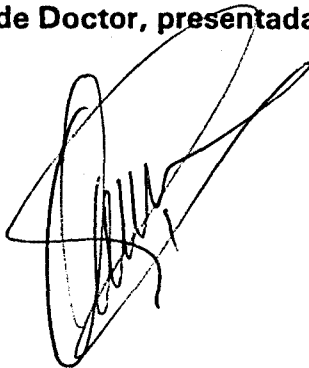


UNIVERSITAT DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

**TRACTAMENT DEL CARCINOMA HEPATOCEL·LULAR AVANÇAT MITJANÇANT
EMBOLITZACIO DE L'ARTERIA HEPATICA**

Memòria per a optar al Grau de Doctor, presentada per Antoni Castells i Garangou



6. DISCUSSIO

L'EA és una opció terapèutica que persegueix la necrosi isquèmica del CHC. Això és possible gràcies a que la vascularització d'aquest tumor depèn fonamentalment de l'artèria hepàtica. Diversos estudis no controlats duts a terme en països orientals han demostrat que l'EA pot aconseguir resultats excel·lents en el tractament del CHC, tant si s'utilitza aïlladament com si s'associa a l'administració d'agents quimioteràpics (Hsu *et al*, 1986; Nakamura *et al*, 1983; Liaw i Lin, 1990; Okuda *et al*, 1985b; Takayasu *et al*, 1989; Vetter *et al*, 1991; Kasugai *et al*, 1989; Lin *et al*, 1988; Sato *et al*, 1985b; Yamada *et al*, 1983; Ohnishi *et al*, 1987b). Aquests resultats tan encoratjadors han propiciat que múltiples grups d'Europa (Vetter *et al*, 1991; Pelletier *et al*, 1990) i dels Estats Units (Venook *et al*, 1990; Stuart *et al*, 1991) utilitzin l'EA, ja sigui com a tractament únic o prèviament a la resecció quirúrgica o al trasplantament hepàtic (Baur *et al*, 1991). No obstant, les dades de que es disposa en el nostre medi no són tant optimistes com les procedents del Japó o la Xina. En aquest sentit, fa anys es va demostrar que l'EA aconseguia una elevada taxa de respostes en estudis que, per altra banda, incloïen un reduït número de malalts (Patt *et al*, 1983; Venook *et al*, 1990; Wheeler *et al*, 1979; Allison *et al*, 1985; Clouse *et al*, 1983). Sorprenentment, malgrat aquest fet, l'EA no ha estat mai reconeguda de manera inequívoca i universal com un tractament veritablement útil.

En els darrers anys, tres grups occidentals han aconseguit resultats contradictoris. Per una banda, Vetter *et al*. (1991), en un estudi comparatiu no controlat on s'analitzava l'eficàcia de l'EA associada a quimioteràpia suggerien una supervivència significativament superior en el grup de malalts tractats.

Contràriament, Pelletier *et al.* (1990) i el Groupe Francophone d'Étude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire (1993) no han aconseguit demostrar cap milloria en la supervivència en estudis controlats on es comparava la quimioembolització emprant gelatina i agents citostàtics (doxorubicina i cisplatí, respectivament) amb l'abstenció terapèutica. Cal esmentar, però, que existeix una sorprenent disparitat en relació a les dades de supervivència tant pel que fa als grups tractats com als no tractats. Així, mentre la probabilitat de sobreviure al primer any en el grup control de Vetter *et al.* (1991) és del 0%, altres autors refereixen una supervivència del 10-35% (Okuda *et al.*, 1985b; Sato *et al.*, 1985b; Pelletier *et al.*, 1990), malgrat trobar-se tots ells en un estadi evolutiu teòricament similar.

Tanmateix, l'anàlisi acurada d'aquests estudis indica que les discordances existents en relació a la utilitat de l'EA poden atribuir-se a l'heterogeneïtat dels pacients inclosos, en part degut a la manca de criteris universalment acceptats per a la seva estratificació. En aquest sentit, cal recordar que el pronòstic d'aquests malalts ve determinat per l'estadi evolutiu del tumor en el moment del seu diagnòstic i pel grau de disfunció hepàtica de l'hepatopatia subjacent (Calvet *et al.*, 1990b; Attali *et al.*, 1987; Chlebowski *et al.*, 1984; Rosellini *et al.*, 1992; Acero *et al.*, 1993). Així doncs, la interpretació, l'anàlisi o la realització de qualsevol estudi dirigit a avaluar l'eficàcia terapèutica de l'EA obliga a tenir en compte aquest precepte.

La present Tesi Doctoral va voler establir exhaustivament la utilitat real de l'EA en el tractament del CHC avançat en el nostre medi. Per a dur a terme aquest

objectiu, i tenint en compte que aquest procediment és de recent introducció a la nostra àrea geogràfica, es va realitzar en primer lloc un estudi en fase 2 on s'avaluà la reproductibilitat de la tècnica, juntament a la tolerància dels malalts i l'efecte antitumoral que es pot aconseguir amb l'EA. Així mateix, en aquest estudi es va estimar, a través de càlculs estadístics complexos, la seva influència sobre la supervivència. En aquest sentit, els resultats obtinguts van proporcionar la base racional per a la posterior realització d'un estudi controlat i aleatoritzat on es comparava un grup de pacients tractats mitjançant l'EA amb un altre sotmès únicament a tractament simptomàtic, i que constitueix el nucli central d'aquesta Tesi. Aquest darrer estudi va permetre conèixer, no tan sols la repercussió de l'EA sobre la supervivència dels malalts amb CHC, sinó també el seu efecte sobre la cinètica de creixement tumoral, l'aparició de complicacions secundàries al tumor i la qualitat de vida dels malalts. Tanmateix, el disseny d'aquest estudi controlat no hauria estat possible sense la identificació prèvia dels factors que determinen una correcta resposta al tractament i una major supervivència després de l'EA. Aquests factors pronòstics o predictius van possibilitar una estratificació acurada dels malalts inclosos en l'estudi controlat, a fi de garantir la més estricta homogeneïtat possible entre ambdós grups.

Paral·lelament, i donat que l'artèria hepàtica contribueix a l'increment de les resistències hepàtiques en els malalts amb cirrosi i hipertensió portal, es va investigar l'efecte que comporta l'anul·lació del seu flux sobre l'hemodinàmica esplàcnica i sistèmica. Així mateix, la metodologia emprada va permetre estudiar, de manera simultània i més finament, la repercussió de l'EA sobre la funció hepatocel·lular. Per últim, tenint en compte la immunodepressió que presenten els

malalts cirròtics portadors d'un CHC, es va estudiar la necessitat de realitzar antibioteràpia profilàctica en el moment d'efectuar l'EA. Aprofitant el disseny d'aquest estudi, també es van analitzar quins són els factors que determinen l'aparició de febre després de realitzar el tractament.

Els resultats dels diferents protocols d'aquesta Tesi confirmen que l'EA, inclús quan no s'associa a agents quimioteràpics, posseeix un gran efecte antitumoral ja que a la majoria de casos s'observa necrosi del CHC amb marcada reducció de la mida del tumor. Així mateix, es tracta d'un procediment ben tolerat, fins al punt que, un cop resolta la síndrome postembolització, la pràctica totalitat dels malalts recuperen com a mínim el PST previ a l'EA. Aquests resultats coincideixen amb els observats per la majoria d'autors (Nakamura *et al*, 1983; Hsu *et al*, 1986; Okuda *et al*, 1987).

Per altra banda, el seguiment a que han estat sotmesos tots els malalts tractats amb EA demostra que malgrat la necrosi obtinguda inicialment, la majoria presenten revascularització de la lesió tractada o aparició d'altres nòduls tumorals. Així, la reactivació de la malaltia neoplàstica pot contrarrestar el potencial benefici de la resposta inicial al tractament, per la qual cosa l'EA ha d'ésser considerada, ara per ara, una alternativa terapèutica amb finalitat pal·liativa.

L'anàlisi estadística descrit al Protocol 1 va permetre realitzar una estimació de l'efecte de l'EA sobre la supervivència dels malalts sotmesos a aquest tractament. A partir dels coeficients de regressió de les variables amb valor predictiu independent que determinen l'evolució dels malalts amb CHC (Calvet *et*

al, 1990b) s'ha construït un model matemàtic que possibilita la predicció del pronòstic de qualsevol altre grup de malalts amb aquesta neoplàsia, en el cas que no haguessin estat tractats. Això facilita la consecució d'un grup control estadístic amb el mateix pronòstic basal que el que s'està estudiant. Aquest tipus d'anàlisi s'ha utilitzat àmpliament en l'avaluació de determinats tractaments a la cirrosi biliar primària (Neuberger *et al*, 1986; Markus *et al*, 1989; Keiding *et al*, 1990), una malaltia que posseeix una evolució més homogènia que el CHC. No obstant, malgrat aquesta menor homogeneïtat en la seva història natural, el model matemàtic derivat d'una sèrie extensa sembla preferible a la recollida d'un cas control històric aparellat d'acord a un número limitat de variables per a cada malalt tractat.

Emprant aquesta estimació estadística s'ha observat que, malgrat el marcat efecte antitumoral, la repercussió de l'EA sobre la supervivència és discreta. De fet, la major diferència observada quan es compara la supervivència del grup tractat amb l'esperada d'acord al model matemàtic se situa entre els 6 i 12 mesos, la qual cosa probablement indica que l'EA aconsegueix disminuir la mortalitat durant el primer any, però no influeix en l'evolució posterior quan el tumor torna a créixer de nou. No obstant, cal esmentar que la supervivència estimada a partir del model matemàtic prové de dades obtingudes en una sèrie històrica de malalts no tractats, per la qual cosa una diferència moderada en la supervivència podria reflectir més un maneig més actiu d'aquests malalts en el moment actual que no pas un benefici real de l'EA. A més, la sèrie històrica incloïa una elevada proporció de malalts amb CHC en estadis molt avançats (Calvet *et al*, 1990b), per la qual cosa el model matemàtic podria infraestimar l'expectativa real de sobrevida.

En resum , els resultats obtinguts en el Protocol 1 van demostrar, per una banda, que l'EA és un procediment ben tolerat i amb un gran efecte antitumoral, i per altra, que era necessari realitzar estudis prospectius i controlats per tal d'establir de manera inequívoca la utilitat real de l'EA en el tractament del CHC. Aquests estudis havien d'incloure un elevat número de malalts acuradament estratificats d'acord a l'estat funcional de la malaltia de base i l'estadi evolutiu del tumor. En aquest sentit, els resultats del Protocol 1 proporcionaren la base racional i ètica per a realitzar i dissenyar l'estudi del Protocol 5 on es comparà un grup de malalts sotmesos a EA amb un altre que rebia només tractament simptomàtic. En aquest sentit, a més de la repercussió del tractament sobre la supervivència, calia tenir en compte el seu efecte sobre l'aparició de complicacions secundàries a la neoplàsia i sobre el manteniment de la qualitat de vida dels malalts.

Com s'ha comentat anteriorment, la majoria d'estudis que han avaluat la utilitat de l'EA en el tractament del CHC presenten una gran heterogeneïtat en relació als malalts inclosos, tant pel que fa referència a l'estadi evolutiu de la malaltia neoplàstica com al grau de deteriorament funcional de l'hepatopatia subjacent (Okuda *et al*, 1985b; Calvet *et al*, 1990b). A més, fins a l'actualitat, es desconeixien quines eren les característiques específiques que determinaven la resposta terapèutica i quins eren els paràmetres que condicionaven la supervivència dels malalts tractats. En aquest sentit, el Protocol 2 d'aquesta Tesi va anar dirigit a establir els factors que determinaven una major resposta a l'EA i els que permetien predir una major supervivència després del tractament. Aquesta informació és fonamental per a una comparació més fiable dels resultats de diferents sèries no contemporànies, així com per a una més acurada estratificació dels malalts a l'hora

de realitzar estudis terapèutics prospectius que avaluin la utilitat real de l'EA, com el que es va efectuar en el Protocol 5.

Per a la determinació dels diferents factors predictius s'analitza el curs evolutiu dels malalts inclosos en l'estudi en fase 2, el qual ha sigut descrit abastament a la primera part d'aquesta Tesi. Com s'ha assenyalat, els resultats obtinguts tant pel que fa referència a l'efecte antitumoral com a la supervivència foren totalment superposables als obtinguts per autors orientals i occidentals en sèries de pacients en un estadi evolutiu similar (Okuda *et al*, 1985b; Okuda *et al*, 1987; Liaw *et al*, 1990; Takayasu *et al*, 1989; Vetter *et al*, 1991; Sato *et al*, 1985b; Kasugai *et al*, 1989; Lin *et al*, 1988; Soga *et al*, 1988).

En una primera fase de l'estudi es determinaren els paràmetres associats a una bona resposta terapèutica, la qual es va classificar d'acord al grau de necrosi tumoral i a la reducció de la mida del CHC. Aquestes variables foren la conservació del PST, la no elevació de la concentració plasmàtica d'AFP i la normalitat de la concentració plasmàtica de sodi, totes elles reflectint un estadi moderadament avançat de la malaltia (Calvet *et al*, 1990b). Aquests resultats reforcen les dades de Yamashita *et al*. (1991), els quals van relacionar la major extensió tumoral amb una menor taxa de respostes, suggerint que l'EA ofereix una eficàcia màxima en els pacients en fases més primerenques de la seva malaltia.

Posteriorment, es va realitzar l'anàlisi dels factors que determinaven la supervivència dels malalts després de l'EA, el qual es va efectuar segons dos models. En primer lloc, s'estudiaren les variables disponibles abans d'efectuar el

tractament. Tal i com s'esperava, es va comprovar que la supervivència era superior en els malalts amb tumors menys evolucionats, la qual cosa quedà reflectida per la preservació del PST i una menor concentració plasmàtica d'AFP. En un segon model, s'analitzà la repercussió que podia tenir l'efecte antitumoral sobre la supervivència, un aspecte que tan sols havia sigut avaluat per Takayasu *et al.* (1989). Els nostres resultats confirmaren que l'obtenció d'una extensa necrosi amb reducció de la mida tumoral s'associa a una major supervivència, de manera similar a l'observat per grups que repeteixen l'EA fins a obtenir la necrosi del tumor (Ikeda *et al.*, 1991). Aquests autors evidencien que la devascularització absoluta del tumor amb necrosi tumoral completa repercuteix en una supervivència més prolongada (Ikeda *et al.*, 1991). A més de la resposta al tractament, el model pronòstic evolutiu va identificar al PST com una variable amb valor predictiu independent, mentre que l'AFP perdia la seva rellevància pronòstica.

Contràriament, altres paràmetres considerats d'interès pronòstic en pacients amb CHC com la classificació de Child-Pugh (Pugh *et al.*, 1973) o d'Okuda (Okuda *et al.*, 1985b) no van ésser identificats com a variables predictives de supervivència. La manca de valor pronòstic d'aquestes dues classificacions podria explicar-se pel reduït número de malalts un cop subdividits i per la relativa variabilitat de la història natural d'aquesta malaltia quan es diagnostica en fases inicials del seu desenvolupament i escassament simptomàtiques (Okazaki *et al.*, 1989; Cottone *et al.*, 1989). En quant a la manca de significació pronòstica de l'extensió tumoral, l'explicació podria estar en la relativa homogeneïtat dels pacients inclosos en el nostre estudi en relació a l'estadi evolutiu del tumor, ja que la majoria d'aquests foren classificats com multinodulars o uninodulars majors de 5 cm.

Interessantment, el PST posseeix valor predictiu tant en relació a la resposta al tractament com a la supervivència, ja sigui en el model basal pretractament o en l'evolutiu. Aquest paràmetre és de fàcil obtenció i s'utilitza habitualment en Oncologia, tenint una significació superposable a l'escala de Karnofsky. Sorprenentment, no existeix cap estudi terapèutic dut a terme en malalts amb CHC que avaluï la seva possible importància pronòstica. Els resultats del Protocol 2 demostraren que en els malalts amb PST igual a 2, l'efecte antitumoral de l'EA era escàs i la supervivència reduïda, amb la qual cosa un paràmetre de molt fàcil recollida va esdevenir un indicador fiable i acurat del pronòstic d'aquests malalts.

En resum, els resultats del Protocol 2 indicaren que l'EA aconseguia la màxima eficàcia en aquells malalts amb un estat general conservat (PST 0 ó 1). A més, la consecució d'un marcat efecte antitumoral s'associà a una major supervivència. Aquests paràmetres haurien de tenir-se en compte quan es comparen sèries no contemporànies de malalts tractats amb EA, així com en el disseny de qualsevol estudi prospectiu dirigit a avaluar la utilitat real d'aquest tractament, per tal de garantir la identitat dels diferents grups de malalts. En aquest sentit, cal assenyalar que aquestes variables van facilitar l'estratificació dels malalts inclosos en l'estudi controlat que es descriu en el Protocol 5 d'aquesta Tesi.

Un altre aspecte que mereix ésser comentat és la repercussió de l'embolització de l'artèria hepàtica en l'hemodinàmica sistèmica i esplènica. Aquest punt va ésser investigat en un subgrup de malalts sotmesos a aquest procediment mitjançant cateterisme de les venes suprahepàtiques, tal i com es descriu en el Protocol 3 d'aquesta Tesi. Per assolir una millor comprensió dels

canvis que succeeixen cal recordar, en primer lloc, que la vascularització del CHC depèn fonamentalment de l'artèria hepàtica. Per aquest motiu, la interrupció del seu flux mitjançant l'EA aconsegueix una important necrosi del tumor. Per altra banda, la vascularització del parènquima hepàtic no tumoral procedeix tant de l'artèria hepàtica com de la vena porta (Breedis i Young, 1954; Nakashima, 1976), la qual cosa permet que malgrat l'anul·lació del flux arterial, l'EA sigui ben tolerada, ocasionant tan sols un lleu i transitori empitjorament de la funció hepatocel·lular. Aquestes característiques en la vascularització determinaran tant l'hemodinàmica hepàtica dels malalts cirròtics portadors d'un CHC com els canvis que s'observen després de l'embolització de l'artèria hepàtica.

Quan s'analitzen les alteracions de l'hemodinàmica esplàcnica i sistèmica dels malalts amb CHC cal tenir en compte que la majoria d'ells presenten una cirrosi hepàtica com a malaltia subjacent (Calvet *et al*, 1990a; Okuda *et al*, 1985b). Per aquest motiu, la hipertensió portal que presenten aquests malalts pot atribuir-se tant al CHC com a la pròpia cirrosi hepàtica (Boijssen i Abrams, 1965; Okuda *et al*, 1975; Okuda *et al*, 1977a; Adler *et al*, 1978; Young *et al*, 1980). El mecanisme pel qual el CHC pot induir o agreujar la hipertensió portal és múltiple. Es ben conegut que el CHC envaeix freqüentment el sistema venós portal i que, en ocasions, dóna lloc a la formació de fístules arterio-venoses. Així, la presència de trombosi o invasió de la vena porta o les seves branques es pot observar en el 25-60% dels casos, variant aquesta proporció en funció del mètode emprat per al diagnòstic o de la procedència de les dades, i siguent més elevada en les sèries necròpsiques (Okuda *et al*, 1977a; Albacete *et al*, 1967; Moriyasu *et al*, 1986; Ohnishi *et al*, 1987b; Maroto *et al*, 1988). A més, en els malalts amb obstrucció total de la vena

porta pot observar-se la formació de venes col·laterals hepatopetals, el que s'anomena transformació cavernomatosa de la vena porta. Per altra banda, prop del 25% dels CHC presenten fístules arterio-venoses entre branques procedents de l'artèria hepàtica i altres de la vena porta (Morse *et al*, 1985; Okuda *et al*, 1975; Okuda *et al*, 1977a; Nagasue *et al*, 1977). A l'hora, aquestes comunicacions arterio-venoses acostumen a ésser secundàries a la invasió tumoral de la vena porta. Això és degut a que els plexes arteriolars perivenosos i peribiliars irriguen el trombus tumoral, fins a convertir la llum venosa en el vas eferent de la comunicació. La pràctica d'una arteriografia permet reconèixer aquestes arterioles perivenoses, clàssicament descrites com el "signe dels fils i les línies" (Okuda *et al*, 1975). Una altra explicació per a la formació de les fístules arterio-venoses seria que el creixement tumoral arribés a amputar una branca perifèrica de l'artèria hepàtica (Morse *et al*, 1985). No obstant, sigui quin sigui el mecanisme implicat, la presència d'un CHC comporta un increment de la pressió portal (Nakashima, 1976).

Els resultats del Protocol 3 van demostrar inequívocament que l'EA aconsegueix una reducció significativa de la pressió portal, fonamentalment degut a una disminució de la PSHE i a un lleuger augment de PSHL, sense modificar l'hemodinàmica sistèmica. Aquests resultats foren independents del nivell de l'obstrucció i del grau d'oclusió obtingut. Cal assenyalar que, malgrat aquest aspecte no havia sigut investigat anteriorment de manera intencionada, ja existien evidències clíniques indirectes que suggerien un efecte beneficiós de l'EA sobre la pressió portal. Així, la lligadura quirúrgica de l'artèria hepàtica s'ha utilitzat en el tractament de la hipertensió portal de severa intensitat (Chenoweth, 1952). A més,

Morse *et al.* (1985) van reportar quatre malalts portadors d'un CHC amb comunicacions arterio-venoses i circulació portal hiperkinètica tractats mitjançant EA. Tres d'ells presentaven una hemorràgia digestiva secundària a ruptura de varices esofàgiques no controlada amb les mesures habituals. Després de l'EA, en tots els malalts s'observà un flux hepatopetal, aconseguint-se simultàniament el control de l'hemorràgia.

Per altra banda, l'estudi del Protocol 3 mostrà que el flux sanguini hepàtic total no es modifica malgrat haver anul·lat el component arterial del mateix, la qual cosa indica que existeix un increment del flux sanguini de la vena porta. Aquesta observació coincideix plenament amb els resultats d'altres estudis on es mesurava el flux portal mitjançant Doppler (Ohnishi *et al.*, 1987a; Moriyasu *et al.*, 1986). Ohnishi *et al.* (1987) observaren que 13 dels 15 malalts en els que s'efectuà EA presentaven un augment significatiu del flux portal, i que aquest increment era més important quan s'oclueïa l'artèria hepàtica pròpia. Els resultats de Moriyasu *et al.* (1986) foren més heterogenis, però de manera global també s'observà un augment del flux portal, amb un pic màxim al 8è dia després d'haver efectuat l'EA i recuperant els valors basals a la tercera o quarta setmana. Per últim, aquests autors observaren que els malalts que havien sofert una disminució del flux portal després del tractament foren els que desenvoluparen un quadre d'insuficiència hepatocel·lular, desconeixent-se emperò, què n'era la causa i què la conseqüència (Moriyasu *et al.*, 1986).

Simultàniament a l'increment del flux portal es va detectar un augment significatiu del flux de la vena àziga. Aquest paràmetre és acceptat com un índex

del flux sanguini porto-col·lateral a través de les derivacions gastro-esofàgiques (Bosch i Groszmann, 1984). Així, la detecció d'aquest increment juntament a la no modificació del flux sanguini hepàtic total suggereix l'existència d'un augment de del flux portal i porto-col·lateral com a conseqüència d'una vasodilatació esplàcnica. Aquest fet coincideix amb l'observat en estudis experimentals amb rates, on s'ha evidenciat que l'oclusió de l'artèria hepàtica no tan sols augmenta el flux venós portal sinó que incrementa el *shunting* arterio-venós en el budell i altres territoris vasculars dependents de la vena porta (Lindell i Aronsen, 1977).

A banda d'aquests canvis hemodinàmics, els resultats del Protocol 3 van demostrar que una setmana després de l'EA es produeix una milloria de la funció hepàtica estimada pel metabolisme del verd d'indocianina amb determinació de l'aclariment intrínsec. Aquest paràmetre representa la capacitat metabòlica màxima en absència de limitació de flux i constitueix un índex molt fi per a la valoració de la funció hepatocel·lular. Així, al cap d'una setmana d'haver efectuat l'embolització existeix un increment de l'aclariment intrínsec d'aquest colorant, el que tradueix una milloria de la funció hepàtica probablement en relació a canvis en la microcirculació hepàtica. Aquest fet explicaria la discordància amb els resultats referits per Miyoshi *et al.* (1988) en un estudi on es valorà la reserva funcional hepàtica utilitzant tècniques també fonamentades en la cinètica del verd d'indocianina. Aquests autors observaren que la meitat dels malalts sotmesos a EA presentaven una disminució marcada de la velocitat màxima d'extracció plasmàtica del colorant. Tanmateix, altres paràmetres de funció hepàtica com són la concentració plasmàtica d'albúmina o la taxa de protrombina tampoc es modificà a la majoria dels malalts (Miyoshi *et al.*, 1988). Per últim, cal assenyalar que en

aquell estudi a l'igual que en el nostre, els canvis en la funció hepàtica no es relacionaren amb el nivell d'obstrucció de l'artèria hepàtica ni amb el grau d'oclusió obtingut.

En resum, els resultats del Protocol 3 van demostrar que l'EA permet una disminució significativa de la pressió portal sense modificar el flux sanguini hepàtic total, probablement degut a una disminució de les resistències vasculars portals intrahepàtiques. Així, aquests resultats indicarien que, contràriament al que es creia, la vena porta pot regular el seu flux com a resposta als canvis en el flux de l'artèria hepàtica. Sigui quin sigui el mecanisme implicat, tot sembla indicar que aquest augment del flux portal podria contribuir a mantenir la funció hepàtica després de l'EA. A més, aquests resultats suggereixen que l'EA podria proporcionar un efecte beneficiós addicional en els malalts cirròtics amb hipertensió portal i CHC ja que podria previndria l'aparició de complicacions derivades de la hipertensió portal, concretament l'hemorràgia digestiva per ruptura de varices esofago-gàstriques. No obstant, la confirmació inequívoca d'aquest hipòtesi així com el coneixement de la seva rellevància clínica només pot establir-se en el curs d'un estudi controlat on es compari l'EA amb l'abstenció terapèutica, de manera similar a com es va realitzar en la darrera part d'aquest Tesi.

El Protocol 4, per la seva banda, fa referència a un estudi dirigit a establir la necessitat de realitzar profilaxi antibiòtica en els malalts que van a ésser sotmesos a EA. La base racional d'administrar antibiòtics en aquestes circumstàncies prové del fet ben conegut que els malalts cirròtics portadors d'un CHC presenten un major risc de desenvolupar infeccions bacterianes. En aquest sentit, es recomana

efectuar profilaxi antibiòtica en tots els malalts amb cirrosi hepàtica que presenten una hemorràgia digestiva alta per varices esofàgiques o que són ingressats com a conseqüència d'una descompensació ascítica, per tal de disminuir la probabilitat de desenvolupar complicacions infeccioses (Rimola *et al*, 1985; Rimola, 1991; Soriano *et al*, 1991). A més, alguns grups també recomanen administrar antibiòtics de manera profilàctica en aquells malalts cirròtics que vagin a ésser sotmesos a procediments diagnòstics o terapèutics invasius (Wyke, 1989; Rimola, 1991). No obstant, fins a l'actualitat no existia cap recomanació definitiva en relació a la necessitat o utilitat d'efectuar profilaxi antibiòtica en els malalts cirròtics portadors d'un CHC que anaven a ésser tractats mitjançant EA.

Com ja s'ha comentat en diverses ocasions al llarg d'aquesta Tesi, l'EA és un procediment ben tolerat. La majoria de malalts presenten l'anomenada síndrome post-embolització, la qual es caracteritza per l'aparició de febre, dolor abdominal, nàusees i vòmits després de l'EA i que s'autolimita en els transcurso de 24-48 hores (Dusheiko *et al*, 1992; Venook *et al*, 1990; Yamada *et al*, 1983; Okuda *et al*, 1987). No obstant, en algunes ocasions s'ha reportat la formació d'abscessos hepàtics com una potencial complicació infecciosa del procediment (Nagasue *et al*, 1989b; Wong *et al*, 1991). Aquests fets han proporcionat la base racional per a l'administració profilàctica d'antibiòtics en els malalts cirròtics amb CHC que eren tractats mitjançant EA. Tanmateix, malgrat aquesta política terapèutica és seguida per molts grups (Vetter *et al*, 1991; Bismuth *et al*, 1992; Venook *et al*, 1990; Sasaki *et al*, 1987; Wheeler *et al*, 1979; Shimamura *et al*, 1988), altres no n'administren (Takayasu *et al*, 1987; Wong *et al*, 1991) o només ho fan quan existeix sospita d'infecció (Lin *et al*, 1988; Chuang *et al*, 1981; Kolmannskog *et*

al, 1991; Ikeda *et al*, 1991), la majoria de vegades fonamentada en la presència de febre. Els resultats obtinguts en el Protocol 4 van demostrar inequívocament que és possible efectuar una EA en els malalts cirròtics amb CHC de manera segura sense necessitat de realitzar profilaxi antibiòtica. Així, cap dels malalts que no reberen antibiòtics de manera profilàctica desenvoluparen una infecció que pogués ésser atribuïble al procediment o, fins i tot, presentaren algun símptoma o signe que suggerís l'existència d'una infecció subclínica. De fet, no existiren diferències entre els dos grups de malalts en relació a la prevalència i durada de la febre, a la temperatura màxima assolida o a l'augment del recompte de leucòcits i polimorfonuclears després de l'EA. Per últim, la durada de l'estada hospitalària també fou similar en ambdós grups, el que indica que l'absència de profilaxi antibiòtica tampoc va repercutir en un retard en l'alta de l'hospital per por al desenvolupament ulterior d'infeccions.

No obstant, els resultats d'aquest Protocol mereixen alguns comentaris. Per una banda, diversos estudis suggereixen que l'EA pot beneficiar als malalts portadors d'un CHC en un estadi evolutiu intermedi, en els que no existeixen evidències de disseminació extrahepàtica o invasió tumoral de la vena porta (Okuda *et al*, 1985a; Dusheiko *et al*, 1992). D'acord a aquestes asseveracions, els malalts portadors d'un CHC avançat, que corresponen a l'estadi III d'Okuda o al grup C de la classificació de Child-Pugh, no es consideren tributaris d'aquest tractament. Així, en el present Protocol només es van incloure pacients amb una malaltia neoplàstica moderadament avançada. En aquest sentit, els malalts amb pitjors condicions presenten un risc d'infecció més elevat, motiu pel qual podria ésser necessari efectuar profilaxi antibiòtica en aquest subgrup seleccionat de pacients. Un segon

aspecte a considerar és la possibilitat que aquest estudi no hagi inclòs un número suficient de malalts per tal d'evitar un error de tipus II. Tanmateix, tenint en compte que la taxa d'infeccions després de l'EA a la nostra sèrie és nul·la, així com que no existeixen evidències indirectes d'infecció, aquest possible biaix és altament improbable. Per contra, donat que la prevalència d'infeccions després de l'EA és summament baixa, el missatge del present Protocol seria que no està justificada l'administració profilàctica d'antibiòtics. Probablement, aquesta només estaria indicada en casos molt seleccionats en els quals es sospitès la presència d'una infecció bacteriana d'acord a criteris molt estrictes. En aquest sentit, els nostres resultats indicaren que l'aparició de febre després de l'EA no ha d'ésser considerada com un signe que suggereixi l'existència d'infecció.

L'anàlisi estadística posà de manifest la relació existent entre diverses variables i el desenvolupament de febre després de l'EA. Així, cinc de les sis variables identificades en l'anàlisi univariant (augment dels nivells plasmàtics de ALAT, disminució de la taxa de protrombina, tipus d'embolització, reducció de la mida tumoral i l'obtenció de necrosi) estan clarament relacionades amb l'efecte de l'EA sobre el parènquima hepàtic tumoral i peritumoral. Per altra banda, l'anàlisi multivariant evidencià que l'únic paràmetre que es va associar de manera independent amb el desenvolupament de febre superior a 38°C després de l'EA va ésser l'obtenció d'una necrosi tumoral extensa, la qual reflecteix directament l'eficàcia del tractament. Aquesta relació entre la necrosi del tumor i l'aparició de febre no havia estat mai demostrada inequívocament. A més, aquest fet proporciona una informació clínica rellevant. Diversos estudis juntament amb els resultats obtinguts en el Protocol 2 suggereixen que la milloria del pronòstic dels

malalts amb CHC tractats mitjançant EA es relaciona amb l'obtenció d'un major efecte antitumoral (Ikeda *et al*, 1991; Takayasu *et al*, 1989). Per tant, la detecció de febre després de l'embolització hauria d'ésser considerada com un signe precoç de l'èxit terapèutic de l'EA i, per tant, d'una potencial milloria de la supervivència.

En resum, els resultats del Protocol 4 van demostrar que no és necessari efectuar profilaxi antibiòtica en els malalts cirròtics amb CHC que van a ésser sotmesos a EA. Per altra banda, es va posar de manifest que l'aparició de febre superior a 38°C després d'aquest procediment no tan sols no és indicativa de l'existència d'una infecció bacteriana, sinó que constitueix un marcador clínic de necrosi tumoral extensa i, per tant, de resposta favorable al tractament.

El Protocol 5 representa el nucli central de la present Tesi Doctoral. Mitjançant aquest estudi controlat i aleatoritzat, on es comparà un grup de malalts sotmesos a EA amb un altre tractat simptomàticament, es va pretendre avaluar de manera inequívoca la utilitat d'aquest procediment. El disseny de l'estudi va tenir en compte, no tant sols la repercussió de l'EA sobre la supervivència, sinó també el seu efecte sobre la velocitat de creixement tumoral, l'aparició de complicacions secundàries al tumor i el manteniment de la capacitat física, com a índex de qualitat de vida.

Els resultats d'aquest estudi demostraren que l'EA no aconsegueix augmentar la supervivència dels malalts amb CHC avançat. En aquest sentit, és interessant assenyalar que la probabilitat actuarial de supervivència a un i dos anys (74% i 60%, respectivament) obtingudes en el grup de malalts tractats és igual,

o fins i tot millor, a l'obtinguda per altres grups en sèries de pacients amb CHC en un estadi evolutiu similar sotmesos a EA, amb o sense citostàtics (Okuda *et al*, 1985b; Takayasu *et al*, 1989; Vetter *et al*, 1991; Kasugai *et al*, 1989; Lin *et al*, 1988; Sato *et al*, 1985b; Soga *et al*, 1988). Així, l'absència d'un benefici clar en relació a la supervivència observat en el nostre estudi no pot atribuir-se a que els resultats obtinguts en el grup tractat mitjançant EA hagin sigut dolents sinó que cal buscar altres explicacions. Una possible justificació seria que l'EA pot tenir efectes deleteris sobre la funció hepàtica (Khan *et al*, 1991), empitjorant el pronòstic basal atribuïble a la pròpia cirrosi subjacent (Ginès *et al*, 1987; Llach *et al*, 1988a). No obstant, cal esmentar que la majoria d'estudis demostren que la funció hepàtica es recupera al cap de poques setmanes (Liaw i Lin 1990; Miyoshi *et al*, 1988) i, per tant, aquest tampoc podria considerar-se un factor determinant. Per altra banda, l'absència de milloria respecte a la supervivència és manté en tots els subgrups de malalts estudiats, ja sigui dividint-los en funció de la classificació de Child-Pugh o d'Okuda, o en relació al PST basal.

Un altre punt a tenir en compte és la naturalesa pal·liativa d'aquest tractament. Els resultats dels Protocols 1 i 5 indiquen que malgrat la necrosi obtinguda inicialment, la majoria de malalts presenten revascularització de la lesió tractada o aparició d'altres nòduls tumorals. No obstant, l'estudi comparatiu descrit en el darrer protocol posà en evidència que l'EA modifica la velocitat de creixement tumoral, alentint la progressió del CHC. Malauradament, aquest fet no es va traduir en una major supervivència. Probablement, la reactivació de la malaltia neoplàstica de manera gairebé constant contrarresta el potencial benefici que representen la resposta inicial i l'alentiment del creixement tumoral. En aquest sentit, s'ha suggerit

que un esquema més agressiu que inclogui la pràctica de reembolització quasi sistemàtica, potser en períodes preestablerts de temps, podria millorar els resultats a llarg termini. No obstant, els resultats procedents de grups que segueixen aquesta política (Okuda *et al*, 1985b; Takayasu *et al*, 1989; Lin *et al*, 1988; Pelletier *et al*, 1990) no són superiors als obtinguts en el nostre grup, existint només dos estudis que demostrin una milloria en el pronòstic (Vetter *et al*, 1991; Ikeda *et al*, 1991). Tanmateix, cal assenyalar que els millors resultats obtinguts per Vetter *et al*. (1991) s'aconseguien en un reduït grup de 8 malalts pertanyents a l'estadi I d'Okuda i, per altra banda, l'estudi d'Ikeda *et al*. (1991) contenia molts malalts amb tumors petits (42% eren nòduls únics i una tercera part d'aquests menors de 3 cm). D'aquesta manera, és difícil assegurar que una estratègia terapèutica més activa es tradueixi en un benefici clar en relació a la supervivència. El mateix succeeix quan es considera el possible efecte beneficiós de la combinació de l'EA amb quimioteràpia, ja sigui per via sistèmica o intrarterial selectiva, no existint cap evidència que suggereixi la utilitat d'aquests agents tant pel que fa a l'efecte antitumoral com a la supervivència (Nerenstone *et al*, 1988; Kalayci *et al*, 1990; Di Bisceglie *et al*, 1988).

Deixant de banda la repercussió de l'EA sobre la supervivència i el creixement tumoral, és interessant conèixer l'efecte d'aquest tractament sobre el desenvolupament de descompensacions de l'hepatopatia subjacent o l'aparició de complicacions secundàries al tumor, el que constitueix un dels objectius secundaris d'aquest estudi i alhora, una de les aportacions més novedoses de la present Tesi Doctoral. Fins a l'actualitat, els resultats dels diferents estudis publicats tan sols han fet referència a l'efecte de l'EA sobre la supervivència. Emperò, tenint en

compte que, en el nostre medi, el CHC afecta gairebé invariablement a pacients portadors d'una cirrosi hepàtica, és òbvia la importància que té analitzar la influència del tractament sobre la història natural de la malaltia de base. De nou, malauradament, el present estudi no va aconseguir demostrar que l'EA demori la presentació de descompensacions de l'hepatopatia subjacent. No obstant, el que sí va aconseguir retardar fou l'aparició de dolor abdominal atribuïble al CHC. Així mateix, l'EA també va disminuir la probabilitat global de presentar alguna manifestació secundària al tumor. Aquest fet, a més de confirmar el benefici marginal que pot proporcionar aquest tractament, reforça la importància del dolor com a símptoma del creixement tumoral en aquests malalts. Tot plegat indicaria que l'alentiment de la progressió del tumor com a conseqüència de l'efecte antitumoral de l'EA contribueix a una milloria simptomàtica dels pacients, el que es pot traduir, finalment, en una millor qualitat de vida.

Un resultat que mereix un comentari a part és la manca de diferències en relació a la incidència d'hemorràgia digestiva secundària a ruptura de varices esofago-gàstriques al llarg del seguiment, havent estat fins i tot superior en el grup de malalts tractats mitjançant EA. Aquest fet es contradiu amb els canvis en l'hemodinàmica hepàtica que comporta l'embolització de l'artèria hepàtica, demostrats en el Protocol 3. Probablement, el teòric efecte beneficiós atribuïble al descens de la pressió portal es va veure neutralitzat per la major proporció de trombosi portal observada, encara que no de manera significativa, en el grup de malalts sotmesos a embolització. Tanmateix, el motiu pel qual aquest grup de malalts desenrotllen més freqüentment trombosi de la vena porta és desconegut.

D'altra banda, el Protocol 5 demostrà que l'EA contribueix favorablement en el manteniment del PST. Aquesta escala, de fàcil obtenció, permet una estimació molt fiable de la repercussió de la malaltia neoplàstica en l'activitat física del malalt i representa, en definitiva, un marcador de la seva qualitat de vida. De nou, fins a l'actualitat, no havia estat mai avaluat l'efecte d'aquest tractament sobre la qualitat de vida dels malalts. En aquest sentit, els resultats del present estudi confirmen la naturalesa pal·liativa de l'EA i demostren els importants beneficis addicionals que pot proporcionar als malalts afectes d'un CHC avançat.

Per últim, aquests resultats suggereixen que per tal de millorar els efectes beneficiosos obtinguts fins ara amb l'EA, és necessari assajar noves aproximacions terapèutiques dirigides a incrementar l'efecte antitumoral d'aquest procediment i a mantenir la durada de la resposta. Probablement, si s'aconseguissin aquests objectius, l'efecte de l'EA es traduiria finalment en un augment de la supervivència dels malalts amb CHC avançat.

7. CONCLUSIONS

1. L'embolització arterial és un procediment terapèutic que posseeix un gran efecte antitumoral, aconseguint en la majoria de casos una marcada reducció de la mida del tumor.
2. L'embolització arterial és un tractament ben tolerat, presentant la majoria de malalts l'anomenada síndrome post-embolització, la qual s'autolimita en el transcurs de 24-48 hores.
3. La mortalitat relacionada amb aquest procediment és pràcticament nul·la, sempre que es descarti acuradament la presència de trombosi portal.
4. La reactivació de la malaltia neoplàstica després de la resposta inicial a l'embolització és un fet pràcticament constant, el que reforça el caràcter pal·liatiu d'aquest tractament.
5. La conservació del *Performance status test* (grau 0 ó 1), la no elevació de l'alfa-fetoproteïna i la normalitat de la concentració plasmàtica de sodi es correlaciona de manera independent amb la resposta inicial al tractament.
6. Prèviament a efectuar l'embolització arterial, constitueixen factors pronòstics en relació a la supervivència la normalitat de la concentració plasmàtica d'alfa-fetoproteïna i la conservació del *Performance status test* (grau 0 ó 1).

7. Un cop realitzada l'embolització arterial, els factors que permeten predir una major supervivència són la resposta inicial al tractament favorable i la conservació del *Performance status test*.
8. L'embolització arterial aconsegueix una reducció significativa de la pressió portal, a expenses d'una disminució de la pressió suprahepàtica enclavada i d'un lleuger augment de la pressió suprahepàtica lliure, probablement degut a una disminució de les resistències vasculars portals intrahepàtiques.
9. El flux sanguini hepàtic total no es modifica malgrat haver anul·lat el component arterial del mateix, el que indica un increment del flux sanguini de la vena porta després de l'embolització arterial. El manteniment del flux hepàtic total junt a l'increment del flux de la vena àziga suggereixen que després d'aquest tractament es produeix una vasodilatació esplàcnica amb augment, no tan sols del flux portal, sinó també del flux sanguini porto-col·lateral.
10. Al cap d'una setmana d'haver efectuat l'embolització arterial existeix un increment de l'aclariment intrínsec del verd d'indocianina, el que indica una milloria de la funció hepatocel·lular probablement a conseqüència de canvis en la microcirculació hepàtica.
11. No és necessari efectuar profilaxi antibiòtica en els malalts cirròtics amb carcinoma hepatocel·lular que van a ésser sotmesos a embolització arterial.

12. L'aparició de febre superior a 38°C després d'aquest procediment no tan sols no és indicativa de l'existència d'una infecció bacteriana, sinó que constitueix un marcador clínic de necrosi tumoral extensa i, per tant, de resposta favorable al tractament.
13. L'embolització arterial no aconsegueix augmentar la supervivència dels malalts cirròtics amb carcinoma hepatocel·lular avançat.
14. L'embolització arterial modifica la velocitat de creixement tumoral, alentint la progressió del carcinoma hepatocel·lular.
15. Malgrat l'embolització arterial no canvia la història natural de l'hepatopatia subjacent, aquest tractament aconsegueix retardar l'aparició de dolor abdominal secundari al creixement del tumor.
16. L'embolització arterial contribueix favorablement al manteniment del *Performance status test* basal i, per tant, de la qualitat de vida del malalt afectat d'un carcinoma hepatocel·lular avançat.

8. BIBLIOGRAFIA

Acero D, Gonzalez Huix J, Figa M, *et al.* Factores predictivos de supervivencia y su valor relativo en el tiempo en pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular no tratado. *Gastroenterol Hepatol* 1993; 16:537-542.

Adler J, Goodgold M, Mitty H, *et al.* Arteriovenous shunts involving the liver. *Radiology* 1978; 129:315-322.

Albacete RA, Matthews MJ, Sani N. Portal vein thrombosis in malignant hepatoma. *Ann Intern Med* 1967; 67:337-348.

Albanmo WA, Dun M, Gutierrez AR, *et al.* Hepatic artery infusion: Surgical approach. *Can Drug Del* 1984; 1:213-225.

Allison DJ, Jordan H, Hennessy O. Therapeutic embolisation of the hepatic artery: a review of 75 procedures. *Lancet* 1985; 2:595-598.

Alpert E. Human alpha-1-fetoprotein. En: Okuda K, Peters RL, eds. *Hepatocellular carcinoma*. New York, John Wiley and Sons, 1976; 313-367.

Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, *et al.* Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non A non B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321:1494-1500.

Andersson M, Aronsen KF, Balch C, *et al.* Pharmacokinetics of intra-arterial mitomycin C with or without degradable starch microspheres (DSM) in the treatment of non-resectable liver cancer. *Acta Oncol* 1989; 28:219-222.

Arakawa M, Kage M, Matsumoto S, *et al.* Frequency and significance of tumor thrombi in esophageal varices in hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Hepatology* 1986; 6:419-422.

Attali P, Houssin D, Roche A, Buffet C, Bismuth H, Etienne JP. Hepatic arterial embolization for malignant hypercalcemia in hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1984; 29:446-449.

Attali P, Prod'homme S, Pelletier G, *et al.* Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma. Attempts for the selection of patients with prolonged survival. *Cancer* 1987; 59:2108-2111.

Ayuso MC, Bru C, Faus R, *et al.* La punción aspirativa con aguja fina bajo control ecográfico en el diagnóstico de tumores hepáticos, pancreáticos y retroperitoneales. *Gastroenterol Hepatol* 1985; 8:36-45.

Bagshave A, Parker AM. Age distribution of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1970; 2:268.

Balasegaram M. Complete hepatic dearterialization for primary carcinoma of the liver. *Am J Surg* 1972; 124:340-345.

Ballesta AM, Bruguera M. Alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma in Spain. *Prot Biol Fluids* 1979; 27:305-306.

Ballesta AM, Calvet X, Filella X, *et al.* Alpha-fetoprotein in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med Allied Sci* 1989; 33:39-41.

Ballet F, Barbare JC, Poupon R. Hepatic extraction of adriamycin in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20:761-764.

Bannister P, Meystre CM, Losowsky MS. Androgen receptor concentrations in needle biopsy specimens of human liver. *Liver* 1988; 8:28-31.

Bassendine MF. Alcohol-A major risk factor for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1986; 2513-2519.

Baur M, Walter R, Gebauer A, *et al.* Repeated chemoembolization with systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1991; 13:S8.

Beasley RP, Hwanj LY, Lin CC, *et al.* Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2:1129-1133.

Beasley RP. Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma. Epidemiologic considerations. *Hepatology* 1982; 2:21S-26S.

Bell DA, Carr CP, Szyfelbein WM, *et al.* Fine needle aspiration cytology of focal liver lesions. Results obtained with examination of both cytologic and histologic preparations. *Acta Cytol* 1986; 30:397-402.

Bennett WF, Bova JG. Review of hepatic imaging and a problem-oriented approach to liver masses. *Hepatology* 1990; 12:761-775.

Berman MA, Burnham JA, Sheahan DG. Fibrolamellar carcinoma of the liver: an immunohistochemical study of nineteen cases and review of the literature. *Hum Pathol* 1988; 19:784-794.

Bern MM, McDermott W, Cady B, *et al.* Intraarterial hepatic infusion and intravenous adriamycin for treatment of hepatocellular carcinoma. A clinical and pharmacology report. *Cancer* 1978; 42:399-405.

Bismuth H, Castaign D. *Echographie per-operative du foie et des voies biliares.* Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1985.

Bismuth H, Morino M, Sherlock D, *et al.* Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization. *Am J Surg* 1992; 163:387-394.

Blumberg B, London T. Hepatitis B virus: pathogenesis and prevention of primary cancer of the liver. *Cancer* 1982; 50:2657-2665.

BMDP: Statistical software. Berkeley, University of California Press, 1981.

Boix L, Bruix J, Castells A, *et al.* Sex hormone receptors in hepatocellular carcinoma. Is there a rationale for hormone treatment?. *J Hepatol* 1993; 17:187-191.

Boijesen E, Abrams HL. Roentgenologic diagnosis of primary carcinoma of the liver. *Acta Radiol* 1965; 3:256-277.

Bookstein JJ. Hepatocellular carcinoma: recent advances in diagnosis with iodized oil. *Radiology* 1985; 154:253-254.

Borras J, Galceran J, Creus JLL, Bosch FX, Viladiu P, Campillo M. Spain, Catalonia, Tarragona. En: Muir C, Waterhouse J, Mack T, Powell J, Whelan, eds. *Cancer incidence in five continents*. Lyon, IARC scientific publication, 1987; 604-607.

Bosch J, Groszmann RJ. Measurement of the azygos venous blood flow by a continuous thermal dilution technique. An index of blood flow through gastroesophageal collaterals in cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4:424-429.

Bosch J, Mastai R, Kravetz D, Bruix J, Rigau J, Rodés J. Measurement of the azygos venous blood flow in the evaluation of portal hypertension in patients with cirrhosis. Clinical and haemodynamic correlations in 100 patients. *J Hepatol* 1985; 1:125-139.

Bosch J, Mastai R, Kravetz D, Navasa M, Rodés J. Hemodynamic evaluation of the patient with portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1986; 6:309-317.

Brechot Ch, Nalpas B, Courouce AM, *et al.* Evidence that hepatitis B virus has a role in liver-cell carcinoma in alcoholic liver disease. *N Engl J Med* 1982; 306:1384-1387.

Brechot Ch. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1987; 4:269-279.

Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954; 30:969-985.

Bretagne JF, Raoul JL, Bourghet P, *et al.* Hepatic artery injection of I-131-labeled lipiodol. Preliminary results of therapeutic use in patients with hepatocellular carcinoma and liver metastases. *Radiology* 1988; 168:547-550.

Brú C, Bruix J, Bianchi L, *et al.* Tratamiento del carcinoma hepatocelular mediante inyección intratumoral de alcohol etílico. Resultados preliminares. *Gastroenterol Hepatol* 1988; 11:111-115.

Brú C, Maroto A, Bruix J, *et al.* Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1765-1769.

Bruguera M, Arroyo V, Estapé J, Rodés J. Adriamicina en el carcinoma hepatocelular. *Med Clin (Barc)* 1983; 80:657-659.

Bruix J, Bru C, Grau JJ, *et al.* Tratamiento del carcinoma hepatocelular con mitozantrone. *Gastroenterol Hepatol* 1987a; 10:245-246.

Bruix J, Brú C, Perich X *et al.* High incidence of hepatocellular carcinoma in Catalonia (Spain). *J Hepatol* 1987b; 5:S100.

Bruix J, Calvet X, Brú C, *et al.* Isotopic diagnosis of hepatocellular carcinoma: Relationship between sensitivity of biliary agents imaging and tumor differentiation. *J Hepatol* 1987c; 5:S100.

Bruix J, Perich X, Brú C, *et al.* Detección precoz de carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática compensada. Resultados preliminares. *Gastroenterol Hepatol* 1987d; 10:139.

Bruix J, Barrera JM, Calvet X, *et al.* Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989a; 2:1004-1006.

Bruix J, Calvet X, Vilella A, *et al.* Increased alpha-fetoprotein levels in hepatocellular carcinoma: the relationship with tumor size determines its limited value in early detection. *J Hepatol* 1989b; 9:S16.

Bruix J, Castells A, Calvet X, *et al.* Diarrhea as a presenting symptom of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1990; 35:681-685.

Bruix J, Brú C. Tumores hepáticos. En: Farreras, Rozman, eds. Medicina interna. Barcelona, Ediciones Doyma SA, 1991; 342-345.

Bruix J, Castells A, Brú C. Características clínicas y pronóstico del carcinoma hepatocelular. ¿Existen diferencias geográficas?. Gastroenterol Hepatol 1991; 14:520-524.

Bruix J, Brú C. Medical treatment of hepatocellular carcinoma. En: Rodés J, Arroyo V, eds. Therapy in liver diseases. Barcelona, Ediciones Doyma SA, 1992; 427-437.

Bruix J, Castells A, Boix L, *et al.* Androgen receptors and tumor recurrence after surgical resection of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 1992a; 16:S27

Bruix J, Cirera I, Calvet X, *et al.* Surgical resection and survival in Western patients with hepatocellular carcinoma. J Hepatol 1992b; 15:350-355.

Bruix J, Saló J, Brú C, *et al.* Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 1992; 4:329-333.

Bulatao-Jayme J, Almero M, Castro MCA, *et al.* A case-control dietary study of primary liver cancer risk from aflatoxin exposure. Int J Epid 1982; 11:112-118.

Burette A, Van Gossum M, Laurent E, *et al.* Incidence des syndromes paraneoplasiques dans une serie de 204 carcinomes hépatocellulaires. Acta Gastroent Belg 1985; 48:352-369.

Burger JJ, Tomlinson E, Mulder EMA, McVie JG. Albumin microspheres for intra-arterial tumour targeting. pharmaceutical aspects. *Int J Pharm* 1985; 23:333-344.

Burton MA, Gray BN, Klemp PF, Kelleher DK, Hardy N. Selective internal radiation therapy: distribution of radiation in the liver. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:1487-1491.

Cady B, MacDonald JS, Gunderson LL. Cancer of the hepatobiliary system. En: Da Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1985; 741-770.

Calvet X, Pons F, Bruix J, *et al.* Technetium-99m DISIDA hepatobiliary agent in diagnosis of hepatocellular carcinoma: relationship between detectability and tumor differentiation. *J Nucl Med* 1988; 29:1916-1920.

Calvet X, Bruix J, Brú C, *et al.* Natural history of hepatocellular carcinoma in Spain. A five years experience in 249 cases. *J Hepatol* 1990a; 10:311-317.

Calvet X, Bruix J, Ginés P, *et al.* Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in the West. A multivariate analysis in 206 patients. *Hepatology* 1990b; 12:753-760.

Cannon JR, Long RF, Berens SV, *et al.* Uptake of Tc-99m-pipida in pulmonary metastases from a hepatoma. *Clin Nucl Med* 1980; 5:22-24.

Carr BI, Van Thiel DH. Hormonal manipulation of human hepatocellular carcinoma. A clinical investigative and therapeutic opportunity. *J Hepatol* 1990; 11:287-289.

Castells A, Ginès P, Saló J, Vilella A, Bruix J, Rodés J. Monoparesia crural como forma de presentación de un carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol Hepatol* 1991; 14:550-551.

Castells A, Bruix J, Brú C, *et al.* Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology* 1993; 18:1121-1126.

Cedrone A, Rapaccini GL, Pompili M, Grattagliano A, Aliotta A, Trombino C. Neoplastic seeding complicating percutaneous ethanol injection for treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1992; 183:787-788.

Clouse ME, Lee RGL, Duszlak EJ, *et al.* Peripheral hepatic artery embolization for primary and secondary hepatic neoplasms. *Radiology* 1983; 147:407-411.

Cochrane M, Williams R. Humoral effects of hepatocellular carcinoma. En: Okuda K y Peters RL, eds. *Hepatocellular carcinoma*. New York, John Wiley and Sons, 1976; 333-352.

Cochrane AMG, Murray Lyon IM, Brinkley DM, Williams R. Quadruple chemotherapy versus radiotherapy in treatment of primary hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1977; 40:609-614.

Colombo M, Kuo G, Choo QL, *et al.* Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989; 2:1006-1008.

Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, *et al.* Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 325:675-680.

Cortes JM. Carcinoma hepatocelular y virus de la hepatitis B. *Gastroenterol Hepatol* 1986; 9:92-99.

Cottone M, Virdone R, Fusco G, *et al.* Asymptomatic hepatocellular carcinoma in Child's A cirrhosis. A comparison of natural history and treatment. *Gastroenterology* 1989; 96:1566-1571.

Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc (B)* 1972; 34:187-220.

Charnsangavej C, Chuang VP, Wallace S, Soo CS, Bowers T. Transcatheter management of primary carcinoma of the liver. *Radiology* 1983; 147:51-55.

Chen DS, Sung JL. Serum alpha-protein in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1977; 40:779-783.

Chen DS, Sung JL, Sheu JCh, *et al.* Serum alpha-fetoprotein in the early stage of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1984; 86:1404-1409.

Chen PJ, Chen DS, Lai MY, *et al.* Clonal origin of recurrent hepatocellular carcinomas. *Gastroenterology* 1989; 96:527-529.

Chenoweth AI. Early results following therapeutic ligation of the hepatic artery. *Ann Surg* 1952; 135:756-764.

Chlebowski RT, Tong M, Weissman J, *et al.* Hepatocellular carcinoma. Diagnostic and prognostic features in North American patients. *Cancer* 1984; 53:2701-2706.

Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne no-A non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359-61.

Chuang VP, Wallace S. Hepatic artery embolization in the treatment of hepatic neoplasms. *Radiology* 1981; 140:1-58.

Chuang VP, Wallace S, Soo CS, Charnsangavej C, Bowers T. Therapeutic Ivalon embolization of hepatic tumors. *AJR* 1982; 138:289-294.

Di Bisceglie AM, Rustgi VK, Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Lotze MT. Hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med* 1988; 108:390-401.

Donato MF, Dioguardi ML, Bizzoni P, *et al.* Early detection and resection on hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Preliminary results of a prospective study. *J Hepatol* 1987; 5:S121.

Dritschilo A, Grant EG, Harter KH, Holt RW, Rustgi SN, Rodgers JE. Interstitial radiation therapy for hepatic metastases: sonographic guidance for applicator placement. *AJR* 1986; 146:275-278.

Dunk AA, Scott SC, Johnson PJ, *et al.* Mitozantrone as a single agent therapy in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1985; 1:395-404.

Dusheiko GM, Hobbs KE, Dick R, Burroughs AK. Treatment of small hepatocellular carcinomas. *Lancet* 1992; 340:285-288.

Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, *et al.* Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology* 1986; 90:289-298.

Ebara M, Ohto M, Sugiura N, *et al.* Percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. Study of 95 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 1990; 5:616-626.

Eddleston A, Rake MO, Pagaltosos A, *et al.* The 75 seleniomethionine in scintiscan diagnosis of primary hepatocellular carcinoma. *Gut* 1971; 12:245.

Edmonson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48900 necropsies. *Cancer* 1954; 7:462-503.

Eggel H. Uber das primäre Carcinom der Leber. Beitr Path Anat Allg Path 1910; 30:506-604.

Ekelund P, Wasastjerna C. Cytological identification of primary hepatic carcinoma cells. Acta Med Scand 1971; 189:373-375.

El-Domeiri, Huvos A, Goldsmith H, Foote F. Primary malignant tumors of the liver. Cancer 1971; 27:7-11.

Ensminger Wd, Gyves JW. Clinical pharmacology of hepatic arterial chemotherapy. Sem Oncol 1983; 10:176-182.

Epirubicin Study Group for Hepatocellular Carcinoma. Intraarterial administration of epirubicin in the treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 1987; 19:183-189.

Escorsell A, Bruix J, Brú C, *et al.* Incidence of hepatocellular carcinoma in European cirrhotics. Is early detection justified and feasible?. J Hepatol 1992; 16:S88.

Esteban JI, González A, Hernández JM, *et al.* Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion-associated hepatitis. N Engl J Med 1990; 323:1107-1112.

Fagan EA, Eddleston ALW. Immunotherapy for cancer: the use of lymphokine activated killer (LAK) cells. Gut 1987; 28:113-116.

Falkson GF, Moertel CG, Lavin P, Pretorius FJ, Carbone PP. Chemotherapy studies in primary liver cancer. A prospective randomized clinical trial. *Cancer* 1978; 42:2149-2156.

Falkson GF, Coetser BJ. Phase II studies of mitoxantrone in patients with primary liver cancer. *Inv New Drugs* 1985; 3:187-189.

Falkson GF, Coetser BJ. Chemotherapy of primary liver cancer. En: Okuda K, Ishak KG, eds. *Neoplasms of the liver*. Tokyo, Springer-Verlag, 1987; 321-326.

Falkson GF, Ryan LM, Johnson LA, *et al.* A random phase II study of mitoxantrone and cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. An ECOG study. *Cancer* 1987; 60:2141-2145.

Farinati F, Salvagnini M, de Maria N, *et al.* Unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective controlled trial with tamoxifen. *J Hepatol* 1990; 12:297-301.

Foli AK, Sherlock S, Adinolfi M. Serum alpha-1-fetoprotein in patients with liver disease. *Lancet* 1969; 2:1267-1269.

Forbes A, Williams ML, Iqbal MJ, Johnson PJ, Williams R. Response to cyproterone acetate treatment in primary hepatocellular carcinoma is related to fall in free 5 alpha-dihydrotestosterone. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23:1659-1664.

Fortner JC, Mulcare RJ, Solis A, Watson RC, Golbey RB. Treatment of primary and secondary liver cancer by hepatic artery ligation and infusion chemotherapy. *Ann Surg* 1973; 178:162-172.

Freytag von Loringhoven A. Hepatitis B virus sequences and their expression in human hepatoma cells. En: Wagner G, Zhang YH, eds. *Cancer of the liver, esophagus and nasopharynx*. Berlin, Springer-Verlag, 1987; 58-63.

Friedman MA, Volderding PA, Cassidy MJ, *et al*. Therapy for hepatocellular cancer with intrahepatic arterial adriamycin and 5-fluoracil combined with whole liver radiation: An ECOG Study. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:1885-1891.

Friedman MA. Primary hepatocellular cancer. Present results and future prospects. *Int J Radiat Onco Biol Phys* 1983; 9:1841-1850.

Fuster J, Bruix J, Garcia-Valdecasas JC, *et al*. Cirugía del cáncer primitivo de hígado. *Gastroenterol Hepatol* 1992; 15:411-419.

Gandolfi L, Salmi L, Pizza GC, *et al*. Intratumoral echo-guided injection of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells in hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterol* 1989; 36:352-356.

Garrigues V, Prieto M, Berenguer J. Análisis clínico-patológico de una serie de 80 hepatocarcinomas primarios. *Gastroenterol Hepatol* 1985;8:291-295.

Gilliam J, Geisinger JR, Richter JE. Primary hepatocellular carcinoma after chronic non-A non-B post-transfusion hepatitis. *Ann Intern Med* 1984; 101:794-95.

Ginès P, Quintero E, Arroyo V, *et al.* Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7:122-128.

Gluud C, Henriksen JH, Nielsen G and the Copenhagen Study Group for Liver Diseases. Prognostic indicators in alcoholic cirrhotic men. *Hepatology* 1988; 8:222-227.

Goletti O, De Negri F, Pucciarelli M, *et al.* Subcutaneous seeding after percutaneous ethanol injection of liver metastasis. *Radiology* 1992; 183:785-786.

Gomez-Moli J, Sanchez-Tapias JM, Bruguera M, Rodés J. Variaciones de GOT, GPT, cociente GOT/GPT y fosfatasa alcalina en el desarrollo del carcinoma hepatocelular sobre cirrosis. *Gastroenterol Hepatol* 1984; 7:176-180.

Grady ED. Internal radiation therapy of hepatic cancer. *Dis Col Rect* 1979; 22:371-375.

Groszmann RJ. Reassessing portal venous pressure measurements. *Gastroenterology* 1984; 86:1611-1617.

Groupe Francophone d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma by lipiodol-targeted

transcatheter arterial chemoembolization. A multicenter randomized trial. *Hepatology* 1993; 18:58A.

Guechot J, Peigney N, Ballet F, Vaubordulle M, Giboudeau J, Poupon R. Effect of D-tryptophan-6-luteinizing hormone-releasing hormone on the tumoral growth and plasma sex steroids levels in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989; 10:346-348.

Gupta S, Korula J. Failure of ketoconazole as anti-androgen therapy in nonresectable primary hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10:651-654.

Hall-Crags MA, Lees W. Fine-needle biopsy: cytology, histology or both? *Gut* 1987; 28:233-236.

Harrington DP, Fleming TR. A class of rank test procedures for censored survival data. *Biometrika* 1982; 69:553-566.

Hasegawa Y, Nakano S, Ibuka K, *et al.* The importance of delayed imaging in the study of hepatoma with a new hepatobiliary agent. *J Nucl Med* 1984; 25:1122-1126.

Hasegawa Y, Nakano S, Ibuka K, *et al.* Specific diagnosis of hepatocellular carcinoma by delayed hepatobiliary imaging. *Cancer* 1986; 57:230-236.

Hay JE, Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. The nature of unexplained chronic aminotransferase elevations of a mild to moderate degree in asymptomatic patients. *Hepatology* 1989; 9:193-197.

Herrero C, Vicente A, Bruguera M, *et al.* Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda?. *Lancet* 1993; 341:788-790.

Heyward WL, Lanier AP, Mc Mahon BJ, *et al.* Early detection of primary hepatocellular carcinoma. Screening for primary hepatocellular carcinoma in persons infected with hepatitis B virus. *JAMA* 1985; 254:3052-3054.

Higashino K, Ohtani R, Kudo S, *et al.* Hepatocellular carcinoma and a variant alkaline phosphatase. *Ann Intern Med* 1975; 83:74-78.

Hodgson HJF. Fibrolamellar cancer of the liver. *J Hepatol* 1987; 5:241-247.

Holder LE, Saenger EL. The use of nuclear medicine in evaluating liver disease. *Semin Roentgenol* 1975; 10:215-222.

Houle SH, Yip TCK, Shepherd FA, *et al.* Hepatocellular carcinoma: pilot trial of treatment with Y-90 microspheres. *Radiology* 1989; 172:857-860.

Hsu HC, Wei TC, Tsang YM, Wu MZ, Lin YH, Chuang SM. Histologic assessment of resected hepatocellular carcinoma after transcatheter hepatic arterial embolization. *Cancer* 1986; 57:1184-1191.

Hsu HC, Wu TT, Wu MZ, Sheu JC, Lee CS, Chen DS. Tumor invasiveness and prognosis in resected hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61:2095-2099.

Huang Gt, Yang Pm, Sheu JC, *et al.* Intratumor injection of OK-432 for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterol* 1990; 37:439-532.

IARC. Aflatoxins. En: International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyon, IARC, 1988; 83-87.

Ihde DC, Matthews MJ, Makuch RW, McIntire KR, Eddy JL. Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma receiving chemotherapy. *Am J Med* 1985; 78:399-406.

Ikeda K, Kumada H, Saitoh S, Arase Y, Chayama K. Effect of repeated transcatheter arterial embolization on the survival time in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1991; 68:2150-2154.

Infant-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhosis. *Hepatology* 1987; 7:660-664.

Inouye AA, Whelan TJ. Primary liver cancer: a review of 205 cases in Hawaii. *Am J Surg* 1979; 138:53-61.

Irie H, Mori W, Dalamacio-Cruz AE, *et al.* Hepatocellular carcinoma in the Philippines: A clinicopathological study of 150 cases. *Jpn J Cancer Res* 1985; 76:297-300.

Iwatsuki S, Shaw BW, Starzl TE. Experience with 150 liver resections. *Ann Surg* 1983; 197:247-253.

Johnson PJ, Williams R, Thomas IJ, *et al.* Induction of remission in hepatocellular carcinoma with doxorubicin. *Lancet* 1978; 1:1006-1008.

Johnson PJ, Alexopoulos A, Johnson RD, Williams R. Significance of serum bilirubin level in response of hepatocellular carcinoma to doxorubicin. *J Hepatol* 1986; 3:149-153.

Johnson PJ, Williams R. Cirrhosis and the aetiology of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1987; 4:140-147.

Johnson PJ, Kalayci C, Metivier E, *et al.* Co-administration of lipiodol does not affect pharmacokinetics, toxicity or efficacy of intraarterial adriamycin in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990; 11:S32.

Kalayci C, Johnson PJ, Raby N, Metivier EM, Williams R. Intraarterial adriamycin and lipiodol for inoperable hepatocellular carcinoma: a comparison with intravenous adriamycin. *J Hepatol* 1990; 11:349-353.

Kanematsu T, Furuta T, Takenaka K, *et al.* A 5-year experience of lipiodolization: selective regional chemotherapy for 200 patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989; 10:98-102.

Kaplan GL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:453-481.

Kasugai H, Kojima J, Tatsuta M, *et al.* Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial embolization combined with intraarterial infusion of a mixture of cisplatin and ethiodized oil. *Gastroenterology* 1989; 97:965-971.

Keiding S, Ericzon BG, Eriksson S, *et al.* Survival after liver transplantation of patients with primary biliary cirrhosis in the Nordic Countries. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25:11-18.

Kemeny F, Vadrot J, Wu A, Smadja C, Meakins JL, Franco D. Morphological and histological features of resected hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients in the West. *Hepatology* 1989; 9:253-257.

Kenmochi K, Sugihara S, Kojiro M. Relationship of histologic grade of hepatocellular carcinoma to tumor size, and demonstration of tumor cells of multiple different grades in single small HCC. *Liver* 1987; 7:18-26.

Kew MC, Geddes EW. Hepatocellular carcinoma in rural Southern African blacks. *Medicine* 1982; 61:98-108.

Kew MC, Levin J. Scintigraphy in the diagnosis of Hepatocellular carcinoma. En: Okuda K, Ishak KG, eds. Neoplasms of the liver. Tokyo, Springer-Verlag, 1987.

Kew MC, Houghton M, Choo QL, Kuo G. Hepatitis C virus antibodies in southern African blacks with hepatocellular carcinoma. Lancet 1990; 335:873-874.

Khan KN, Nakata K, Kusumoto Y, Shima M, Ishii N, Koji T, Nagataki S. Evaluation of nontumorous tissue damage by transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. Can Res 1991; 51:5667-5671.

Kikuchi H, Hashimoto M, Katagiri H, *et al.* Primary liver cancer and Budd-Chiari syndrome. Acta Pathol Jpn 1965; 6:337-342.

Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, Igawa S, Yamasaki O, Kubo S. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. W J Surg 1986; 10:803-808.

Kobayashi H, Hidaka H, Kajiya Y, *et al.* Treatment of hepatocellular carcinoma by transarterial injection of anticancer agents in iodized oil suspension or of radioactive iodized oil suspension. Acta Radiol Diag 1986; 27:139-147.

Kohigashi K, Fukuda Y, Imura H. Estrogen receptors in hepatocellular carcinoma: Is endocrine therapy for hepatocellular carcinoma likely to be effective? Gastroenterol Jpn 1987; 22:322-330.

Kojiro M, Sugihara S, Kakizoe S, Nakashima O, Kiyomatsu K. Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change: a special reference to the relationship with anticancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23:S4-S8.

Kolmannskog F, Kolbenstvedt AN, Schrupf E, Hanssen LE. Side effects and complications after hepatic artery embolization in the carcinoid syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:557-562.

Kondo F, Wada K, Nagato Y, *et al.* Biopsy diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma based on new morphological criteria. *Hepatology* 1989; 5:751-755.

Kroeger RJ, Groszmann RJ. Increased portal venous resistance hinders portal pressure reduction during the administration of beta-adrenergic blocking agents in a portal hypertensive model. *Hepatology* 1985; 5:97-101.

Kunstlinger F, Federle MP, Moss AA, *et al.* Computed tomography of hepatocellular carcinoma. *AJR* 1980; 134:431-437.

Kuo G, Choo QL, Alter J, *et al.* An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A non-B hepatitis. *Science* 1989; 244:362-364.

Lai CL, Wu PC, Lam KC, Todd D. Histologic prognostic indicators in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1979; 44:1677-1683.

Lai CL, Lam KC, Wong KP, Wu PC, Todd AD. Clinical features of hepatocellular carcinoma: review of 211 patients in Hong Kong. *Cancer* 1981; 47:2746-2755.

Lai CL, Wu PC, Chan GC, Lok AS, Lin HJ. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1988; 62:479-483.

Lai KH, Tsai YT, Lee SD, *et al.* Phase II study of mitoxantrone in unresectable primary hepatocellular carcinoma following hepatitis B infection. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23:54-56.

Lai CL, Lau JYN, Wu PC, *et al.* Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1993; 17:389-394.

Lee YTN, Chan KK, Harris PA, Cohen JL. Distribution of adriamycin in cancer patients. Tissue uptakes, plasma concentration after IV and hepatic IA administration. *Cancer* 1980; 45:2231-2239.

Lee VW, O'Brien MJ, Devereus DF, *et al.* Hepatocellular carcinoma: uptake of ^{99m}Tc-IDA in primary tumor and metastasis. *AJR* 1984; 143:57-61.

Lee ChSh, Hwang LY, Beasley RP, Hsu HC, Lee HS, Lin TY. Prognostic significance of histologic findings in resected small hepatocellular carcinoma. *Acta Chir Scan* 1988; 154:199-203.

Lee SS, Koshy A, Hadengue A, Lebrec D. Heterogeneous hepatic venous pressure in patients with liver cancer. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:53-56.

Lehman FG, Wegener T. Alpha-fetoprotein in liver cirrhosis. II. Early detection of hepatoma. En: Lehman FG, ed. *Carcinoembryonic proteins*. Elsevier North Holland Press, 1979; 219-231.

Levin J, Geddes EW, Kew MC. Radionuclide scanning of the liver in primary hepatic cancer: an analysis of 202 cases. *J Nucl Med* 1974; 15:296-299.

Liaw YF, Tai DI, Chu C, *et al.* Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1986; 90:263-267.

Liaw YF, Lin DY. Transcatheter hepatic arterial embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterol* 1990; 37:484-488.

Lieber Ch, Garro A, Leo MA, Worner T. Alcohol and cancer. *Hepatology* 1986; 6:1005-1019.

Lin DY, Liaw YF, Lee TY, *et al.* Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988; 94:453-456.

Lindell B, Aronsen KF. Changes in cardiac output distribution after liver dearterialization in the rat. *Acta Chir Scand* 1977; 143:207-213.

Link CL. Confidence intervals for the survival function using Cox's proportional-hazard model with covariates. *Biometrics* 1984; 40:601-610.

Livraghi T, Pilotti S, Ravetto C, *et al.* Inclusion cytology vs smear cytology in fine needle abdominal biopsy. *Europ J Radiol* 1985; 5:111-114.

Livraghi T, Baietta E, Matricardi L, Villa E, Lovati R, Vettori C. Fine needle percutaneous intratumoral chemotherapy under ultrasound guidance: a feasibility study. *Tumori* 1986a; 72:81-86.

Livraghi T, Festi D, Monti F, Salmi A, Vettori C. US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors. *Radiology* 1986b; 161:309-312.

Livraghi T, Salmi A, Bolondi L, *et al.* Small hepatocellular carcinoma: percutaneous alcohol injection. Results in 23 patients. *Radiology* 1988; 168:313-317.

Llach J, Ginés P, Arroyo V, *et al.* Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988a; 94:482-487.

Llach J, Terés J, García-Pagan JC, Calvet X, Saperas E, Rodes J. Hipertransaminasemia en el curso de una hemorragia digestiva alta por varices esofágicas en pacientes cirróticos. Su asociación con el carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol Hepatol* 1988b; 11:273-275.

Lundquist A. Fine-needle aspiration biopsy for cytodiagnosis of malignant tumor in the liver. *Acta Med Scand* 1970; 8:465-470.

MacSween RNM. Alcohol and cancer. *Brit Med Bull* 1982; 38:31-33.

Maddrey WC, Van Thiel DH. Liver transplantation: an overview. *Hepatology* 1988; 8:948-959.

Madsen MT, Park CH, Thakur ML. Dosimetry of Iodine-131 in the treatment of hepatoma. *J Nucl Med* 1988; 29:1038-1044.

Makuuchi M, Sukigara M, Mori T, *et al.* Bile duct necrosis: complication of transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1985; 156:331-334.

Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S, Takayasu K, Moriyama N. The use of operative ultrasound as an aid to liver resection in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1987a; 11:615-621.

Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S, *et al.* Intraoperative ultrasonography in hepatocellular carcinoma. *JEMU* 1987b; 8:81-84.

Malt RA. Surgery for hepatic neoplasms. *N Engl J Med* 1985; 313:1591-1596.

Marchal GJ, Pyllyser K, Tsibwahwa-Tumba EA, *et al.* Anechoic halo in solid liver tumors: sonographic, microangiographic and histologic correlation. *Radiology* 1985; 156:479-483.

Markus BH, Dickson ER, Grambsch PM, *et al.* Efficacy of liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1989; 320:1709-1713.

Maroto A, Brú C, Bruix J, *et al.* características ecográficas del carcinoma hepatocelular de pequeño tamaño. Implicaciones clínicas. *Gastroenterol Hepatol* 1987; 10:169-172.

Maroto A, Brú C, Bruix J, *et al.* Características ecográficas del carcinoma hepatocelular. Analisis de una serie de 125 casos. *Radiología* 1988; 29:569-573.

Martí M, Bombí JA, Solé M, *et al.* Estudio de 109 autopsias de pacientes con hepatocarcinoma. *Patología* 1985; 17:145-150.

Martínez-Cerezo FJ, Tomás A, Enriquez J, *et al.* Tamoxifen improves survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1991; 13:S51

Mastai R, Bosch J, Navasa M, *et al.* Effects of alpha-adrenergic stimulation and beta-adrenergic blockade on azygos blood flow and splachnic haemodynamics in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1987; 4:71-79.

Matutes E, Bruguera M, Rodés J. Metástasis óseas como primera manifestación del carcinoma hepatocelular. *Med Clin (Barc)* 1978; 70:19-23.

Mawas C, Buffe D, Burtin P. Influence of age on alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1970; 1:1292.

McBride ChM. Primary carcinoma of the liver. *Surgery* 1976; 80:323-327.

McDermott WV, Cady B, Georgi B, Steele G, Khettry U. Primary cancer of the liver. Evaluation, treatment and prognosis. *Arch Surg* 1989; 124:552-555.

Melia W, Johnson P, Williams R. Diamminodichloride platinum (cisplatin) in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Clin Oncol* 1981; 7:275-280.

Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47:207-214.

Miyoshi S, Minami Y, Kawata S, *et al.* Changes in hepatic functional reserve after transcatheter embolization of hepatocellular carcinoma. Assessment by maximal removal of indocyanine green. *J Hepatol* 1988; 6:332-336.

Montali G, Solbiati L, Croce F, *et al.* Fine-needle aspiration biopsy of liver focal lesions ultrasonically guided with a real-time probe. Report on 126 cases. *B J Radiol* 1982; 55:717-723.

Moriyasu F, Ban N, Nishida O, *et al.* Portal hemodinamycs in patients with hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1986; 161:707-711.

Morse SS, Sniderman KW, Galloway S, Rapoport S, Ross GR, Glickman MG. Hepatoma, arterioportal shunting, and hyperkinetic portal hypertension: therapeutic embolization. *Radiology* 1985; 155:77-82.

Muñoz N, Bosch X. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. En: Okuda K, Ishak KG, eds. *Neoplasms of the liver*. Tokyo, Springer-Verlag, 1987; 3-19.

Murray-Lyon IM. Primary and secondary cancer of the liver. En: Gazet JC, ed. *Carcinoma of the liver, biliary tract and pancreas*. Londres, Edward Arnold Publishers Ltd, 1983; 1-81.

Nagasue N, Inokuchi K, Kobayashi M, Saku M. Hepatoportal arteriovenous fistula in primary carcinoma of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 145:504-508.

Nagasue N, Yukaya H, Hamada T, Hirose S, Kanashima R, Inokuchi K. The natural history of hepatocellular carcinoma. A study of 100 untreated patients. *Cancer* 1984; 54:1461-1465.

Nagasue N, Ito A, Yukaya A, Ogawa Y. Androgen receptors in hepatocellular carcinoma and surrounding parenchyma. *Gastroenterology* 1985; 89:643-647.

Nagasue N, Ito A, Yukaya H, Ogawa Y. Estrogen receptors in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1986; 57:87-91.

Nagasue N, Chang YCh, Hayashi T, *et al.* Androgen receptor in hepatocellular carcinoma as a prognostic factor after hepatic resection. *Ann Surg* 1989a; 209:424-427

Nagasue N, Galizia G, Kohno H, *et al.* Adverse effects of preoperative hepatic artery chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma: a retrospective comparison of 138 liver resections. *Surgery* 1989b; 106:81-86.

Nagata Y, Nakano Y, Abe M, Takahashi M, Kohno S. Osseous metastases from hepatocellular carcinoma: embolization for pain control. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1989; 12:149-153.

Nair PV, Tong MJ, Kempl R, *et al.* Clinical, serologic and immunologic effects of human leucocyte interferon in HBsAg- positive primary hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1985; 56:1018-1022.

Nakamura H, Tanaka T, Hori S, *et al.* Transcatheter embolization of hepatocellular carcinoma: assessment of efficacy in cases of resection following embolization. *Radiology* 1983; 147:401-405.

Nakao N, Miura K, Takahashi H, *et al.* Hepatocellular carcinoma: combined hepatic, arterial, and portal venous embolization. *Radiology* 1986; 161:303-307.

Nakashima T. Vascular changes and hemodynamics in hepatocellular carcinoma. En: Okuda K, Peters RL, eds. New York, Wiley, 1976; 387-436.

Navasa M, Bruix J, Fuster J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. En: Rodés J, Arroyo V, eds. Therapy in liver diseases. Barcelona, Ediciones Doyma SA, 1992; 448-451.

Nerenstone SR, Ihde DC, Friedman MA. Clinical trials in primary hepatocellular carcinoma: current status and future directions. *Cancer Treat Rev* 1988; 15:1-31.

Neuberger J, Altman DG, Christensen E, Tygstrup N, Williams R. Use of a prognostic index in evaluation of liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Transplantation* 1986a; 41:713-716.

Neuberger J, Forman D, Doll R, Williams R. Oral contraceptives and hepatocellular carcinoma. *Brit Med J* 1986b; 292:1355-1357.

Niederau C, Fisher R, Sonnenberg A, *et al.* Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985; 313:1256-1262.

Nilson LAV, Rudenstam CM, Zettergren FC. Vascularization of liver tumors and the effect of hepatic artery ligation. *Bibl Anat* 1967; 9:425-431.

Nomura F, Ohnishi K, Tanabe Y. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels. Analysis of 606 patients. *Cancer* 1989; 64:1700-1707.

Ohnishi S, Murakami T, Moriyama T, Mitamura K, Imawari M. Androgen and estrogen receptors in hepatocellular carcinoma and in the surrounding noncancerous liver tissue. *Hepatology* 1986; 6:440-443.

Ohnishi K, Sato S, Tsunoda T, Sugita S, Nomura F, Iida S. Portal venous hemodynamics in hepatocellular carcinoma. Effects of hepatic artery embolization. *Gastroenterology* 1987a; 93:591-596.

Ohnishi K, Sugita S, Nomura F, Iida S, Tanabe Y. Arterial chemoembolization with mitomycin C microcapsules followed by transcatheter hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1987b; 82:876-879.

Oka H, Kurioka N, Kim K, *et al.* Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990; 12:680-687.

Okamoto E, Kyo A, Yamanaka N, *et al.* Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired liver function. *Surgery* 1984; 95:586-592.

Okazaki N, Yoshino M, Yoshida T, *et al.* Evaluation of the prognosis for small hepatocellular carcinoma based on tumor volume doubling time. *Cancer* 1989; 63:2207-2210.

Okuda K, Obata H, Jinnouchi S, *et al.* Demonstration of growing casts of hepatocellular carcinoma in the portal vein by celiac angiography: the thread and streaks sign. *Radiology* 1975; 117:303-309.

Okuda K. Clinical aspects of hepatocellular carcinoma. Analysis of 134 cases. En: Okuda K, Peters RL, eds. *Hepatocellular carcinoma*. Nueva York, John Wiley and Sons, 1976; 387-436.

Okuda K, Obata H, Jinouchi S, *et al.* Angiographic assessment of gross anatomy of hepatocellular carcinoma: comparison of celiac angiograms and liver pathology in 100 cases. *Radiology* 1977a; 123:21-29.

Okuda K, Musha H, Nakajima Y, *et al.* Clinicopathological features of encapsulated hepatocellular carcinoma. A study of 26 cases. *Cancer* 1977b; 40:1240-1954.

Okuda K, Obata H, Nakajima Y, Ohtsuki T, Okazaki N, Ohnishi K. Prognosis of primary hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1984; 4:3S-6S.

Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, *et al.* Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1985a; 89:279-286.

Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, *et al.* Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985b; 56:918-928.

Okuda K. Early recognition of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1986a; 6:729-738.

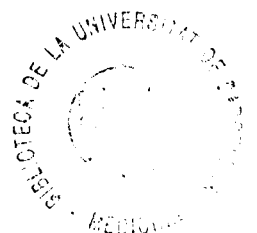
Okuda K. Primary Liver Cancer. Quadrennial Review lecture. *Dig Dis Sci* 1986b; 31:133S-146S.

Okuda K, Ohnishi K. Prognosis of hepatocellular carcinoma. En: Okuda K, Ishak KG, eds. *Neoplasms of the liver*. Tokyo, Springer-Verlag, 1987; 3-19.

Okuda K, Ohnishi K, Takayasu K. Arterial embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma. En: Okuda K, Ishak KG, eds. *Neoplasms of the Liver*. Tokyo, Springer-Verlag, 1987; 327-334.

Olweny CLM, Toya T, Katongole-Mbidde E, Mugerwa J, Kyalwazi SK, Cohen H. Preliminary communication: treatment of hepatocellular carcinoma with adriamycin. *Cancer* 1975; 36:1250-1253.

Onohara S, Kobayashi H, Itoh Y, Shinohara S. *Acta Radiol* 1988; 29:197-202.



Order SE, Stillwagon GB, Klein JL, *et al.* Iodine 131 antiferritin. A new treatment modality in hepatoma: a Radiation Therapy Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985; 3:1573-1582.

Ozturk M, Bressac B, Puisieux A, *et al.* p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet* 1991; 338:1356-1359.

Pagani JJ. Biopsy of focal hepatic lesions. Comparison of 18 and 22 gauge needles. *Radiology* 1983; 147:673-675.

Palmer JR, Rosenberg L, Kaufman DW, Warshauer ME, Stolley P, Shapiro S. Oral contraceptive use and liver cancer. *Am J Epidemiol* 1989; 130:878-882.

Panés J, Quintero E, Bruguera M, *et al.* Captación de Tc-99m-DISIDA por metástasis pulmonares de un hepatocarcinoma. *Gastroenterol Hepatol* 1985; 8:409-411.

Parés A, Barrera JM, Caballeria J, *et al.* Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: association with severity of liver injury. *Hepatology* 1990; 12:1295-1299.

Paterlini P, Gerken G, Nakajima S, *et al.* Polimerase chain reaction to detect hepatitis B virus DNA and RNA sequences in primary liver cancers from patients negative for Hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1990; 323:80-85.

Patt YZ, Chuang VP, Wallace S, Benjamin RS, Fuqua R, Mavligt GM. Hepatic arterial chemotherapy and occlusion for paliation of primary hepatocellular and unknown primary neoplasms in the liver. *Cancer* 1983; 51:1359-1363.

Peers FG, Gilman GA, Linsell CA. Dietary aflatoxins and human liver cancer. A study in Swaziland. *Int J Cancer* 1976; 17:167-176.

Peers F, Bosch X, Kaldor J, Linsell A, Plumen M. Aflatoxin exposure, hepatitis B virus infection and liver cancer in Swaziland. *Int J Cancer* 1987; 39:545-557.

Pelletier G, Roche A, Ink O, *et al.* A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990; 11:181-184.

Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancer of the liver. *Surgery* 1991; 110:726-735.

Philipps R, Murikami K. Primary neoplasms of the liver: results of radiation therapy. *Cancer* 1960; 13:714-719.

Pons F, Lomeña F, Calvet X, *et al.* Uptake of Tc-99m-DISIDA by bone metastasis from a hepatoma. *Clin Nucl Med* 1988; 13:280-282.

Porter LE, Elm MS, Van Thiel D, Eagon PK. Hepatic estrogen receptor in human liver disease. *Gastroenterology* 1987; 92:735-745.

Primack A, Vogel ChL, Kyalwazi SK, Ziegler JL, Simon R, Anthony PP. A staging system for hepatocellular carcinoma: prognostic factors in Ugandan patients. *Cancer* 1975; 35:1357-1364.

Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, *et al.* Transection of the esophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646-664.

Ravry M, Omura G, Bartolucci A, Einhorn L, Kramer B, Davila E. Phase II evaluation of cisplatin in advanced hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: a Southeastern Cancer Study Group trial. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:311-312.

Rimola A, Bory F, Terés J, Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Rodés J. Oral nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985; 5:463-467.

Rimola A. Infections in liver disease. En: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzeto M, Rodés J, eds. *Oxford textbook of clinical hepatology*, volum 2. Oxford, Oxford Medical Publications, 1991; 1272-1284.

Ringe B, Wittekind C, Bechstein WO, Bunzendahl H, Pichlmayr R. The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy. *Ann Surg* 1989; 209:88-98.

Rosellini SR, Arienti V, Nanni O, *et al.* Prognostic factors and survival analysis in 135 Italian patients. *J Hepatol* 1992; 16:66-72.

Rowel LB. Measurement of hepatic splanchnic blood flow in man by dye techniques. En: Bloomfield DA, ed. Dye curves. The theorie and practice of indicator dilution. Baltimore, University Park Press, 1974; 424-429.

Saban J, Boixeda D, Moreno A, Barcena R, Serrano-Rios M. Long survival of diarrhea-associated hepatocarcinoma treated with adriamycin and indomethacin. J Clin Pathol 1986; 86:241-247.

Sachs E, Di Bisceglie AM, Dusheiko GM, *et al.* Treatment of hepatocellular carcinoma with recombinant leucocyte interferon: a pilot study. Br J Cancer 1985; 52:105-109.

Sackett JF, Mosenthal WT, House RK, *et al.* Scintillation scanning of liver on adenoma. Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med 1971; 113:56-60.

Sakamoto M, Hirohashi S, Tsuda H, Shimosato S, Makuuchi M, Hosoda Y. Multicentric independent development of hepatocellular carcinoma revealed by analysis of hepatitis B virus integration pattern. Am J Surg Pathol 1989; 13:1064-1067.

Sakurai M, Okamura J, Kuroda C. Transcatheter chemoembolization effective for treating hepatocellular carcinoma. A histopathologic study. Cancer 1984; 54:387-392.

Salata H, Cortes JM, Enriquez de Salamanca R, *et al.* Porphyrinuria cutanea tarda and hepatocellular carcinoma. Frequency of occurrence and related factors. *J Hepatol* 1985; 1:477-487.

Sánchez Tapias JM, Barrera JM, Costa J, *et al.* Hepatitis C virus in patients with nonalcoholic liver disease. *Ann Intern Med* 1990; 112:921-924.

Sasaki Y, Imaoka S, Kasugai H, *et al.* A new approach to chemoembolization therapy for hepatoma using ethiodized oil, cisplatin and gelatin sponge. *Cancer* 1987; 60:1194-1203.

Sato Y, Fujiwara K, Furui S, *et al.* Benefit of transcatheter arterial embolization for ruptured hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1985a; 89:157-159.

Sato Y, Fujiwara K, Ogata I, *et al.* Transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. Benefits and limitations for unresectable cases with liver cirrhosis evaluated by comparison with other conservative treatments. *Cancer* 1985b; 55:2822-2825.

Sawabu N, Hattori N. Serological markers in hepatocellular carcinoma. En: Okuda K, Ishak KG, eds. *Neoplasms of the liver*. Tokyo, Springer-Verlag, 1987; 227-237.

Schlichting P, Christensen E, Andersen PK, *et al.* Prognostic factors in cirrhosis identified by Cox's regression model. *Hepatology* 1983; 3:889-895.

Sciarrino E, Simonetti RG, Le Moli S, Pagliaro L. Adriamycin treatment for hepatocellular carcinoma. Experience with 109 patients. *Cancer* 1985; 56:2751-2755.

Shafritz DA, Shouval D, Sherman HI *et al.* Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1981; 305:1067-1073.

Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA molecules in the liver of HBsAg carriers: Mechanistic considerations in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1982; 2:35S-41S.

Shenkenberg TD, Von Hoff DD. Mitoxantrone: a new anticancer drug with significant clinical activity. *Ann Intern Med* 1986; 105:67-81.

Shepherd FA, Evans WK, Blackstein ME, *et al.* Hepatic arterial infusion of mitoxantrone in the treatment of primary hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5:635-640.

Sheu JC, Sung JL, Chen DS, *et al.* Ultrasonography of small hepatic tumors using high-resolution linear-array real-time instruments. *Radiology* 1984; 150:797-802.

Sheu JC, Lee CS, Sung JL, *et al.* Intraoperative hepatic ultrasonography. An indispensable procedure in resection of small hepatocellular carcinomas. *Surgery* 1985a; 97:97-103.

Sheu JC, Sung JL, Chu CM, *et al.* Early detection of hepatocellular carcinoma by real-time ultrasonography. A prospective study. *Cancer* 1985b; 56:660-666.

Sheu JC, Huang GT, Chen DS, *et al.* Small hepatocellular carcinoma: intratumor ethanol treatment using new needle and guidance systems. *Radiology* 1987a; 163:43-48.

Sheu JC, Sung JL, Huang GT, *et al.* Intratumor injection of absolute ethanol under ultrasound guidance for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterol* 1987b; 34:255-261.

Shibata J, Fujiyama S, Sato T, Kishimoto S, Fukushima S, Nakano M. Hepatic arterial injection chemotherapy with cisplatin suspended in an oily lymphographic agent for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989; 64:1586-1594.

Shiina S, Tagawa K, Unuma T, Terano A. Percutaneous ethanol injection therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *AJR* 1990a; 154:947-951.

Shiina S, Tagawa K, Unuma T, *et al.* Percutaneous ethanol injection therapy of hepatocellular carcinoma: analysis of 77 patients. *AJR* 1990b; 155:1225-1226.

Shimamura Y, Guvén P, Takenaka Y, *et al.* Combined peripheral and central chemoembolization of liver tumors. *Cancer* 1988; 61:238-242.

Shimokawa Y, Okuda K, Kubo Y, *et al.* Serum glutamic oxalacetic transaminase/glutamic pyruvic transaminase in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1977; 40:319-324.

Shinagawa T, Ohto M, Kimura K, *et al.* Diagnosis and clinical features of small hepatocellular carcinoma with emphasis on the utility of real-time ultrasonography. A study in 51 patients. *Gastroenterology* 1984; 86:495-502.

Shirabe K, Kanematsu T, Matsumata T, Adachi E, Akazawa K, Sugimachi K. Factors linked to early recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatectomy: univariate and multivariate analysis. *Hepatology* 1991; 14:802-805.

Simon R. Confidence intervals for reporting results of clinical trials. *Ann Intern Med* 1986; 105:429-435.

Sitzmann JV, Order SE, Klein JL, Leichner PK, Fishman EK, Smith GW. Conversion by new treatment modalities of nonresectable to resectable hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 1987; XX:1566-1573.

Smith JB, Blumerg BS. Viral hepatitis, postnecrotic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1969; 2:953.

Soga K, Nomoto M, Ichida T, Aoyagi Y, Ozaki T, Ichida F. Clinical evaluation of transcatheter arterial embolization and one-shot chemotherapy in hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterol* 1988; 35:116-120.

Solé M, Calvet X, Cuberes T, *et al.* Value and limitations of cytologic criteria for the diagnosis of hepatocellular carcinoma by fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol* 1993; 37:309-316.

Solinas A, Biscarini L, Morelli A, Del Favero A. Hepatocellular carcinoma and the watery diarrhea syndrome. *Arch Surg* 1988; 123:124.

Soriano G, Guarner C, Teixidó M, *et al.* Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991; 100:477-481.

Steiner E, Velt P, Gutierrez O, Schwartz S, Chey W. Hepatocellular carcinoma presenting with intractable diarrhea. *Arch Surg* 1986; 121:849-851.

Stillwagon GB, Order SE, Guse C, *et al.* 194 hepatocellular cancers treated by radiation and chemotherapy combinations: toxicity and response: a Radiation Therapy Oncology Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:1223-1229.

Stoloff L. Aflatoxin as a cause of primary liver cell cancer in the United States: a probability study. *Nutr Cancer* 1983; 5:165-186.

Stoloff L. Aflatoxin is not a probable human carcinogen: The published evidence is sufficient. *Reg Toxicol and Pharmacol* 1989; 10:272-283.

Stuart K, Trey C, Stockes K, Jenkins R, Bering H, Clouse M. Chemoembolization in hepatocellular carcinoma: Boston experience. *Hepatology* 1991; 14:128A.

Sutton FM, Russell NC, Guinee VF, Alpert E. Factors affecting the prognosis of primary liver carcinoma. *J Clin Oncol* 1988; 6:321-328.

Takashima T, Matsui O, Suzuki M, Ida M. Diagnosis and screening of small hepatocellular carcinoma. Comparison of radionuclide imaging, computed tomography, hepatic angiography and alpha-1-fetoprotein. *Radiology* 1982; 145:635-638.

Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, *et al.* Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1990; 336:1150-1153.

Takayama T, Makuuchi M. The surgical treatment of hepatocellular carcinoma. En: Rodés J, Arroyo V, eds. *Therapy in liver diseases*. Barcelona, Ediciones Doyma SA, 1992; 438-447.

Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, *et al.* Angiography of small hepatocellular carcinoma. Analysis of 105 resected tumors. *AJR* 1986; 147:525-529.

Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, *et al.* Hepatocellular carcinoma: treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. *Radiology* 1987; 162:345-351.

Takayasu K, Suzuki M, Uesaka K, *et al.* Hepatic artery embolization for inoperable hepatocellular carcinoma; prognosis and risk factors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23:S123-S125.

Tanabe Y, Ohnishi K, Ryu M, *et al.* Prognosis of small hepatocellular carcinoma in relation to treatment. Study of 100 patients. *Jpn J Gastroenterol* 1987; 84:1068-1076.

Tang ZY, Yu EX, Wu CE, *et al.* Diagnosis and treatment of primary hepatocellular carcinoma in early stage. Report of 134 cases. *Chin Med J* 1979; 92:801-806.

Tang ZY, Yang BH. Early detection of subclinical hepatocellular carcinoma. En: Tang ZY, ed. *Subclinical hepatocellular carcinoma*. Berlin, Springer-Verlag, 1985a; 12-21.

Tang ZY, Yang BH. New concepts of subclinical hepatocellular carcinoma. En: Tang ZY, ed. *Subclinical hepatocellular carcinoma*. Berlin, Springer-Verlag, 1985b; 22-35.

Tang ZY. Surgical treatment of subclinical hepatocellular carcinoma. En: Tang ZY, ed. *Subclinical hepatocellular carcinoma*. Berlin, Springer-Verlag, 1985a; 63-77.

Tang ZY. Prognosis of hepatocellular carcinoma and factors influencing it. En: Tang ZY, ed. *Subclinical hepatocellular carcinoma*. Berlin, Springer-Verlag, 1985b; 179-188.

Tang ZY, Liu KD, Bao YM, *et al.* Radioimmunotherapy in the multimodality treatment of hepatocellular carcinoma with reference to second-look resection. *Cancer* 1990; 65:211-215.

Tatsuta M, Yamamoto R, Kasugai H, *et al.* Cytohistologic diagnosis of neoplasms of the liver by ultrasonically guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 1984; 54:1682-1686.

The Gastrointestinal Tumor Study Group. A prospective trial of recombinant human interferon alpha 2b in previously untreated patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1990; 66:135-139.

The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary cancer in Japan. Sixth Report. *Cancer* 1987; 60:1400-1411.

Torres M, Bruguera M, Cabrera J, *et al.* Características de la ascitis en la cirrosis hepática y en el carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol Hepatol* 1979; 2:178-181.

Torres M, Rigau J, Bruguera M, Rodés J. La radiografía de tórax en el carcinoma hepatocelular. *Med Clin (Barc)* 1981; 77:414-419.

Uchida H, Ohishi H, Kurosaki Y, *et al.* Evaluation of arterial embolization therapy for hepatocellular carcinoma by computed tomography. *J Comput Tomogr* 1983; 7:215-218.

Vall Mayans M, Labarthe DR, Mullen PD. Epidemiología del cancer primario de hígado. Patrón de mortalidad en Cataluña. Gastroenterol Hepatol 1988; 11:323-327.

Vall Mayans M, Calvet X, Bruix J, *et al.* Risk factor for hepatocellular carcinoma in Catalonia, Spain. Int J Cancer 1990; 46:378-381.

Van Rensburg SJ, Cook-Mozafari P, Van Schalwyk DJ, *et al.* Hepatocellular carcinoma and dietary aflatoxin in Mozambique and Transkei. Br J Cancer 1985; 51:713-726.

Venook AP, Stagg RJ, Lewis BJ, *et al.* Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 1990; 8:1108-1114.

Vetter D, Wenger JJ, Bergier JM, *et al.* Transcatheter oily chemoembolization in the management of advanced hepatocellular carcinoma in cirrhosis: results of a western comparative study in 60 patients. Hepatology 1991; 13:427-433.

Vilana R, Bruix J, Brú C, Ayuso MC, Solé M, Rodés J. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. Hepatology 1992; 16:353-357.

Vilana R, Brú C, Bruix J, Castells A, Solé M, Rodés J. Fine-needle aspiration biopsy of portal vein thrombus: value in detecting malignant thrombosis. AJR 1993; 160:1285-1287.

Vilaseca J, Lopez J, Montalbán J, Corbera L, Allende E. Incidencia del Hepatocarcinoma en nuestro medio durante los últimos diez años. Comparación con un estudio previo. *Med Clin (Barc)* 1986; 87:611-613.

Villalonga C, Vilaseca J, Pedreira JD, *et al.* Estudio clínico de 117 hepatomas. *Rev Clin Esp* 1976;142:467-470.

Wakasa K, Sakurai M, Kuroda C, *et al.* Effect of transcatheter arterial embolization on the boundary architecture of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1990; 65:913-919.

Walter E, Blum HE, Meier P, *et al.* Hepatocellular carcinoma in alcoholic liver disease: no evidence for a pathogenetic role of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 1987; 5:S71.

Waterhouse J, Muir C, Shanmugaratnam K, Powell J. Cancer incidence in five continents. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1982.

Westaby D, Williams R. Androgen and anabolic steroid related liver tumors. En: Davis M, Treager JM, Williams R, eds. *Drug reactions and the liver*. Londres, Pitman Medical, 1981; 284-289.

Wheeler PG, Melia W, Dubbins P, *et al.* Non operative arterial embolisation in primary liver tumours. *Br Med J* 1979; 2:242-244.

Willet IR, Sutherland RC, O'Rourke MF, Dudley FJ. Pulmonary hypertension complicating hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1984; 87:1180-1184.

Wood WJ, Rawlings M, Evans H, Lim CNH. Hepatocellular carcinoma: importance of histologic classification as a prognostic factor. *Am J Surg* 1988; 155:663-666.

Wong E, Khardori N, Carrasco CH, Wallace S, Patt Y, Bodey GP. Infectious complications of hepatic artery catheterization procedures in patients with cancer. *RID* 1991; 13:583-586.

Wu MC, Zhang XC, Chen H, *et al.* Four hundred cases of hepatic resection for primary liver cancer. En: Wagner G, Zhang YH, eds. *Cancer of the liver, esophagus, and nasopharynx*. Berlin, Springer-Verlag, 1987; 75-81.

Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 1983; 148:397-401.

Yamashita Y, Takahashi M, Koga Y, *et al.* Prognostic factors in the treatment of hepatocellular carcinoma with transcatheter arterial embolization and arterial infusion. *Cancer* 1991; 67:385-391.

Yokohama I, Todo S, Iwatsuki S, Starzl TE. Liver transplantation in the treatment of primary liver cancer. *Hepato-gastroenterol* 1990; 37:188-193.

Yoshida T, Okazaki N, Yoshino M, Ohkua H, Miyamoto K, Shimada Y. Phase II trial of mitozantrone in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24:1897-1898.

Young SW, Turner RJ, Casterllino RA. A strategy for the contrast enhancement of malignant tumors using dynamic computed tomography and intravenous pharmacokinetics. *Radiology* 1980; 137-147.

Yu SZ. Epidemiology of primary liver cancer. En: Tang ZY, ed. *Subclinical hepatocellular carcinoma*. Berlin, Springer-Verlag, 1985; 189-211.

Yu YQ. High-power Nd:YAG laser in the treatment of liver cancer. Experimental study and clinical application. En: Tang ZY, ed. *Subclinical hepatocellular carcinoma*. Berlin, Springer-Verlag, 1985; 120-123.

Zaman S, Melia WM, Johnson RD, Portmann BC, Johnson PJ, Williams R. Risk factors for the development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study in 613 patients. *Lancet* 1985; 2:1357-1360.

Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ. Cryosurgery for hepatocellular carcinoma-Experimental and clinical study. En: Tang ZY, ed. *Subclinical hepatocellular carcinoma*. Berlin, Springer-Verlag, 1985; 107-119.

Zuckerman AJ, Harrison TJ. Hepatitis B virus chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Postgrad Med J* 1987; 63:S13-S19.





