

Hepatosellüler Karsinom Tanı ve Tedavi Özellikleri

*Dr. Neşet Nuri GÖNÜLLÜ**
*Yard. Doç. Dr. Nihat Zafer UTKAN**
*Prof. Dr. Mustafa DÜLGER **
*Yard. Doç. Dr. Fevzi Cahit İÇLİ**

Hepatosellüler karsinom (HSK), karaciğerin erken teşhisi zor olan ve oldukça kötü prognoza sahip primer bir malign hastalıktır (1). Japonya ve Asya ülkelerinde sık görülür. Hastaların pek çoğunda tümör siroz zemininde gelişir. Ancak siroz olmayan hastalarda bile cerrahi tedavinin uzun süreli takip sonuçları tatmin edici olmaktan uzaktır (2). Biz bu derleme yazımızda HSK'un klinikopatolojik özelliklerini, hastaların prognozunu ve yaşam sürelerini etkileyen faktörleri gözden geçirdik.

İnsidans

Primer karaciğer tümörlerinin yaklaşık %91'ini oluşturan HSK, değişik endemik ve etnik dağılım özellikleri göstermektedir (1,3). Dünyada yaklaşık her yıl 250 000 kişide HSK görüldüğü ve her yıl aynı sayıda insanın bu hastalıktan öldüğü bildirilmektedir (4). Amerika Birleşik Devletleri'nde görülme sıklığı 100 000'de 1-7 arasında iken (4,6), bu oran Afrika'da 100 000'de 60 ve en sık olarak da Mozambik'de 100 000'de 104 olarak görüldüğü bildirilmektedir (4,6).

HSK, Amerika Birleşik Devletlerinde tüm malign tümörlerin %1'inden azdır (7). Hong Kong'da ikinci sıklıkta görülen malign tümör olduğu rapor edilmiştir (8). Japonya'da erkeklerde 3. sıklıkta kadınlarda 5. sıklıkta (9), Çin'de erkeklerde 3., kadınlarda 4. sıklıkta olduğu ve Güney Afrika'lı erkeklerde tüm malign tümörlerin %65.5'ini, kadınlarda ise %31'ini (1) HSK'un oluşturduğu bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde erkek/kadın oranı 5.7/1, Meksika'da 7.3/1, Afrika'da 3.3/1 olduğu tesbit edilmiştir (10).

HSK, her yaş grubunda görülmektedir. Pediatrik karsinomların %0.5-2'si primer karaciğer tümörüdür ve bunların da %20-60'ı HSK'dur (6,11). Batı ülkelerinde genellikle 60 yaşlarında sık rastlanırken (8), Afrika'da 35-45, Japonya'da 45-60, Tayland'da 35-59 yaşlarında daha sık görüldüğü bildirilmektedir (10).

Etyoloji

Etyolojide çok farklı etkenlerin rolü araştırılmıştır, ancak HSK'ların %80'inin sirotik karaciğerde olduğu ya da sirotik hastaların %5'inde HSK geliştiği bildirilmektedir (3,12). Özellikle de postnekrotik ve makronodüler siroz tipinde daha sık görülmektedir (1,13). Yayınlanmış çeşitli raporlarda HSK ile sirozun aynı hastada birlikle bulunma oranı %6-90 arasında bildirilmektedir (2,8,14,15). Fibrozis, kronik aktif hepatit gibi diğer kronik karaciğer hastalıklarının seyri sırasında %20 oranında HSK geliştiği tesbit edilmiştir (14-17).

HSK'lu hastalarda Hepatitis B yüzey antijeni (HB_s Ag) araştırmaları farklı sonuç vermiş ve literatürde HB_s Ag'nin pozitifliği %2.6 ile %80.8 gibi geniş bir yelpazede bulunmuştur (7,10,16-19). HSK'da yüksek oranda siroz bulunmasına karşın HB_s Ag'nin düşük oranda tesbit edilmesi hastaların daha çok non A non B hepatit virüsü ile enfekte olduğunu göstermektedir (1,3). Ayrıca uzak doğuda etken sıklıkta hepatitis B virüsü iken batıda bunun yanında alkolünde önemli rolü olduğu bildirilmektedir (4,15,18).

Sirozda malign dönüşüm iki yolla açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlardan ilki sirozun kendisinin

pre malign bir hastalık oluşu, diğeri ise sirozda hızlanmış hepatosit turnoverinc ve her yerde bulunan çevresel karsinojenlerle hücrelerin hassaslaşması şeklindedir (4).

Siroz dışında herediter dispoziyon, hemokromalozis, aflatoksin, alfa 1 anlitripsin yetmezliği, hepatolojik ajanlar, bitkisel alkaloidler, oral kontraseptifler, androjenler, vinil klorid ve sifiliz diğeri etiyojik ajanlar arasındadır (5,10,20).

Klinik

Erişkinlerde klinik bulgular oldukça değişken olup kesin tanı koydurucu spesifik bir bulgu gösterilememektedir (6). Genel semptomlar kilo kaybı (%65-85), halsizlik (%73), karın çapında arılma (%23), abdominal kitle (%14), bulantı (%15), ağrı (%73), periferik ödem, asit ve diğeri siroz semptomları görülebilmektedir (5,6,8,15,18).

Kan hücreleri, kan biyokimyası gibi laboratuvar araştırma yöntemleriyle de spesifik bir bulgu elde edilememektedir. Ancak kronik karaciğer hastalığına bağlı nonspesifik bulgular saplanabilir (6,10). Lai ve arkadaşları (8), serilerindeki 211 hastanın 5'inde masif karaciğer tümörü olmasına karşın normale yakın biyokimyasal sonuçlar bulmuşlardır.

HSK'un ruplürü, sık değilse de oluştuğu zaman periton irrilasyonuna bağlı akut karın ve şok lablosu oluşturmaktadır (22-24).

Tanı

Tanısal görüntüleme ve laboratuvar araştırma yöntemlerinde son 10 yıldaki gelişmeler, HSK'un daha erken dönemde tanısına ve küçük boyullaki tümörlerin rezeksiyon şansının artmasına neden olmuştur (17,25-26). Ayrıca iki görüntüleme yönteminin birlikte kullanılması ya da diğeri spesifik laboratuvar yöntemleriyle desteklenmesi tanı oranını daha da artırmaktadır (13,27).

Görüntüleme yöntemlerindeki en büyük yanılıgı küçük nodüllerin gözden kaçması ve sirolik karaciğerde tümör nodüllerinin sirolik nodul olarak değerlendirilbilmesidir(1).

Son yıllarda geliştirilmiş lipiodollü kompüerize tomografi tekniği ile daha yüksek oranda (%96), lanı konulabildiği bildirilmektedir (1,18,21,28). Ayrıca ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsinin de tanıda değerli bir yöntem olduğundan sözü edilmektedir (13,28,29).

Çeşitli çalışmalarda HSK'un tanısında kompüerize tomografinin %82-93, ultrasonografinin ise %71-91 oranında tanısal değeri olduğu bildirilmektedir (13,27,28,30). Okulda (1), anjiografinin kompüerize tomografi ve nükleer manyetik rezonansdan daha duyarlı tanı aracı olduğunu savunmuşur.

Tanıda yardıma diğeri yöntemlerden alfa-feto protein, alfa 1 anlitripsin, HBs Ag ölçümleri sayılmakla ve bunların bir görüntüleme yöntemiyle birlikte kullanılmaları halinde tanı oranının artacağı ileri sürülmektedir (9,18,31). Trcmolda ve arkadaşları (13), ultrasonografi ve alfa-felo protein ölçümlerinin birlikte kullanılmasıyla %100 oranında tanı sağladıklarını bildirmişlerdir. Tzonou ve arkadaşları (32), alfa 1 anlitripsin ölçümleriyle prognozun belirlenbilceği savunmuşlardır. Chang ve arkadaşları (33), HSK'lu sirolik hastalarda geniş granitler lenfositlerin (Natural Killer Celi) aktivitesinde belirgin düşme olduğunu bildirmişlerdir. Lee ve arkadaşları (34), C-reaktif protein ve alfa-felo protein ölçümlerinin birlikte kullanılmasıyla %94 tanı sağlanabileceğini rapor etmişlerdir. Deneysel olarak hepatik dinamik sintigrafi kullanılarak ölçülen hepatik perfüzyon indeksiyle hepatik metastazlar %96 oranında tesbil edilmiştir (35,36). Nagaue ve arkadaşları (27), peroperatif ultrasonografi kullanarak preoperatif lesbit edilemeyen lezyonların %98 oranında bulunduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu yöntemle rezeksiyon sınırlarının doğru olarak lesbit edilebileceği de savunulmuştur (27,37).

Makroskobik patoloji

HSK, makroskobik olarak nodüler, masif ve diffüz olarak ayrılabilir. Nodalar lip inç fibröz kapsülle çevrili nodüllerden oluşmaktadır. Masif tipte tek büyük bir kitle ve çevresinde satellit larzında nodüller görülmektedir. Karaciğer sirolik olabilir ya da olmayabilir ve sıklıkla sağ lobdadır. Diffüz lip ise inç nodüller bir yapıya sahip olup tüm karaciğeri tutmaktadır. Santral nekroz siktir. HSK'da makroskobik portal ven trombiüsü sık bir bulgudur(6,10,38).

Normal karaciğer yapısını taklit etme yeteneğinde olan HSK'un diğeri tümörlerden daha vasküler bir yapıya sahip olduğu bilinmektedir (38,39). Kan akımının esas olarak arlcriciel olduğu, ancak kız nodüllerin ve intrahepatik metastazların portal akımdan beslenebildiği gözlenmiştir (40).

Tedavi

Karaciğer tümörünün ilk tedavisi 1888 yılında Langenbuch tarafından yapılmıştır (5,41). Ancak kanama kontrolünün zorluğu vital fonksiyonların düzeltilememesi ve enfeksiyon gibi nedenlerle cerrahlar uzun süre rezeksiyon yapmaktan çekinmişlerdir (41). 1911 yılında Wendell tarafından damarların selektif hiler rezeksiyonu yoluyla ilk başarılı karaciğer rezeksiyonunun yapıldığı bildirilmektedir (5). 1954 yılında Healey tarafından intrahepatik yapıların anatomik detaylarının tanımlanması major hepatik rezeksiyonların güvenle uygulanmasına destek olmuştur (41). Son zamanlarda karaciğer cerrahisindeki gelişmeler HSK için daha geniş ve güvenilir rezeksiyonların yapılmasına olanak vermiştir (42,43).

Spontan regresyonu da rapor edilen HSK'un (44,45), günümüzde tedavisinde birçok yöntem tartışılmasına karşın temel tedavi cerrahi eksizyondur (9,17,46,47). Diğer tedavi biçimleri ancak cerrahi eksizyonun mümkün olmadığı durumlarda denenebilecek seçenekleri oluşturmaktadır (3,25,37,48-50).

Cerrahi F.ksizyon

HSK'un tedavisinde tümörün lokal eksizyonundan karaciğer transplantasyonuna kadar çeşitli tedavi biçimleri denenmiş ve denenmektedir. Ancak prognozu belirleyen faktörün yöntemden çok tümörün erken tanısı olduğu artık bilinmektedir (14,25). Son yayınlarda gelişmiş tanı araç ve yöntemlerinin kullanılmasıyla prognozun daha da iyileştiği bildirilmektedir (26,30).

HSK'da cerrahi tedavi belirli koşullarda uygulanabilmektedir. Rezeksiyabilite kriterleri olarak kabul edilen bu koşullar şunlardır (3,5,6,8,9,17,18,21,26,27,37,50-52):

1. Tümörün çapı
2. Bir kapsülle çevrili olmaması
3. Karaciğeri yaygın olarak tutması
4. Karaciğerin rezeksiyona uygun bir bölgesinde yerleşmemesi.
5. Karaciğerin sirotik olması ya da geride kalan karaciğerin ameliyat sonrasında fonksiyonel rezervinin ve rejenerasyon yeteneğinin kalmaması.
6. Klinik olarak sarılık, asit ya da hepato脾omegali olması

7. Portal, hepatik ya da kaval tutulumunun bulunması.

8. Intrahepatik ya da uzak metastazların olması.

9. Tümörün tipi: Fibrolamellär ve clear cell tipinde prognoz daha iyidir.

Literatürde yukarıda sayılan kriterlerin bulunması halinde cerrahi rezeksiyonun kontrendike olacağı ya da en azından rezeksiyonu sınırlayacağı bildirilmektedir (2,3,26).

Cerrahi tedavi sonrası hastane ölüm oranı (ilk 30 gün), %4-33 arasında bildirilmektedir (2.16.17.21.37.43.53). Cerrahi ve anestezi tekniklerindeki gelişmelerle ve donanımlı bir yoğun bakımla bu oranın alt seviyelerde kaldığı görülmüştür (3,42).

Erken dönemdeki ölümlerin nedenleri, geride kalan sirotik karaciğerin fonksiyonel rezervinin yetersizliğine bağlı gelişen karaciğer yetmezliği (%1.6-8), kan kayıpları, metabolik ve kardiyovasküler değişikliklerdir (2,53). Geç dönemdeki ölümlerden ise kan kaybı ve enfeksiyonlar sorumlu tutulmaktadır (53).

Diğer posloperatif komplikasyonlar, intraabdominal kanama (%1.6-16), peritonit (%2.5-17), subfrenik ya da subhepatik abse, pnömoni (%16), safra sızıntısı (%8-11), özefagus varis kanaması ve yara yeri enfeksiyonu sayılmaktadır (2.14.16.18.41.43.54).

Her ne olursa HSK için cerrahi eksizyondan sonra rekürrens sık olduğu bildirilmektedir (54). Nagao ve arkadaşları (17), serilerinde %66 oranında rekürrens saptamışlar, bunun %93'ünün kalan karaciğerde olduğunu ve sıklıkla tedaviden sonraki ilk yıl içinde oluştuğunu görmüşlerdir. Takayasu ve arkadaşları (30), opere edilen 107 hastanın 58'inde (%54.2), kalan karaciğerde rekürrens saptamışlar ve 5 yıllık yaşam oranının rekürrens görülmeyenlerde %48.9 iken rekürrens görülenlerde %11 olduğunu rapor etmişlerdir. Bu makalede ise rekürrens hastaların %42'sinde ölüm nedeni olduğu ileri sürülmüştür (14).

Primer HSK'un tedavisinde olduğu gibi rekürrens tedavisinde de lokalizasyon ve karaciğerin fonksiyonel rezervi yeterli ise en iyi tedavinin rezeksiyon olduğu bildirilmektedir (8,9,17,47).

Uzun süreli yaşam operabilite kriterleri olarak sayılan faktörlerin varlığı ya da yokluğu ve derecesiyle yakından ilişkilidir. Bizim istatistiksel sonuçlar çıkaracak sayıda olgu takibimiz olmamasına karşın HSK, cerrahi tedavi sonrasında da uzun süreli yaşam oranı düşük olan bir tümördür. Bildirilen 1 yıllık yaşam %55-86.7, 3 yıllık yaşam %42-57.1, 5 yaşam ise %25-46 arasında değişmektedir (5,9,14,16,18,46).

Diğer Tedavi Yöntemleri

Cerrahi rezeksiyonun mümkün olmadığı durumlarda transkateter arteriyel embolizasyon (3,22,37), selektif arter kateterizasyonu ile lipiodol + adriamisin uygulaması (55), hepatic arter ligasyonu (25,37), ultrasonografi eşliğinde perkütan etanol enjeksiyonu (3,48), radyoimmünoterapi (49), gibi yöntemler önerilmektedir.

Transplantasyon

Şiddetli karaciğer sirozlu hastalarda, parsiyel hepatektomiyle rezeksiyonu mümkün olmayan, ekstrahepatik yayılım yapmış tümörlerde total hepatektomi ve karaciğer transplantasyonunun HSK'un ideal tedavisi olabileceği savunulmaktadır

(56,57). Buna adjuvant kemoembolizasyonun ya da kemoterapinin eklenmesi halinde başarının daha da artacağı bildirilmektedir (56,58). Ancak yazarlar malign hastalıklarında karaciğer transplantasyonunun pek yüz güldüğü olmadığı, postoperatif kullanılan immünosupresif ilaçların rekürrensi hızlan 'irdiği, enfeksiyonlara duyarlılığı artırdığı ve kronik greft reaksiyonu geliştirdiğini de bildirmelidirler (17,56-58). Bu ' 'umsuzlukları nedeniyle son zamanlarda bilimsel toplantılarda HSK'un karaciğer transplantasyonu için endikasyon oluşturmayacağı savunulmaktadır.

Tedaviden sonra hastaların ilk yılda en çok üç ay aralıklarla ve gelişmiş tanı araç ve yöntemleriyle izlenmesinin rekürrens ve metastazların erken yakalanmasında önemli olduğu bildirilmektedir (15,46).

Sonuç olarak kötü bir prognoza sahip olan HSK'da iyi bir tedavi sağlayabilmek için kronik karaciğer hastalığı ve siroz bulunan hastaların riskli grup olarak kabul edilip yakından izlenmesi önemlidir. Engelleyici faktörler yoksa HSK için en ideal tedavi rezeksiyondur. Ameliyat sonrasında yakın takip prognozu belirleyen bir diğer faktördür.

KAYNAKLAR

1. Okuda K: Early recognition of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1986;6: 729-38.
2. Okamoto E, Kyo A, Yamanaka N, Kuwata K: Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function. *Surgery* 1984, 95: 586-91.
3. The Liver Cancer Study Group of Japan: Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1990, 211: 277-87.
4. Editorial: Hepatocellular cancer: Differences between high and low incidence regions. *Lancet* 1987, II-(8569): 183-184.
5. Meyers WC: Neoplasm of the liver. In *Textbook of Surgery*. Ed. Sabiston DC. Volum 1. 13th ed. WB Saunders Co. Philadelphia 1986.
6. Schwartz SI: Primer ve metastatik tümörler. "Maingot. Abdominal Operasyonlar.", 1990, Cilt IIS: 1278. Çev.Ed. Andiçan A. Nobel Tıp Kitabevi
7. Beasley RP, Lin CC, Hwang LY, Chien CS: Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. *Lancet* 1981, II-(8256) %1129-132.
8. Lai CL, Lam KC, Wong KP, Wu PC, Todd D: Clinical features of hepatocellular carcinoma. Review of 211 patients in Hong Kong. *Cancer* 1981;47: 2746-755.
9. Yamanak N, Okamoto E, Toyosaka A, Mitunobu M, Fujihara S, Kato I, Fujimoto J, Oriyama T, Furukawa K, Kawamura I: Prognostic factors after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Univariate and multivariate analysis. *Cancer* 1990, 65: 1104-110.
10. Ya I.T, Tumors of the liver. In "Gastroenterology." *lid*. Bockus L. 3th edition, pp. 555. WB Saunders Co. Philadelphia 1976.
11. Cheah PL, Looi EM, Lin HP, Yap SF: Childhood primary hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection. *Cancer* 1990, 65: 174-76.
12. Iirai K, Kawazoe Y, Yamashita K, et al: Transcatheter arterial embolisation for spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1986, 81: 275-79.
13. Tremolda F, Benevengno L, Drago C, et al: Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. alpha-fetoprotein, ultrasound and fine-needle biops. *Hepatology* 1989, 36: 519-21.
14. Nagao T, Inoue S, Goto S, et al: Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Clinical features and long term prognosis. *Ann Surg* 1987, 205: 33-40.
15. Zaman SN, Johnson P.I, Williams R: Silent cirrhosis in patients with hepatocellular carcinoma. Implications for screening in high-incidence and low-incidence areas. *Cancer* 1990, 65: 1607-610.

16. Chen MF, Hwang TL, Jeng LBB, et al: Hepatic resection in 120 patients with hepatocellular carcinoma. Arch Surg 1989,124:1025-028.
17. Nagao T, Inoue S, Yoshimi F, et al: Postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1990. 211:28-33.
18. Lim RC, Bongard FS: Hepatocellular carcinoma. Changing concepts in diagnosis and management. Arch Surg 1984, 119:637-42.
19. Zaman SN, Johnson RD, Johnson PJ, et al: Risk factors in development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Prospective study of 613 patients. Lancet 1985, I-(8442): 1357-360.
20. Mc Dermott WV: Surgical disease in East Africa. Arch Surg 1988,122: 397.
21. Mc Dermott W, Cady B, Georgi B, et al: Primary cancer of the liver. Evaluation, treatment and prognosis. Arch Surg 1989, 124: 552-54.
22. Chen MF, Jan YY, Lee IT: Transcatheter hepatic arterial embolisation followed by hepatic resection for the spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. Cancer 1986, 58: 332-35.
23. Urdaneta LF, Nielsen JV: Massive hemoperitoneum secondary to spontaneous rupture of hepatic metastases: Report of two cases and review of literature. J Surg Oncology 1986,31: 104-07.
24. Gönüllü NN, Dülger M, Düzcın E, L'tkan N7.. Gökgöz Ş: Hepatosellüler karsinomun spontan rüptürüne bağı yaygın batin içi kanama (vak'a takdimi). T Klin Gastroenterohepatoloji 1991, 2: 65-67.
25. Okamoto E, Tanaka N, Yamanaka N, Toyosaka A: Results of surgical treatments of primary hepatocellular carcinoma: Some aspects to improve Longterm survival. World J Surg 1984, 8: 360-66.
26. Sasaki Y, Tmaoka S, Fujita M, et al: Regional therapy in the management of intrahepatic recurrence after surgery for hepatoma. Ann Surg 1987, 206: 40-47.
27. Nagause N, Kohno II, Chang YC, et al: Intraoperative ultrasonography in resection of small hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis Am J Surg 1989, 158: 40-42.
28. Choi BI, Park JII, Kim SII, et al: Small hepatocellular carcinoma: Detection with sonography, computed tomography (CP), angiography and lipiodol-CT. Br J Radiol 1989,62: 897-903.
29. Scudamore CII, Ragaz J, Kluffinger AM, Owen DA: Hepatocellular carcinoma. A comparison of oriental and Caucasian patients. Am J Surg 1989, 155: 659.
30. Takayasu K, Muramatsu Y, Moriyama N, et al: Clinical and radiologic assesment of the result of hepatectomy for small hepatocellular carcinoma and therapeutic embolization for postoperative recurrence. Cancer 1989, 64: 1848-852.
31. Lin DY, Yun FE, Chu CM: Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patient A laparoscopic study of 92 cases in Taiwan. Cancer 1984, 54: 1466-469.
32. Tzonou A, Spares L, Kalapothaki V, et al: Alpha1 antitrypsin and survival in hepatocellular carcinoma. Br J Cancer 1990, 61: 72-73.
33. Chuang WL, Liu IHW, Chang WY: Natural killer cell activity in patients with hepatocellular carcinoma relativ lo early development and tumor invasion. Cancer 1990, 65: 926-30.
34. Lee FY, Lec SD, Tsai YT, et al: C-reactive protein as a serum marker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Cancer 1989, 63: 1567-571.
35. Levcsou SII, Wiggins PA. Giles GR. et al: Deranged liver blood flow patterns in the detection of liver metastasis. Br J Surg 1985,72: 128-30.
36. Nott DM. Grime SJ, Yates J, et al: Changes in the hepatic perfusion index during the development of experimental hepatic tumors. Br J Surg 1989, 76: 259-63.
37. Gozelli G. Maziolti A, Cavallari A, et al: Clinical experience with hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Surg Gynecol Obslet 1988, 166:503-10.
38. Nagala Y, Iliraoka M. Akula K, et al: Radiofrequency thermolchrapy for malignant liver lumors. Cancer 1990, 65: 1730-736.
39. Ilaralake J, Scheuer PJ: An immunohistochemical and ullrasrustructural study of the sinusoids of hepatocellular carcinoma. Cancer 1990, 65: 1985.
40. Wakasa K, Sakurai M, Kuroda C. et al: Effect of transcatheter arterial embolization on the boundary architecture of hepatocellular carcinoma. Cancer 1990, 65: 913-19.
41. Attiyeh FF, Wichern WA: Hepatic resection for primary and metastatic tumors. Am J Surg 1988. 156: 368-73.
42. Nagause N, Yukaya II. Ogawa Y. et al: Segmental and subsegmental resection of the cirrhotic liver under hepatic inflow and outflow occlusion. Br J Surg 1985, 72: 565-68.
43. Thompson III I. Tompkins RK, Longmire WP: Major hepatic resection. A 25 year experience. Ann Surg 1983, 197: 375-88.
44. lam KC, Ho JCI. Yeung RTF: Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. Cancer 1982,50: 332-36.
45. Ayres RCS, Robertson DAF, Dewbury KC, et al: Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. Gut 1990,31:722-24.
46. Ezaki T, Yukaya II, Ogawa Y, et al: Recurrent from hepatocellular carcinoma after partial resection. Hepato-gastroentrol 1989, 36: 164-67.

47. Nagaue N, Yukaya II, Ogawa Y, et al: Second hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1986, 73: 434-38.
48. Scki T, Nonaka T, Kubota Y, et al: Ultrasonically guided percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroentero* 1989,84: 1400-407.
49. Tang ZY, Liu KD, Bao EM, et al: Radioimmunotherapy in the multimodality treatment of hepatocellular carcinoma with reference to second-look resection. *Cancer* 1988, 65: 211-15.
50. Wood WJ, Rawlings M, Evans II, Lim CNII: Hepatocellular carcinoma: importance of histologic classification as a prognostic factor. *Am J Surg* 1988, 155: 663-66.
51. Nagaue N, Yukaya II, Chang YC, et al: Appraisal of hepatic resection in the treatment of minute hepatocellular carcinoma associated with liver cirrhosis. *Br J Surg* 1987, 74: 836-38.
52. Nagorney DM, Adson MA, Weiland LH, et al: Fibrolamellar hepatoma. *Am J Surg* 1985, 149: 113-19.
53. Iwatsuki S, Shaw BW, Starzl TE: Experience with 150 liver resections. *Ann Surg* 1983, 197: 247-53.
54. Kanematsu T, Matsumata T, Takenaka K, et al: Clinical management of recurrent hepatocellular carcinoma after primary resection. *Br J Surg* 1988, 75: 203-06.
55. Akdeniz A, Tufan T, Kaya M, Şen D: Karaciğer kanserlerinde lipiodol + adriamisin uygulaması. 7-30 Mayıs 1990. İstanbul Ulusal Cerrahi Kongresi Tebliği
56. Astarcioglu İ, Bishmut H, Castaing D, Adam R: Hepatosellüler karsinomun cerrahi tedavisine karaciğer transplantasyonunun yeri. 7-30 Mayıs 1990. İstanbul Ulusal Cerrahi Kongresi Tebliği.
57. O'Grady JG, Poisson RJ, Calne RY, Williams SR: Liver transplantation for malignant disease: Results in 93 consecutive patients. *Ann Surg* 1988, 373-79.
58. Arnold JC, O'Grady JG, Bird GL, et al: Liver transplantation for primary and secondary hepatic apudomas. *Br J Surg* 1989, 76: 248-49.