

# Hepatosellüler Karsinom Tedavisi

Dr. Levent FİLİK, Dr. Dilek OĞUZ

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

## ÖZET

Hepatosellüler karsinom (HCC), dünyadaki beşinci en yaygın kanser olup, malignensiye bağlı ölümlerde en sık üçüncü sıradadır. HCC tedavisi; cerrahi yaklaşım, lokorejyonel tedaviler, sistemik tedavi olarak gruplandırılabilir. HCC' da yeni tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır. HCC'li olguya yönelik tedavi seçimi konusunda evrensel kriterlerin oluşturulması ve tedavi etkinliğini takipte izlenecek metodolojinin ortaya konulması temel beklentilerdir.

## HEPATOSELLÜLER KARSİNOM TEDAVİSİ

HCC, dünyada yılda 250.000 kişinin, ABD'de yılda 12.000 kişinin ölümünden sorumludur. Dünyadaki beşinci en yaygın malignansidir ve kanser ile ilintili ölümlerde en sık üçüncü nedendir. Yoğun çaba sarfedilmesine rağmen HCC alanındaki tedavi gelişmeleri yavaş olmuştur. Günümüzde ulaşılan nokta, prognoz üzerinde henüz istenen sonucu sağlamamıştır (1,2).

HCC tedavisi; cerrahi yaklaşım, lokorejyonel tedaviler, sistemik tedavi olarak gruplandırılabilir (Tablo 1). HCC' da yeni tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır. HCC'li olguya yönelik tedavi seçimi konusunda evrensel kriterlerin oluşturulması ve tedavi etkinliğini takipte izlenecek metodolojinin ortaya konulması temel beklentilerdir.

Diğer malignensilerden farklı olarak, HCC' li olgularda genellikle ikinci bir hastalık vardır; kronik karaciğer hastalığı ve çoğunlukla siroz aşamasındadır. Kronik karaciğer hastalığı ve HCC; tedavi seçimi ve sağkalımda birbirinden ayınlamayacak bir ilişki içindedirler (3).

Etiyoloji dünyanın farklı bölgelerinde değişkendir. Değişik etiolojilere bağlı gelişen HCC' larda sağkalımın farklı olup olmadığı henüz açıklanamamıştır (3).

**Tablo 1.** HCC Tedavisi

<b>1. Cerrahi Tedavi</b>
Rezeksiyon
Transplantasyon
<b>2. Lokorejyonel Tedaviler</b>
Transkateter yağlı kemoembolizasyon (TAE)
Perkütan Alkol İnjesiyonu
Termal Ablasyon
İnternal Radyoterapi
<b>3. Sistemik tedaviler</b>

## 1. Hepatosellüler Karsinomda Erken Tanı

Erken tanı için en ümit verici yaklaşım risk altındaki olguların belirlenip, taranmasıdır. Ancak, tüm dünyada kesin kabul görmüş bir tarama şeması yoktur.

### Genellikle kabul gören yaklaşım:

- Sağlıklı HBs Ag taşıyıcıların yıllık veya altı aylık AFP takipleri yapılması,
- Kronik viral hepatiti veya etiyojisine bakılmaksızın tüm siroz olgularının yılda iki kez AFP tayini ve USG kontrolüdür.

Bu tarama yöntemi ile HCC'lar %40 - 80 soliter lezyon olarak yakalanır. Ancak, bu olguların yansı radikal olarak tedavi edilebilir (4).

## 2. HCC' da prognostik evreleme

HCC' daki doğal süreci ve prognostik kriterleri bilmek, bireye uygulanacak tedavi ve tedavi sonucunun tahmininde yardımcıdır. HCC' lardaki prognostik modelde; tümörün evresi, hastanın genel durumu ve tedavinin etkinliği kadar, karaciğer fonksiyon kaybının derecesi de belirleyici olmaktadır (4).

### 2.1. HCC' da doğal sürecin evreleri

- **Evre 1:** İlk HCC oluşum anından subklinik -(aşıkarc HCC bulguları olmaksızın)- HCC arasındaki dönemdir. Ortalama 10 aylık bir süreyi kapsar. Bu süre içinde tümör 3.5 cm'lik bir çapa ulaşır. Bu dönemde düşük ama giderek artan alfa fetoprotein (AFP) düzeyleri gözlenir.
- **Evre 2:** Subklinik HCC döneminden semptomların ortaya çıkışı arasındaki süredir. Ortalama 8 aylık bir süredir. Yaklaşık 9 cm'lik tümör çapı ve bununla uyumlu olarak yüksek AFP değerleri söz konusudur.
- **Evre 3:** Semptom ve bulguların başlangıcı ile sarnık, asit veya uzak metastaz gelişimi arasındaki süredir ve ortalama olarak 4 aydır. Yaklaşık 10 cm'lik tümör çapına ulaşılır.
- **Evre 4:** Evre III ile ölüm arasındaki dönem olup ortalama 2 ay sürer. Bu evrede AFP düzeyleri hafifçe azalabilir.

Oluşumu ile hastanın kaybı arasındaki sürenin yaklaşık 24 ay olduğu çoğunlukla düşünülmesine rağmen, bu doğal sürecin olgular arasında değişiklik gösterebileceği bilinmelidir. Nitekim, 10 cm'lik çapa ulaşana kadar geçen süre 9.8 ay ile 10.9 yıl arasında değişmektedir. 2 cm lik çapa 3.3 yılda ulaşan tümörler olduğu gibi, 2.9 ayda ulaşan HCC' larda mevcuttur. Tümörün biyolojik karakteristiği, bu geniş zaman aralığında en önemli belirleyicidir (5).

### 2.2. HCC' da prognostik yaklaşım;

- Tek lezyonun < veya =5 cm olması,
- Üç veya daha az lezyonun < veya =3 cm olması

durumunda olgular küratif yaklaşımlardan (rezeksiyon, transplantasyon, perkütan ablasyon) fayda görürler. Uzman ellerde uygulanırsa 5 yıllık sağkalm %50 ve %75 arasındadır.

Daha ileri evrelerde; kanser ile ilintili semptomlar göstermeyen, tümörü vasküler yapıları invaze etmeyen karaciğer dışı yayılım göstermeyen olgularda 3 yıllık sağkalm %50' dir ve bu olgular kemoembolizasyondan fayda görürler.

Semptomatik (ağrı, fizik kondisyonun bozulması) olgularda ve / veya agresif tümör varlığında etkin bir tedavi yoktur. Bu olgularda 3 yıllık sağkalm %10' un altındadır.

Ciddi kc disfonksiyonu veya sağlık durumunda bozulma son dönemde görülür ve sağkalm 1 yılın altındadır (1-4).

## 3. HCC'da cerrahi tedavi

HCC'li hastanın tedavi planında cevaplanması gereken ilk soru, tümörün cerrahi rezeksiyona uygun olup olmadığıdır. Zira, günümüzde uzun süreli sağkalm sadece cerrahi ile sağlanabilmektedir. Cerrahi tekniklerin ve destek tedavilerin gelişmesi ile operasyona bağlı mortalite non-sirotik olgularda <5%, sirotik olgularda 10% a kadar düşmüştür. Cerrahi yaklaşımın uygun olmayacağı hasta grupları Tablo 2' de gösterilmiştir.

İntraoperatif USG; ilave tümör odaklarının tespiti, veya anatomik rezeksiyonun intraoperatif yönlendirilmesi (segmentektomi, subsegmentektomi gibi) için önerilmektedir.

Cerrahi uygulanacak olgularda uzun dönem sağkalmın en iyi belirleyicileri preoperatif portal hipertansiyon ve hiperbilirubinemi varlığıdır. Cerrahi sonrası gerçek anlamda kür olguların %5'inden azında görülür. Bu oranın düşüklüğü postoperatif adjuvant tedavilerin uygulanmasını gerektirmektedir (1-5).

**Tablo 2.** Cerrahi tedavinin uygun olmadığı olgular

- Tümörün derinde veya vital yapılara yakın yerleşimi
- Ekstrahepatik yayılım olması
- Komorbid tıbbi sorunların varlığı
- Geride bırakılacak karaciğer dokusunun yeterli yaşamsal fonksiyonu gösteremeyeceğine inanılan durumlar

### 3.1. Nonrezektabil HCC' un rezektabil forma dönüşürülmesi

Hepatik arter ligasyonu, hepatik artere kemoterapi infüzyonu, hepatik arter embolizasyonu, radyoterapi, radyoimmünoterapi ve diğer yöntemlerle nonrezektabil tümör boyutlarında küçülme sağlanarak operasyona uygun adaylar oluşturulmuştur. Fakat, bu yaklaşımın yerini, daha sonraları kombinasyon tedavileri ve ardışık cerrahiler almıştır (5,6).

### 3.2. Cerrahi her zaman sağkalımı uzatır mı?

Her ne kadar genel görüş cerrahinin sağkalımı en iyi uzatan tedavi yöntemi olduğu şeklinde olsa da, bu görüşü paylaşmayan çalışmalar da vardır. Örneğin, asemptomatik HCC olgularının dahil edildiği bir çalışmada; cerrahi tedavi uygulanmamasına rağmen sağkalımın ortalama 3 yıl olduğu gösterilmiştir. Bu rakam, benzer hasta grubunun dahil edildiği bazı serilerdeki cerrahi sonrası sağkalım oranına benzerdir (3,7).

## 4. Adjuvan Tedaviler

Tümörün tam rezeksiyonu sonrası tek doz intrahepatik arteriyel lipiodol I-131 (1850 MBq) uygulanması 3 yıllık sağkalımı anlamlı olarak artırmıştır; %46 dan %86' ya, bu tedavi ile bu süredeki nüks oranı %59'dan %28.5'e düşmüştür (8). Diğer postoperatif adjuvan tedavi alternatifleri olarak;

- Adoptif immunoterapi (lenfokinle aktive killer hücreler ve rekombinan IL-2)
- Sentetik retinoidler
- Poliprenoik asit sıralanabilir.

Bu tedavilerin uygulanımı sonrası nüks tümör oranında benzer düşüşler görülmüş ancak genel sağkalım üzerinde olumlu etkiler gösterilememiştir (3,5,8).

## 5. HCC' da karaciğer transplantasyonu

Tümörün rezeke edilememesinin nedeni kötü karaciğer fonksiyonları ise karaciğer transplantasyonu en iyi yaklaşımdır. En uygun Transplantasyon adayları; tek lezyon < 5 cm veya 3 nodüle kadar < 3 cm kitlesi olan adaylardır (4).

Son yıllarda HCC'da canlı donör karaciğer transplantasyonu adayı olmak için gerekli kriterler genişletilmektedir. Henüz araştırılma aşamasında olan bu kriterler Tablo 3' te özetlenmektedir (4).

**Tablo 3.** HCC'de canlı donör karaciğer transplantasyonu adayı olma kriterleri

- Tek lezyon < veya = 7 cm
- Multinodüler 3 nodül < veya = 5 cm
- Multinodüler 5 nodül < veya = 3 cm
- Herhangi bir tedaviye kısmi yanıt vererek 6 aydan daha uzun süre konvansiyonel kriteri karşılaması

Mazzafero, Llovet, Bismuth gruplarının bildirdiği serilerde 5 yıllık sağkalım karaciğer transplantasyonu sonrası %74 olarak bildirilmiştir. Bu hasta grupları, tümörün 5 cm'den küçük olduğu ve kitle sayısının 3 den az olduğu hastalardır. Tümörün daha küçük olması, transplantasyon sonrası prognozu daha olumlu etkilemektedir (4,5).

Fakat, gerek cerrahi rezeksiyonun, gerekse transplantasyonun olumlu sonuçları randomize kontrollü çalışmalarla henüz gösterilememiş olması önemli bir eksikliktir.

## 6. Transkateter arteriyel embolizasyon

Kc malignitelerinin %90 hepatik arterden kanlandığı düşüncesinden yola çıkılarak geliştirilmiştir. Çöliak anjiyografi yapılabilen unresectable tüm olgulara uygulanabilir. Diffüz tip HCC'lerde yanıt çok düşük olduğundan tercih edilmez. Ana portanın tromboze olduğu, ciddi kc fonksiyon kaybı olan vakalarda kontraindikedir. Transkateter arteriyel embolizasyon

İşlem sonrası hastalarda bulantı, kusma, ateş, karın ağrısı görülebilir. Sistik ve splenik arterlerin trombozuna bağlı nekrotizan ülseratif kolesistit ve dalak infarktüsü görülebilir (5).

TAE, cerrahi öncesi uygulandığında malign hücrelerin yayılımını önlemekte, sınırdaki operabilitesi olan olgularda tümör boyutunu küçültürerek cerrahi tedaviye daha uygun hale getirebilmektedir (5).

TAE; sadece lipiodol injeksiyonu, lipiodol ve adriamisin injeksiyonu, lipiodol ve adriamisin injeksiyonunu takiben jelatin sünger uygulanımları arasında etkinlikler karşılaştırılmış, tedaviye en iyi yanıt son grupta görülmüştür (9).

HCC'un spontan rüptüründe TAE; cerrahiye alternatif veya cerrahiye ek olarak uygun bir tedavi olarak önerilmiştir (10).

Kombine portal ven ve hepatik arterin embolizasyonundaki başarı oranlarının, sadece hepatik arter embolizasyonundakine yakın olduğu bilinmek-

tedir (11). Ancak, beta-usg-guided-kc ince iğne ile portal ven trombozu uygulaması ile kombine tedavinin sadece TAE den üstün olduğunu bildiren çalışmalar vardır (12).

"Lipiodol" (yağlı kontrast madde) hepatik arterden verilip tomografi kesitleri alındığında normal karaciğer dokusundan temizlendiği, ancak HCC dokusunda biriktiği gözlenir. Bu özelliğinden dolayı "lipiodol" sitotoksik ilaçları tümör dokusuna yönlendirmek için kullanılmaktadır. Bu sayede, arteriyel embolizasyonun etkinliği kemoterapi eklenecek artırılmaktadır. Bu yöntemde 60 mg doxorubicin, 15 mg lipiodol ile karıştırılarak tümörü besleyen arterlere injekte edilmektedir. Daha sonra, 0.5-1 mm'lik jelatin küpler ile embolizasyon gerçekleştirilmektedir (3).

TAE, inoperabl hastalığın standart tedavisi olarak kabul görmektedir. Olguların %50 sinde kitlede regresyon görülmektedir, ancak prospektif çalışmaların erken sonuçları sağkalım üzerindeki etkisini henüz ispatlayamamıştır (3,4).

### 7. Perkütan Etanol İnjesiyonu (PEİ)

Etki mekanizması; dehidrasyon ve koagülasyona bağlı erken dönemde nekroz sonrasında fibrozis, tromboz ve vasküler oklüzyon gelişimi olarak özetlenebilir. Tümörün karaciğerdeki lokalizasyonu veya ciddi karaciğer fonksiyon kaybı gibi nedenlerle operasyona uygun olmayan hastalarda PEİ iyi bir alternatiftir (5).

Kitle içindeki difüzyon mesafesi kısıtlı olduğundan kitle çapı < 3 cm olanlar (tercihen < 2cm) uygundur. Kitle sayısı tercihen <3 adet olanlarda yanıtlar daha yüksek olmaktadır (4,5).

Non-homojen etanol dağılımı, daha önceki injeksiyonlar sonrası tümör yerinin lokalizasyonundaki güçlük nedeniyle tümörün tam nekrozu sağlanamayabilir. Bu nedenle, çelik coil'lerin işaretleyici olarak kullanımı ve yan delikleri birden fazla olan iğneler kullanılabilir. Avantajları; uygulanım kolaylığı, düşük maliyeti, toksik etkisini hemen göstermesi şeklinde özetlenebilir. Ancak, PEİ sırasında tümör hücrelerinin kan dolaşımına serpilme riski olduğu bilinmelidir (3,5).

Child A evre olgularda PEİ sonrası 5 yıllık sağkalım % 50 ye varmaktadır. Child B olgularda PEİ nun etkinliği tartışmalıdır (5).

### 8. Radyofrekans Ablasyon (RF Ablasyon)

Perkütan etanol injeksiyonu tedavisine alternatifdir. Single cooled tip veya J-hooked iğneli uygulama-

malarda 3 cm altındaki tümörlerde etkinlik PEİ tedavisine benzerdir. 3cm üzerindeki tümörlerde tam yanıt oranı %50 nin altındadır (3-5).

Subkapsüler yerleşimli tümörlerde uygun bir tercih değildir. Zira, işleme bağlı komplikasyonlar subkapsüler hematoma, peritoneal diseminasyon ve şiddetli, uzun süreli karın ağrısı subkapsüler yerleşimli tümörlerde siktir. Sınırlı bir bölgede koagülasyon nekrozu oluşturabilmesi, yakın komşuluğu olan büyük damarların soğutucu etkisi ile düzensiz sınırlı bir yıkıcı etki oluşturması RF ablasyonun dezavantajlarıdır. Balon ile uygulanmış TAE ve RF ablasyon kombinasyonunun daha üstün bir tedavi etkinliği oluşturduğu gösterilmiştir (13).

### 9. Lokorejyonel tedavilerin etkinliğine genel bakış

Lokorejyonel tedavilerin en etkili olduğu hasta grubu tümörü küçük (genel olarak <5 cm) olgulardır. Fakat maalesef, bu hasta grubu HCC olgularının küçük bir oranını teşkil eder. Zira, lokorejyonel tedaviler, büyük tümörü olan tipik HCC olgularının tedavisinde beklenen cevabı vermekten uzaktır (5).

### 10. İmmünoterapi

İmmünoterapide amaç, immüniteyi uyatarak sağkalımı uzatmaktır. Ancak, henüz HCC-spesifik immünoterapi geliştirilememiştir (3).

İmmünoterapi amacıyla kullanılan; BCG, Corynebacterium parvum, levamisol ile yapılan çalışmaların klinik olarak olumlu bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. OK-432 streptokokkal ajan'ın intratumoral injeksiyonu, hepatik artere adriamisin infüzyonu yöntemi ile kombine edilmiş, CT ile tümörde belirgin nekroz görülmüş ve AFP değerleri hızla düşmüştür (14).

Adoptif immünoterapi (lenfokinle aktive killer hücreler ve rekombinan IL-2) uygulanımı sonrası, 10 hastanın 4'ünde AFP değerlerinde %35 lik bir düşme, 11 hastanın 2'inde tümör boyutlarında küçülme görülmüştür(5). Interferon, özellikle kombinasyon kemoterapilerinin bir parçası olarak kullanılmaktadır (3).

### 11. Radyoterapi

Eksternal radyoterapi ile tümör boyutu 3-5 cm olan olgularda %23-46 oranında 3 yıllık sağkalımın olduğu bildirilmektedir. Eksternal radyoterapi, özellikle tümör embolisi gelişen olgularda emboli boyutlarında küçülme sağlayabilmektedir. Radyoterapi, intrahepatik radyoaktif implant yerleştirilme-

si, intraoperatif tek-doza radyoterapi uygulamasını şeklinde uygulanmakla beraber kombinasyon tedavilerinin içinde de kullanılabilir (3).

## 12. Radyoimmunoterapi

Radiolabeled antikorlar; poliklonal (PAb), monoklonal (Mab), kullanılarak özellikle nonrezektabil-rezektabil tümör dönüşümünün sağlanmasına çalışılmıştır (5). Sitzmann ve ark., 11 hastalık inoperabil serilerinde antiferritin antikorlar kullanmış, 6 olguyu tam rezeksiyona, 1 hastayı parsiyel rezeksiyona uygun hale getirmiştir (6). Radyoimmunoterapi, etkinlik olarak eksternal beam radyoterapiye eşdeğer bulunmuş, ayrıca daha az radyasyon toksisitesi görülmüştür (5).

## 13. Gen Tedavisi

Electroporation-mediated IL-12 gen tedavisi hem mL-12-transferred HCC larda hem de uzak metastazlı HCC larda umut verici bir yaklaşım gibi görünmektedir (15).

## 14. Sistemik Tedavi

HCC, kemoterapiye oldukça dirençli bir tümördür. Tekli kemoterapiye - doxorubicin- yanıt ortalama %15-20' dir. Kombinasyon kemoterapisinde yanıt daha iyidir (%20-30). Gerek tekli gerekse kombinasyon kemoterapisinde remisyon süreleri çok kısa ve sağkalım üzerinde çok etkili değildir. Ama, sistemik kemoterapi uygulanan olgular, genelde lokal tedavilere uygun olmayan veya başarısız olan hastalardır. Bu gözlem, sistemik kemoterapilerin düşük yanıt oranlarından sorumlu bir neden olabilir (5).

Hormonal tedaviler, antiandrojenler ve antiöstrojenler umut verici ilk sonuçlar gösterse de randomize prospektif çalışmalarda faydasız görülmüşlerdir (3).

Somatostatin analogu olan "octreotid" ile yapılan küçük bir randomize klinik çalışma etkili olduğuna dair sonuçlar göstermiş ve yeni çalışmalara değer görülmüştür (16). Octreotid + ASA kombinasyonunun, hayvan deneylerinde sadece octreotid kullanımına göre daha etkin olduğu görülmüştür (17).

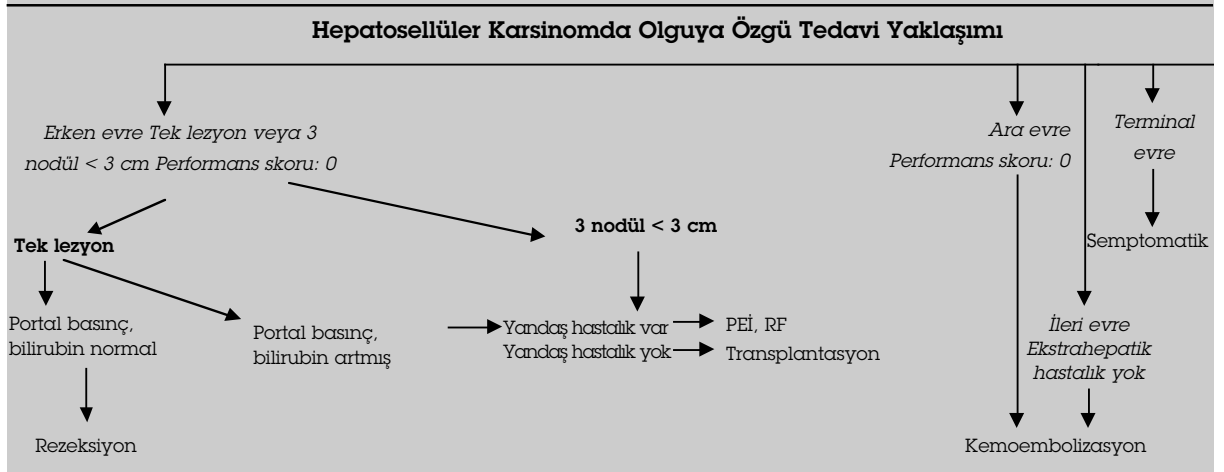
Sistemik tedaviye yanıtın çok düşük oranlarda kalması ve sistemik tedavinin potansiyel toksisitesi nedeniyle; bu tedavilerden hangi hastalığın fayda göreceğinin seçilmesi ve seçilmiş olgulara tedavi verilmesi gerekmektedir. 149 hastalık unresectable HCC lı bir seride kombinasyon kemoterapisine (doxorubicin, cisplatin, 5-FU, interferon- $\alpha$ ) en iyi yanıt veren olguların KC fonksiyonu iyi olan (düşük serum bilirubin düzeyleri olan, non-sirotik) olgular olduğu görülmüştür. Sirozu olmayan ve düşük bilirubin seviyeleri olan olgularda yanıt oranı %50'ye varmaktadır (18).

### 14.1. Sistemik kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi

Konvansiyonel radyolojik yöntemlerin tedaviye gerçek yanıtı göstermediği bildirilmektedir. Bu nedenle, sistemik kemoterapiye yanıtın göstergesi olarak standart iki boyutlu ölçüm yerine AFP' nin normalleşmesi kullanılabilir. Olguya özgü tedavi tercihleri anahatlarıyla Tablo 4'te özetlenmektedir (4).

**Tablo 4.** Olguya özgü tedavi yaklaşımları

(Barselona klinik karaciğer kanseri çalışma grubu (BCLC) evreleme ve tedavi şemasından adapte edilmiştir)



---

## KAYNAKLAR

1. El Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *New Eng J Med* 1999; 340: 745-750.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153-156.
3. Johnson PJ. Hepatocellular carcinoma: is current therapy really altering outcome? *Gut* 2002; 51: 459-62.
4. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35(3): 519-524.
5. Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ, Hou YZ. Current management of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1991; 38(Suppl.1): 46-55.
6. Sitzmann JV, Order SE, Klein LJ, Leichner EK, Fishman G, Smith GW. Conversion by new treatment modalities of nonresectable to resectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 51: 1566-73.
7. Llovet JM, Bustamente J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62-7.
8. Lau WY, Leung TWT, Ho SKW, et al. Adjuvant intraarterial lipiodol iodine 131 labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma- a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 797-801.
9. Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, et al. Hepatocellular carcinoma: treatment with intraarterial iodized oil and without chemotherapeutic agents. *Radiology* 1987; 162: 345-351.
10. Chen MF, Jan YY, Lee TY. Transcatheter hepatic arterial embolization followed by hepatic resection for the spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1986; 58: 332-335.
11. Nakao N, Miura K, Takahashi H, et al. Hepatocellular carcinoma: combined hepatic, arterial, and portal venous embolization. *Radiology* 1986; 161: 303-307.
12. Mao G, Yu Z, Zhang Y, Cheng J. Combined transcatheter arterial chemoembolization and beta-ultrasound guided portal vein embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2002; 24(4): 391-3
13. Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, Kusano N, Hironaka K, Okita K. Percutaneous radiofrequency ablation therapy for patients with hepatocellular carcinoma during occlusion of hepatic blood flow. *Cancer* 2002; 95(11): 2353-60.
14. Imaoka S, Sasaki Y, Imaoka O, et al. Immunochemotherapy in human HCC using the streptococcal agent OK-432. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1645-51.
15. Suehiro T, Terashi T, Shiotani S, Soejima Y, Sugimachi S. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2002; 131(1 Suppl): S190-4.
16. Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomized controlled study *Gut* 1998; 42: 442-7.
17. Tang CW, Tang LP, Wang CH. Effects of combination of octreotide and aspirin on proliferation of human hepatocellular carcinoma. *Ai Zheng* 2002 Apr; 21(4): 383-7.
18. Leung TWT, Tang AMY, Zee B, et al. Factors predicting response and survival in 149 patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated by combination cisplatin, interferon-alpha, doxorubicin and fluorouracil chemotherapy. *Cancer* 2002; 94: 421-7.