

TUMORJI JETER

Borut Štabuc, Živa Mrevlje

Uvod

Jetra so največja žleza človeškega telesa. Tehtajo 1.500 do 2.000 g. Imajo obliko tristranične piramide z oblimi robovi. Ležijo desno zgoraj v trebušni votlini in se tesno prilegajo kupoli prepone. Večji del jeter leži na desni strani trebuha, četrtna pa levo od mediane ravnine in pokriva del želodca ter sega pod levi rebrni lok.

V jetrih se pogosto pojavljajo benigni in maligni tumorji ter zasevki raznih rakov. Z vse bolj razširjeno uporabo neinvazivnih preiskavnih metod, kot sta ultrazvočna preiskava in računalniška tomografija, je vedno več slučajno odkritih tumorjev jeter, ki so največkrat klinično pritajeni. Ti slučajno odkriti tumorji so navadno benigni, redkeje maligni. Najpogostejši benigni tumorji pri odraslih so hemangiomi, fokalna nodularna hiperplazija in adenomi, pri otrocih pa hemangioendoteliom. Primarni maligni tumorji jeter (jetrnocelični rak (HCC), holangiocelični rak, cistadenokarcinom, leiomiosarkom, angiosarkom in primarni limfom jeter) so pri nas redki, v podsaharski Afriki in Aziji pa je HCC ena najpogostejših vrst raka. V svetu vsako leto odkrijejo več kot 250.000 novih primerov jetrnega raka. V Evropi in pri nas HCC običajno ugotovimo pri bolnikih s kronično okvaro jeter. V jetra pogosto zasevajo številni maligni tumorji, najpogosteje rak debelega črevesa in danke, rak trebušne slinavke, rak želodca, rak dojk, rak pljuč, maligni melanom in drugi.

Benigni jetrni tumorji

Benigne tumorje jeter delimo po osnovnem tipu celice, iz katerih se razvijejo, v epitelijske (fokalna nodularna hiperplazija, adenom, cistadenom) in mezenhimske (hemangiom, leiomiom). Večina benignih jetrnih tumorjev je asimptomatičnih. Težave, ki jih povzročajo, so neznčilne, npr. občutek polnosti trebuha, tiščanje ali blaga bolečina pod desnim rebrnim lokom. Pri kliničnem pregledu le redko zatipamo povečana jetra ali otipamo tumor v jetrih. Vsi izvidi krvnih preiskav so normalni. Slikovne diagnostične metode same ne morejo potrditi benigne narave tumorja, zato se še velikokrat uporabljajo invazivne diagnostične preiskave. Pri razlikovanju benignih in malignih tumorjev jeter si pomagamo z upoštevanjem kliničnih značilnost tumorjev, izpostavljenostjo pacienta nekaterim dejavnikom tveganja, npr.

kronični jetrni bolezni, z znano pogostostjo pojavljanja v različnih starostih in s slikovnimi diagnostičnimi metodami.

Hemangiomi je benigni žilni tumor, ki se pojavlja pri 20 % ljudi, šestkrat pogostejše pri ženskah kot pri moških. V 80 % je solitaren, v 20 % pa se v jetrih nahaja več hemangiomov. Hemangiomi, ki so manjši od 4 cm, običajno ne povzročajo težav. Simptomi se pojavijo pri približno 15 % velikih hemangiomov in so posledica pritiskanja na sosednje strukture oziroma organe ali krvavitve in tromboze v tumorju. Histološko so hemangiomi kapilarni in kavernozi in so običajno prirojeni. Maligna alteracija ni opisana. Ultrazvočni (UZ) izvid je značilen, ne pa specifičen. Ultrazvočno je hemangiom običajno hiperehogen, redkeje hipoehogen. Računalniška tomografija (CT) z intravenskim kontrastnim sredstvom je specifična v 84 %, magnetnoresonančno slikanje (MRI) pa v 92 %. Radioizotopsko skeniranje jeter z označenimi eritrociti je dobra preiskavna metoda le pri hemangiomih, ki so večji od 2 cm in ležijo na površini jeter. Angiografija in biopsija nista primerni. Pri zdravi mladi ženski, kjer ima slučajno odkriti tumor v jetrih UZ-ali CT-značilnosti hemangioma, priporočamo ponovitev UZ-preiskave čez tri mesece. Če ta ne odkrije sprememb, smo lahko prepričani, da gre za hemangiom ali kakšen drug benigni tumor jeter. Nadaljnje spremljanje takega bolnika ni potrebno. Hemangiome zdravimo kirurško le izjemoma, ko povzročajo večje težave (1).

Fokalna nodularna hiperplazija (FNH) je drugi najpogostejši jetrni tumor. Pri ženskah je 2- do 4-krat pogostejši kot pri moških. Nastane zaradi prirojenih arteriovenskih malformacij v jetrih. V 90 % je solitaren. Maligna transformacija ni opisana. Čeprav skoraj nikoli ne povzroča simptomov, moramo poznati njegove radiološke značilnosti, da se izognemo nepotrebnim operacijam, biopsijam in spremljanju bolnikov. FNH potrdimo s kombinacijo dveh ali treh preiskav. Centralna brazgotina v tumorju, vidna z UZ (brez uporabe intravenskih kontrastnih sredstev ali z njo) ali s CT z intravenskim kontrastnim sredstvom, je značilna za FNH. CT z intravenskim kontrastom je specifična v 80 %, MRI pa v 96 % primerov. Zaradi majhne specifičnosti se scintigrafija s tehnejem in angiografija le redko uporabljata. Zdravljenje ni potrebno (2).

Adenomi so redki benigni tumorji jeter. Nastanejo iz celic žolčnih vodov ali iz jetrnih celic. So 4- do 9-krat pogostejši pri ženskah, predvsem pri tistih, ki jemljejo peroralne kontraceptive. V 80 % so solitarni. Veliki adenomi povzročajo bolečine pod desnim rebrnim lokom. V 30 % lahko rupturirajo ali

zakrjavijo v trebušno votlino. Maligna transformacija je opisana pri 1 % primerov. Ker jih velikokrat težko razlikujemo od malignih tumorjev, je pri adenomih, večjih od 5 cm, priporočena kirurška odstranitev. Slikovne diagnostične metode (UZ, CT, MRI, scintigrafija in angiografija) so neznailne. Tudi perkutana biopsija ni diagnostična. Na adenom pomislimo pri ženski, mlajši od 45 let, brez kronične jetrne bolezni, ki jemlje peroralne kontraceptive, ko smo izključili možnost zasevkov raka (3).

Maligni jetrni tumorji

Maligni jetrni tumorji so najpogostejši tip jetrnega raka. Po osnovnem tipu celice, iz katerih se razvijejo, jih delimo v epitelijske (jetrnocelični rak, hepatoblastom, holangiokarcinom, cistadenokarcinom), mezenhimske (leiomiosarkom, primarni limfom, angiosarkom) in multiple ali solitarne zasevke rakov, kot so rak debelega črevesa in danke, rak trebušne slinavke, rak dojk, rak želodca, rak žolčnika, maligni melanom idr. Primarni in sekundarni (zasevki) tumorji rastejo zelo hitro in povzročajo splošne simptome (npr. zvišana telesna temperatura, predvsem v popoldanskem času, utrujenost, hujšanje), lokalne simptome (npr. bolečina pod desnim rebarnim lokom) in simptome, ki so posledica spremenjene jetrne funkcije (npr. simptomi portalne hipertenzije, edemi in zlatenica). Pomembno je, da primarne maligne tumorje jeter odkrijemo dovolj zgodaj, ko je radikalno kirurško zdravljenje, ki edino omogoča ozdravitev, še mogoče.

Rak jetrnih celic ali hepatocitov (*hepatocellular carcinoma*, HCC) je eden najpogostejših rakov. Vsako leto na novo odkrijejo več kot 250.000 novih primerov. Incidenca je največja v podsaharski Afriki, med 58 in 104 primerov na 100.000 prebivalcev, nekoliko manjša je na Japonskem in v ostalih delih Azije (17,3 na 100.000), najmanjša pa v ZDA in Evropi (1,8-4 na 100.000 prebivalcev). V Sloveniji smo leta 2000 ugotovili 71 novih primerov HCC pri moških in 25 pri ženskah.

V Aziji in Afriki zbolevalo moški 8-krat, v Evropi 2-krat pogosteje kot ženske. HCC je v Aziji najpogostejši med 30. in 50. letom, v Evropi (tudi pri nas) pa med 70. in 80. letom starosti, predvsem pri bolnikih s kroničnimi jetrnimi boleznimi.

Etiologija

HCC vznikne v 60-90 % v cirotično spremenjenih jetrih. Najpogostejši vzrok jetrne okvare so čezmerno uživanje alkohola, virusni hepatitis in redkeje presnovne jetrne bolezni, kot so hemokromatoza, Wilsonova bolezen, tirozinemija, bolezen shranjevanja glikogena, porphyria cutanea tarda, pomanjkanje alfa-1-antitripsina (4, 5). Biliarna jeterna ciroza je redko vzrok za nastanek HCC (6). V krajih z veliko incidenco je najpomembnejši etiološki dejavnik okužba z virusi hepatitisa B in C (HBC, HCV), v podsaharski Afriki morda še aflatoksini, ki izvirajo iz kontaminacije žitaric z glivo *Aspergillus flavus*; vpliv tega dejavnika je težko potrditi zaradi pogostega sovpadanja z okužbo z virusom hepatitisa B. S HCC so bolj ogroženi moški, starejši od 50 let, okuženi tako s HBV kot HCV, ki dnevno zaužijejo več kot 80 g alkohola (7, 8).

Klinična slika

Klinični znaki so neznčilni. Bolniki lahko tožijo zaradi zvišane telesne temperature, predvsem v popoldanskem času, utrujenosti, neznčilnih bolečin v zgornjem delu trebuha, hujšanja in izgube teka. Na HCC moramo pomisliti, ko pri bolniku z jetrno cirozo ugotovimo nenadno poslabšanje jetrne funkcije (progresivna zlatenica, ascites) in če postopoma narašča serumska raven aminotransferaz, alkalne fosfataze, bilirubina in alfafetoproteina (AFP).

Redkeje so prvi znaki HCC posledica krvavitve v tumor ali v prosto trebušno votlino. Paraneoplastični sindromi, npr. eritrocitoza, hiperkalcemija, hipoglikemija in hirsutizem, ki nastanejo, ker tumorske celice izločajo posebne proteine, so redki. Običajno odkrijemo HCC slučajno, ko je bolnik iz kakršnih koli razlogov napoten na ultrazvočno preiskavo trebuha.

Diagnostične metode

Klinični pregled in anamneza sta najpomembnejši diagnostični metodi. O diagnostičnih postopkih se odločamo glede na splošno stanje bolnika, starost, jetrno funkcijo (klasifikacija po Childu) in velikost tumorja v jetrih (klasifikacija po Okudi). Predvsem je pomembno ugotoviti morebitno kronično jetrno okvaro in dejavnike tveganja za nastanek HCC. Običajne laboratorijske preiskave krvi lahko potrdijo jetrno okvaro, ne pa HCC.

Alfa-fetoprotein (AFP) je tumorski označevalec za HCC. 80-100 % bolnikov s HCC ima zvišane serumske koncentracije AFP. Zvečane vrednosti AFP ugotavljamo tudi pri bolnikih z akutnim in kroničnim hepatitisom, v nosečnosti in pri neseminomskih germinalnih tumorjih (9). Pri bolnikih, kjer je bila možnost neseminomskega germinalnega tumorja izključena in je serumska koncentracija AFP višja od 400 nanogramov na mililiter je na ta način HCC potrjen, zato dodatna diagnostika ni potrebna. Pri starejših bolnikih z znano jetrno cirozo je velika verjetnost za HCC, če je serumska koncentracija AFP višja od 200 nanogramov na mililiter.

Nativna rentgenska slika trebuha je nespecifična metoda, ki se ne uporablja v diagnostiki HCC. Pri posebno velikih HCC lahko na sliki v zgornjem abdomnu vidimo tumor s kalcinacijami.

Ultrazvočna preiskava prikaže HCC kot hiperehogeno ali hipoehogeno kroglasto tvorbo. Večji tumorji so pogosto mešane ehogenosti. Z dopplersko ultrazvočno preiskavo jeter ocenimo invazijo tumorja v žile; HCC najpogosteje vdira v portalno veno, vendar je invazija v jetrne vene zanj bolj specifična (10). Občutljivost UZ pri odkrivanju HCC pri bolnikih z jetrno cirozo in zdravih nosilcih HBV je 78 oz. 71 %, specifičnost v obeh skupinah pa je 93 %.

Računalniška tomografija trebuha z intravenskim kontrastnim sredstvom je v 70 % primerov zanesljiva diagnostična metoda. Za odkritje tumorja je potrebna dobra izvedba preiskave s hepatikoarterijsko in portalnovenozno fazo ter s poznimi kontrastnimi posnetki. Neojačen tomogram največkrat pokaže izo- ali hipodenzno maso, in če je ta velika, gre lahko za centralno nekrozo. Poleg ekspanzivnega procesa samega lahko CT pokaže znake jetrne ciroze in hemokromatoze. S CT opredelimo tudi morebitno invazijo HCC v žile. Majhne tumorje HCC s CT ne moremo razlikovati od cirotičnih nodusov. Takrat si pomagamo še z MRI in nuklearnomedicinskimi preiskavami (11, 12).

Slikanje z magnetno resonanco je v diagnostiki HCC boljša metoda kot CT z intravenskim kontrastnim sredstvom, saj je zanesljiva v 70-85 % primerov. Z MRI lahko dobro opredelimo morebiten prodor HCC v žilje.

Ultrazvočno vodeno biopsijo jeter uporabljamo, kadar pred neoperacijskim zdravljenjem ne moremo z drugimi metodami potrditi naključno odkrite spremembe v jetrih. Diagnostični pomen ima samo potrditveni malignega tumorja. Negativni izvid velikokrat pomeni ponavljanje

preiskave ali celo kirurško biopsijo. Zapleti jetrne biopsije - krvavitev, biliarni peritonitis, predrtje drobovja, pnevmotoraks in zasevki na mestu biopsije - so redki (0,06-0,32 %), smrt še redkejša (0,009-0,12 %) (13).

Za druge diagnostične preiskavne metode, kot so nuklearnomedicinske preiskave in angiografija, se le redko odločimo. Scintigrafija z galijem je lahko pomembna, ko v cirotično spremenjenih jetrih z drugimi preiskavami ne moremo razlikovati regeneracijskih nodusov od HCC (regeneracijski nodusi ne kopičijo galija). Scintigrafija z žveplovim koloidom, hepatobiliarna scintigrafija in pozitronska emisijska tomografija z aplikacijo fluorodeoksiglukoze (FDG PET) se le redko uporabljajo. Kljub temu, da je HCC angiografsko hipervaskularizirana tvorba z neovaskularizacijo in arteriovenskimi spoji, ki izpodriva jetrni parenhim z normalno žilno risbo, se angiografija jeter uporablja le pred operacijskim zdravljenjem.

Patološka in TNM-klasifikacija

Ločimo solitarno, multifokalno in difuzno obliko HCC. Fibrolamelarni tip raka je redek in se pojavlja pri mlajših ženskah. Ni povezan s poprejšnjo jetrno boleznijo ali zvečanimi vrednostmi AFP in ima dobro prognozo. Hepatoblastom je najpogostejši tumor pri otrocih, pri odraslih je zelo redek. Holangiokarcinom je rak žolčnih izvodil. Je redek tumor, ki je pogostejši pri bolnikih s primarnim sklerozirajočim holangitisom.

TNM-klasifikacija HCC (American Joint Committee on Cancer, AJCC) (14)

primarni tumor (T):

- TX primarnega tumorja ne moremo opredeliti
- T0 ni znakov primarnega tumorja
- T1 solitarni tumor s premerom, manjšim ali enakim 2 cm, brez vdora v žile
- T2 solitarni tumor s premerom, manjšim ali enakim 2 cm, vdora v žile; ali
multipli tumorji enega lobusa, od katerih noben ne presega 2 cm, brez vdora v žile; ali
solitarni tumor, večji od 2 cm, brez vdora v žile
- T3 solitarni tumor, večji od 2 cm, z vdorom v žile; ali
multipli tumorji enega lobusa, od katerih nobeden ne presega 2 cm, z vdorom v žile; ali
multipli tumorji, omejeni na en lobus, kateri koli od njih je večji od 2 cm, z vdorom v žile ali brez njega

- T4 multipli tumorji v več kot enem lobusu ali tumorji, ki obsegajo večjo vejo portalne ali hepatične vene (več ven) ali vdirajo v kak drug sosednji organ kot žolčnik ali v visceralni peritonej

regionalne bezgavke (N):

NX: razširitve v regionalne bezgavke ne moremo opredeliti

N0 brez metastaz v regionalnih bezgavkah

N1 metastaze v regionalnih bezgavkah

oddaljene metastaze (M):

MX oddaljenih metastaz ne moremo opredeliti

M0 brez oddaljenih metastaz

M1 oddaljene metastaze

Stadiji in preživetje bolnikov s HCC

Jetrni tumorji hitro rastejo in imajo zato precej slabo prognozo - srednje preživetje brez zdravljenja je 3 mesece. Pomembno napovedno vrednost preživetja ima zvišana raven AFP: srednje preživetje AFP-negativnih bolnikov je pomembno daljše kot AFP-pozitivnih bolnikov. Prognostični dejavniki so še splošno bolnikovo stanje, izvid jetrnih testov in sočasnost ciroze po Child-Ploughovi klasifikaciji (13-16): tri mesece preživi kljub zdravljenju komaj polovica bolnikov s sočasno jetrno cirozo, le redki med njimi živijo še več kot eno leto. Dveletno preživetje bolnikov z rakom jeter brez ciroze je 10 %; ob popolni resekciji je delež nekaj višji. Smrt bolnikov s HCC je pogosto posledica jetrne odpovedi, razširjene metastatske bolezni, sekundarnih okužb ali portalne hipertenzije in njenih zapletov. Splošno petletno preživetje je približno 1 %.

Lokalizirani resektabilni rak	stadij I-III (T1-3 N0 M0)	5-letno preživetje 30 %
Lokalizirani neresektabilni rak	stadij III-V (T2-4 N0 M0)	5-letno preživetje <5 %
Napredovali rak	stadij III-IV (T1-4 N1 M0-1)	srednje preživ. 3 mes.

Zdravljenje zamejenih tumorjev

V tej skupini je tumor solitarna masa v delu jeter, ki omogoča popolno kirurško odstranitev z dovolj širokim robom zdravih jeter. Tako obliko bolezni ima le majhen delež bolnikov s HCC. Predoperacijska diagnostika obsega tudi CT in MRI, ki prikažeta širjenje tumorja v sosednji lobus, vtisnitev vene kave in vpletenost jetrnega hilusa. Resektat naj bi zajemal 1-2-centimetrski rob zdravih jeter. Nekateri izmed takih bolnikov so kandidati za transplantacijo jeter.

Kirurško zdravljenje edino omogoča ozdravitev, vendar je radikalna operacija mogoča le pri 5 % bolnikov, takih z majhnimi, zamejenimi tumorji in z zadovoljivim delovanjem jeter. Zato je resekcija uspešnejša pri otrocih in pri bolnikih s fibrolamelarnim tipom raka. Bolniki s kroničnim hepatitisom ali jetrno cirozo imajo po operaciji slabo preživetje, zato se zanjo pri njih večinoma ne odločimo. Glede na obseg resekcije razlikujemo segmentektomije, lobektomije in trisegmentektomije. Blažilno zdravljenje so ligacija jetrne arterije, zmrzovanje tumorja in radiofrekvenčna ablacija. Za presaditev jeter se odločamo pri mlajših bolnikih z manj kot tremi tumorji, ki so manjši od 5 cm.

Novejše klinične raziskave so pokazale, da pooperacijska intraarterijska aplikacija lipiodola podaljša čas brez bolezni po operaciji v povprečju s 13,6 na 57 mesecev (15). Pri starejših bolnikih s tumorji, ki so manjši od 5 cm, in z zmerno jetrno okvaro se običajno odločimo za zdravljenje z intratumorskimi aplikacijami absolutnega alkohola. Eno- in dveletno preživetje je enako kot pri radikalnem kirurškem zdravljenju. Pri zamejenih tumorjih, ki pa so zaradi vraščanja v velike žile ali zaradi zmanjšane funkcije jeter neresektabilni, se običajno odločimo za zdravljenje z intratumorsko aplikacijo absolutnega alkohola, za embolizacijo tumorjev z mikro- in makroembolizacijskimi sredstvi in za kemoembolizacijo s kemoterapevtiki. Zdravljenje je blažilno, vendar nekaterim lahko pomembno podaljša preživetje.

Zdravljenje napreduvalih tumorjev

Zdravljenje jetrnega raka, ki zajema oba lobusa ali je že metastaziral v oddaljene organe, je paliativno ali simptomatsko. Srednje preživetje takih bolnikov je manjše od 3 mesecev. HCC najpogosteje metastazira v pljuča in kosti. Kemoembolizacija je uspešna pri bolnikih brez zunajjetrnih metastaz (16). Sistemska in regionalna kemoterapija in terapija z označenimi protitelesi so metode v fazi kliničnega preizkušanja. Z njimi se da pri nekaterih doseči remisijo neresektabilnega hepatoma. Radioterapija ima v zdravljenju jetrnega raka zanemarljivo vlogo zaradi neobčutljivosti tumorskih celic za obsevanje s tumorsko dozo, ki ne okvarja zdravih jetrnih celic.

Presejanje

Bolniki, ki so bolj ogroženi z jetrnim rakom in pri katerih bi bilo presejanje morda umestno, so starejši od 50 let in imajo cirozo jeter. Ker pa kar 20-50 %

bolnikov pred odkritjem jetrnega raka nima jetrne ciroze, bi vsi ti ne bili vključeni v program presejanja, če bi bila ciroza edino vključitveno merilo (17).

Novejše klinične raziskave niso potrdile, da bi aktivno spremljanje (z merjenjem AFP in UZ-slikanjem) bolnikov z jetrno cirozo ali okuženih s HBV ali HCV izboljšalo preživetje bolnikov s HCC (18).

Literatura

1. Prasad S. Cavernous hemangioma, liver. <http://www.emedicine.com>.2003:January 7.
2. Khan AN. Focal nodular hyperplasia. <http://www.emedicine.com>.2003:January 7.
3. Kodsí K. Hepatic adenoma. <http://www.emedicine.com>.2002:July 22.
4. Ikeda K, Saitoh S, Koida I et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993;18 (1): 47-53.
5. Di Bisceglie AM, Carithers RL Jr, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 28 (4): 1161-5.
6. Farinati F, Floreani A, De Maria N, Fagioli S, Naccarato R, Chiaramonte M. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 21 (3): 315-6.
7. Chiaramonte M, Stroffolini T, Vian A et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer* 1999; 85 (10): 2132-7.
8. Yuan JM, Govindarajan S, Gao YT, Ross RK, Yu MC. Prospective evaluation of infection with hepatitis G virus in relation to hepatocellular carcinoma in Shanghai, China. *J Infect Dis* 2000; 182 (5): 1300-3.
9. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Elevations in serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 1989; 64 (10): 2117-20.
10. Larcos G, Sorokopud H, Berry G, Farrell GC. Sonographic screening for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis or cirrhosis: an evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 17 (2): 433-5.
11. Oliver JH 3rd, Baron RL, Federle MP. Detecting hepatocellular carcinoma. Value of unenhanced or arterial phase CT imaging or both used in conjunction with conventional portal venous phase contrast-enhanced CT imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167 (1): 71-7.
12. Peterson MS, Baron RL, Marsh JW Jr, Oliver JH 3rd, Confer SR, Hunt LE. Pretransplantation surveillance for possible hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: epidemiology and CT-based tumor detection rate in 430 cases with surgical pathologic correlation. *Radiology* 2000; 217 (3): 743-9.

13. Tobkes AI, Nord HJ. Liver biopsy: review of methodology and complications. *Digest Dis* 1995; 13 (5): 267-74.
14. Liver (including intrahepatic bile ducts). In: American joint committee on cancer: AJCC Cancer staging manual. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 97-101.
15. Lau WY, Leung TW, Ho SK et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999; 353 (9155): 797-801.
16. Tanaka K, Nakamura S, Numata K et al. The long term efficacy of combined transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Cancer* 1998; 82 (1): 78-85.
17. Zaman SN, Johnson PJ, Williams R. Silent cirrhosis in patients with hepatocellular carcinoma. Implications for screening in high-incidence and low-incidence areas. *Cancer* 1990; 65 (7): 1607-10.
18. Liver cancer study group of Japan. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathological features and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1990; 211 (3): 277-87.