

3. Schroder P, Ficher C, Debus R, Wenzel A. Reaction of detoxification mechanisms in suspension cultured spruce cells to heavy metals in pure mixture and in soil eluates. GSF National Research Center for Environment and Health, Germany. Environ Sci Pollut. Res. Int. 2003; v.10, 225-234.
4. Sheweita S.A., Tilmisany A.K. Cancer and phase II drug – metabolizing enzymes. Department of bioscience Institute of Graduate Studies Research, Alexandria University, Egypt. Curr. Drug. Metab. 2003; 4. 45-58.
5. Theo P, Mulder I, Daniel A. Variability of Glutathione S-transferase alfa in Human Liver and Plasma. J. Clinical Chemistry v. 45, 355- 359; 2000.
6. Yong Wu, Xiaoxue Zhang, Fawzia Bardag Gorce, Rose C, Robel V. Retinoid X Receptor alfa Regulates Glutathione Homeostasis and xenobiotic Detoxification Processes in Mouse Liver. J. Mol. Pharmacology v. 65, 550- 557; 2004.
7. Villeneuve JP, Pichette V. Cytochrome P450 and liver diseases. Curr Drug Metabol. 2004, Vol 5 (3), pag. 273-282.
8. Wei C.L., Hon W.M., Lee K.H., Khoo H.E. Temporal expression of hepatic inducible nitric oxide synthase in liver cirrhosis // World J. Gastroenterol.— 2005.— 21.— 11 (3).— P. 362—367.
9. Бабак О.Я., Н.В. Ярмыш, Г.Ю. Панченко Механизмы гепатопротекторного и токсического влияния азота оксида, Сучасна гастроентерология, №5, 2006, стр 79-84.
10. Ивашкин В.Т., Драпкина О. М., Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. Москва. 2001.
11. Полунина Татьяна Евгеньевна. Лекарственные поражения печени Лечащий врач. №3, 2005
12. Сибиряк С.В, Цитокины как регуляторы цитохром Р450- зависимых монооксигеназ. Теоретические и прикладные аспекты. 2003.
13. Симон В.А. Цитохром Р450 и взаимодействие лекарственных веществ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. №6, 2002.
14. Северин С.С. Биохимические основы патологических процессов. Москва. 2000

## UN CAZ CLINIC DE CARCINOM HEPATOCELULAR ÎN ASOCIERE CU CIROZA HEPATICĂ COMPLICATĂ CU TROMBOZA VENEI PORTĂ

Iurii Moscalu<sup>1</sup>, Vlada Dumbrava<sup>1</sup>, Maria Sturza<sup>1</sup>, Maria Cojuhari<sup>2</sup>, Gabriela Chitic<sup>1</sup>.

1-USMF „N. Testemițanu” Catedra de Medicina Internă Nr.4

2- Spitalul Clinic Republican

### Summary

#### A Case Report of Hepatocellular Carcinoma associated with liver cirrhosis complicated with portal vein thrombosis

Hepatocellular carcinoma is the most common primary malignant tumor of the liver. The principal reason for the high incidence of hepatocellular carcinoma is the frequency of chronic infection with *hepatitis B virus* (HBV) and *hepatitis C virus* (HCV), that frequently lead to cirrhosis, which itself is an important risk factor for hepatocellular carcinoma. Ultrasound is frequently used to screen high-risk populations and should be the first procedure if hepatocellular carcinoma is suspected, an other screening method is the determining of alpha-fetoprotein in high- risk patients.

### Sumar

Carcinomul hepatocelular este cea mai frecventă tumoarea malignă primară a ficatului. Principala cauză a incidenței înalte a carcinomului hepatocelular este frecvența infecției cronice cu virusul hepatitei B și virusul hepatitei C, care deseori cauzează ciroza hepatică, care singură constituie un factor de risc important al carcinomului hepatocelular. Ultrasunetul este utilizat

frecvent pentru screening-ul populației cu risc sporit și ar trebui să fie prima procedură în cazul în care este suspectat carcinomul hepatocelular, o altă metodă de screening ar fi determinarea alfafetoproteinei la pacienții cu risc sporit.

#### Epidemiologie și factori de risc

Carcinomul hepatocelular (CHC) este cea mai frecventă tumoarea malignă primară a ficatului. Ea se plasează pe locul cinci a celor mai frecvente tumori maligne din lume (564.000 de cazuri pe an) (*ParkinDM et al. 2001*). CHC se dezvoltă cel mai frecvent pe fon de ciroză hepatică de etiologie virală HBV, HCV sau alcoolică (*Bruix J et al 2001*). Analiza retrospectivă ne arată că CHC apare în mediu peste 30 de ani după infectarea cu virusul HCV (*Fattovich G et al 1997*). Incidența CHC la pacienții cu ciroză hepatică constituie 3%-5% pe an (*Feldman 2002*). În ultimii ani se observă dezvoltarea CHC pe fon de steatoză hepatică în obezitate și diabet zaharat.

Printre alți factori de risc în dezvoltarea CHC poate fi menționat hemocromatoza, deficiența de alfa-1 antitripsina, tirozinemia, consumarea alimentelor care conțin aflatoxine, administrarea îndelungată de contraceptive orale și de androgene, fumatul.

Boala se întâlnește mai frecvent la bărbați cu rata bărbați/femei - 3.7:1.0. Carcinomul hepatocelular cel mai frecvent se dezvoltă la vârsta de 40-60 de ani (*El-Serag HB, 2002*).

#### Manifestările clinice

Depistarea inițială a cancerului ficatului poate fi scăpată din vedere, deoarece boala este deseori asociată cu ciroza hepatică. Simptoamele sunt nespecifice și uneori nu diferă de simptoamele cirozei hepatice. Cea mai frecventă manifestare clinică a CHC este durerea în cadranul super drept al abdomenului sau în regiunea epigastrică. Inițial pacienții pot prezenta ascită, care este rezistentă la tratament, pierdere ponderală, anorexie, vome și icter din cauza obstrucției căilor biliare. La unii pacienți pot fi prezente semne de abdomen acut din cauza rupturii tumorii. Alte manifestări rare sunt: dureri în oase din cauza metastazelor, paraplegia, ce rezultă din distrucția vertebrală, tusea și dispneea din cauza metastazelor pulmonare.

Cele mai frecvente manifestări clinice sunt hepatomegalia, ficatul este de consistența dură, cu suprafața neregulată, nodulară, splenomegalia și alte semne de ciroza hepatică. Creșterea bruscă a hipertensiunii portale poate fi primul semn al CHC. Foarte frecvent în CHC este prezentă invazia venelor hepatice în stadiile tardive ale bolii. De asemenea în stadiile avansate ale carcinomului hepatocelular poate apărea așa complicație ca tromboza venei portă, venelor hepatice, venei cave. Uneori se întâlnesc și sindroamele paraneoplazice, ce includ hipoglicemia, hipercalemia, eritrocitoza, hipercolesterolemia, porfiriea cutanată, disfibrirogenemia.

#### Diagnosticarea carcinomului hepatocelular

Datele de laborator includ nivelul crescut al transaminazelor, bilirubinei, fosfatazei alcaline, dar datele normale de laborator nu exclud prezența CHC. Poate fi prezentă anemia. Nivelul scăzut al albuminei poate reflecta funcția sintetică scăzută a ficatului. Nivelul de alfa-fetoproteina (AFP) este ridicat la 85% în pacienți cu CHC. Nivelul AFP mai mare de 400ng/ml (la norma 0-20ng/ml) este considerat sugestiv pentru CHC. Rezultatele fals pozitive pot fi și în hepatitele acute și cronice, sarcină, tumorile din celule germinative, metastazele cancerului gastric și cancerului colonului. Nivelul de des-j-carboxy protrombină este ridicat în 90% de cazuri de CHC, dar ea nu este specific pentru maladia dată.

Pentru diagnosticarea CHC sunt folosite mai multe metode imagistice. Cu ajutorul ultrasonografiei, în majoritatea cazurilor, se depistează CHC, dar ultrasonografia nu diferențiază CHC de alte tumori ale ficatului. Această metodă este neinvazivă, accesibilă, poate fi utilizată pentru screening-ul populației cu risc crescut. În cele mai multe cazuri tumoarea este uniform hiperecogenă, uneori parțial hipoecogenă. Există 3 forme de carcinom hepatocelular: nodulară, masivă și difuză. Forma nodulară se întâlnește în 75% din cazuri și frecvent coexistă cu ciroza hepatică. Este dificil de diferențiat CHC de dimensiuni mici de noduli de regenerare în ciroza hepatică și de hemangioame ale ficatului. La scintigrafia ficatului cu TC<sup>99m</sup> în cazul carcinomului hepatocelular se evidențiază zone „reci” cu lipsa contrastării în locul unde se află tumoarea. O altă metodă de diagnostic este tomografia computerizată a abdomenului care ne dă informație

despre dimensiunile tumorii, tromboza venelor hepatice, dimensiunile ganglionilor limfatici regionali. Încă o metodă neinvazivă este rezonanța magnetică nucleară cu angiografia, care apreciază anatomie vasculară și poate detecta tumorile de dimensiuni mici, ceea ce este important pentru aprecierea posibilității rezecției a tumorii. În cazul vascularizării atipice a tumorii și la nivelul AFP <200 ng/ml este necesară biopsia tumorii pentru precizarea diagnosticului.

#### Tratament

Rezecția ficatului sau transplantarea ficatului sunt cele mai efective metode în tratamentul carcinomului hepatocelular. Pacienții asimptomatici cu o singură tumoră, fără semne de hipertensiune portală și cu funcția păstrată a ficatului sunt candidații optimali pentru tratament chirurgical. Hepatectomia parțială este considerată ca o metoda mai inofensivă, cu rata de recidive 70% timp de 5 ani<sup>5</sup>. Transplantarea ficatului este tratamentul optimal, pentru că se elimină tumoră primară și ficatul alterat, supraviețuirea constituie 60-70% în 5 ani, dar rata de recidive constituie 30% în 5 ani<sup>5</sup>. Ea este indicată la pacienții cu noduli solitari mai mici de 5 cm sau la pacienții cu 3 noduli mai mici de 3 cm în diametru și în lipsa infiltrației a venei portă și a manifestărilor extrahepatice<sup>8</sup>.

Alte metode care se folosesc în tratamentul CHC sunt: chemoembolizarea arterei hepatice, ablația cu alcool, crioablația tumorii, imunoterapia cu anticorpi monoclonali, chimioterapia cu doxorubicina, cisplastina, dar aceste metode sunt mai puțin eficiente. În ultimii ani pentru tratamentul CHC în stadiile inoperabile a fost acceptat preparatul „Sorafenib”(Nexavar)-inhibitorul de tirozinkinază, care are un efect angiostatic, inhibă creșterea tumorii. Studiul SHARP(Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) a demonstrat că Sorafenib îmbunătățește semnificativ supraviețuirea pacienților în comparație cu grupul placebo (11,9 versus 7,9 luni)(Llovet J et al 2007).

Prognosticul carcinomului hepatocelular simptomatic este grav, evoluția maladiei este rapidă, pacienții netratați decedază în 3-6 luni după stabilirea diagnosticului.

#### Screening-ul pacienților

Având în vedere că în stadiul simptomatic al CHC tratamentul chirurgical rar când este posibil, iar metodele conservative de tratament nu sunt destul de eficiente, există necesitatea de a diagnostica această maladie la stadiul presimptomatic, când încă există posibilitatea tratamentului chirurgical.

Pentru detectarea carcinomului hepatocelular la stadiul presimptomatic este necesar de efectuat screening-ul la persoanele cu riscul crescut de dezvoltare a CHC.

Ultrasonografia este utilizată pentru screening-ul inițial, pentru că este neinvazivă, ieftină, poate vizualiza tumori mai mici de 1 cm în diametru. O altă metodă de screening ar fi determinarea alfafetoproteinei la pacienții cu risc sporit. Aceste două metode trebuie efectuate la intervalul de 4-6 luni la pacienții cu riscul dezvoltării CHC.

#### **Vă prezentăm cazul clinic:**

Pacientul Racovcen N, a.n.1950, internat în secția hepatologie SCR pe 05.03.2007

Acuze la internare: durere surdă în hipocondrul drept, permanentă, fără iradiere, care nu depinde de luarea meselor; astenie fizică marcată; scădere ponderală 6-7 kg timp de 1,5 luni; inapetență; scaun semioformat de 2-3 ori pe zi fără alimente nedigerate, mucus, sânge.

Istoricul bolii: Se consideră bolnav din anul 1976 când a suportat rezecție a 2/3 a stomacului prin procedura Bilot II în legătura cu prezența ulcerului duodenal. În anul 1993 a suportat combustie termică de gradul 2-3 pe 18% a suprafeței corpului. Peste 2 luni s-a dezvoltat icterul sclerotegetmentar în legătura cu ce s-a aflat la tratament în spitalul de Boli Infecțioase cu diagnosticul de hepatită virală C, hepatita cronică virală HBV cu activitate minimală. Timp de 3 ani s-a tratat neregulat cu hepatoprotectoare. În 1996 a fost stabilit diagnosticul de hepatită cronică de etiologie virală HBV, HCV, activitate moderată cu hipertensiune portală. La pacient, în cazul dereglărilor de dietă, periodic apăreau dureri surde în hipocondrul drept, din cauza cărora el administra preparate spasmolitice care aveau un efect benefic. S-a tratat periodic cu

preparatele hepatoprotectoare, actele lipsesc. În anul 2000 a fost stabilit diagnosticul de ciroza hepatică de etiologie virală HCV, HBV.

Pe parcursul anilor 1993-2004 persista sindromul citolitic cu mărirea cifrelor de ALT și AST de 3-4 ori mai mari ca norma, din 2000-2004 progresează hepatosplenomegalia. Ultima internare în s. hepatologie a avut loc în 2004, cu diagnosticul ciroză hepatică de etiologie virală HBV, HCV, fază activă, evoluție progresivă, subcompensată, stadiul Child-Pugh B. Ambulator se trata cu preparatele hepatoprotectoare, diuretice, polivitamine, polifermenți. În ianuarie 2007 a observat că a început să slăbească, a apărut astenia fizică care progresa în intensitate, au apărut dureri în hipocondrul drept, care nu depindeau de luarea meselor și nu cedau la administrarea tratamentului cu spasmolitice. Pacientul nu s-a adresat la medic. În 2 luni a progresat astenia fizică, inapetența, s-a dereglat scaunul, care a devenit semioformat de 2-3 ori pe zi. Pacientul s-a adresat la medic și a fost internat în secție de hepatologie pentru evaluarea diagnosticului și pentru tratament.

#### Istoricul vieții

Antecedente personale: a fumat timp de 40 de ani ~ 20 țigări/zi

Antecedente patologice : tuberculoză, diabetul zaharat neagă, în 1993 - rezecția stomacului (Bilrot II)

Antecedente heredocolaterale: neagă

Ocupația: nu lucrează.

Condiții de viață: relativ satisfăcătoare.

#### Examenul obiectiv

Tegumente cu nuanță pământie, uscate cu descumare furfuracee pe torace, "stelute vasculare" unice pe tegumentele spatelui. Pacientul este subponderal. Cicatrice postoperatorie pe linia mediană. Ganglionii limfatici periferici nu se palpează. Edemele periferice lipsesc. Sistemul muscular și osteoarticular fără particularități. Frecvența respirației 20 pe minut. În plămâni murmur aspru, raluri nu-s.

Zgomotele cardiace sunt ritmice TA 130/80 mmHg FCC 76 de bătăi pe minut.

Abdomenul este moale, sensibil la palpare în epigastriu și hipocondriul drept. Ficatul proiemină cu ~10-11 cm sub rebordul costal drept cu consistență dură, suprafață noduroasă, dureros la palpare. Dimensiunile ficatului după Kurlov 20:15:10cm Splina proiemină cu 8-9 cm sub rebordul costal stâng cu consistență sporită. Scaun semioformat de 2-3 ori pe zi. Micții libere, indolare. Semnul Jiordano negativ bilateral.

#### Examen de laborator

Analiza generală de sânge (06.03.2007) Hemoglobina 144g/l, eritrocite 4,74 , trombocite **98,7** de mii în mm<sup>3</sup> ;leucocite 9,1; nesegmentate 3%: segmentate 72%; eozinofile 1%; limfocite 17%; monocite 7%; VSH **44** mm/h.

Analiza biochimică a sângelui: bilirubina totală 26,91 mcmol/l; bilirubina legată 8,28; bilirubina liberă 18,7; protrombina 94%; proteina totală 82,8 g/l; albumina **33,5** g/l; ALT 40 un/l; AST 35 un/l; urea 4,4 mmol/l; creatinina 70,2 mcmol/l; fosfataza alcalina **417** un/l (norma până 290); GGTP **155**un/l ( norma 5-45); amilaza 27 g/o/l; lipaza1,43 nmol/s/l; K 4,0mmol/l; Na140 mmol/l

#### Markerii tumorali (06.03.2007)

Alfa-fetoproteina **691,9** ME/ml (N<10); CEA 7,4 (N<5 ng/ml); PSA 0,6 (N <4 ng/ml).

Markerii virali (06.03.2007) HBsAg negativ; AntiHBs negativ; AntiHbcor tot pozitiv 0,037; AntiHDV negativ; AntiHCV pozitiv 2,815

#### Analiza generala urina (06.03.2007)

Galbenă, întunecată, transparentă, densitatea relativă 1,010, reacția acidă, proteina negativă, epiteliu de tranziție unice, leucocite 2-3 în c/v

#### Coprograma(13.03.2007)

Consistența moale;culoarea cafenie;fibre musculare fără striații puține; fibre musculare striate unice; grăsimi neutre puține.

#### USG organelor abdominale (07.03.2007)

Ficatul:LD 20,0 cm LS 10,0 cm conturul net estompat, parenchimul neomogen, întreg LD ocupat de multiple metastaze. cu structura heterogena de la 2,0 la 6,0 cm, care concresec.

V.Portae 1,6 cm in lumen tromb, V.lienalis 0,7 cm

CBI moderat dilatate in lobul sting

Colecistul:11,2x4,7 pereți 0,3-0,5 cm, cristalobilie. CBP 0,6 cm

Pancreas cap 3,0cm; corp 2,1cm; coada 2,4 cm contur regulat parenchim omogen ecogenitate difuz crescută.

Splina 20,0x7,9 cm

Rinichi drept 10,4x4,9 parenchim 1,6 SBC 1:2:1

Rinichi sting 12,0x5,1 parenchim 1,6 SBC 1:2:1

În abdomen puțin lichid liber.

Doppler sistemul portal (07.03.2007)

Ficatul LD 17,8 cm LS 8,0 V.Portae 2,0 V.Lienalis 1,1 cm

Splina 17,5x8,0 cm

În lumenul V.portă ramura dreaptă si ramura stângă semne de tromboză fără semne de recanalizare.

Vmax V.lienalis 18,0 cm/s; Vmed V.lienalis 15,0 cm/s; Volum V.lienalis 851 ml/m

RFG cutiei toracice N 254(06.03.2007) Norma.

Scintigrafia ficatului (07.03.2007) Imaginea ficatului cu formă schimbată. Dimensiuni mărite. Repartizarea preparatului radiofarmaceutic neuniformă in lobul drept proces de volum!! Splina mărită cu fon mărit.

FEEDS (13.03.2007)

Concluzie: Boala stomacului operat. Gastrită superficială a bontului gastric. Varice esofagiene gradul I tip mixt.

Consultația urologului(13.03.2007)

Date de patologie a prostatei per rectum nu s-au depistat.

**Diagnosticul clinic:**

Carcinom hepatocelular. Tromboza venei portă( ramului drept și stâng), fără semne de recanalizare.

Ciroză hepatică de etiologie virală HBV si HCV fază activă evoluție progresivă compensată stadiul Child-Pugh A(6 puncte). Hipersplenism gradul I-II

Boala stomacului operat. Gastrită superficială a bontului gastric în acutizare. Pancreatită cronică recidivantă cu insuficiența exocrină în acutizare. Colesteroza vezicii biliare.

Tratamentul efectuat: Sol. Fraxiparini 0.3mg de 2 ori pe zi, Sol. Pentilini 5ml în perfuzii intravenoase cu soluție fiziologică de 2 ori pe zi, Sol. Aminoplasmal-hepa10%-500ml de 2 ori pe săptămână, Sol. Riboxini 5ml intravenos, Sol. Rantac50mg de 3 ori pe zi, Tab. Mezim-forte 2p 3 ori pe zi, Tab. Spironolactoni 100mg de 2 ori pe zi, Tab Furosemidi 40mg de 3 ori pe săptămână, Tab Anaprilini10mg de 2 ori pe zi.

**Discuții**

La pacientul prezentat a fost stabilit diagnosticul de hepatită cronică de etiologie virală HBV, HVC în anul 1993. Diagnosticul de ciroză hepatică de etiologie HBV, HCV a fost stabilit în anul 2000. Peste 7 ani de la stabilirea acestui diagnostic la pacient au apărut așa acuze ca durere surdă în hipocondrul drept, permanentă, fără iradiere, astenie fizică marcată; scădere ponderală 6-7 kg timp de 1,5 luni; inapetență, conform căreia poate fi suspectată prezența unei tumori. Examinarea obiectivă a arătat prezența ficatului de consistența dură cu suprafața noduroasă, prezența splinei brusc mărite, datele de laborator au demonstrat creșterea VSH, prezența sindromului colestatic – creșterea bilirubinei, fosfotazei alcaline și GGTP. La ultrasonografia abdomenului s-a depistat hepatomegalia, cu parenchimul neomogen, întreg lobul drept este ocupat de multiple metastaze cu structură heterogenă de la 2,0 la 6,0 cm, care concresec, splenomegalia, semne de hipertensiune portală, mărirea diametrului venei portă până la 1,6 cm (norma <1,3cm) cu tromboza ramului ei drept și stîng fără semne de recanalizare. La scintigrafia ficatului s-au depistat zone „reci” de contrastare în lobul drept al ficatului. A fost

efectuată analiza sîngelui la alfafetoproteina pentru a preciza diagnosticul și s-a depistat nivelul alfafetoproteinei de 691,9 ME/ml ( $N < 10$ ), care este patognomonic pentru carcinom hepatocelular. Tromboza venei porte s-a dezvoltat pe fon de carcinom hepatocelular. Avînd în vedere dimensiunile tumorii, prezența trombozei venei portă prognosticul acestui bolnav este nefavorabil, sunt contraindicate metodele chirurgicale de tratament iar metodele conservative sunt puțin eficiente.

În comparație cu datele din literatură (*Fattovich G, Bruix*), în cazul dat de asemenea sunt prezenți așa factori de risc pentru dezvoltarea CHC ca: prezența cirozei hepatice de etiologia virală HBV, HCV, fumatul. Dar CHC s-a dezvoltat mai repede în cazul nostru (peste 14 ani după stabilirea diagnosticului de hepatită virală HBV, HCV versus 30 de ani după datele literaturii). La fel ca și în datele literaturii la pacient au fost prezente acuze de astenie fizică marcată; scăderea ponderală de 6-7 kg timp de 1,5 luni; inapetență; la examenul obiectiv s-a remarcat prezența ficatului de consistența dură cu suprafața noduroasă, prezența splinei brusc mărite, dar în lipsa ascitei evidente; examenul de laborator a demonstrat mărirea VSH, sindromul colestatic, cifrele mărite de alfa-fetoproteină; examenul ultrasonografic a evidențiat hepatomegalia, cu parenchimul neomogen cu multiple metastaze cu structură heterogenă de la 2,0 la 6,0 cm, care concresec, tromboza venei portă, care se după datele literaturii se întâlnește frecvent în CHC.

Acest caz ne arată necesitatea efectuării screening-ului pacienților cu prezența factorilor de risc pentru dezvoltarea CHC. La pacientul dat există infecția cu virusul HBV, HCV, ciroza hepatică, iar timp de 3 ani el nu a fost investigat și diagnosticul de CHC a fost stabilit doar în stadiul avansat al bolii, când nu este posibil de aplicat metode eficiente de tratament.

Pentru a evita așa cazuri este necesar de efectuat ultrasonografia abdomenului și alfa-fetoproteina la pacienții cu ciroza hepatică de 2 ori pe an.

#### **Bibliografie**

1. Bruix J, Sherman M et al: Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of Barcelona 2000 EASL conference. *J Hepatol* 35;421,2001
2. El-Serag HB: Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol* 35:S72, 2002
3. Fattovich G et al: Morbidity and mortality in compensated cirrhosis tip C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 112;463, 1997
4. Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 7th ed., 2002 Elsevier; Hepatocellular Carcinoma
5. Harrison 14<sup>th</sup> ed Teora; 2003; Hepatocellular Carcinoma
6. Llovet J et al.: Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma: Results of a phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial) *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings; 25
7. Parkin DM, Bray F, Estimating the world cancer burden: GLOBO-CAN 2000. *Int J Cancer* 94: 153,2001
8. Jorg Trojan, Renate Hammerstingl, Christoph W. Strey, Thomas J. Vogl, Wolf-Otto Bechstein, Stefan Zeuzem, Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik und Therapie des hepatozellularen Karzinoms; *Deutsches Arzteblatt*; Jg. 104; Heft 48; 30. November 2007