

Strokovni prispevek/Professional article

RAK JETER

LIVER CANCER

*Eldar M. Gadžijev¹, Valentin Sojar²*¹ Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor² Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2002-12-19, sprejeto 2003-02-06; ZDRAV VESTN 2003; 72: Supl. I: 49-52

Ključne besede: hepatocelični rak; holangiocelični rak; jetrna bolezen; diagnostika; operativno zdravljenje

Izvleček – Izhodišča. Rak jeter je najpogostejši rak solidnih organov na svetu, pri nas pa je sorazmerno redek. V bodoče v Sloveniji pričakujemo pomemben porast pojavljanja hepatoceličnega raka jeter zaradi širjenja hepatitisa C. Jetrno cirozo štejemo za prekancerozo. Za diagnozo je pomembna angiografija z lipiodolom in po 10 dnevih napravljena preiskava s CT. Tumorski označevalec AFP je povišan le v 60%. Pomembno in odločujoče za zdravljenje je stanje osnovne jetrne bolezni. Kirurško operativno zdravljenje predstavlja resekcija jeter, ki je osnovana na jetrnih segmentih. V primerih napredovale jetrne ciroze z majhnim hepatitičnim rakom (HCC) je uspešno zdravljenje s presaditvijo jeter. Dobre rezultate pri majhnih tumorjih lahko dosežemo s t. i. intersticijskim zdravljenjem. Ponovitve bolezni so pogoste in dodatno kirurško zdravljenje je možno v 50%.

Bolniki in zdravljenje. Prikazujemo kratko analizo bolnikov, ki smo jih zdravili zaradi raka jeter v dveh kirurških ustanovah v letih 2000 in 2001. V prikaz smo zajeli poleg bolnikov s HCC tudi vse bolnike s holangiokarcinomom (tkivnim in hilarnim). Bolnikov s HCC je bilo 21 in s holangiokarcinomom 23. Kronično jetrno bolezen smo našli le v 30% bolnikov s HCC. Operirali smo skupaj 35 bolnikov, v petih primerih smo napravili veliko jetrno resekcijo, pri 30 bolnikih pa segmentno orientirano resekcijo jeter, usmerjeno po segmentih. Smrtnost je bila 2,2% in obolevnost 30%.

Zaključki. Na osnovi izsledkov analiziranih primerov ugotavljamo, da operiramo v Sloveniji le manjši del bolnikov, obolelih za HCC, da pa imamo pri operativnem zdravljenju primerljive rezultate z ustanovami v tujini.

Uvod

Primarni jetrni rak nastane po mutaciji iz celic, ki sestavljajo organ. Ker so jetra v svojem embriološkem razvoju nastala iz divertikla primitivnega črevesa, imajo pa v sebi tudi mezodermalne elemente, zrastejo v jetrih primarni epiteljski in mezoteljski tumorji. Od epiteljskih tumorjev je najpogostejši hepatocelični rak (HCC), znotrajjetrni holangiocelični rak (CHC) je redkejši, še redkejši so mešani tumorji (HCC in CHC), cistadenokarcinom in nediferencirani karcinom. Od mezoteljskih tumorjev zrastejo holangioendoteliom, hemangiopericitom, hemangiosarkom in drugi sarkomi (1). Pri otrocih zraste lah-

Key words: HCC, CHC, liver disease, diagnostic procedures, surgical treatment LIVER

Abstract – Background. Liver cancer is the most frequent malignant tumor of the solid organs in the world, but it is relatively rare in Slovenia. Because of the hepatitis C spreading we can expect a considerable rise of hepatocellular carcinoma also in Slovenia. For diagnosis angiography with Lipiodol and CT scan after 10 days is a useful method. AFP is elevated only in 60% of patients. The stage of liver disease is crucial for the treatment. The only possibility to cure these tumors is surgical removal when possible with segment oriented liver resection. For small HCC in decompensated cirrhosis liver transplantation is the treatment of choice. Good results in small tumors in advanced cirrhosis have been reported also using ablation methods or interstitial therapy. Recurrence is frequent and repeated surgical treatment is possible in about 50% of the patients.

Patients and methods. A two years review of surgical treatment of liver tumors in Slovenia is presented. We included patients with HCC and cholangiocarcinoma (parenchymal and hilar). There was 21 patient with HCC and 23 patients with cholangiocarcinoma treated in two centers (Ljubljana and Maribor). Chronic liver disease was found in only 30% of patients with HCC. Liver resection was performed in 35 patients; hepatectomy in 5 patients and segmental resection or wedge resection in 30 patients. There was 30% morbidity and 2.2% mortality in this group of patients.

Conclusions. We can conclude that only a small part of patients with HCC in Slovenia are being treated surgically, although our results of surgery are comparable with those from other specialized surgical institutions abroad.

ko hepatoblastom, pa tudi HCC največkrat fibrolamelne vrste. Fibrolamelna oblika HCC ima več veziva, zaseva pretežno v bezgavke in ima boljšo prognozo od običajnega HCC. Primarni jetrni rak je najpogostejši rak solidnih organov na svetu in je kriv za smrt več kot milijon bolnikov na leto. Kirurška odstranitev tumorja je edino dokazano vzročno zdravljenje (2).

HCC zraste v 60-90% v kronično spremenjenih jetrih (ciroza, kronični hepatitis), in pogostejše pri moških kot pri ženskah. Pri nas je še relativno redek z incidenco med 2 in 3,5/100.000 prebivalcev (3). Ob pričakovanem porastu primerov hepatitisa »C« bomo v bodoče imeli zagotovo več tega raka.

Ostali dejavniki, ki pa lahko vplivajo na pojav HCC v bolezensko nespremenjenih jetrih, so nekatere kemikalije (vinil-klorid), steroidi (v kontraceptivih in anabolih) in venska obstrukcija (1).

HCC v cirotičnih jetrih je pogosto več žariščni (vznikne hkrati na več mestih), bolna jetra pa imamo za prekancerozo. Znotraj jeter se HCC širi znotraj anatomskega segmenta prek portalnih malignih trombov, iz katerih vzniknejo »satelitski tumorji«, sicer pa hematogeno in limfogeno (2).

Diagnoza

Kronični jetrni bolniki so bolniki z visokim tveganjem za razvoj HCC, zato je pri njih smiselna enkrat na leto UZ preiskava in določanje alfa-feto proteina (AFP). Ta je pozitiven v 60%. Des-gamma karboksiprotrombin (DCP), ki ga pa pri nas ne določamo, pa v do 80% (4). HCC lahko odkrijemo slučajno med ultrazvočno preiskavo tudi pri bolnikih brez jetrne bolezni. Okrogla solitarna sprememba (ali pa več lezij), ki jo z UZ preiskavo najdemo v jetrih, ki so kronično prizadeta zaradi hepatitisa ali cirotična zaradi drugega vzroka, mora biti vedno sumljiva za HCC. Zaradi neznačilne simptomatike, ob veliki rezervi jetrnega tkiva, pridejo bolniki s HCC brez kronične jetrne bolezni pozno na pregled, pogosto takrat, ko je tumor velik, največkrat na meji resektabilnosti ali kirurško neodstranljiv. V diagnostiki uporabljamo CT, MRI, tumorske označevalce, tudi označevalce hepatitisa, neredko tudi z UZ vodeno punkcijo in histološko opredelitev in scintigrafijo. V cirotičnih jetrih je težko ločiti HCC od regenerativnega nodusa. Angiografija z lipiodolom in po 10 dnevih CT pregled je preiskava z 90-odstotno natančnostjo.

Pomembne dodatne preiskave, ki so vezane na opredeljevanje stanja jeter in s tem možnosti za operativno zdravljenje, so Dopplerske preiskave, angiografije, jetrni klirensi (zelenilo indocianin, lidokainski test), manj pa »klasični« laboratorijski jetrni testi, od katerih sta verjetno najpomembnejša protrombin in bilirubin. Seveda je pomembno ob upoštevanju osnovnega obolenja in pridruženih bolezni opredeliti tudi splošno stanje bolnika; uprabljamo pretežno t. i. »performančni status« ASA in APACHE II.

Odločitev za zdravljenje in predoperativna priprava

Za kirurško ali nekirurško zdravljenje se odločamo na osnovi izvidov zamejitve tumorske bolezni, stanja jetrnega tkiva in splošnega stanja bolnika.

Po novi klasifikaciji TNM (IHPBA Staging) delimo HCC na naslednje tumorske stadije:

	T	N	M
Stadij I	T1	N0	M0
Stadij II	T2	N0	M0
Stadij III	T3	N0	M0
Stadij IVa	T4	N0	M0
	T1, T2, T3, T4	N1	M0
Stadij IVb	T1, T2, T3, T4	N0, N1	M1

T je definiran s številom tumorjev, velikostjo in prodorom v žilne strukture.

Pogoji za opredelitev »T« so:

1. solitarni tumor;
2. tumor, ne večji kot 2 cm;
3. ni invazije v portalno veno, hepatično veno ali žolčni vod (Vp0, Vv0, B0).

T1 Izpolnjuje vse tri zahteve (je solitaren, manjši ali enak 2 cm in ne prodira v žile).

T2 Izpolnjuje dva pogoja (solitaren, do 2 cm, vrasča v strukturo; ali solitaren, ne vrasča, večji od 2 cm; ali multipl, manjši tumorji od 2 cm, ki ne vrasčajo v strukturo).

T3 Izpolnjuje en pogoj (solitaren, večji od 2 cm, vrasča v strukturo; ali multipl, manjši od 2 cm, vrasčajo v strukturo; ali multipl tumorji, ki ne vrasčajo v strukturo, večji od 2 cm).

T4 ne izpolnjuje nobenega od pogojev (je multipl, večji od 2 cm, vrasča v žile).

N in M standardno.

Odločujoč prognostični dejavnik uspešnosti kirurškega zdravljenja je velikost tumorja.

Problem pa vendarle predstavljajo bolniki s cirozo ali hujšo fibrozo. Nekoč smo gledali na to, da je sposobnost regeneracije jeter obratno sorazmerna s stadijem jetrne ciroze, enostavno uporabljali Child-Pughovo klasifikacijo (A, B, C). Tako smo se opredeljevali, da pri C stadiju po Child-Pughu resekcija jeter ni možna, pri stadiju B naj bi lahko resecirali do 20% jeter, pri stadiju A pa skoraj toliko kot pri normalnih jetrih (70%). Danes je več različnih klasifikacij in shem, ki poskušajo opredeljevati možnosti kirurškega zdravljenja HCC v bolnih jetrih in upoštevajo funkcionalno stanje jeter. Odločitev glede kirurškega zdravljenja in obsega resekcije v zadnjih priporočilih japonskih avtorjev temelji na prisotnosti in možnosti kontroliranja ascitesa in na vrednostih bilirubina in klirensa zelenila indocianina v 15 minutah (ICG15). Pri ascitesu, ki je refrakten na zdravljenje, kirurški poseg na jetrih zaradi tumorja ne pride v poštev. Tudi pri bilirubinu nad 2,0 mg/dl naj jeter ne bi resecirali. Kadar je bilirubin pod 1,0 mg/dl, je odvisno od ICG15, koliko jeter lahko reseciramo (5). Kadar je možno, poskušamo bolnikovo stanje urediti in ga stabilizirati.

Tumor lahko nekaj tednov pred operacijo kemoemboliziramo: prek arterije hepatike dajemo s pomočjo angiografskega katetra selektivno kemoterapevtik, Lipiodol kot mikroembolizacijsko sredstvo in še eno od makroembolizacijskih sredstev (npr. Gelfoam). Namen je zavreti rast in zamašiti prehranjevalno žilje tumorja.

Pri bolnikih, ki nimajo kronično bolnih jeter in imajo pogosto velik tumor, lahko poskušamo z zmanjševanjem tumorja (downsizing) s ponavljajočimi kemoembolizacijami. Poleg tega je smiselno napraviti portalno embolizacijo tistega dela jeter – običajno polovice, v katerem se HCC nahaja zato, da vzpodbudimo rast predvidenega preostanka jeter, kar pride v poštev pri necirotičnih jetrih, morda pa izboljša funkcionalno sposobnost tudi predvidenega preostalega dela cirotičnih jeter (6). 4 do 6 tednov po portalni embolizaciji reseciramo portalno emboliziran del jeter skupaj s tumorjem.

Neoperativno zdravljenje

Transkateterska arterijska kemoembolizacija predvsem neresektibilnih in neoperabilnih HCC je ena od metod zdravljenja, ki z uporabo novih kemoterapevtikov in v kombinaciji arterijske in portalne embolizacije ob začasni balonski okluziji pripadajoče hepatične vene obeta boljše rezultate takega zdravljenja (7, 8). Kadar se odločimo za neoperativno zdravljenje, pride v poštev kemoembolizacija in/ali takoimenovano intersticijsko zdravljenje z alkoholno sklerozacijo tumorja. Alkoholisacija HCC v cirotičnih jetrih je dala dobre rezultate s 5-letnim preživetjem pri stadiju A po Child-Pughu do 50% in stadiju B po Child-Pughu do 12% (9). Med intersticijsko zdravljenje štejemo tudi ablacijo tumorja s pomočjo sonde z radiofrekvenčnimi valovi s kriosondo ali z laserjem. Radiofrekvenčno ablacijo lahko delamo tudi perkutano pod ultrazvočno vodeno kontrolo. Rezultati so podobni kot z alkoholizacijo. Krioterapijo in radiofrekvenčno ablacijo lahko izvajamo tudi po laparoskopski poti, torej tudi po operativni metodi (10).

Operativno zdravljenje

Operativno zdravljenje je v načelu odprto, čeprav že prihaja poročila o uspešnih laparoskopskih resekcijah manjših HCC v cirotičnih jetrih (11). Tudi laparoskopske hemihepatektomije zaradi tumorjev so izvedljive in bodo v prihodnosti verjetno upoštevana metoda zdravljenja (12). Odprto kirurško zdravljenje malignomov jeter predstavljajo jetrne resekcije, osnovane na anatomskih jetrnih segmentih: subsegmentektomije, segmentektomije in pri necirotičnih jetrih tudi hemihepatektomije in razširjene hemihepatektomije. Princip teh operacij je operativna zamejitev patološkega procesa pri eksploraciji ob uporabi ultrazvočne preiskave med operacijo, načrtovanje vrste posega, priprava za poseg, ki vključuje v večini primerov dobro mobilizacijo jeter, kontrolo jetrnega žilja in končno resekcija jeter s pomočjo različnih resekcijskih postopkov ali tehnik. Sledi oskrba resekcijske površine in odločitev o drenaži.

Pooperativni tok je pri bolnikih s HCC lahko težak in obolenost po teh posegih je med 35 in 45%, smrtnost pa okoli 5%. Vzrok za to je največkrat v jetrni insuficienci kot posledici osnovne jetrne bolezni ali v preveliki resekciji jeter pri bolnikih z malignomi v jetrih, ki niso prizadeta s kronično boleznijo. Do jetrne insuficience po operaciji pride tudi zaradi masivne krvavitve med posegom, zaradi hipoksične okvare jeter med operacijo zaradi zamašenih jeter ali pri zlatenici (13). Pri bolnikih z majhnimi tumorji (do 2 cm) v cirotičnih jetrih daje najboljše rezultate jetrna presaditev s 40–50% 5-letnega preživetja (14, 15). Razlaga za to je hkratna odstranitev tumorja in organa s cirozo, ki predstavlja prekancerozo.

Tudi pri fibrolamelni obliki HCC, pri tumorjih sotočja žolčnih vodov in recidivih HCC po resekciji jeter nekateri centri presajajo jetra, čeprav je prognoza slabša kot v primerih majhnega HCC v cirozi (15–17). Glavni problem pa je seveda pomanjkanje organov za presaditve.

Zdravljenje po operaciji in zapleti

Pogosto se pri bolnikih s HCC v cirotičnih jetrih stanje osnovne bolezni po operaciji poslabša, zato potrebujejo taki bolniki dobro pooperativno intenzivno zdravljenje in nego. Poslabša se jetrna funkcija, portalna hipertenzija, pride lahko do motenj strjevanja krvi, krvavitev, ascitesa, ikterusa in septičnih zapletov. Tudi po obsežni resekciji jeter zaradi velikega malignoma v jetrih, ki sicer niso prizadeta s kronično boleznijo, je pa ostalo malo jetrnega tkiva po resekciji, pride lahko do popuščanja jetrnih funkcij – jetrne insuficience (13). Posebej težak je potek, če nismo uspeli pred posegom urediti zaporne zlatenice. Jetrni insuficienci sledi pogosto še hepatorenalni sindrom, ki ga je izjemno težko ozdraviti. Sicer so od zapletov poleg krvavitev pomembni septični zapleti, kot so: okužba hematoma, pljučnica in okužba jetrnih nekroz ter okužba operativne rane. Torakalni izliv, prehodna portalna hipertenzija z ascitesom, hiperbilirubinemija in motnje koagulacije so zapleti, ki so pretežno pri bolnikih s cirozo, vendar jih lahko dobimo tudi po obsežnih resekcijah z malim preostankom jeter.

Prognoza in ponovitev bolezni

Prognoza raka jeter je še vedno slaba. 5-letno preživetje po uspelem kirurškem zdravljenju je odvisno od stadija bolezni, od vrste in diferenciranosti tumorja, od stanja jetrnega parenhima oziroma osnovne jetrne bolezni pa tudi od načina zdravljenja. Zato je preživetje med 20% in 50%, vendar pride do ponovitve bolezni v okviru 3 let v 80% primerov. V 50% je ponovno možno kirurško zdravljenje, reresekcija s podobno obolenostjo in smrtnostjo kot pri operacijah prvega tumorja (18).

V preostalih primerih poskušamo z intersticijskim zdravljenjem in s kemoembolizacijami ali s kombinacijo več vrst zdravljenja (19).

Analiza naših primerov v letih 2000 in 2001

V dveh letih (2000 in 2001) smo v Ljubljani in Mariboru skupaj operirali 44 bolnikov s primarnimi tumorji jeter, pri čemer smo statistično upoštevali hepatocelične in znotrajjetrne in zunajjetrne holangiocelične tumorje. Prvih je bilo 21 in drugih 23.

Bolniki so bili v starosti od 6 do 80 let, v povprečju 59 let. Razmerje med moškimi in ženskami je bilo 7:5. Kronično jetrno bolezen smo skupaj našli v 7 primerih, kar je pri bolnikih s HCC predstavljalo le 30%.

Iz te analize lahko sklepamo, da zajamemo le majhno število bolnikov, ki predvidoma v Sloveniji zbolijo za HCC. Če upoštevamo incidenco, bi pričakovali vsaj 40 do 50 primerov letno, 80% tumorjev pa bi bilo predvidoma v bolnih jetrih. Očitno ne pridejo na zdravljenje prav bolniki s HCC in kronično jetrno okvaro.

Po drugi strani dobimo vedno več bolnikov s holangiokarcinomi, ki pa seveda dajejo pogosto sliko tihe zaporne zlatenice, zato jih diagnostiki hitro preusmerjajo h kirurgom.

35 bolnikov smo operirali. Pri petih smo naredili veliko jetrno resekcijo (hemihpatektomijo ali resekcijo več kot treh segmentov) in pri 30 bolnikih anatomsko resekcijo, osnovano na jetrnih segmentih, ali »robno« jetrno resekcijo. Velike resekcije smo napravili pri tumorjih, ki niso bili v kronično spremenjenih jetrih, sicer pa smo se držali principa segmentnih resekcij zaradi segmentnega vznika tumorjev jeter in zaradi ohranjanja čim več jetrnega tkiva. En bolnik je umrl (2,2% smrtnost), zbolelost pa je bila 30%. (žolčno zatekanje, bilom, subfrenična kolekcija, plevralni izliv, prehodna dekompenzacija, sekunda v rani). Predoperativno kemoembolizacijo smo uporabili le v dveh primerih, v 6 primerih pa smo s kemoembolizacijo zdravili bolnike, ki so imeli neodstranljiv tumor.

Iz teh rezultatov lahko sklepamo, da je bilo operativno zdravljenje primarno in uspešno, da sta bila smrtnost in obolenost sprejemljivi in da je imelo skoraj 80% bolnikov kirurško odstranljivi tumor.

Zaključki

Čeprav je primarni jetrni rak pri nas dokaj redek, pa lahko pričakujemo bistveno več primerov, ki jih bomo zdravili z operacijo. Pred nami sta tako boljše odkrivanje kot tudi višja incidenca zaradi širjenja hepatitisov (predvsem C), pri čemer pa bodo bolniki zaradi prizadetosti jeter zahtevnejši. Kirurška odstranitev tumorja bodisi z resekcijo jeter ali s presaditvijo je še vedno najuspešnejše zdravljenje jetrnega raka, uspešne pa so tudi metode intersticijskega zdravljenja. Bolniki s tumorji jeter morajo biti multidisciplinarno obravnavani in zdravljeni v ustanovah, kjer je tako zdravljenje možno in varno. Ne smemo pozabiti, da je pri HCC v cirozi večji problem ciroza sama kot tumor, medtem ko so pri ostalih primarnih tumorjih problem velikost, rast in način širjenja.

Literatura

1. International Hepatology Informatics Group. Diseases of the liver and biliary tract. New York: Raven Press, 1994: 165–79.
2. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Cancer 1985; 56: 918–28.
3. Gadžijev EM. Rak jeter, žolčnika in žolčnih vodov. In: Repše Sed. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ljubljana: Ministrstvo za zdravstvo R Slovenije, 1997: 33–52.

4. Virji MA, Piper M, Carr BI. Alfa-feto protein and des-gamma-carboxy prothrombin in hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *Hepatology* 1992; 16: 538-8.
5. Makuuchi M. Remodeling the surgical approach to hepatocellular carcinoma. *Hepato-Gastroenterology* 2002; 49: 36-40.
6. Imamura H, Shimada R, Kubota M, Matsuyama Y, Nakayama A, Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S. Preoperative portal vein embolization. An audit of 84 patients. *Hepatology* 1999; 29: 1099-105.
7. Carr BI. Hepatic artery chemoembolization for advanced stage HCC: Experience of 650 patients. *Hepato-Gastroenterology* 2002; 49: 79-86.
8. Higashihara H, Okazaki M. Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: a japanese experience. *Hepato-Gastroenterology* 2002; 49: 72-8.
9. Livraghi T, Giorgio A, Marin G. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101-8.
10. Montorsi M, Santambrogio R, Bianchi P et al. Laparoscopic radiofrequency of hepatocellular carcinoma (HCC) in liver cirrhosis. *Hepato-Gastroenterology* 2001; 48: 41-5.
11. Montorsi M, Santambrogio R, Bianchi P, Dapri G, Spinelli A, Podda M. Perspectives and drawbacks of minimally invasive surgery for hepatocellular carcinoma. *Hepato-Gastroenterology* 2002; 49: 56-61.
12. Huscher CG, Lirici MM, Chiodini S. Laparoscopic liver resection. *Semin Laparosc Surg* 1998; 5: 204-10.
13. Fan ST. Methods and related drawbacks in the estimation of surgical risks in cirrhotic patients undergoing hepatectomy. *Hepato-Gastroenterology* 2002; 49: 17-20.
14. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993; 218: 145-51.
15. Durand F, Belghiti J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepato-Gastroenterology* 2002; 49: 47-52.
16. Ringe B, Wittekind C, Weimann A, Tusch G, Pichlmayr R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 299-305.
17. Pinna AD, Iwatsuki S, Lee RG et al. Treatment of fibrolamellar hepatoma with subtotalhepatectomy or transplantation. *Hepatology* 1997; 26: 877-83.
18. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a western center. *Ann Surg* 1999; 229: 790-800.
19. Schwartz ME, Sung M, Mor E. A multidisciplinary approach to hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 596-603.