

Hepatosellüler karsinomalı olgularımızın analizi

An analysis of our cases with hepatocellular carcinoma

Dr. Sait Bağcı¹, Dr. Celalettin Çetin¹, Dr. Murat Demiriz², Dr. Can Uygurer¹, Dr. Mustafa Gülşen¹,
Dr. Necmettin Karaeren¹, Dr. Kemal Dağalp¹, Dr. Ahmet Alper¹

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Patoloji Anabilim Dalı², Ankara

ÖZET: Ülkemizdeki hepatosellüler karsinomalı (HCC) olguların özelliklerini araştırmak amacıyla son 5 yıl içerisinde GATA Hastanesi kliniklerine bu tanı ile yatmış olan 50 hastaya ait verileri değerlendirdik. Hastaların dağılımı, yaşadıkları bölgeler ve meslekleri açısından oldukça heterojendi. Yaş ortalaması 53 olup, olguların 9'u (% 18) 30 yaşın altındaydı. Erkek/kadın oranı 4.0 olarak saptandı. Hastaların % 63'ünde HBsAg (+), % 15'inde anti -HCV (+) olarak saptandı. Serum ALT ve AST değerleri % 84 olguda artmış ve ortalama olarak AST'deki artış ALT'nin 1,5 katı kadardı. Serum albumini olguların % 83'ünde azalmış, alkalen fosfataz ve sedimentasyon ise sırasıyla % 76 ve % 67'sinde artmıştı. Tümör belirteçlerinden AFP, hastaların % 31'inde normal seviyelerde, % 36'sında 305 ng/ml'den yüksekti. Olguların % 40'una klinik olarak kronik karaciğer yetmezliği ve/veya portal hipertansiyona ait bulguların mevcut olduğu siroz eşlik etmekteydi ki bunların Child-Pugh modifikasyonuna göre % 50'si C, % 40'ı B ve % 10'u Class A idi. Yine sirozlu olguların % 80'inde HBsAg (+), % 10'unda sadece anti -HCV (+) idi. Sonuç olarak; ülkemizde HCC etyopatogenezinde rol oynayan en önemli faktör, HBV enfeksiyonu olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler : Hepatosellüler karsinoma, HBV, alfa-fetoprotein

GİRİŞ

Hepatosellüler karsinoma (eski ismi ile hepatoma) primer karaciğer malignitelerinin yaklaşık % 90'ını oluşturur (1). Diğer malign tümörler arasında sıklığı % 0.2 - 21 arasında değişirken insidensi de dünyanın çeşitli bölgelerinde 0.1 - 112.9 / 10⁵ / yıl gibi oldukça farklı oranlardadır (2,3).

HCC, insidensinin yüksek olduğu bölgelerde 30 - 40 yaşlarında, insidensinin düşük olduğu bölgelerde 60 - 70 yaşları arasında daha sık görülür (3). Gelişmekte olan ülkelere HBV enfeksiyonu ve aflatoxin majör etyolojik faktör olarak rol alırken, gelişmiş (özellikle Japonya, İtalya vb.) ülkelere HCV enfeksiyonu daha ön planda sorumlu tutul-

SUMMARY: We evaluated the finding of 50 patients who had been followed in the clinics of GATA Hospital in recent 5 years in order to investigate the characteristics of cases with hepatocellular carcinoma (HCC) in our country. Distributions of the patients was rather heterogeneous according to their living region and their profession. Mean age was 53 and 18 % of the cases were below 30 year age. The rate of male to female was found 4.0. HBsAg was determined in 63 % of the patients. ALT and AST levels were high in 84 % of them and mean elevation on ALT values was one and half fold or than on AST values. Serum albumin levels were low in 83% of the cases. Alkaline phosphatase and sedimentation were elevated in 76 % and 67 % of them, respectively. Alpha fetoprotein levels were increased in 69 % of the patients. Cirrhosis was additionally existent in 40 % of them. HBsAg was positive in 80 % of the cases with cirrhosis and anti-HCV was positive in 10 % of them. As a result, it seems that HBV infection is the most important factor in HCC etiology in our country.

Key words : Hepatocellular carcinoma, HBV, alpha-fetoprotein

maktadır (2,3) HCC'li hastaların çoğunda kronik karaciğer hastalığı vardır ve yine bir çok ülkede % 80'e varan oranlarda bu hastalık siroz olarak saptanır (2,3,4). Ülkelere göre oran değişmekle birlikte HCC erkeklerde daha sıktır (2,3).

Biz de ülkemizdeki HCC olgularının özelliklerinin belirlenmesine katkı sağlamak amacı ile demografik açıdan özgül nitelikleri olan bir toplulukta bu geriye yönelik çalışmayı yaptık.

GEREÇ VE YÖNTEM

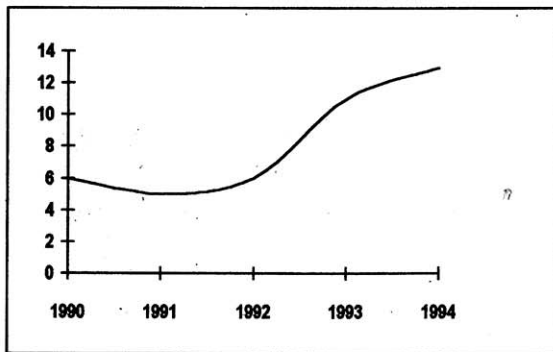
Çalışma grubunun saptanması için Ocak - 1990 ile Ağustos - 1995 yılları arasında GATA Patoloji Ana Bilim Dalının sitolojik ve histopatolojik tetkik ile ilgili kayıtları tarandı. 32'si sitolojik 21'i de histopatolojik inceleme sonucu 53 olguya HCC tanısı konulduğu saptanmıştır. Yine aynı kayıtlardan doku örneklerinin gönderildiği klinik ve poliklinik saptandı. Bunlardan 24'ü gastroenteroloji, 13'ü onkolo-

ji, 6'sı genel cerrahi, 5'i iç hastalıkları, 2'si de infeksiyon hastalıkları kliniklerine yatarak izlenmiştir. 3 olgunun ise patolojide kaydının olmasına karşın hastaneye yatışı saptanamadığı için çalışma kapsamına alınmadı. Daha sonra ilgili klinik arşivlerinden varsa hastanın patolojik tanısının konulduğu zamanın bir yıl öncesi ve sonraki yıllara ait dosyaları incelendi. Hastaların yakınmaları, fizik muayene bulguları, tam kan, sedimantasyon, ALT, AST, albumin ve alkalin fosfataz değerleri için patolojik tanının konulduğu döneme ait veriler esas alındı. Hepatit belirteçleri için hastanın tüm dosyaları tarandı. Birden fazla veri saptandığında GATA immunoloji laboratuvarı verileri değerlendirmeye alındı. GATA İmmunoloji laboratuvarında HBV belirteçlerine ELISA, Anti HCV ise II ve III kuşak ELISA testleri ile bakılmıştır. Tümör belirteçleri için 1990 - 1993 yılları arasında hasta dosyaları ve Nükleer Tıp ABD arşiv kayıtları, 1994 - 1995 yılları için bilgisayar kayıtları tarandı. AFP düzeyleri RIA yöntemi ile saptanmıştır. Olguların 48'i ultrasonografik, 27'si ise bilgisayarlı tomografik olarak incelenmiş olup radyolojik açıdan değerlendirmede çelişkili durumlarda tomografik veriler esas alındı. HCC'ye siroz eşlik ediyor ise sınıflama Child-Pugh modifikasyonuna göre yapıldı (5).

BULGULAR

1990 - 1995 yılları arasında saptanan HCC olgularının yıllara göre dağılımı sırasıyla 6, 5, 6, 11, 13 ve Ağustos - 1995'de 9 olgudur. 1990 - 1992 yılları arasında saptanan yeni olgu sayısı aynı düzeylerde seyrederken 1993 ve sonraki yıllarda önemli bir artış gözlemlendi (Şekil 1).

50 hastanın 40'ı erkek (% 80), 10'u kadın (% 20) olup, erkek / kadın oranı 4.0 idi. Yaş ortalaması 53 (20 - 85) yaş arası olup kadın ve erkek yaş ortalama-



Şekil 1. HCC'li olguların yıllara göre dağılımı.

sı arasında anlamlı bir fark yoktu. HCC'li olguların yaşa göre dağılımı Tablo I'de görülmektedir.

Tablo I. HCC'li hastaların yaşa göre dağılımı

Yaş	Olgu sayısı	%
< 40	10	20
40 - 60	17	34
> 60	23	46

40 yaşın altındaki 10 olgunun 7'si 20 - 22 yaşları arasındaydı. Hastaların başvuru semptomları ve fizik muayene bulguları Tablo II'de görülmektedir.

Tablo II. HCC'li hastaların semptom ve fizik muayene bulguları

Semptomlar	%	F. Muayene Bulguları	%
Halsizlik	53	Hepatomegali	55
Sağ Yan Ağrısı	35	Asit	24
Zayıflama	28	Sarılık	12
İştahsızlık	25	Splenomegali	9
Karında Şişlik	21		
Sarılık	11		
Kaşıntı	9		

Hastaların semptomlarının ortaya çıkışı 15 gün ile 1,5 yıl arasında değişmekte olup, olguların 3/4'ünde bu süre 6 aydan daha kısa idi. Olguların tamamında primer hastalıkla ilgili olsun veya olmasın yakınmalar mevcut iken 1/4'ünde fizik muayene normaldi. 42 olgudan 16'sında (% 38) ameliyat, 5'inde de (% 12) kronik alkol kullanımı öyküsü vardı.

Fizik muayenede hastaların % 24'ünde tespit edilen asit, ultrasonografik inceleme ile % 40 olguda saptanmıştır. Yine sarılık bulgusu hastaların % 12'sinde saptanmasına karşın kan bilirubin seviyesi % 30 vakada normalin üzerindeydi. HBV enfeksiyonu ile ilgili serolojik belirteçlerden HBsAg'nin araştırıldığı 43 hastanın 27'sinde (% 63) HBsAg (+), 16'sında (% 37) HBsAg (-) olarak saptanmıştır. Bu olgulardan 13'ünde ilave olarak anti -HCV'ye bakılmış olup bunların 2'sinde (% 15) anti -HCV (+) olarak saptanmıştır. Bu olguların HBsAg ile ilişkileri ise HBsAg (+) 7 olgunun 7'sinde de anti -HCV (-), HBsAg (-) olan diğer 6 olgunun 2'sinde anti -HCV (+), 4'ünde ise anti -HCV (-) idi. Tüm olgularda bakılmış olan serum ALT ve AST değerleri 39 vakada

(% 83) normalin üzerinde idi. Serum ALT ve AST'si yüksek olanlardan 36'sında AST değerleri ALT'den daha yüksek 3'ünde ise ALT yüksekti. Ortalama serum AST düzeyi 126 Ü, ALT ise 83 Ü olup AST/ALT oranı yaklaşık 1,5 idi. Hastaların serum albumin, alkalin fosfataz, Hb. sedimentasyon değerlerine ait özellikler Tablo III'de sunulmuştur.

Tablo III. HCC'li olgularda bazı laboratuvar sonuçlarına ait dağılım

Parametreler	Referans Değerleri	Olgu Sayısı	%
Serum Albumini (g/dl), n = 48	> 3,5	8	17
	< 3,5	40	83
Alkalin Fosfataz (mÜ/ml), n = 45	30 - 94	11	24
	> 94	34	76
Sedimentasyon (mm/s.), n = 45	5 - 20	15	33
	> 20	30	67
Hemoglobin (g/dl), n = 45	12-14 (K), 14-16 (E)	9	20
	<12 (K), < 14 (E)	36	80

Serum albumin düzeyi saptanan 48 olgunun 24'ünde (% 50) albumin değeri 2,8 g/dl'nin altında, 16'sında (% 33) ise 2, 8 - 3,5 g/dl arasında idi. Alkalin fosfataz düzeyi saptanan 45 olgunun 20'sinde (% 45) 2 katı, 10'unda (% 22) 3 katı, 4'ünde (% 9) ise 4 katından fazla artmıştı. Alkalin fosfatazda 3 - 4 kat artış görülen 14 HCC'li olgunun 11'inde ultrasonografik incelemede karaciğerde çok sayıda lezyon mevcuttu. Normalin üzerinde sedimentasyon değeri saptanan 30 olgunun 7'sinde, sedimentasyon >100 mm/saat idi. Anemi saptanan 30 olguda, ortalama hemoglobin düzeyi kadınlarda 10,4 g/dl, erkeklerde 11,1 g/dl idi. İki olguda hemoglobin değeri 17,5 ve 18 g/dl ve aynı olgularda sedimentasyon 3 ve 1 mm/saat idi. Bu olgulardaki polisitemi bulgusu diğer nedenlerle ayırıcı yaklaşım sonucu paraneoplastik sedromla açıklanabilmiştir. Karaciğerin iyi ve kötü huylu hastalıklarında önemli bir tanusal belirteç olan alfa - fetoprotein (AFP) ile ilgili sonuçlar Tablo IV'de sunulmuştur.

Tablo IV. HCC'li olgularda AFP sonuçlarının dağılımı

AFP Değeri	Olgu sayısı	%
< 10	13	31
10 - 305	14	33
> 305	15	36

AFP serum seviyesi 13 olguda (% 31) normal olarak bulundu. Olguların % 36'sında sie 305 ng/ml'nin üzerindeydi (GATA Nükleer Tıp Laboratuvarında AFP ölçümünde 305 ng/ml'nin üzerindeki değerler > 305 ng/ml olarak bildirilmektedir.) Batın US ve CT'de, karaciğerde 10 cm'nin üzerinde kitle saptanmış 11 olgudan sadece 2'sinde AFP seviyesi > 305 ng/ml olarak bulundu. AFP seviyesi ile tümör boyutu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Klinik olarak siroz tablosunun eşlik ettiği, HCC'li 20 olgudan, AFP değeri saptanan 15 olgunun 11'nde > 305 ng/ml idi. Dekompansé sirozun eşlik ettiği HCC'li olgularda AFP seviyesi daha yüksek olma eğiliminde idi.

Tüm olgularda HCC tanısı histopatolojik olarak konulmuştu. Hastalardan biyopsi materyali üç yolla sağlanmış olup bunlardan 15'i Menghini iğnesi ile, 30'unda US veya CT eşliğinde ince iğne aspirasyonu ile 5'inde cerrahi girişim esnasında wedge biyopsi şeklindeydi. 2 olguda tümörün fibrolameller karsinoma tipinde olduğu, 7'sinde tümör hücrelerinin iyi diferansiyasyon gösterdiği saptandı. Bu 9 olgunun hiçbirinde AFP > 305 değildi ve bunlardan da 7'sinde AFP normal veya hafif artmış bulundu.

Karaciğerde US ve CT ile saptanan lezyonlara ait bulgular Tablo V'de sunulmuştur. Soliter lezyonların boyutları 21 x 26 mm ile 140 x 160 mm arasında değişmekteydi. Soliter lezyonların boyutlarına göre dağılımı Tablo VI'da görülmektedir.

Tablo V. HCC'li olgularda saptanan radyolojik bulgular

	Olgu sayısı	%	
Yerleşimi (n = 49)	Sağ Lob	27	55
	Sol Lob	8	16
	Sağ + Sol Lob	14	29
Görünümü (n = 49)	Soliter Lezyonlar		
	Tek	22	45
	Birden Fazla	10	20
	Diffüz Lezyonlar	12	25
	Soliter + Diffüz	5	10

Tablo VI. Soliter lezyonların boyutlarına göre dağılımı

Lezyonun Boyutu (cm)	Olgu sayısı	%
< 5	14	37
5 - 10	13	34
> 10	11	29

Olguların 20'sinde (% 40)), klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak kronik karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyonun eşlik ettiği dekompanse siroz tablosu mevcuttu. Bunların Child-Pugh modifikasyonuna göre 10'u (% 50) C, 8'i (% 40) B ve 2 kişi (% 10) A grubundaydı. Bu 20 kişinin 16'sında (% 80) HBsAg (+) olup 2'sinde (% 10) anti-HCV (+) idi.

34 olguda uygulanan tedavi şekilleri de Tablo VII'de sunulmuştur.

Tablo VII. HCC'li olgulara uygulanan tedavi şekilleri.

Tedavi Şekli	Olgu sayısı	%
Cerrahi Rezeksiyon (+ Kemoterapi)	5	15
Kemoembolizasyon	15	44
Kemoterapi	14	41

TARTIŞMA

Son on yıl içerisinde primer karaciğer kanserlerinin tanı ve tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur. Nitekim son iki yılda saptadığımız HCC'li olgu sayısındaki artış, girişimsel radyolojinin tanusal yaklaşıma sağladığı katkı ile açıklanabilir.

Bu çalışma, ülkemizdeki HCC'li olgulara ait bazı özellikleri ortaya koymuştur ki bunlar; 1. HCC, erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekte olup erkek / kadın oranı 4.0'dür. 2. HCC görülme sıklığı 50 - 60 yaşlarında artış göstermektedir. Buna ilave olarak daha küçük bir artış, 20 - 30 yaşlarında gözlenmektedir. 3. Olguların % 40'ına klinik olarak dekompanse siroz eşlik etmektedir.

HCC, coğrafi ayırım olmaksızın kadınlardan ziyade erkeklerde daha sık görülür (1,2,3,6). Ancak erkek / kadın oranında, ülkelere göre farklılıklar mevcuttur. Bu farklılık HCC insidensiyle pozitif bir korelasyon gösterir. Örneğin bu oran İngiltere'de 2, Almanya'da 2,8, Fransa'da 3,7 ve Japonya'da 4,7'dir (3,6). Yine HCC sıklığının yüksek olduğu bölgelerde tümör daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. 50'li yaşlarda tümör görülme sıklığı pik yaparken 30 yaş altında oldukça nadir görülmektedir (3,6). 30 yaş altında görülen olguların çoğunda fibrolameller HCC oluşturmaktadır (3). Çalışmamızda 20 - 22 yaşlarında HCC saptanan 6 olgunun sadece 2'si fibrolameller HCC olup bunların HBsAg belirteçleri de (-) idi. 30 yaş altı diğer olguların çoğundan vertikal geçiş ya da erken dönem HBV enfeksiyonu sorumlu görülmektedir. HCC olgularında tümörlü kısım dışındaki karaciğer dokusunun otopsi ile

incelenmeleri sonucunda yaklaşık % 80'inde siroz saptanmıştır (3,4,6). Bizim araştırmamızda bu oranın düşük olmasına, siroz tanısının Child-Pugh sınıflama kriterleri esas alınarak, klinik ve laboratuvar bulgularına göre değerlendirme yapmamız neden olmuştur.

HCC'nin etyoloji ve patogenezinde kronik karaciğer hastalığı ve HBV enfeksiyonunun dahil olduğu bir çok faktörün önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (1-7). HCC prevalansı ile HBsAg taşıyıcılık sıklığı, dünyanın çoğu yerinde paralellik göstermektedir (7). Özellikle HCC'nin endemik olduğu bölgelerde HBV enfeksiyonuna ait belirteçlerin müsbetliği daha yüksek oranlardadır. Örneğin Tayvanda HCC'li hastaların % 80'den fazlasında HBsAg (+)'dir (3). HCC'nin ailesel kümeleşme göstermesi, siroz ve HBsAg taşıyıcılığı arasındaki ilişkiler, iyi bir şekilde anlaşılmıştır. Uygulanan koruyucu hekimlik tedbirleri ile HCC etyolojisinde HBV'nin rolü azalmıştır. Buna karşın siroz -HCC birlikteliğinde önemli bir değişim olmamıştır ki bundan da HCV enfeksiyonu sorumludur (3,4,6). Çalışmamızda HCC'li olguların % 63'ünde HBsAg (+), % 15'inde ise anti-HCV (+)'liği mevcuttu. Ülkemizde bu konuda yapılan diğer çalışmalara ait sonuçlar şu şekildeydi; Sarıtaş ve ark.'nın (8) HCC'li 62 olguyla ilgili retrospektif araştırmalarında HBsAg (+)'liğini % 72,4, anti-HCV (+)'liğini % 17,24 olarak bildirmişlerdir. Aygencel ve ark. (9) ise 50 olguluk serilerinde HBsAg (+)'liğini % 50 olarak saptamışlardır. Çolakoğlu ve ark.'nın (10) Doğu Akdeniz Yöresinde saptadıkları 56 olguluk HCC serilerinde HBsAg (+)'liğini % 53,6, anti-HCV (+)'liğini % 19,6 olarak saptamışlardır.

Serum ALT, AST ve alkalen fosfataz seviyeleri HCC'li olgularda genellikle artmıştır (3). AST seviyesindeki artış genelde ALT'den daha fazla olmaktadır ve hastalığın ileri evrelerinde AST/ALT oranı artmaktadır (11). Biz de araştırmamızda benzer sonuçlar saptadık.

Nomura ve ark.'nın (12) bildirdiği tümör boyutu ile AFP seviyesi arasındaki pozitif ilişkiyi çalışmamızda saptamadık. Ancak Kondo ve ark.'nın (13,14) iyi diferansiye HCC olgularında AFP yapımının daha düşük, az diferansiye olanlarda ise daha fazla olduğu yönündeki sonuçlarını çalışmamızda biz de saptadık. AFP seviyesinin 1000 ng/ml üzerinde olması ön planda HCC'yi düşündürmekte olup 15-400 ng/ml seviyelerine benign karaciğer hastalıklarında da rastlanabilmektedir (13,14). Buna rağmen AFP önemli bir tanı belirteci olarak nisbeten yüksek spe-

sifite ve sensitivitesi nedeni ile sık olarak kullanılmaktadır (3).

Araştırma grubumuz ülkemiz nüfusunun bölgesel ve mesleki açıdan oldukça iyi bir örneğini teşkil etmektedir. Buradan hareketle; ülkemizde HCC'nin etyopatogenezinde rol alan en önemli faktörün HCC sıklığı konusunda çok merkezli bir çalışma yapılmamış olduğu için bir rakam vermek zordur. Ancak olgularımızda saptadığımız özellikler, Hadziyannis SJ'nin (7) HCC için orta sıklık olarak tanımladığı coğrafik bölgelerdekine paralellik göster-

mektedir. Ülkemizde HCC olguları genellikle ileri evrelerinde saptanmaktadır. Bu nedenle tıbbi ve cerrahi tedavi imkanlarından yeterince yararlanamakta ve prognozu kötü olmaktadır. Sonuç olarak; 1. Ülkemizde HCC sıklığı ile ilgili çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. 2. HBV ve HCV enfeksiyonları yönünden koruyucu hekimlik çalışmalarının artırılması 3. Kronik karaciğer hastalarındaki HCC gelişiminin erkendönemde saptanabilmesi için düzenli olarak ultsaranografik kontrolleri ve AFP düzeylerinin takibi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bayraktar Y. Karaciğer tümörleri, (Ed) Telatar H, Şimşek H: Gastroenteroloji 1'inci baskı, Ankara, Medikomat 1993, s. 823 - 843.
2. Sherlock S, Doodley J Editors. Diseases of the liver and biliary system. 9th edition, Blacwell scientific Publications, Oxford, 1993 p. 503-531.
3. Okuda K, Konda Y. Primary carcinoma of the liver. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, Editors. Bockus Gastroenterology, 5th edition, Philadelphia W.B. Saunders Company 1995 Vol. 3, p. 2444.
4. Kew MC, Papper H. Relationship between hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Semin Liver Dis 1984; 4: 136-146.
5. Eastwood GL, Avunduk C. Cirrhosis and its complications, Manuel of Gastroenterology, 2 nd edition. Little Brown and company, 1994, p. 416-432.
6. The Liver Cancer Study Group of Japan. Primer liver cancer in Japan. Ann Surg 1990; 21: 3, 277-87.
7. Hadziyannis SJ. Hepatocellular carcinoma and type B hepatitis. Clin Gastroenterol 1980; 9: 117-134.
8. Sarıtaş Ü, Şahin T, Altıparmak E, et al. Hepatosellüler kanserli hastalarda HCV antikörleri ve HBsAg prevalansı. Turk J Gastroenterol 1995; 6 (Suppl): 135 (P-164).
9. Aygencel ŞG, Akcan Y, Kayhan B. Hepatosellülerarzinom: 50 olgunun retrospektif incelenmesi. Turk J Gastroenterol 1995; 6 (Suppl): 143 (P-195).
10. Çolakoğlu SÖ, Ergün Y, Sandıkçı MÜ, et al. Doğu Akdeniz Bölgesinde izlediğimiz primer hepatosellüler kanser olgularımız. Turk J Gastroenterol 1995; 6 (Suppl): 143 (P-194).
11. Shimokawa Y, Okuda K, Kubo Y. Serum oxaloacetic transaminase/glutamic pyruvic transaminase ratios in hepatocellular carcinoma. Cancer 1977; 40: 319-324.
12. Nomura F, Ohniski K, Tanabe Y. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alfaprotein levels: Analisis of 606 patient. Cancer 1989; 64: 1700.
13. Kondo F, Wada K, Nagato Y, et al. Biopsy diagnosis of well diferentiated hepatocellular carcinoma based on new morphologic criteria. Hepatology 1989; 9: 751-755.
14. Oka H, Tamori A, Kuroki T, et al. Propective study of alfa - fetoprotein in cirrohotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1994; 19: 61.