

ลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการพบ Atypical enhancement pattern
ในผู้ป่วย Hepatocellular Carcinoma
Computed tomography findings for diagnosis of atypical enhancement pattern in
hepatocellular carcinoma patients

(Received: March 24,2022 ; Accepted: April 25,2022)

ชนัญชวี วัฒนานนท์¹
Chananwat Manyanon

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการพบ Atypical enhancement pattern ในผู้ป่วย Hepatocellular Carcinoma กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่มีการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma และได้รับการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของช่องท้องในโรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราชในช่วงเวลา ตั้งแต่ 1 มกราคม 2561-31 ธันวาคม 2563 จำนวน 212 คน เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย เป็นแบบบันทึกข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูล โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา และการทดสอบไคสแควร์

ผลการวิจัย : จากกลุ่มตัวอย่าง 212 คน ส่วนใหญ่เป็นเพศชายจำนวน 175 คน (ร้อยละ 82.54) มีอายุเฉลี่ย 62.31 ปี ลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบเป็น Atypical จำนวน 58 คน (ร้อยละ 24.79) ลักษณะที่แตกต่างจาก Typical อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) คือ ก้อนที่มีขนาดใหญ่กว่า 10 เซนติเมตร มี necrosis ลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของผู้ป่วย Hepatocellular Carcinoma ที่เป็น atypical มีความสัมพันธ์กับการมีประวัติโรคตับแข็ง และมีประวัติเป็นไวรัสตับ B C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)

คำสำคัญ : เอกซเรย์คอมพิวเตอร์, Atypical, Hepatocellular carcinoma

Abstract

This study aimed to study computed tomography findings for diagnosis of atypical enhancement pattern in hepatocellular carcinoma (HCC) patients. The target group included 212 patients diagnosed with HCC with available computed tomographs in King Nari hospital during the period from 1st January 2018 to 31st December 2020. The research approach was retrospectively review and descriptive statistics which compared and differentiated characteristic features of the HCC patients evaluated based on the chi-square test.

Results: From the investigated group of 212 patients (175 males (82.54%)) with the average age of 62.31 years old, the results of 58 patients (24.79%) revealed the characteristic of atypical HCC from computed tomography. The >10 cm tumors of all HCC patients observed with necrosis were significantly different ($p<0.05$) from the typical HCC. The atypical features of the HCC patients were significantly related to cirrhosis, hepatitis B and C infection ($p<0.05$).

Keywords : Computed tomography, Atypical, Hepatocellular carcinoma

¹ กลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช

บทนำ

มะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma: HCC) เป็นมะเร็งตับปฐมภูมิที่พบได้บ่อย สาเหตุของการเกิดโรคส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ (hepatitis virus) โดยเฉพาะไวรัสตับอักเสบบีและซี สาเหตุอื่นๆ ได้แก่ การดื่มสุรา การได้รับยาบางชนิดและ autoimmune disease สาเหตุเหล่านี้นำไปสู่ภาวะตับแข็ง (cirrhosis) ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิดมะเร็ง การวินิจฉัยโรคอาศัยการซักประวัติ การตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ liver function test (โดยเฉพาะระดับ alkaline phosphatase) สารบ่งชี้ชีวภาพของมะเร็ง (tumor marker) ได้แก่ CEA, CA 19-9 และ alpha-fetoprotein การตรวจทางรังสี ได้แก่ อัลตราซาวด์ (ultrasonography) เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography) และเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging) และการตรวจทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อ (pathology)

การตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็งตับใช้ tumor markers ร่วมกับการตรวจทางรังสี และ/หรือการตรวจชิ้นเนื้อตับ เนื่องจาก hepatocellular carcinoma (HCC) เป็นก้อนมะเร็งที่มีเส้นเลือดมาเลี้ยงมาก และมักเลี้ยงโดย hepatic artery ลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่บ่งชี้ว่าเป็น hepatocellular carcinoma คือ ก้อนเนื้อที่มี enhancement ในช่วง arterial phase และ washout ใน venous, delayed phase บางครั้ง hepatocellular carcinoma ไม่ได้มีลักษณะที่ typical ดังที่กล่าวเสมอไป จึงทำให้เกิดการวินิจฉัยที่ผิดพลาดและล่าช้าได้ ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการพบ Atypical enhancement pattern ในผู้ป่วย Hepatocellular Carcinoma เพื่อใช้เป็นแนวทางในการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยต่อไป

วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ ผู้ป่วย Hepatocellular Carcinoma จากลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่เป็น atypical
2. เพื่อเปรียบเทียบลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ต่างกันระหว่าง typical และ atypical manifestation of hepatocellular carcinoma
3. เพื่อศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของผู้ป่วย Hepatocellular Carcinoma ที่เป็น atypical

วิธีการดำเนินวิจัย

รูปแบบการวิจัย การวิจัยเชิงบรรยาย (descriptive research)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้ป่วยที่มีการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma และได้รับการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของช่องท้องในโรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราชในช่วงเวลา ตั้งแต่ 1 มกราคม 2561-31 ธันวาคม 2563 จำนวน 468 คน

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่มีการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma และได้รับการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของช่องท้องในโรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราชในช่วงเวลา ตั้งแต่ 1 มกราคม 2561-31 ธันวาคม 2563

กำหนดขนาดตัวอย่าง โดยใช้สูตรคำนวณของ Robert V. Krejcie and W.Morgan ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างจำนวน 212 คน สุ่มแบบเป็นระบบจากฐานข้อมูล HosXp โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ กำหนดให้การสุ่มตัวอย่างตามจำนวน

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เป็นแบบบันทึกข้อมูลประกอบด้วย

1. ข้อมูลพื้นฐานส่วนบุคคล ประกอบด้วย เพศ อายุ สถานภาพสมรส
2. ข้อมูลการเจ็บป่วย ประกอบด้วย อาการที่มาโรงพยาบาล โรคประจำตัว การดื่มแอลกอฮอล์

การสูบบุหรี่ ประวัติในครอบครัว ประวัติการเป็น
ไวรัสตับ B C ในครอบครัว ระดับ

Alphafetoprotein

3. ข้อมูลทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ใช้สถิติเชิงพรรณนา จำนวน ร้อยละ
ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์ ข้อมูล
พื้นฐานส่วนบุคคล ข้อมูลการเจ็บป่วย ลักษณะภาพ
เอกซเรย์คอมพิวเตอร์

2. วิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของ
ลักษณะภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ระหว่าง typical
และ atypical โดยใช้ chi-squared test
และ Fisher Exact test

3. วิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับลักษณะทาง
เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของผู้ป่วย Hepatocellular
Carcinoma ที่เป็น atypical โดยใช้ logistic
regression

ผลการวิจัย

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานส่วนบุคคลของผู้ป่วย
ที่วินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งตับชนิด

hepatocellular carcinoma

ข้อมูลพื้นฐาน ส่วนบุคคล	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	175 (82.54)
หญิง	37 (17.46)
อายุ	62.31 ± 11.02, min 49, max 75
สถานภาพสมรส	
โสด	37 (17.46)
สมรส	152 (71.70)
หม้าย หย่า	23 (10.84)

จากตารางที่ 1 พบว่าข้อมูลพื้นฐานส่วนบุคคล
ของผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งตับชนิด
hepatocellular carcinoma ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย

จำนวน 175 คน (ร้อยละ 82.54) มีอายุเฉลี่ย 62.31
ปี ส่วนใหญ่มีสถานภาพสมรสจำนวน 152 คน (ร้อยละ
71.70)

ตารางที่ 2 แสดงอาการที่มาโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่
วินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งตับชนิด

hepatocellular carcinoma

อาการที่มาโรงพยาบาล	จำนวน (ร้อยละ)
Weight loss	112 (52.83)
Abdominal fullness	108 (50.94)
Abdominal pain	98 (46.23)
Anorexia	96 (46.23)
Fever	86 (40.56)
Palpable mass	71 (33.49)
Malaise/weakness	69 (32.54)
Jaundice	67 (31.60)
Abdominal distention	54 (25.47)
Nausea/vomiting	52 (24.52)
Hematemesis/melena	48 (22.64)
Edema	28 (13.20)
Diarrhea	25 (11.79)
Pruritus	12 (5.66)
Acute abdomen	9 (4.24)
others	23 (10.84)

จากตารางที่ 2 พบว่าอาการที่มาโรงพยาบาล
ของผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งตับชนิด
hepatocellular carcinoma ส่วนใหญ่ มาด้วย
อาการน้ำหนักลดจำนวน 112 คน (ร้อยละ 52.83)
รองลงมามีภาวะท้องอืดจำนวน 108 คน (ร้อยละ
50.94) ปวดท้องจำนวน 98 คน (ร้อยละ 46.23) เบื่อ
อาหารจำนวน 96 คน (ร้อยละ 46.23)

ตารางที่ 3 แสดงจำนวน ร้อยละ ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง
กับโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular
carcinoma

ปัจจัย	จำนวน (ร้อยละ)
ประวัติโรคตับแข็ง	102 (48.11)
การสูบบุหรี่	48 (22.64)
การดื่มสุรา	90 (42.45)
ประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งตับ	36 (16.98)
ประวัติการเป็นไวรัสตับ B C	94 (44.33)
ประวัติการเป็นไวรัสตับ B C ใน ครอบครัว	14 (6.60)
AFP > 400 ng/ml	34 (16.03)

จากตารางที่ 3 พบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ
โรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma

ส่วนใหญ่มีประวัติโรคตับแข็งจำนวน 102 คน (ร้อยละ 48.11) ประวัติการเป็นไวรัสตับ B C จำนวน 94 คน (ร้อยละ 44.33) การดื่มสุราจำนวน 90 คน (ร้อยละ 42.45)

ตารางที่ 4 แสดงลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์
ในผู้ป่วย Hepatocellular Carcinoma

ลักษณะทางเอกซเรย์ คอมพิวเตอร์	จำนวน (ร้อยละ)
Typical enhancement	154 (75.21)
Atypical enhancement	58 (24.79)

จากตารางที่ 4 พบว่าลักษณะทางเอกซเรย์
คอมพิวเตอร์พบเป็น Atypical จำนวน 58 คน (ร้อยละ 24.79)

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ต่างกันระหว่าง typical และ atypical of HCC

ลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์	Typical enhancement	Atypical enhancement	p-value
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
Cirrhosis	64 (41.55)	26 (44.82)	0.54
Ascites	38 (24.67)	14 (24.13)	0.26
Portal HT	28 (18.18)	10 (17.24)	0.07
Splenomegaly	24 (15.58)	9 (15.51)	0.19
PV thrombosis	23 (14.93)	9 (15.51)	0.23
Necrosis	18 (11.68)	11 (18.96)	0.02*
Lymphadenopathy	14 (9.09)	5 (8.62)	0.79
ขนาดก้อนมากกว่า 10 เซนติเมตร	32 (20.77) 7.43 ± 9.32, min 2.3, max 16.4	19 (32.75) 11.04 ± 7.41, min 2.2, max 17.3	0.00*

*P<0.05

จากตารางที่ 5 เมื่อเปรียบเทียบลักษณะทาง
เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ต่างกันระหว่าง typical และ
atypical of HCC พบว่า ขนาดก้อนมากกว่า 10

เซนติเมตร และการมี Necrosis มีความแตกต่างกัน
อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 6 แสดงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของผู้ป่วย Hepatocellular Carcinoma ที่เป็น atypical

ปัจจัย	OR _{adj}	95%CI	P-value
มีประวัติโรคตับแข็ง	0.532	0.186-1.005	0.001*
การสูบบุหรี่	0.334	0.105-0.943	0.251
การดื่มสุรา	0.676	0.179-2.559	0.194
ประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งตับ	1.828	0.183-9.278	0.504
ประวัติการเป็นไวรัสตับ B C	0.928	0.560-1.542	0.003*
ประวัติการเป็นไวรัสตับ B C ในครอบครัว	1.874	0.183-9.278	0.492
AFP > 400 ng/ml	0.318	0.15-8.43	0.532

*P≤0.05

จากตารางที่ 6 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของผู้ป่วย Hepatocellular Carcinoma ที่เป็น atypical อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ มีประวัติโรคตับแข็ง และประวัติการเป็นไวรัสตับ B C

สรุปและอภิปรายผล

จากผลการศึกษาพบว่า อุบัติการณ์ผู้ป่วย Hepatocellular Carcinoma จากลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่เป็น atypical พบร้อยละ 24.79 ซึ่งลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่เป็น atypical enhancement ของก้อนเนื้อมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma คือ ขนาดก้อนมะเร็งที่มีขนาดใหญ่กว่า 10 เซนติเมตร และลักษณะที่มีแนวโน้มว่าจะเกี่ยวข้องได้แก่ การมี necrosis สอดคล้องกับการศึกษาของ สุธาริน รัตนานนท์ (2556) ที่ศึกษาลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการพบ Atypical Enhancement Pattern of Hepatocellular Carcinoma in Multiphasic CT พบว่า ลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ได้แม่นยำมากขึ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีลักษณะก้อนมะเร็งขนาดใหญ่กว่า 10 ซม มี necrosis และมี ascites ดังนั้นเมื่อพบลักษณะดังกล่าว ควรได้รับการพิจารณาเจาะชิ้นเนื้อตับเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา หากตรวจไม่ใช่

มะเร็งตับอาจติดตามด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าทุก 3-6 เดือน ดังนั้นการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ HCC ตั้งแต่ระยะแรกต้องพัฒนาและวิจัยการวินิจฉัยทางรังสีวิทยาอย่างต่อเนื่อง อาจต้องพัฒนาเทคนิคการตรวจทางรังสีวิทยาใหม่ๆ หรือระดับ tumor marker อื่น ๆ เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคในระยะแรกได้เร็วขึ้น

จากลักษณะภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของมะเร็งตับระหว่าง typical และ atypical ในผู้ป่วยที่มีระดับค่า AFP สูงหรือต่ำไม่แตกต่างกัน อธิบายได้ว่า มะเร็งตับในระยะแรกมักมีระดับค่า AFP ปกติ พบผู้ป่วยมะเร็งตับระยะแรกเพียงร้อยละ 10-20 เท่านั้นที่มีระดับค่า AFP สูงผิดปกติ จึงพบผู้ป่วยมะเร็งตับทั้งที่มีระดับ AFP ต่ำได้ ดังนั้นหลายความเห็นระบุว่าไม่ควรใช้ระดับค่า AFP เป็นเครื่องมือคัดกรองและวินิจฉัยมะเร็งตับเพียงอย่างเดียว สอดคล้องกับการศึกษาของ สิริพัชร์ โอรพารกิจเจริญ,สมิทธิ์ เกิดสินธ์ และกิตติศักดิ์ โอรพารกิจเจริญ (2563) ³ ศึกษาะเร็งตับในภาวะตับแข็ง: ลักษณะภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์กับระดับค่าแอลฟา-ฟีโตโปรตีน พบว่า ไม่พบความแตกต่างของลักษณะภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของมะเร็งตับในระดับค่า AFP ที่ต่างกันทั้งตำแหน่งก้อน ลักษณะขอบของก้อน ลักษณะการติดยาที่รังสีและองค์ประกอบไขมัน เว้นแต่ผู้ป่วยที่ระดับค่า AFP สูงพบการรุกรานของเนื้องอกเข้าหลอดเลือดดำและการลุกลาม ไปต่อม

น้ำเหลืองมากกว่ากลุ่มที่ระดับค่า AFP ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับลักษณะทางเอกซเรย์ คอมพิวเตอร์ของผู้ป่วย Hepatocellular Carcinoma ที่เป็น atypical ได้แก่ มีประวัติโรคตับแข็ง และประวัติการเป็นไวรัสตับ B C ซึ่งสอดคล้องกับหลายการศึกษาที่ผ่านมา ในประเทศไทย การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคมะเร็งตับชนิด HCC ดังนั้นการป้องกันจึงเป็น

กลยุทธ์สำคัญ การให้ภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อแก่กลุ่มเสี่ยงสูงซึ่งได้แก่ ทารกแรกเกิดจากมารดาที่เป็นพาหะ ประชากรกลุ่มเสี่ยง เช่น ในเพศชายอายุมากกว่า 45 ปี และผู้หญิงอายุมากกว่า 50 ปี และมีประวัติมะเร็งตับในครอบครัว ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี fibrosis stage 3 และ 4 รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจนหายแล้ว กลุ่มเสี่ยงเฉพาะได้แก่ บุคลากรทางการแพทย์

เอกสารอ้างอิง

- 1.รวมพอ เชาว์ดำรงค์, ณัฐพร ตันเผ่าพงษ์, บุษกร วชิราณุภาพ. (2553). มะเร็งตับในภาวะตับแข็ง: ลักษณะทางเอกซเรย์ คอมพิวเตอร์ และประโยชน์ของดีเลย์เฟสสแกน. จุฬาลงกรณ์เวชสาร; 54(4): 347 – 61.
- 2.สุธาริน รัตนานนท์. (2556). ลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการพบ Atypical Enhancement Pattern of Hepatocellular Carcinoma in Multiphasic CT. [อินเทอร์เน็ต]. สืบค้นจาก <http://pichithosp.net/pchweb/181062/index.php/>.
- 3.สิริพัชร โอฬารกิจเจริญ, สมิต์ เกิดสินธ์ และกิตติศักดิ์ โอฬารกิจเจริญ. (2563). มะเร็งตับในภาวะตับแข็ง: ลักษณะ ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์กับระดับค่าแอลฟา-ฟีโตโปรตีน. พุทธชินราชเวชสาร; 37(1): 71-82.
- 4.สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. (2558). แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2558 มะเร็งตับ Hepatocellular Carcinoma. นนทบุรี: ห้างหุ้นส่วนจำกัด ภาพพิมพ์.
- 5.สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. (2564). แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2564 (ฉบับปรับปรุง). นนทบุรี: ห้างหุ้นส่วนจำกัด ภาพพิมพ์.
- 6.สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. (2562).ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ.2562. กรุงเทพฯ: บริษัทพรทรัพย์การพิมพ์ จำกัด.
- 7.Choi JY, Lee JM, Sirin CB. (2014). CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: Part I. Development, growth, and spread: Key pathologic and imaging aspects. Radiology; 272(3): 635-54.
- 8.EASL. (2018). Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol; 69: 182-236.
- 9.Finn R S.,Qin S., Ikeda M. et al. (2020). Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020; 382: 1894-905.
- 10.Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. (2018). AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology; 67: 358-380.
- 11.Karahan OI, Yikilmaz A, Isin S, Orhan S. (2003). Characterization of hepatocellular carcinomas with triphasic CT and correlation with histopathologic findings. Acta Radiologica; 44(6): 566-71.
- 12.NCCN clinical practice guidelines in oncology hepatobiliary cancers. National comprehensive cancer network. version5.2020 August4 2020. HCCF 1 of 2

13. World Health Organization. hepatocellular carcinoma [Internet]. 2015 Mar 14 [cited 2016 Jan 20]. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.
14. Wong JS, Wong GL, Tsoi KK, et al. (2011). Meta-analysis: the efficacy of anti-viral therapy in prevention of recurrence after curative treatment of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*;33:1104-12.
15. Zhang J, Chen G, Zhang P, Zhang J, Li X, Gan D, et al. [2020]. The threshold of alphafetoprotein (AFP) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systemic review and meta-analysis. *PLOS ONE* [online]. [cited 2020 Mar 2]. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228857>