, W., Li, H., Zhou, Y., & Jie, S. (2013). Peripheral blood microvesicles are potential biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Cancer Biomark*, 13(5), 351-357. <https://doi.org/10.3233/CBM-130370>

- Wang, X., Kwak, K. J., Yang, Z., Zhang, A., Zhang, X., Sullivan, R., Lin, D., Lee, R. L., Castro, C., Ghoshal, K., Schmidt, C., & Lee, L. J. (2018). Extracellular mRNA detected by molecular beacons in tethered lipoplex nanoparticles for diagnosis of human hepatocellular carcinoma. *PLOS ONE*, 13(6), e0198552. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198552>
- Wang, X., Lu, J., Cao, J., Ma, B., Gao, C., & Qi, F. (2018). MicroRNA-18a promotes hepatocellular carcinoma proliferation, migration, and invasion by targeting Bcl2L10. *Onco Targets Ther*, 11, 7919-7934. <https://doi.org/10.2147/OTT.S180971>
- Wang, Y., Li, L., Cohen, J. D., Kinde, I., Ptak, J., Popoli, M., Schaefer, J., Silliman, N., Dobbyn, L., Tie, J., Gibbs, P., Tomasetti, C., Kinzler, K. W., Papadopoulos, N., Vogelstein, B., & Olsson, L. (2019). Prognostic Potential of Circulating Tumor DNA Measurement in Postoperative Surveillance of Nonmetastatic Colorectal Cancer. *JAMA Oncol*, 5(8), 1118-1123. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0512>
- Wang, Y., Zhang, C., Zhang, P., Guo, G., Jiang, T., Zhao, X., Jiang, J., Huang, X., Tong, H., & Tian, Y. (2018). Serum exosomal microRNAs combined with alpha-fetoprotein as diagnostic markers of hepatocellular carcinoma. *Cancer Med*, 7(5), 1670-1679. <https://doi.org/10.1002/cam4.1390>
- Wang, Z., Duan, J., Cai, S., Han, M., Dong, H., Zhao, J., Zhu, B., Wang, S., Zhuo, M., Sun, J., Wang, Q., Bai, H., Han, J., Tian, Y., Lu, J., Xu, T., Zhao, X., Wang, G., Cao, X., . . . Wang, J. (2019). Assessment of Blood Tumor Mutational Burden as a Potential Biomarker for Immunotherapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer With Use of a Next-Generation Sequencing Cancer Gene Panel. *JAMA Oncol*, 5(5), 696-702. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.7098>
- Wang, Z., Luo, L., Cheng, Y., He, G., Peng, B., Gao, Y., Jiang, Z. S., & Pan, M. (2018). Correlation Between Postoperative Early Recurrence of Hepatocellular Carcinoma and Mesenchymal Circulating Tumor Cells in Peripheral Blood. *J Gastrointest Surg*, 22(4), 633-639. <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3619-3>
- Waziry, R., Hajarizadeh, B., Grebely, J., Amin, J., Law, M., Danta, M., George, J., & Dore, G. J. (2017). Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol*, 67(6), 1204-1212. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.025>

- Wei, L., Huang, Y., Zhao, R., Zhang, J., Liu, Q., Liang, W., Ding, X., Gao, B., Li, B., Sun, C., He, J., Yu, X., Liu, Z., Sun, A., & Qin, Y. (2018). Detection of promoter methylation status of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) in tissue and plasma from Chinese patients with different hepatic diseases. *Clin Exp Med*, 18(1), 79-87. <https://doi.org/10.1007/s10238-017-0473-2>
- Wen, L., Li, J., Guo, H., Liu, X., Zheng, S., Zhang, D., Zhu, W., Qu, J., Guo, L., Du, D., Jin, X., Zhang, Y., Gao, Y., Shen, J., Ge, H., Tang, F., Huang, Y., & Peng, J. (2015). Genome-scale detection of hypermethylated CpG islands in circulating cell-free DNA of hepatocellular carcinoma patients. *Cell Res*, 25(11), 1250-1264. <https://doi.org/10.1038/cr.2015.126>
- Whiteside, T. L. (2017). Exosomes in Cancer: Another Mechanism of Tumor-Induced Immune Suppression. In (pp. 81-89). https://doi.org/10.1007/978-3-319-67577-0_6
- Wong, Q. W., Ching, A. K., Chan, A. W., Choy, K. W., To, K. F., Lai, P. B., & Wong, N. (2010). MiR-222 overexpression confers cell migratory advantages in hepatocellular carcinoma through enhancing AKT signaling. *Clin Cancer Res*, 16(3), 867-875. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1840>
- Wu, H. C., Yang, H. I., Wang, Q., Chen, C. J., & Santella, R. M. (2017). Plasma DNA methylation marker and hepatocellular carcinoma risk prediction model for the general population. *Carcinogenesis*, 38(10), 1021-1028. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgx078>
- Wu, X., Yang, C., Yu, H., Cao, F., Shan, Y., & Zhao, W. (2019). The predictive values of serum dickkopf-1 and circulating tumor cells in evaluating the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization treatment on hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*, 98(30), e16579. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016579>
- Xiong, Y., Xie, C. R., Zhang, S., Chen, J., & Yin, Z. Y. (2019). Detection of a novel panel of somatic mutations in plasma cell-free DNA and its diagnostic value in hepatocellular carcinoma. *Cancer Manag Res*, 11, 5745-5756. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S197455>
- Xu, H., Chen, Y., Dong, X., & Wang, X. (2018). Serum Exosomal Long Noncoding RNAs ENSG00000258332.1 and LINC00635 for the Diagnosis and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 27(6), 710-716. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0770>

- Xu, H., Dong, X., Chen, Y., & Wang, X. (2018). Serum exosomal hnRNPH1 mRNA as a novel marker for hepatocellular carcinoma. *Clin Chem Lab Med*, 56(3), 479-484. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0327>
- Xu, H., Zhu, X., Xu, Z., Hu, Y., Bo, S., Xing, T., & Zhu, K. (2015). Non-invasive Analysis of Genomic Copy Number Variation in Patients with Hepatocellular Carcinoma by Next Generation DNA Sequencing. *J Cancer*, 6(3), 247-253. <https://doi.org/10.7150/jca.10747>
- Xu, R. H., Wei, W., Krawczyk, M., Wang, W., Luo, H., Flagg, K., Yi, S., Shi, W., Quan, Q., Li, K., Zheng, L., Zhang, H., Caughey, B. A., Zhao, Q., Hou, J., Zhang, R., Xu, Y., Cai, H., Li, G., . . . Zhang, K. (2017). Circulating tumour DNA methylation markers for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Nat Mater*, 16(11), 1155-1161. <https://doi.org/10.1038/nmat4997>
- Xu, T., Zhu, Y., Xiong, Y., Ge, Y. Y., Yun, J. P., & Zhuang, S. M. (2009). MicroRNA-195 suppresses tumorigenicity and regulates G1/S transition of human hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology*, 50(1), 113-121. <https://doi.org/10.1002/hep.22919>
- Xu, W., Cao, L., Chen, L., Li, J., Zhang, X. F., Qian, H. H., Kang, X. Y., Zhang, Y., Liao, J., Shi, L. H., Yang, Y. F., Wu, M. C., & Yin, Z. F. (2011). Isolation of circulating tumor cells in patients with hepatocellular carcinoma using a novel cell separation strategy. *Clin Cancer Res*, 17(11), 3783-3793. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0498>
- Xu, X., Tao, Y., Shan, L., Chen, R., Jiang, H., Qian, Z., Cai, F., Ma, L., & Yu, Y. (2018). The Role of MicroRNAs in Hepatocellular Carcinoma. *J Cancer*, 9(19), 3557-3569. <https://doi.org/10.7150/jca.26350>
- Xue, F., Shi, S., Zhang, Z., Xu, C., Zheng, J., Qin, T., Qian, Z., Zhao, X., Tong, Y., Xia, L., & Xia, Q. (2018). Application of a novel liquid biopsy in patients with hepatocellular carcinoma undergoing liver transplantation. *Oncol Lett*, 15(4), 5481-5488. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8019>
- Yamashita, T., Ji, J., Budhu, A., Forgues, M., Yang, W., Wang, H. Y., Jia, H., Ye, Q., Qin, L. X., Wauthier, E., Reid, L. M., Minato, H., Honda, M., Kaneko, S., Tang, Z. Y., & Wang, X. W. (2009). EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features. *Gastroenterology*, 136(3), 1012-1024. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.12.004>

- Yan, L., Chen, Y., Zhou, J., Zhao, H., Zhang, H., & Wang, G. (2018). Diagnostic value of circulating cell-free DNA levels for hepatocellular carcinoma. *Int J Infect Dis*, 67, 92-97. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.12.002>
- Yanez-Mo, M., Siljander, P. R., Andreu, Z., Zavec, A. B., Borrás, F. E., Buzas, E. I., Buzas, K., Casal, E., Cappello, F., Carvalho, J., Colas, E., Cordeiro-da Silva, A., Fais, S., Falcon-Perez, J. M., Ghobrial, I. M., Giebel, B., Gimona, M., Graner, M., Gursel, I., . . . De Wever, O. (2015). Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles*, 4(1), 27066. <https://doi.org/10.3402/jev.v4.27066>
- Yang, P., Ji, G. H., Jiang, Q. H., Lu, Z. J., Yu, Y., Yang, Y. D., & Jin, G. (2019). Mutation profiles in circulating tumor DNA (ctDNA) to predict the efficacy of sorafenib treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology*, 37(15), e15648-e15648. https://doi.org/DOI 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e15648
- Yao, F., Guo, J. M., Xu, C. F., Lou, Y. L., Xiao, B. X., Zhou, W. H., Chen, J., Hu, Y. R., Liu, Z., & Hong, G. F. (2005). Detecting AFP mRNA in peripheral blood of the patients with hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis and hepatitis. *Clin Chim Acta*, 361(1-2), 119-127. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2005.05.005>
- Ye, Q., Ling, S., Zheng, S., & Xu, X. (2019). Liquid biopsy in hepatocellular carcinoma: circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Mol Cancer*, 18(1), 114. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1043-x>
- Ye, X., Li, G., Han, C., Han, Q., Shang, L., Su, H., Han, B., Gong, Y., Lu, G., & Peng, T. (2018). Circulating tumor cells as a potential biomarker for postoperative clinical outcome in HBV-related hepatocellular carcinoma. *Cancer Manag Res*, 10, 5639-5647. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S175489>
- Yeo, W., Wong, N., Wong, W. L., Lai, P. B., Zhong, S., & Johnson, P. J. (2005). High frequency of promoter hypermethylation of RASSF1A in tumor and plasma of patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int*, 25(2), 266-272. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2005.01084.x>
- Yigit, B., Boyle, M., Ozler, O., Erden, N., Tutucu, F., Hardy, T., Bergmann, C., Distler, J. H. W., Adali, G., Dayangac, M., Mann, D. A., Zeybel, M., & Mann, J. (2018). Plasma cell-free DNA methylation: a liquid biomarker of hepatic fibrosis. *Gut*, 67(10), 1907-1908. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315668>

- Yin, L. C., Luo, Z. C., Gao, Y. X., Li, Y., Peng, Q., & Gao, Y. (2018). Twist Expression in Circulating Hepatocellular Carcinoma Cells Predicts Metastasis and Prognoses. *Biomed Res Int*, 2018, 3789613. <https://doi.org/10.1155/2018/3789613>
- Yu, G. Y., He, G., Li, C. Y., Tang, M., Grivennikov, S., Tsai, W. T., Wu, M. S., Hsu, C. W., Tsai, Y., Wang, L. H., & Karin, M. (2012). Hepatic expression of HCV RNA-dependent RNA polymerase triggers innate immune signaling and cytokine production. *Mol Cell*, 48(2), 313-321. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.07.032>
- Yu, J. J., Xiao, W., Dong, S. L., Liang, H. F., Zhang, Z. W., Zhang, B. X., Huang, Z. Y., Chen, Y. F., Zhang, W. G., Luo, H. P., Chen, Q., & Chen, X. P. (2018). Effect of surgical liver resection on circulating tumor cells in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*, 18(1), 835. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4744-4>
- Zhang, C., Yang, X., Qi, Q., Gao, Y., Wei, Q., & Han, S. (2018). lncRNA-HEIH in serum and exosomes as a potential biomarker in the HCV-related hepatocellular carcinoma. *Cancer Biomark*, 21(3), 651-659. <https://doi.org/10.3233/CBM-170727>
- Zhang, P. F., Gao, C., Huang, X. Y., Lu, J. C., Guo, X. J., Shi, G. M., Cai, J. B., & Ke, A. W. (2020). Cancer cell-derived exosomal circUHRF1 induces natural killer cell exhaustion and may cause resistance to anti-PD1 therapy in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer*, 19(1), 110. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01222-5>
- Zhang, Y., Xi, H., Nie, X., Zhang, P., Lan, N., Lu, Y., Liu, J., & Yuan, W. (2019). Assessment of miR-212 and Other Biomarkers in the Diagnosis and Treatment of HBV-infection-related Liver Diseases. *Curr Drug Metab*, 20(10), 785-798. <https://doi.org/10.2174/1389200220666191011120434>
- Zhang, Y. C., Xu, Z., Zhang, T. F., & Wang, Y. L. (2015). Circulating microRNAs as diagnostic and prognostic tools for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 21(34), 9853-9862. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i34.9853>
- Zhao, W., Qiu, L., Liu, H., Xu, Y., Zhan, M., Zhang, W., Xin, Y., He, X., Yang, X., Bai, J., Xiao, J., Guan, Y., Li, Q., Chang, L., Yi, X., Li, Y., Chen, X., & Lu, L. (2020). Circulating tumor DNA as a potential prognostic and predictive biomarker during interventional therapy of unresectable primary liver cancer. *J Gastrointest Oncol*, 11(5), 1065-1077. <https://doi.org/10.21037/jgo-20-409>
- Zhou, J., Zhang, Z., Zhou, H., Leng, C., Hou, B., Zhou, C., Hu, X., Wang, J., & Chen, X. (2020). Preoperative circulating tumor cells to predict microvascular invasion and dynamical

detection indicate the prognosis of hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*, 20(1), 1047. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07488-8>

Zhou, Y., Wang, B., Wu, J., Zhang, C., Zhou, Y., Yang, X., Zhou, J., Guo, W., & Fan, J. (2016). Association of preoperative EpCAM Circulating Tumor Cells and peripheral Treg cell levels with early recurrence of hepatocellular carcinoma following radical hepatic resection. *BMC Cancer*, 16(1), 506. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2526-4>

Zhu, L., Li, J., Gong, Y., Wu, Q., Tan, S., Sun, D., Xu, X., Zuo, Y., Zhao, Y., Wei, Y. Q., Wei, X. W., & Peng, Y. (2019). Exosomal tRNA-derived small RNA as a promising biomarker for cancer diagnosis. *Mol Cancer*, 18(1), 74. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1000-8>

გამოკვეყნებული ნაშრომების სია

1. Gogichaishvili, L., Lobzhanidze, G., Schlit, H. J., Bedinashvili, Z., Sharvadze, L., Goishvili, N., & Jangavadze, M. (2024). Assessment of gankyrin mRNA expression in tissue and liquid biopsy as a sensitive biomarker for hepatocellular carcinoma. *World Academy of Sciences Journal*, 6(1), 1-6.
2. Jangavadze, M., Gogichaishvili, L., Tsomaia, K., Goishvili, N., Bedinashvili, Z., & Svanadze, L. (2024). Differential Expression of PSMD10 Gene mRNA in Liver Tissue and Blood Plasma of Patients with Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. Abstracts of the Association for Molecular Pathology Europe 2024 Congress. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 26(6-S1), 48-49. [http://doi.org/10.1016/S1525-1578\(24\)00122-3](http://doi.org/10.1016/S1525-1578(24)00122-3)
3. Keshelava, G., Gogichaishvili, L., & Gogorishvili, I. (2024). Transarterial chemoembolization in a patient with the replaced right hepatic and left gastric arteries arising from the abdominal aorta: a new anatomical variation. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 46(2), 231-233.
4. Jangavadze, M., Gogichaishvili, L., & Bedinashvili, Z. (2022). Application of Liquid Biopsy for Hepatocellular Carcinomas using Plasma Circulating p28/Gankyrin RNA and miRNA-s. *Translational and Clinical Medicine-Georgian Medical Journal*, 7(2).

5. Gogichaishvili, L., Lobzhanidze, G., & Jangavadze, M. (2022). Risk of Development, Outcome, and New Tumor Markers of a Hepatocellular Carcinoma. Translational and Clinical Medicine-Georgian Medical Journal, 7(2).
6. Gogichaishvili, L., Lobjanidze, G., Tsertsvadze, T., Chkhartishvili, N., & Jangavadze, M. (2020). Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C Do Not Affect the Risk of Development or the Outcome of Hepatocellular Carcinoma. Georgian Med News(306), 76-81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33130651>
7. Gogichaishvili, L. . (2020). Epidemiology of hepatocellular carcinoma . Health Policy, Economics and Sociology, 4, 95–100. <https://heconomic.cu.edu.ge/index.php/healthecosoc/article/view/6087>
8. Gogichaishvili, L., Lobzhanidze, G., Goishvili, N., & Jangavadze, M. (2018). Regression of hepatocellular carcinoma And Increase Overall Survival in patients treated with ledipasvir/sofosbuvir for hepatitis C virus infection: Real-life single-center experience. J. Translational Clinical Medicine-Georgian Medical Journal, 3(2), 31-34.

მოსხენებები ნაშრომის თემაზე

1. Application of Liquid Biopsy for Hepatocellular Carcinomas using Plasma Circulating p28/Gankyrin RNA and miRNA-s - კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა, პირველი საერთაშორისო კონფერენცია. თბილისი, საქართველო, 05-07.05.22