

HEPATOCELULARNI KARCINOM – SAVREMENA DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA

HEPATOCELLAR CARCINOMA – CURRENT DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT

Danijel Galun, Đragan Basarić, Nebojša Lekić, Zoran Ražnatović,
Marinko Žuvela, Predrag Bulajić, Miroslav Milićević

Institut za bolesti digestivnog sistema, KCS

Kratak sadržaj: Hepatocelularni karcinom je jedan od najčešćih malignih tumora u svetu. Njegova incidencija je u porastu kao posledica povećane prevalencije hepatitisa C. Etiologija je uglavnom dobro definisana, a napravljeni su i određeni koraci u pravcu rasvetljavanja vrlo složene molekularne patogeneze. Najznačajniji klinički faktor rizika za nastanak ovog karcinoma je ciroza jetre. Iako je rana dijagnoza imperativ, bolest je u ranom stadijumu najčešće asimptomatska te se karcinom dijagnostikuje u poodmaklom stadijumu, kada se ne može primeniti kurativno lečenje. U dijagnostici veliki značaj ima tumorski marker α -fetoprotein, a drugi tumorski markeri dobijaju sve veći značaj (Des- γ -karboksi-protrombin, glikan-3 i drugi). Za stažiranje ovog karcinoma najveću primenu ima Okuda sistem. Lečenje se može podeliti u 4 kategorije: hirurška intervencija, perkutane procedure, transarterijske intervencije i lekovi, uključujući gensku i imuno terapiju. Za smanjenje morbiditeta i mortaliteta od hepatocelularnog karcinoma ključna je rana dijagnoza, dobra hirurška tehnika ali i razvoj novih terapijskih režima za uznapredovali stadijum bolesti što uključuje lekove, gensku i imunološku terapiju.

Ključne reči: hepatocelularni, karcinom, markeri, radiofrekventna asistirana resekcija, tumor

Summary: Hepatocellular carcinoma is one of the most common malignant tumours worldwide. A rise in the incidence of this carcinoma is reflecting the increased prevalence of hepatitis C virus infection. The major etiologies are well defined and some of the multiple steps involved in molecular pathogenesis have been elucidated in recent years. The major clinical risk factor for hepatocellular carcinoma development is liver cirrhosis. Although early diagnosis is an imperative, the carcinoma is asymptomatic in early stage. The diagnosis is established in advance stage when curative treatment can not be applied. Tumor marker α -Fetoprotein plays an important role in diagnosis of hepatocellular carcinoma and novel tumor markers attract more attention (Des- γ -carboxy-prothrombin, Glypican-3 etc). For the staging of hepatocellular carcinoma the Okuda system is mostly applied. The therapeutic options include the following 4 categories: surgical interventions, percutaneous interventions, transarterial procedures and drugs as well as gene and immune therapies. In order to reduce the morbidity and mortality of hepatocellular carcinoma, an early diagnosis, good operative technique and the development of novel systemic therapies for advanced disease, including drugs, gene and immune therapies are of paramount importance.

Keywords: carcinoma, hepatocellular, markers, radiofrequency assisted resection, tumor

Uvod

Hepatocelularni karcinom (HCC) je jedan od najčešćih malignih tumora u svetu (1–8). Njegova incidencija je u rasponu od 10 slučajeva na 100 000 stanovnika u Severnoj Americi i zapadnoj Evropi do

50–150 slučajeva na 100 000 stanovnika u Africi i Aziji, gde zauzima vrlo značaj udeo u letalnom ishodu koji je posledica maligne bolesti. Porast incidencije HCC kao i porast mortaliteta uzrokovanog ovim tumorom najverovatnije je posledica povećane prevalencije hepatitisa C koja je primećena u većini industrijalizovanih zemalja (6–8).

Address for correspondence:

Danijel Galun
Institut za bolesti digestivnog sistema, KCS
Koste Todorovića 6, 11 000 Beograd
tel. 3615652
fax: 3615655
e-mail: galun@eunet.yu

Etiologija

Etiologija HCC je uglavnom dobro definisana (Tabela 1). Tokom proteklih nekoliko godina napravljeni su i određeni koraci u pravcu rasvetljavanja mo-

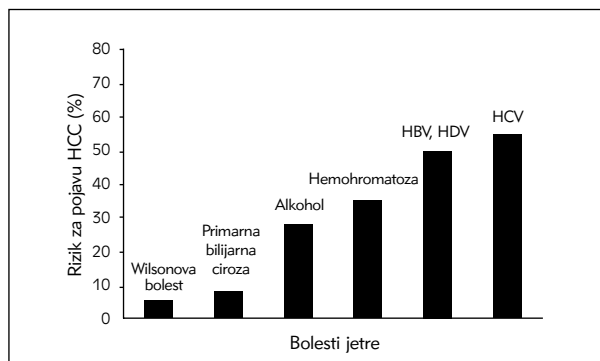
Tabela 1 Etiologija hepatocelularnog karcinoma.

Vodeći uzroci: Hronični virusni hepatitis B, C, D Toksini (alkohol, aflatoksin) Hereditarne metaboličke bolesti jetre (hereditarna hemohromatoza, deficijencija α_1 -antitripsina) Autoimuni hepatitis Nealkoholni steatohepatitis (NASH)
--

lekularne patogeneze HCC, koja je, kao i kod drugih tumora, vrlo složena i uključuje mnogostruke genske alteracije koje na kraju dovode do maligne transformacije hepatocita. Ova saznanja su nažalost još daleko od nivoa poznavanja molekularne patogeneze kolorektalnog karcinoma i pojedinih malignih bolesti hematopoeznog sistema. HCC je fenotipski (morfološki, mikroskopski) i genetski vrlo heterogena kategorija tumora što je verovatno odraz heterogenosti etioloških faktora koji doprinose njegovom nastanku. S druge strane ova heterogenost je i odraz kompleksne funkcije hepatocita kao i činjenice da se klinički HCC uglavnom ispoljava u svom uznapređovalom stadijumu.

Molekularna patogeneza

Maligna transformacija hepatocita može da se javi i nezavisno od opisanih etioloških faktora putem ubrzanog životnog ciklusa hepatocita (engl. »turn-over«) uzrokovanog hroničnom lezijom jetre usled inflamacije, imunološkog odgovora i oksidativnog oštećenja DNK. Ovo dovodi do genskih alteracija kao što je aktivacija ćelijskih onkogeni, inaktivacija tumor supresorskih gena, genomske nestabilnost (DNK »mismatch repair« defekti kao kod kolorektalnog karcinoma), prekomerna ekspresije angiogenih i faktora rasta (9–14). Navedeni etiološki faktori (Tabela 1) deluju uglavnom preko opisanog mehanizma hroničnog oštećenja jetre, regeneracije i ciroze. Najznačajniji klinički faktor rizika za nastanak HCC je ciroza jetre budući da se 70–90% HCC razvija na terenu cirotično izmenjene jetre. Najveći broj HCC javlja se u toku dugogodišnjeg hroničnog hepatitisa koji pruža mitogeni i mutageni ambijent za gensku alteraciju koja u konačnom ishodu dovodi do maligne transformacije hepatocita i razvoja HCC. Rizik za nastanak HCC kod bolesnika sa cirozom jetre zavisi od aktivnosti, dužine trajanja i etiologije osnovne bolesti jetre (Slika 1). Klinički i biološki parametri (uzrast, anti-HCV pozitivnost, PTT i broj trombocita) dodatno omogućavaju izdvajanje bolesnika sa najvećim rizikom za nastanak HCC (15). Udružena etiologija npr. hepatitis B virus (HBV) i HCV koinfekcija, HBV infekcija i izloženost aflatoksinu B1 (16), HBV ili HCV infekcija i alkoholizam ili diabetes mellitus (17), HCV infekcija i steatoza jetre (18) povećavaju relativan rizik za nastanak HCC. Okultna HBV infekcija (anti-HBc pozitivnost) nosi značajan rizik za nastanak HCC (19,

**Slika 1** Rizik za pojavu HCC kod bolesti jetre.

20). Postoje dokazi da HBV i HCV pod određenim okolnostima imaju direktnu ulogu u molekularnoj patogenezi HCC. Dokazano je da aflatoksin indukuje mutaciju p53 tumor supresor gena čime doprinosi razvoju tumora na molekularnom nivou.

Dijagnostika HCC

Iako je rana dijagnoza imperativ, bolest je u ranom stadijumu najčešće asimptomatska (21, 22) te se HCC dijagnostikuje kasno, u poodmaklom stadijumu, kada se ne može primeniti kurativno lečenje (23). Na postojanje HCC treba posumnjati u bolesnika sa cirozom jetre koji neočekivano razviju ascit, encefalopatiju ili ikterus (24). Pojedini bolesnici javljaju se sa bolovima u gornjim partijama trbuha, gubitkom na telesnoj težini, gubitkom apetita ili palpabilnom masom u gornjim partijama trbuha (22). Dodatni simptomi mogu biti opstruktivni ikterus, dijareja, bolovi u kostima, dispnea, intraperitonealno krvavljenje kao i paraneoplastični sindrom (hipoglikemija (25), eritrocitoza (26), hiperkalcemija (27, 28), teške forme dijareje (28), ili kožne promene (dermatomiozitis) (29).

Kombinacija redovnog određivanja tumorskih markera i ultrazvučni pregled jetre čine osnovni pristup za ranu dijagnostiku HCC kod bolesnika sa povećanim rizikom za HCC. Kod bolesnika sa cirozom ili hroničnim virusnim hepatitisom svaki skok vrednosti tumorskog markera α -fetoproteina (AFP) ukazuje na malignu transformaciju što zahteva dalju dijagnostiku tj. vizualizacione dijagnostičke procedure. Kod asimptomatskih bolesnika sa povećanim rizikom za HCC postojanje tumorskog nodusa koji nema pouzdane karakteristike hemangioma ukazuje na HCC (30), dok je hipervaskularna lezija povezana sa skokom AFP gotovo sigurna dijagnoza maligniteta.

Dijagnostičke vizualizacione procedure su ultrazvuk (UZ), kompjuterizovana tomografija (CT), magnetna rezonanca (MRI) i angiografija. Najširu primenu ima UZ zbog svoje dostupnosti, neinvazivnosti, niske cene izvođenja, fokusiranog doplera kao i zbog mogućnosti procene zahvaćenosti krvnih sudova. In-

traoperativni UZ omogućava preciznu orijentaciju hirurga pri resekciji jetre kao i otkrivanje malih, diskretnih tumorskih nodusa koji preoperativno nisu uočeni. CT jetre je sledeće dijagnostičko sredstvo koje se često koristi za dalju eksploraciju promena identifikovanih UZ ali može da se koristi i kao primarni »skrining«. »Multislajs« CT uređaji omogućavaju složene rekonstrukcije i preciznu procenu operabilnosti. MRI daje prikaze visoke rezolucije. Hipoperfundovane lezije se označavaju kao rani znak HCC, čak i u odsustvu povišenih vrednosti AFP.

Pri razmatranju da li treba uraditi biopsiju sumnjive mase u jetri radi histopatološke verifikacije treba uvek imati na umu da bilo da se radi o UZ ili CT vođenoj biopsiji postoji rizik da se promena promaši i da dođe do krvarenja i diseminacije malignih ćelija duž trakta koji pravi igla za biopsiju (31, 32). Histopatološki izgled HCC varira od dobro diferentovanog do slabo diferentovanog tumora sa velikim multinuklearnim anaplastičnim tumorskim džinovskim ćelijama, koje često karakteriše centralna nekroza ponekad sa bilijarnim globulima i acidofilnim inkluzijama, a ćelije su često displastične pre nego karcinomatozne.

Tumorski markeri

α -Fetoprotein (AFP)

AFP je 70 kD glikoprotein koji sadrži 591 aminokiselinu i 4% ugljenohidratni ostatak, kodiran genom na hromozomu 4q11-q13 (33, 34). Gornja granica tj. gornji referentni opseg u većini centara se kreće od 10–15 μ g/L (8.3–12.4 kU/L). Koncentracija AFP raste sa godinama (35). Ono što je od značaja kada danas govorimo o AFP je njegova ugljenohidratna mikroheterogenost. Ona je ispitivana elektroforezom u odnosu na afinitet vezivanja lektina (36–38). Ovim ispitivanjem pokazano je da benigna i maligna tkiva ispoljavaju različite glikoformne modele što daje mogućnost veće specifičnosti AFP za HCC. Ovi modeli se diferenciraju kako je već navedeno na osnovu afiniteta za vezivanje lektina (39, 40). AFP kod bolesnika sa HCC vezuje snažnije konkanavalin A u odnosu na AFP kod neseminomskih germ ćelijskih tumora, s tim da u oba slučaja AFP snažnije vezuje *Lens culinaris* lektin (LCA) nego što je to slučaj sa AFP kod bolesnika sa benignom bolesti jetre. Afinitet za LCA je nešto veći za AFP kod bolesnika sa HCC (AFP-L3) nego u slučaju bolesnika sa neseminomskim germ ćelijskim tumorima (AFP-L2). Danas postoje i komercijalni test reagensi za određivanje AFP-L3 (41). Brojne publikacije iz Japana i drugih Azijskih zemalja pokazuju da skok AFP-L3 frakcije serumskog AFP korelira snažnije sa histološkim karakteristikama HCC (invazije vene porte, uznapredovali tumor) nego što je to slučaj sa konvencionalnim serumskim AFP a takođe je i prediktor lošeg ishoda (42–46).

AFP ima primenu u dijagnostici, »skrining«-u, prognozi i monitoringu. 20–40% bolesnika sa hepatitisom ili cirozom jetre ima povišene vrednosti AFP (>10 μ g/L)

(47). Vrednosti AFP između 10 i 1 000 μ g/L mogu biti povezane sa benignim stanjima. Koncentracije AFP između 400 i 500 μ g/L danas predstavljaju granične vrednosti za razlikovanje HCC od hronične bolesti jetre. Svaki kontinuirani rast vrednosti AFP sugeriše na HCC. Po podacima iz literature AFP ima veće vrednosti kod HCC koji se razvija na terenu hroničnog virusnog oboljenja u odnosu na alkoholnu bolest jetre, kod mlađe populacije i bolesnika muškog pola (48, 49). Osetljivost ovog tumorskog markera u jednoj kohortnoj studiji bila je 79% a specifičnost 78% (50). Prema japanskim istraživačima (51), svaka vrednost AFP >10 μ g/L kod bolesnika sa hroničnom bolesti jetre treba da pobudi sumnju na HCC i zahteva dalje ispitivanje primenom AFP-L3 (LCA) ili AFP-P4 (E-PHA) uz vizualizacione dijagnostičke procedure. Određivanje AFP u dijagnostici HCC preporučena je od strane Evropske Asocijacije za proučavanje jetre (EASL) (2), Britanskog udruženja gastroenterologa (52), Evropske grupe za tumorske markere (EGTM) (53), i *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (54).

Primena AFP u »skrining«-u od značaja je za zemlje koje karakteriše visoka prevalencija HCC kao što je Hong Kong (55). U SAD »skrining« sprovode zdravstvene ustanove koje prate bolesnike sa cirozom jetre čija je etiologija povezana sa visokim rizikom za pojavu HCC (56). Brojne studije pokazale su da su visoke vrednosti AFP kod bolesnika sa HCC faktor loše prognoze (57–59). Ujedno, brojne studije pokazale su primenu AFP u monitoringu (60–66).

Drugi tumorski markeri

Sve je veći broj drugih tumorskih markera kod kojih je pokazana visoka specifičnost za HCC. Neki od njih imaju komercijalnu primenu uglavnom u Japanu i SAD. Međutim ekspertske grupe kao što je NACB izuzev AFP ne preporučuju primenu drugih biomarkera u rutinskoj dijagnostici i praćenju HCC.

Des- γ -karboksi-protrombin (DCP) (67–71) i glikoprotein-3 (GPC-3) (72) su biomarkeri koji su u pojedinih studijama pokazali i veću osetljivost od AFP, s tim da su pre njihove šire kliničke upotrebe potrebne dodatne kliničke studije. Broj tumorskih markera koji su deo kliničkih studija se stalno povećava (izo- γ GTP, feritin, ALP, α_1 -antitripsin, aldolaza, A5'-NPD, CK18, CK19, TPA, TPS1, α -fukozil-transferaza, α -L-fukozidaza, TGF β 1, urinarna TGF β 1, ICAM-1, anti-p53-Ab, IL-8, IGF-II, telomeraza, itd) (33, 73–78).

Klinički stadijumi HCC

Za stažiranje HCC do sada je predstavljeno pet sistema. To su Okuda sistem (79), TNM klasifikacija i njena modifikacija od strane Međunarodnog udruženja za borbu protiv raka (UICC), »Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)« klasifikacija (2) i »Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)« (23) skor. U našoj prak-

Tabela II Okuda sistem stažiranja HCC.

Okuda sistem – prognoza bolesti		
Tumorska masa	<50% jetre	≥50% jetre
Ascit	Ne	Da
Albumin (g/L)	>3	≤3
Bilirubin (μmol/L)	<3	≥3
Poeni	0	1
		Prosečno preživljavanje (meseći)
Stadijum I	0 Poena	8
Stadijum II	1–2 Poena	2
Stadijum III	3–4 Poena	0,7

si, a to je i svetsko iskustvo, najveću primenu ima Okuda sistem stažiranja (79) (Tabela II).

Lečenje HCC

Lečenje HCC može se podeliti u 4 kategorije: hirurška intencija (resekcija tumora i transplantacija jetre), perkutane procedure (ubrizgavanje etanola, radiofrekventna termalna ablacija), transarterijske intervencije (embolizacija, hemoperfuzija, ili hemoembolizacija) i lekovi, uključujući gensku i imuno terapiju.

Potencijalno kurativni terapijski režimi su resekcija tumora i transplantacija jetre. Dobre rezultate mogu da daju i perkutane procedure kao i transarterijske procedure kao paliativne terapijske procedure. Lekovi i konvencionalna radioterapija nemaju dokazanu efikasnost. Do danas hirurške procedure, perkutane i transarterijske intervencije nisu upoređivane u randomizovanoj kliničkoj studiji.

Hirurške procedure

Resekcija tumora i transplantacija u strogo selektovanoj grupi bolesnika daje 5-godišnje preživljavanje i do 60–70%. Perkutane procedure, isto tako u strogo odabranoj grupi bolesnika daju 5-godišnje preživljavanje od 40–50%.

Resekcija tumora na terenu cirotično izmenjene jetre je poseban hirurški problem i danas, bez obzira na moderna sredstva za uspostavljanje hemostaze. Najteža komplikacija je postoperativna insuficijencija jetre. Zato je uvođenje »tissue sparing« procedure, tj tehnika hirurške resekcije koja maksimalno šteti parenhim jetre koji nije zahvaćen tumorom ključna u prevenciji postoperativne insuficijencije jetre. Jedna takva procedura razvijena je na Institutu za bolesti digestivnog sistema KCS a koristi radiofrekventnu energiju (RF) koja se posredstvom specijalne igle aplikuje

na parenhim jetre duž linije transekcije (80). Danas se smatra da je neophodno ostaviti 40% cirotične ili 30% zdrave jetre posle resekcije da bi se izbegla insuficijencija jetre. Razvijene su mnoge tehnike za preoperativno predviđanje volumena jetre (*future liver remnant volume*, FLRV) koji ostaje posle resekcije tumora i većina tih vizuelizacionih tehnika korelira relativno dobro sa postoperativnim rezultatima. Rast tumora u jetri je najčešće trabekularan, to jest granica prema zdravoj jetri nije pravilna, pa je zato neophodno pribegavati anatomske, segment-orijetnisanim, resekcijama kada se uvek skida više jetre nego što bi bilo neophodno pri resekcijama za kolorektalne metastaze u jetri. Hirurška, onkološki ispravna margina je od izuzetnog značaja ali i kada se ona postigne javljanje tumora u drugim delovima jetre je moguće i verovatno zbog same prirode nastanka HCC. Jedan od glavnih problema u hirurškom lečenju HCC jeste činjenica da i posle uspešne resekcije često imamo »recidiv tumora« (lokalni recidiv kao i *de novo* tumor) u oko 70% operisanih bolesnika i to u 5-godišnjem periodu. Ova okolnost koja bitno umanjuje uspešnost hirurškog resekcionog lečenja je posledica činjenice da je HCC multicentričan tumor koji se javlja na cirotično izmenjenoj jetri (dodatni tumorski noduli) kao i da se rano u toku bolesti javlja mikrovaskularna invazija (81, 82). Pitanje da li treba resekirati bolesnike sa pozitivnim limfnim žlezdama u hilusu jetre nije definitivno razjašnjeno, iako mnogi danas smatraju da to nije apsolutna kontraindikacija. Tumor najčešće metastazira u pluća, limfonoduse, regionalne i udaljene, ali i muskuloskeletni sistem, nadbubrežne žlezde, peritoneum i omentum, mozak i druge organe što je kontraindikacija za operativno lečenje.

Osim resekcionih procedura u svetu se primenjuje i transplantacija jetre kao terapijski režim i to obavezno uz uvažavanje tzv. Milanskih kriterijuma (pojedinačni tumor veličine do 5 cm i do 3 tumorska nodula s tim da je dimenzija pojedinačnog nodula do 3 cm) (83). Poštujući ove kriterijumima dolazi se do 5-godišnjeg preživljavanja od 70%, a učestalost recidiva je 15% (84, 85). Trenutno, Institut za bolesti digestivnog sistema KCS radi na razvoju programa transplantacije jetre koji bi u bliskoj budućnosti mogao da ponudi i ovaj terapijski režim našim bolesnicima.

Iskustvo Instituta za bolesti digestivnog sistema KCS

Od novembra 2001. do decembra 2007. godine ukupno je operisano 302 bolesnika primenom RF asistiranu resekcije jetre. Od toga je 37 bolesnika operisano zbog HCC, 16 bolesnika i 21 bolesnik što je u saglasnosti sa podacima iz literature da se HCC javlja češće u muškoj populaciji u starijem uzrastu. Svi bolesnici su operisani tehnikom koja se sve više u svetu označava kao »Beogradska tehnika« a podrazumeva primenu radiofrekventne energije koja se putem specijalne igle aplikuje na tkivo parenhima jetre duž linije

Tabela III Lista operacije kod 37 bolesnika sa HCC operisanih na VII odeljenju Instituta za bolesti digestivnog sistema u periodu novembar 2001 – decembar 2007.

Tip operacije	
Parcijalne resekcije (subsegmentektomije)	10
Bisegmentektomija leva	6
Bisegmentektomija desna	2
Trisegmentektomija	3
Centralna resekcija	2
Desna hepatektomija	12
Leva hepatektomija	2

resekcije. Poseban značaj ove tehnike kada je u pitanju HCC ogleda se u mogućnosti resekcije cirotično izmenjene jetre sa dobrom hemostazom koja je inače veliki problem u klasičnim resekcijama. Druga prednost je vezana za činjenicu da tehnika omogućava neanatomске resekcije za manje tumore u posebnim položajima u jetri. Time se štedi tumorom nezahvaćeni parenhim jetre, a što je od posebnog značaja za bolesnike sa HCC s obzirom na osnovnu bolest jetre. Lista operacija kod 37 bolesnika prikazana je u *Tabeli III*. Ni jedan bolesnik nije imao postoperativnu insuficijenciju jetre, prosečna veličina tumora je 9,2 cm, prosečan gubitak krvi po bolesniku je oko 400 mL a ni jedan bolesnik nije dobijao transfuziju intraoperativno.

Perkutane procedure

Perkutane procedure su najbolja opcija za male tumore promera do 4–5 cm i to za bolesnike koji nisu kandidati za hirurško lečenje ali čija je maligna bolest ograničena na jetru (86). Ablacija tumora se može postići hemijski perkutanom injekcijom etanola, sirćetne kiseline ili termalno upotrebno energije kao npr. radiofrekventnom generatorom i aplikatorom (RFTA), mikrotalasnom termoterapijom (HiTT), laserom indukovanom termoterapijom (LiTT) ili krioablacijom. Osim perkutano, ove tehnike se mogu aplikovati i laparoskopski ili u toku otvorene hirurške procedure. Ipak danas se najčešće koristi perkutana aplikacija etanola za male promene na cirotičnom terenu, (Japan) (87, 88). Razlozi su jednostavnost primene, mali troškovi i efekat terapije.

Transarterijske procedure

Transarterijska embolizacija i hemoembolizacija su najšire primenjeni terapijski režimi za neresektibilne tumore koji se ne mogu efikasno tretirati perkuta-

nim procedurama (89–92). Sredstva za embolizaciju se mogu primeniti samostalno (embolizacija) ili nakon selektivne intra-arterijske hemoterapije (doksorubicin, mitomicin ili cisplatin) kombinovane sa lipiodolom (hemoembolizacija). Transarterijska embolizacija ili hemoembolizacija dovodi do parcijalnog odgovora kod 15–55% bolesnika, odlaže tumorsku progresiju i vaskularnu invaziju i pruža bolje preživljavanje u odnosu na konzervativno lečenje. Danas se koriste i mikrosfere koje postepeno otpuštaju citostatike kao i beta-emiter (93, 94).

Lekovi

Brojni sistemski hemoterapeutici, hormoni i drugi lekovi evaluirani su u mnogim kliničkim studijama (95–97). Iako veliki broj njih nije pokazao nikakvu efikasnost u randomizovanim kliničkim studijama (98, 99) pojedini lekovi zaslužuju dalju pažnju i kliničku evaluaciju (100–106). Danas je registrovan sorafenib (Nexavar[®], Bayer) kao ciljana hemioterapija za HCC u SAD, ali u našoj zemlji je lek registrovan samo za tumore bubrega. Očekuje se registracija leka i za HCC, ali lek je izuzetno skup a rezultati s aspekta preživljavanja mere se mesecima.

Prevenција HCC

Prevenција HCC obuhvata 2 kategorije – primarnu i sekundarnu prevenciju. Primarna prevencija ima za cilj da spreči pojavu HCC kod bolesnika sa hroničnom bolesti jetre različite etiologije, a sekundarna prevencija ima za cilj da spreči recidiv i/ili pojavu novog HCC posle uspešnog sprovedenog hirurškog ili nehirurškog lečenja.

Zaključak

HCC je maligni tumor koji se klinički ispoljava u svom uznapredovalom stadijumu. Za smanjenje morbiditeta i mortaliteta od HCC ključna je rana dijagnoza, dobra hirurška tehnika ali i razvoj novih terapijskih režima za uznapredovali stadijum bolesti što uključuje lekove, gensku i imunološku terapiju. Značaj primarne i sekundarne prevencije takođe je veoma veliki imajući na umu da sekundarna prevencija sprovedena posle uspešne hirurške intervencije direktno utiče na preživljavanje bolesnika sa HCC.

Nove tehnologije danas treba da omoguće sagledavanje genskih alteracija u molekularnoj patogenezi HCC. To će obezbediti identifikaciju novih tumorskih markera, dijagnozu HCC u ranom stadijumu, bolje terapijske protokole i programe prevencije.

Literatura

1. Okuda K. Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32 (1 supplement): 225–37.
2. Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35(3): 421–30.
3. Bruix J & Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35 (3): 519–24.
4. Befeler AS & Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2002; 122(6): 1609–19.
5. Llovet JM, Fuster J & Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10 (2 supplement 1): S115–S120.
6. Deuffic S, Poynard T, Buffat L & Valleron A-J. Trends in primary liver cancer. *Lancet* 1998; 351: 214–5.
7. El-Serag HB & Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745–50.
8. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ & McGlynn KA. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med* 2003; 139 (10): 817–23.
9. Ozturk M. Genetic aspects of hepatocellular carcinogenesis. *Semin Liver Dis* 1999; 19 (3): 235–42.
10. Bergsland EK. Molecular mechanisms underlying the development of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2001; 28 (5): 521–31.
11. Thorgeirsson SS & Grisham JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2002; 31 (4): 339–46.
12. Block TM, Mehta AS, Fimmel CJ & Jordan R. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2003; 22 (33): 5093–107.
13. Suriawinata A & Xu R. An update on the molecular genetics of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24 (1): 77–88.
14. Satyanarayana A, Manns MP & Rudolph KL. Telomeres and telomerase: a dual role in hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2004; 40 (2): 276–83.
15. Velazquez RF, Rodriguez M, Navascues CA et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37 (3): 520–27.
16. Ming L, Thorgeirsson SS, Gail MH et al. Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in Qidong, China. *Hepatology* 2002; 36(5): 1214–20.
17. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002; 36 (5): 1206–13.
18. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer* 2003; 97 (12): 3036–43.
19. Yano Y, Yamashita F, Sumie S et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma seronegative for both HBsAg and anti-HCV antibody but positive for anti-HBc antibody in Japan. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (1): 156–61.
20. Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology* 2004; 126 (1): 102–10.
21. Schwartz JM, Carithers RL. Clinical features, diagnosis, and screening for primary hepatocellular carcinoma. UpToDate online 11.2, April 2003.
22. Kew MC, Dos Santos HA, Sherlock S. Diagnosis of primary cancer of the liver. *Br Med J* 1971; 4: 408.
23. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28: 751–5.
24. Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T, et al. Intrahepatic arteriovenous shunting due to hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 184.
25. Tietge UJ, Scholf C, Ocran KW, et al. Hepatoma with severe non-islet cell tumor hypoglycemia. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 997.
26. Kew M, Fisher J. Serum Erythropoietin concentrations in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1986; 58: 2485.
27. Knill-Jones RP, Buckel RM, Parsons V, et al. Hypercalcemia and increased parathyroid-hormone activity in a primary hepatoma. Studies before and after hepatic transplantation. *N Engl J Med* 1970; 282: 704.
28. Yen TC, Hwang SJ, Wang CC, et al. Hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in hepatocellular carcinoma. *Liver* 1993; 13: 311.
29. Gregory B, Ho V. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Part I. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 153.
30. Gogel BM, Goldstein RM, Kuhn JA, et al. Diagnostic evaluation of hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver. *Oncology (Huntingt)* 2000; 14: 15.
31. John T, Garden O. Needle track seeding of primary and secondary liver carcinoma after percutaneous liver biopsy. *HPB Surg* 1993; 6: 199.
32. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2001; 35: 254.
33. Johnson PJ. Tumor markers in primary malignancies of the liver. In: Diamandis EP, Fritsch HA, Lilja H, Chan DW, Schwartz MK, editors. *Tumor markers –*

- Physiology, pathobiology, technology and clinical applications. Washington 2002: AACC Press; 2002. chapter 22, p 269–79.
34. Mizejewski GJ. Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes, and conformational variants. *Exp Biol Med* 2001; 226: 377–408.
 35. Christiansen M, Hogdall CK, Andersen JR, Norgaard-Pedersen B. Alpha-fetoprotein in plasma and serum of healthy adults: preanalytical, analytical and biological sources of NACB: Practice Guidelines And Recommendations For Use Of Tumor Markers In The Clinic 31 Liver Cancer (Section 3D) variation and construction of age-dependent reference intervals. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 205–15.
 36. Mora J, Gascon N, Tabernero JM, Germa JR, Gonzalez F. Alpha-fetoprotein-Concanavalin A binding to discriminate between germ cell tumours and liver diseases. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 2239–42.
 37. Saitoh S, Ikeda K, Koida I, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, et al. Diagnosis of hepatocellular carcinoma by concanavalin A affinity electrophoresis of serum alpha-fetoprotein. *Cancer* 1995; 76: 1139–44.
 38. Aoyagi Y, Suzuki Y, Igarashi K, Saitoh A, Oguro M, Yokota T, et al. The usefulness of simultaneous determinations of glucosamylation and fucosylation indices of alpha-fetoprotein in the differential diagnosis of neoplastic diseases of the liver. *Cancer* 1991; 67: 2390–4.
 39. Taketa K, Endo Y, Sekiya C; et al. A collaborative study for the elevation of lectin-reactive alpha-fetoproteins in early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1993; 53: 5419–23.
 40. Sato Y, Nakata K, Kato Y, Shima M, Ishii N, Koji T, et al. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. *N Engl J Med* 1993; 328: 1802–06.
 41. Taketa K, Sekiya C, Namiki M, Akamatsu K, Ohta Y, Endo Y, Kosaka K. Lectin-reactive profiles of alpha-fetoprotein characterizing hepatocellular carcinoma and related conditions. *Gastroenterology* 1990; 99: 508–18.
 42. Yamashita F; Tanaka M, Satomura S; Tanikawa K. Prognostic significance of *Lens culinaris* Agglutinin A-reactive α -fetoprotein in small hepatocellular carcinomas. *Gastroenterol* 1996; 111: 996–1001.
 43. Wang SS; Lu RH, Lee FY, Chao Y, Huang YS, Chen CC; et al. Utility of lentil lectin affinity of α -fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1996; 25: 166–71.
 44. Kumada T; Nakano S, Takeda I, Kriryama S, Sone Y; Hayashi K, et al. Clinical utility of *lens culinaris* agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in small hepatocellular carcinoma: special reference to imaging diagnosis. *J Hepatol* 1999; 30: 125–30.
 45. Oka H, Saito A, Ito K, Kumada T, Satomura S, Kasugai H, et al. Multicenter prospective analysis of newly diagnosed hepatocellular carcinoma with respect to the percentage of *Lens culinaris* agglutinin-reactive α -fetoprotein. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1378–83.
 46. Song BC, Suh DJ, Yang SH, Lee HC, Chung ZH, Sung KB, et al. *Lens culinaris* agglutinin-reactive alpha-fetoprotein as a prognostic marker in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transcatheter arterial chemoembolization. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 398–402.
 47. Sawabu N, Hattori N. Serological tumor markers in hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Ishak KG (eds). *Neoplasms of the liver*. Tokyo: Springer-Verlag, 1987: 227–38.
 48. Lee HS, Chung YH, Kim CY. Specificity of serum α -fetoprotein in HBsAg+ and HBxAg- patients in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1991; 14: 68–72.
 49. Namieno T; Kawata A, Sato N, et al. Age-related, different clinicopathologic features of hepatocellular carcinoma patients. *Ann Surg* 1995; 221: 308–14.
 50. Taketa K. Alpha-fetoprotein. *J Med Tech* 1989; 33: 1380–4.
 51. The Liver Study Group of Japan: Primary cancer in Japan. Sixth Report. *Cancer* 1987; 60: 1400–11.
 52. Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut* 2003; 52 (SIII): iii1–iii8.
 53. European Group on Tumour Markers (EGTM): Consensus recommendations. *Anticancer Res* 1999; 19: 2785–820.
 54. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology/Hepatobiliary Cancers v.2004 (<http://www.nccn.org/>)
 55. Yuen MF, Lai CL. Screening for hepatocellular carcinoma: survival benefit and cost-effectiveness. *Ann Oncol* 2003; 14: 1463–7.
 56. Chalasani N, Said A, Ness R, Hoen H, Lumeng L. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in the United States: results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2224–9.
 57. Nomura F, Ohnishi K, Tanabe Y. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels. *Cancer* 1989; 64: 1700–7.
 58. Johnson PJ, Melia WM, Palerm MK, Protman B, Williams R. Relationship between serum alpha-fetoprotein, cirrhosis, and survival in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1981; 44: 502–5.
 59. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA; Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *J Hepatol* 1999; 31: 133–41.
 60. Andorno E, Salizzoni M, Schieron R, et al. Role of serum alpha-fetoprotein in pre- and post-orthotopic liver transplantation (OLT) for malignant disease. *J Nucl Med All Sci* 1989; 33: 132–4.
 61. Johnson PJ, Williams R. Serum alpha-fetoprotein estimations and doubling time in hepatocellular carcinoma.

- ma: influence of therapy and possible value in early detection. *J Natl Cancer Inst* 1980; 64: 1329–32.
62. Urabe TS, Hayashi S, Terasaki M, et al. An assessment of therapeutic effect of hepatocellular carcinoma by the serial change of serum AFP value. *Jpn J Gastroenterol* 1990; 87: 100–8.
63. McIntire KR, Vogel CL, Primack A, et al. Effect of surgical and chemotherapeutic treatment on alpha-fetoprotein levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1976; 37: 677–83.
64. Matsumoto Y, Suzuki T, Ono H, et al. Response of alpha-fetoprotein to chemotherapy in patients with hepatoma. *Cancer* 1974; 34: 1602–6.
65. Leung TWT, Patt YZ, Lau WY, et al. Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1676–81.
66. Nauta RJ, Hers EK, Thoms DS, et al. Intra-operative single-dose radiotherapy. Observations on staging and interstitial treatment of unresectable liver metastases. *Arch Surg* 1987; 122: 1392–95.
67. Weitz IC, Liebman HA. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin and hepatocellular carcinoma: A critical review. *Hepatology* 1993; 18: 990.
68. Mita Y, Aoyagi Y, Yanagi M, Suda T, Suziki Y, Asakura H. The usefulness of determining des-gamma-carboxy prothrombin by sensitive enzyme immunoassay in the early diagnosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 1643–8.
69. Okuda H, Nakanishi T, Takatsu K, Saito A, Hayashi N, Watanabe K, et al. Measurement of serum levels of des- γ -carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma by a revised enzyme immunoassay kit with increased sensitivity. *Cancer* 1999; 85: 812–8.
70. Tanaka Y, Kashiwagi T, Tsutsumi H, Nagasawa M, Toyama T, Ozaki S, et al. Sensitive measurement of serum abnormal prothrombin (PIVKA-II) as a marker of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1999; 46: 2462–8.
71. Okuda H, Nakanishi T, Takatsu K, Saito A, Hayashi N, Takasaki K, Takenami K, Yamamoto M, Nakano M. Serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin measured using the revised enzyme immunoassay kit with increased sensitivity in relation to clinico-pathologic features of solitary hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 544–9.
72. Hippo Y, Watanabe K, Watanabe A, Mikorikawa Y, Yamamoto S, Ihara S, et al. Identification of soluble NH2-terminal fragment of glypican-3 as a serological marker for early-stage hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2004; 64: 2418–23.
73. Poon TCW, Yip TT, Chan ATC, Yip C, Yip V, Mok TSK, et al. Comprehensive proteomic profiling identifies serum proteomic signatures for detection of hepatocellular carcinoma and its subtypes. *Clin Chem* 2003; 49: 752–60.
74. Paradis V, Deogo F, Dargère D, Pham N, Belghiti J, Degott C, Janeau JL, Bezeaud A, Delforge D, Cubillos M, Laurendeau I, Bedossa P. Identification of a new marker of hepatocellular carcinoma by serum protein profiling of patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2005; 41: 40–7.
75. Smith MW, Yue ZN, Geiss GK, Sadovnikova NY, Carter VS, Boix L, et al. Identification of novel tumor markers in hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63: 859–64.
76. Iizuka N, Oka M, Yamada-Okabe H, Nishida M, Maeda Y, Mori N, et al. Oli-gonucleotide microarray for prediction of early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Lancet* 2003; 361: 923–9.
77. Kobayashi Y, Higashi T, Nouse K, Nakatsukasa H, Ishizaki M, Kaneyoshi T, et al. Expression of MAGE, GAGE and BAGE genes in human liver diseases: utility as molecular markers for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32: 612–7.
78. Chen CH, Chen GJ, Lee HS, Huang GT, Yang PM, Tsai LJ, et al. Expression of cancer-testis antigens in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Letters* 2001; 164: 189–95.
79. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56 (4): 918–28.
80. Milićević M. and Bulajić P.: Minimal blood loss radio frequency assisted liver resection technique. Eds. Habib N. and Canelo R. *Advancement in Experimental Medicine and Biology* Vol. 574, pp.75-88. Springer Verlag, London – New York – Berlin, 2006.
81. Llovet JM, Fuster J & Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30 (6): 1434–40.
82. Sala M, Fuster J, Llovet JM et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10 (10): 1294–1300.
83. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334 (11): 693–9.
84. Shetty K, Timmins K, Brensinger C et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver Transpl* 2004; 10 (7): 911–8.
85. Sala M, Varela M & Bruix J. Selection of candidates with HCC for transplantation in the MELD era. *Liver Transpl* 2004; 10 (10 supplement 2): S4–S9.
86. Livraghi T, Meloni F, Morabito A & Vettori C. Multimodal image-guided tailored therapy of early and intermediate hepatocellular carcinoma: long-term survival in the experience of a single radiologic referral center. *Liver Transpl* 2004; 10 (2 supplement 1): S98–S106.
87. Livraghi T, Giorgio A, Marin G et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197 (1): 101–8.

88. Lencioni R, Pinto F, Armillotta N et al. Long-term results of percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a European experience. *Eur Radiol* 1997; 7 (4): 514–9.
89. Lo CM, Ngan H, TsoWK et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35 (5): 1164–71.
90. Llovet JM, Real MI, Montana X et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359 (9319): 1734–39.
91. Llovet JM & Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37 (2): 429–2.
92. Llovet JM & Bruix J. Unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of arterial embolization. *Radio-logy* 2004; 230 (1): 300–1. (author reply 301–2).
93. Miller FH, Keppke AL, Reddy D, et al. Response of liver metastases after treatment with yttrium-90 microspheres: role of size, necrosis, and PET. *AJR* 2007; 188: 776–83.
94. Keppke AL, Salem R, Reddy D, et al. Imaging of hepatocellular carcinoma after treatment with yttrium-90 microspheres. *AJR* 2007; 188: 768–75.
95. Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C & Pagliaro L. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 1997; 8 (2): 117–36.
96. Mathurin P, Rixe O, Carbonell N et al. Review article: Overview of medical treatments in unresectable hepatocellular carcinoma – an impossible meta-analysis? *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12 (2): 111–26.
97. Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J & Sung M. Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: review of the randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2002; 3 (10): 593–603.
98. Chow PK, Tai BC, Tan CK et al. High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: A multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 2002; 36 (5): 1221–6.
99. Yuen MF, Poon RT, Lai CL et al. A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 36 (3): 687–91.
100. Yang TS, Lin YC, Chen JS et al. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000; 89 (4): 750–6.
101. Kubicka S, Rudolph KL, Tietze MK et al. Phase II study of systemic gemcitabine chemotherapy for advanced unresectable hepatobiliary carcinomas. *Hepato-gastro-enterology* 2001; 48 (39): 783–9.
102. Palmieri G, Biondi E, Morabito A et al. Thymostimulin treatment of hepatocellular carcinoma on liver cirrhosis. *Int J Oncol* 1996; 8: 827–32.
103. Stefanini GF, Foschi FG, Castelli E et al. Alpha-1-thymosin and transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients: a preliminary experience. *Hepatogastroenterology* 1998; 45 (19): 209–15.
104. Kawata S, Yamasaki E, Nagase T et al. Effect of pravastatin on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Br J Cancer* 2001; 84 (7): 886–91.
105. Hsu C, Chen CN, Chen LT et al. Low-dose thalidomide treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2003; 65 (3): 242–9.
106. Villa E, Ferretti I, Grottola A et al. Hormonal therapy with megestrol in inoperable hepatocellular carcinoma characterized by variant oestrogen receptors. *Br J Cancer* 2001; 84 (7): 881–5.

Rad primljen: 15. 02. 2008.

Prihvaćen za štampu: 04. 03. 2008.