

Hepatosellüler Kanserde Tıbbi Tedavi

MEDICAL TREATMENT IN HEPATOCELLULAR CANCER

Dr. Necati ÖRMECİ^a

^aGastroenteroloji BD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Hepatosellüler kanser dünyada en sık görülen malign tümörlerden birisi olup yaklaşık %90'ı karaciğer sirozu zemininde meydana gelmektedir. Karaciğer fonksiyonlarının bozuk oluşu veya diğer yandaş hastalıkların mevcut olması hastaların yegane kür şansı olan cerrahi tedaviye engel olmaktadır. Hepatosellüler kanserli olguların ancak %15-20'sinde hepatektomi veya karaciğer transplantasyonu gibi radikal cerrahi girişimler uygulanabilmektedir. Geriye kalan hepatosellüler kanserli hastaların tedavisinde uygulanan medikal tedavi yöntemleri bu derlemenin kapsamındadır. Lokal ablasyon tedavilerin endikasyon ve komplikasyonları, sistemik tedavilerin etkinliği gözden geçirilmiş, ayrıca gelecekte ümit vadeden tedavilerden de kısaca bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler kanser, medikal tedavi

Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2004, 15:132-138

Abstract

Hepatocellular carcinoma is one of the most common malignant tumors, 90% of which is caused on the base of liver cirrhosis. Abnormalities of the liver functions and/or coincidental diseases of the patients may eliminate the chance of surgical treatment which is the only therapeutic option for the complete cure of the disease. Radical surgical procedures such as hepatectomy or liver transplantation can only be performed in 15 to 20% of patients with hepatocellular carcinoma. This review comprises the medical treatment modalities of the remaining patients with hepatocellular carcinoma. The indications and complications of local ablation therapies, the effectiveness of systemic treatments and new treatment options are reviewed.

Key Words: Hepatocellular cancer, medical treatment

Hepatosellüler kanser (HCC) dünyada görülen en sık malign tümörlerden birisi olup, Amerikada yılda bir milyon yeni vaka teşhis edilmektedir. HCC'li hastaların yaklaşık %90'ı karaciğer sirozu zemininde meydana geldiği için karaciğer fonksiyonlarında ciddi bozulma mevcuttur. Ayrıca ciddi yandaş hastalıkların da mevcut oluşu nedeniyle HCC'li hastaların %15-20'sinden azında radikal cerrahi tedavi (hepatektomi veya karaciğer transplantasyonu) uygulanır. Hepatektomi yapılan HCC'li hastalarda 5 yıllık yaşam süresi %50'nin üzerinde, 5 yıllık nüks oranı ise %70'dir. Rezeke edilemeyen HCC'li hastalarda ortalama yaşam süresi 3 aydır ve 5 yıllık yaşam süresi %2'dir.^{1,2} Karaciğer anatomik olarak lokal ablasyon

tedavilerine uygun bir organdır. Bu nedenlerle radikal tedavi yapılamayan olgularda lokal ablasyon tedavilerinden birinin kullanılması gerekir.³ HCC için kullanılan lokal ablasyon tedavileri Tablo 1'de görülmektedir.

Hepatik Arter Transkateter Tedaviler Transarteriyel Embolizasyon (TAE)

Şu ana kadar toplam 516 olgu ihtiva eden 7 randomize klinik çalışma bildirildi.⁴ Bunların 5 tanesi doxorubicin veya cisplatin ile kemoembolizasyonu değerlendirmektedir. Arteriyel embolizasyon hastaların %15-55'inde kısmi cevap sağlar, tümör progresyonu önemli ölçüde gecikmektedir. Bu olguların meta analizi, embolizasyon ve kemoembolizasyonun kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman yaşam süresi üzerinde faydalı olduğu gösterilmiştir. İki yıllık yaşam süresi tedavi grubunda %41 iken kontrol grubunda %27 bulunmuştur. Aradaki fark daha çok kemoembolizasyon grubuna ait olarak

Geliş Tarihi/Received: 09.08.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 15.10.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Necati ÖRMECİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD, ANKARA
normeci@yahoo.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Tablo 1. HCC tedavisinde kullanılan lokal ablasyon tedavileri.^{2,3}**Hepatik Arter Transkateter Tedaviler**

- Transarteriyel Embolizasyon.
- Transarteriyel Kemoterapi
- Transarteriyel Kemoembolizasyon
- Transarteriyel radioembolizasyon

Lokal Ablative Tedaviler

- Perkütan Etanol Enjeksiyonu
- Perkütan Asetik Asit Enjeksiyonu.
- Radyoaktif İzotop Tedavi
- Radyofrequency Ablasyon Tedavi

Tümör Hacmini Küçültücü Tedaviler

- Palyatif Rezeksiyon
- Cryosurgery
- Mikrodalga Cerrahi

Sistemik Tedaviler

- Sistemik Kemoterapiler
- Oktrotide
- I-131 ile internal radyasyon
- Proton ışın radyasyon
- Antiandrojenik tedaviler
- İnterferon Alfa
- İmmünoterapi

bulunmuştur.

Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE), yağ içerisinde emülsiyone olmuş bazı kemoterapötik ajanların, bazı emboli yapıcı ajanlarla birleştirip direkt intraarteriyel olarak tümöre verilmesidir. En sık kullanılan tek kemoterapötik ajan doxorubicine'dir, ancak en sık kullanılan kombinasyon Cysplatin, doxorubicine ve mitomycine C'dir. Yağlı madde (lipiodol) kemoembolizasyon işlemi için anahtar bir malzemedir, çünkü ilaç taşıyıcı, tümörü arayan ve embolik bir ajandır. Kemoembolizasyon için çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Bunlar arasında Gelfoam, polivinyl alkol sayılabilir. Gelfoam geçici vasküler tıkanma yapar. Tıkanan damarın rekanalizasyonu ortalama 2 haftada husule gelir. Bu karşılık polivinyl alkol (PVA) partikülleri daha kalıcı arteriyel tıkanmaya yol açarlar. TAKE, karaciğer dokusunun fonksiyonlarını mümkün olduğunca korurken tümör dokusunda iskemi ve nekroz husule getirir. İskemik etkilere ilave olarak, tümör hücreleriyle uzun süreli teması koruyarak sitotoksik

etki de husule getirir. Difüz tümörler Lobar kemoembolizasyon ile tedavi edilirken lokalize tümörler selektif olarak sağ veya sol hepatic arterin 2. veya 3. subdalına kateterin ilerletilmesiyle selektif olarak yapılır. TAKE unrezektabl, karaciğer fonksiyonları iyi olan, vasküler invazyonu olmaksızın asemptomatik multinodüler tümörü olan ve extra hepatic yayılım bulunmayan hastalarda uygulanmalıdır. Yaşam süresi üzerinde olumlu etkisi mevcuttur.⁵

Çeşitli çalışmalarda TAKE'nin %60-%100 oranında tümör nekrozuna yol açtığı gösterilmiştir.

Randomize bir çalışmada 80 hastaya lipiodol, Cysplatin ve Gelfoam ile TAKE uygulanmış, kontrol grubuna ise sadece destek tedavi verilmiştir. Yaşam süresi, 1.-2.-3. yılda TAKE grubunda %57; %31; %26; bulunurken kontrol grubunda %32; %11; %3; bulunmuş olup anlamlı farklılık (p=0.002) mevcuttur.⁶

İntraarteriyel Radyasyon Tedavisi

Tedavinin amacı Yitrium 90 mikrokürelerinin karaciğer tümörü içerisine direk olarak intraarteriyel yolla verilmesidir. Yitrium 90 saf beta-ışın yayan düşük doku penetrasyonu gösteren, oldukça sitotoksik etkileri bulunan 100 Gy'dozda büyük tümörleri etkileyen bir ajandır. Bu tedaviden önce TC 99 ile işaretli akciğer sintigrafisi yapılmalıdır. Şant bulunan olgularda radyasyon pnömonitisi yönünden bu tedavi kontrendikedir. Intra arteriyel radyasyon tedavisi yüksek dozlarda yapıldığı takdirde, daha büyük tümör cevabı ve yüksek oranda yaşam süresi elde edilir.

Lau ve arkadaşları 120 Gy dozunda yaşam süresini 56 hafta, düşük dozda ise 26 hafta bulmuşlardır.⁷ İntra-arteriyel Yitrium 90 mikrosfer tedavinin unrezektabl tümörleri rezektabl hale getirdiği bildirilmiştir. Bu tedavi birkaç küçük komplikasyona rağmen iyi tolere edilir.

Lokal, Perkütan Ablasyon Tedavileri

Lokal ablasyon tedavileri tümürlü dokunun kimyasal (etil alkol; asetik asit); fiziksel (laser, mikrodalga, RFA) yolla tahrip edilmesi esasına dayanır. Lokal ablasyon tedavilerinin cerrahi tedavilere göre bazı avantajları mevcut olup bunlar şu şekilde özetlenebilir:

- Non neoplastik parankim kaybı veya hasarı yoktur.
- Düşük riskli uygulamalardır.
- Kolayca tekrarlanabilir.
- Maliyeti düşüktür, gerekli malzemeler kolayca temin edilebilir ve uygulaması basit olduğu için her yerde uygulanabilir.
- Poliklinik bazında uygulanabilir.
- Alkol tedavisi maliyeti \$ 1.000
- Parsiyel karaciğer rezeksiyonu \$ 30.000
- Ortotopik karaciğer transplantasyonu \$ 125.000

Perkütan Etanol İnjesiyonu

İlk kez perkütan etanol injesiyonu (PEİ) Livraghi tarafından 1986'da uygulandı Bu teknik USG veya CT kullanılarak; karaciğer tümörü içerisine %95'lik etanolün direk perkütan enjesiyonunu ifade eder. Alkol sitoplazmik proteinlerin ani dehidratasyonu sonucu koagülasyon nekrozu ve bunu takiben fibrozise yol açar. Ayrıca sirkülasyona girerek endotel hücrelerinin nekrozuna; trombosit agregasyonu sonucu küçük damarlarda trombozise bunu takiben neoplastik dokuda iskemiye yol açar. HCC'li doku çevredeki sirotik dokudan daha yumuşak olduğu için, etanol içerisinde kolayca dağılır. Tümörün hipervaskularizasyonu da uniform dağılımı kolaylaştırır.

Teknik: Hasta aç olmalıdır. Ultrasonografik muayenede lezyona karaciğer dokusu içerisinde ulaşılacak en kısa yol tayin edilir. Giriş yeri dezenfekte edildikten sonra lokal anestesi ile uyusturulur. Anksiyetesi bulunanlara sedasyon yapılabilir. Sağ lobda yerleşmiş tümörlerde hasta sola, sol lobda yerleşmiş tümörlerde ise hasta sırtüstü yatırılır. Lezyonun merkezine 22 Gauge'lık Chiba iğnesi ile USG eşliğinde girilir. Büyük lezyonlarda birden fazla iğne ile farklı açılardan girilebilir. Lezyonun çapına göre her bir cm'ye 2 seans uygulanır. Lezyon içerisine verilecek saf alkol miktarı lezyon çapının herbir cm'sinin 3 misli olmalıdır. Tedavi sırasında lezyonun ekojenitesinin arttığı USG eşliğinde izlenir. Lezyonun ekojenitesi tümüyle değişinceye kadar tedavi tekrarlanmalıdır. Tedavi süresi 10-20 dakikadır. Tedavi sonrası 1-2 saat hasta bekleme odasında tutulur. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için Renkli Dopler USG

Tablo 2. PEİ komplikasyonları.

Mortalite %0.09 - %0.7
Intraperitoneal kanama
Sağ plevral efüzyon
Kolanjitis
Sarılık (safra yolu hasarına bağlı)
Karaciğer absesi
Hepatik infarktüs alanları
Hemobilia
Arteriportal şant
İntestinal perforasyon
Pneumotorax
Şok
Neoplastik yayılma
Hiperprexia (alkol 50ml'den fazla verilirse)
Yukarıda belirtilen major komplikasyon oranı %4.6 olarak bildirilmiştir.

veya bifazik teknikle spiral CT kullanılır. Tümör tarayıcısı olarak AFP veya Des Carboxy Protrombin (DCP) kullanılır.

PEİ'na ilişkin komplikasyonlar Tablo 2'de görülmektedir.

Tedavinin 1. gününde transaminazlar, bilirubin, lökosit, D-dimer artar. Fibrinojen, haptoglobilin, hemoglobin, trombosit, eritrosit seviyeleri azalır. Bu değerler tedavinin 2. haftasında normale döner. PEİ'na ilişkin kontrendikasyonlar Tablo 3'de görülmektedir.

Livraghi ve arkadaşlarının 746 olguluk sirozlu hastalarda yaptığı retrospektif araştırma sonuçları şu şekildedir.⁸

	Tek lezyon <5cm	Yaşam süresi		
		1 Yıl	3 Yıl	5 Yıl
Child-Pugh				
A	N= 293	%98	%79	%47
B	N= 149	%93	%63	%29
C	N= 20	%64	%12	%0

PEİ sonrası lokal nüks oranı %4-%7-%17, yeni lezyonların 5 yılda ortaya çıkması %87-%64-%78-%87 bulunmuştur.⁸

PEİ çapı 3cm'den küçük tümörlerde oldukça etkili bir tedavi olup yaşamı süresi radikal cerrahi tedaviye bağlı yaşam süresine yaklaşımaktadır.¹

Tablo 3. PEİ'na ilişkin kontraendikasyonlar.

- İlerlemiş siroz (Child C)
- Önemli koagülasyon bozukluğu (Ptt <%40, Plt <40.000/m³)
- Extrahepatik tümör yayılımı
- Ana portal vena trombozisi mevcudiyeti
- Tümör volümü, hepatik volümün %30'undan daha fazla ise
- Difüz tip HCC
- Belirgin portal ve/veya pulmoner hipertansiyon oluşu
- Kanama riski bulunan özofagus varisleri
- Fibrinolizis artışı
- Kardiyak iskemi
- Miyokardiyal elektrik iletimindeki önemli bozukluklar
- Yüzeysel yerleşimli büyük lezyonlar
- Kronik böbrek yetmezliği

Livraghi ve arkadaşları Child-Pugh A'lı 79 hastada yaşam süresini PEİ sonrası %79; cerrahi tedavi sonrası %71, tedavi edilmeyen hastalarda ise %26 bulmuşlardır.⁹ Child B grubunda PEİ tedavisi cerrahi tedavi ile karşılaştırıldığı zaman 2 yıllık yaşam süresi %66'ya karşı %60; 3 yıllık yaşam süresi %41'e karşı %40 bulunmuştur.⁹

Kombine Tedaviler (PEİ ve TAKE)

PEİ ve TAKE kombinasyon tedavi sinerjistik etkiye sahip olup büyük, inoperabl olan tümörlerde kullanılabilir. Gerçekte TAKE prosedürü 8 cm çapındaki tümörlerde bile sağlam karaciğer dokusunu etkilemeden etanolün tümör dokusu içerisine difüzyonunu artırarak tam tümör nekrozisini sağlar.¹⁰ Kombine tedavilerin tek başına PEİ tedavisine üstün olduğu ve radikal cerrahi tedavinin yaşam süresine benzer olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada kombine tedavinin 3., 5., 7. yıllardaki yaşam süreleri %68; %35; %14 bulunmuştur.¹¹

Randomize bir çalışmada ise çapı 3 cm'den küçük HCC'larda TAKE / PEİ kombinasyonunun, PEİ tedaviye göre daha fazla lokal nüks gösterdiği ortaya konulmuştur.¹² Bu çalışmada kombine tedavinin, 2 cm'den küçük tümörlerde, PEİ'ne göre yaşam süresini düzelttiği de gösterilmiştir.

Perkütan Asetik Asit İnjesiyonu (PAAİ)

%50'lik asetik asit'in tümör dokusuna direkt infüzyonunu ifade eder. Tam tümör cevabını elde etmek için, injekte edilecek asetik asit miktarı, lezyon çapının 3 katına eşit miktarda cm³ cinsinden

olmalıdır.¹³ Bu yöntemin de PEİ'de olduğu gibi intraperitoneal yayılım riski mevcuttur.

Ohnishi ve arkadaşları tarafından yapılan randomize bir çalışmada, 3 cm'den küçük HCC'lerde perkütan asetik asit injeksiyon tedavisinin 1 ve 2 yıllık yaşam süreleri %100 ve %92 iken PEİ tedavisinde %83 ve %63 bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (P=0.0017).¹⁴ Ayrıca asetik asit ile tedavide iki yılda tümör nüksü alkol enjesiyonuna oranla daha düşüktür. (%18 vs %37, P<0.001).

Perkütan Kemoterapi İnfüzyonu

Yakın zamana kadar kemoterapötik ajanların tümör dokusuna direk verilmesi, ilaçların karaciğer parankimine kolayca yayılması ve sistemik dolaşıma geçmeleri nedeniyle başarısız olmakta idi. Küçük karaciğer tümörlerinin tedavisinde yeni bir yöntem de Cisplatin/Epinefrin jel'inin perkütan yolla tümör dokusuna injekte edilmesiyle kalıcı ve yavaş dağılım sağlanmıştır. Bu yöntemin kemoterapi konsantrasyonunun tedricen arttığı ve sistemik kemoterapiye göre daha az toksik olduğu gösterilmiştir.^{15,16} Bu yöntemle tedavi edilen HCC'li hastaların %56'sında önemli oranda (>%50) tümör nekrozu husule geldiği gösterilmiştir.

Termoablatif Tedaviler

Radyofrequency Ablasyon (RFA)

Karaciğer tümörü içerisine CT veya USG eşliğinde perkütan yolla yerleştirilen elektrodun başı etrafında 200-1200 kHz radyofrekansda alternan akım üreterek termal enerji depolanması sonucu tümörün koagülatif nekrozunun oluşturulması esasına dayanır.¹⁷ Laparoskopik veya laparotomide de kullanılabilir. Hastanın bacağına topraklama plakası bağlanır. Alternan akım kullanılır. Akım 60-100 W arasında olmalıdır. Genellikle 1-2 seansta tümör ablasyonu sağlanır. Hemen daima RFA sonrası ağrı husule gelir. Ağrı oluşması yöntemin sık kullanılmasını engellemektedir.

Rossi ve arkadaşları HCC'si 3 cm'den küçük olan 39 hastada, 3.3 seansta %94 oranında tümör ablasyonunun sağlandığı bildirilmiştir.¹⁸ Yirmiikinci ay'daki tümör nüks oranı %41, lokal

nüks oranı %5'dir.

RFA yöntemi ile, 3 cm'den küçük tümörlerde 1.; 2.; 3.; ve 5. yıllardaki yaşam oranları sırasıyla %94; %86; %68 ve %40 olarak bildirilmiştir. PEİ'de olduğu gibi tümör nekroz oranı >%90 olarak bildirilmiştir.¹⁹

Livraghi ve arkadaşları çapı 3 cm'den küçük HCC'li 112 hastada RFA ve PEİ tedavisini karşılaştırmışlar, tümörün tam nekroze olmasını RFA'da %90, PEİ'da %80 oranında bulmuşlardır. Ancak RFA'nın komplikasyon oranları PEİ'na göre daha fazla görülmüştür.²⁰ RFA'da görülen komplikasyonlar ve RFA'ya karşı kontrendikasyonlar PEİ tedavisinde görülenlere benzer olup Tablo 2 ve Tablo 3'de özetlenmiştir.

Krioterapi

Radikal cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalarda kriyoterapi kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada 235 HCC'li hasta kriyoterapi ile tedavi edilmiş ve 5 yıllık yaşam süresi %27 olarak bulunmuştur. Komplikasyon olarak kartopu parçalanması, intraoperatif kanama, trombositopeni ve miyoglobüriye bağlı böbrek yetmezliği bildirilmiştir.²¹

Mikrodalga Koagülasyon Tedavi

Bu teknikte tümör içerisine perkütan yolla USG ve CT eşliğinde yerleştirilen tümör probu 150W gibi yüksek enerji dalgası yayar ve koagülasyon nekrozu husule gelir. Lezyon büyük damarlara yakın yerleştiği zaman tam tümör nekrozu sağlamak sıklıkla zordur. Yapılan bir çalışmada 3cm'den küçük lezyonlarda en iyi sonuç alındığı; 2cm'den küçük lezyonlarda %100 cevap alındığı bildirilmiştir.²² İyi diferansiye HCC mikrodalga koagülasyon tedavisine metastazlardan daha iyi cevap vermektedir.

Yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada RFA ile mikrodalga koagülasyon tedavisinin tümör cevap oranları, komplikasyonları ve nüks oranları birbirine benzer bulunmuştur.²³

Lazer Fotokoagülasyon Tedavi

Bu prosedür USG veya CT eşliğinde Neodimyum Yitrium Alüminyum Garnet (Nd-

YAG) laser fiberinin karaciğer tümörü içerisine yerleştirilmesini ifade eder.

HCC'de %82; metastazlarda %77 tümör cevabı elde edilir.²⁴

Foküslenmiş Ultrasonik Tedavi

Yüksek frekanslı ses dalgalarından faydalanılarak yapılan deneysel tedaviler ümit vericidir.

HCC'de Sistemik Tedaviler

*Sistemik Kemoterapi :

Tek veya kombine kemoterapötik ajanların yaşam süresi üzerine faydası yoktur. Neoadjuvan veya cerrahi sonrası kemoterapinin nüks üzerine etkisi yoktur.

*Hormonal Tedaviler :

*Tamoxifen

Günde 40mg Tamoxifen'in HCC'li 898 hastada kontrol grubuna göre antitümöral etki ve yaşam süresi üzerinde olumlu etkisi bulunmadığı bildirilmiştir.^{25,26}

*Octreotid

HCC'li 58 hastada 250 mikrogram octreotid'in subkütan yolla verildiği zaman kontrol grubuna göre yaşam süresini uzattığı (13 ay vs 4 ay, p=0.002) bildirilmektedir.²⁷

*Lanreotid

İnvitro çalışmalarda HCC hücre kültürlerinde tümör hücreleri üzerinde etkili olduğu görülmüştür.

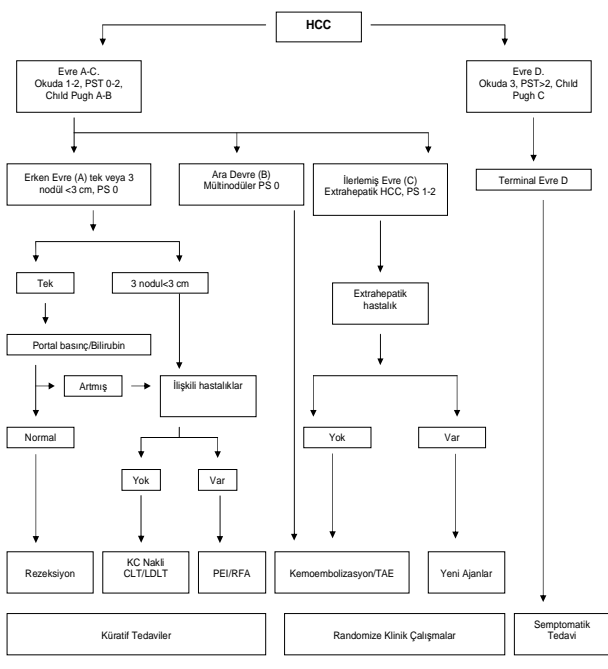
*İmmünoterapi

*İnterferon

İlerlemiş HCC'li 58 hastada İnterferon alfa 2b kontrol grubuna göre randomize edilmiş ve yaşam süresi yönünden kontrol grubu ile arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.²⁸ Ancak Hepatitis C'ye bağlı siroz gelişiminde oluşan HCC'yı interferon tedavi süpse etmektedir.

*Adaptiv İmmünoterapi

Mononükleer hücreler perifer kanından ayrılıp IL-2 ve CD3 için monoklonal antikor ile kültüre edildikten sonra, cerrahi tedaviyi takiben 6 ayda 5 kere infüze edilmiştir. Adaptiv immünoterapinin

Tablo 4. HCC'de tedavi algoritması.²

%18 oranında nüksü azalttığı ancak yaşam süresini etkilemediği bildirilmiştir.

*COX-II İnhibitörleri

Selektif COX-II inhibitörü, NS-398'in HCC hücre kültürlerinde apoptozis ve büyümeyi süprese ettiği gösterilmiştir. Selektif COX-II inhibitörlerinin anti proliferatif etkisi olduğu bildirilmiştir.

*Gen Tedavisi

Tümör hücrelerinde kaybolan tümör süpressör geninin (örneğin p.53) fonksiyon yapan kopyasını tekrar hücreye vermek esasına dayanır. Bu yöntem HCC hücrelerini kemoterapötik ajanlara hassas kılar. Vektörlerin tüm kanserli hücrelere dağılması gerektiği için teknik zorlukları vardır.

Diğer bir strateji düşük sistemik toksisite'li bir prodrug'ı oldukça toksik metabolite aktive eden enzimleri kodlayan genlerin tümör hücrelerine takdimidir. Örneğin herpes simplex virus timidine kinazının takdimi HCC hücrelerini ganciclovir'e hassas kılar.

HCC tedavisinde hastaya uygulanması gereken tedavi algoritması Tablo 4'te

görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Douglas et al. New Interventions for Liver Tumors, Seminars in Roentgenology 2002;37(4):303-11.
2. Varela M, Sala M, Liovet JM, et al. Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Is there an optimal strategy. Cancer Treatment Reviews 2003;29:99-104.
3. Zhu AX, Hepatocellular Carcinoma: Are we making Progress? Cancer Investigation 2003;21(3):418-28.
4. Josep M. Liovet, Michel Beaugrand. Hepatocellular carcinoma :present status and future prospets. J Hepatology 2003;38:S136-S149.
5. Ramsey DE, Geschwind J-FH. New Interventions for Liver Tumors. Seminars in Roentgenology 2002;37(4):303-11.
6. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al: Randomized Controlled Trial of Transarterial Lipiodol Chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;35:1164-71.
7. Lau WY, Leung WT, Ho S, et al. Selective internal radiation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of yttrium-90 microspheres. Int J Radiation Oncol Biol Phys 1998;40:583-92.
8. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long term results of percutaneous ethanol injection. Radiology 1995; 197:101-8.
9. Livraghi T, Giorgio A, Marin G et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: Long term results of percutaneous ethanol injection. Radiology 1995; 195:371-7.
10. Lencioni R, Vignali C, Caramella D, et al. Transcatheter arterial embolization followed by percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma. Cardiovasc Interv Radiol 1994;17:70-5.
11. Tanaka K, Nakamura S, Numata K, et al. The long term efficacy of combined transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Cancer 1998;82:78-85.
12. Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma. A randomized control study. Cancer 2001;92:1516-24.
13. Liang HL, Yang CF, Pan HB, et al. Small hepatocellular carcinoma .Safety and efficacy of single high dose percutaneous acetic acid injection for treatment. Radiology 2000;214:769-74.
14. Ohnishi K, Yoshioka H, Ito S, et al. Prospective randomized controlled trial comparing percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. Hepatology 1998;27:67-72.
15. Mok TSK, Kanekal S, Lin XR, et al: Pharmacokinetic study of intralesional cisplatin for the treatment of hepatocellular carcinoma. Cancer 2001;91:2369-77.
16. Burris HA III, Vogel CL, Castro D, et al. Intratumoral cisplatin /epinephrine injectable gel as a palliative

- treatment for accessible solid tumors:A multicenter pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 118:496-503,1998.
17. Charles Cha, Ronald P. DeMatteo, Leslie H. Blumgart. Surgery and Ablative Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2002;35(Suppl 2):S130-S137.
 18. Rossi S, Di S, Buscarini E, et al. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR* 1996;167:759-68.
 19. Rossi S, Di Stassi M, Buscarini E, et al: Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *Am J Roentgenol* 1996;167:759-68.
 20. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al: Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210:655-61.
 21. Donckier V, Laethem JLV, Gansbeke DV, et al. New Considerations for an Overall Approach to Treat Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients. *Journal of Surgical Oncology* 2003;84:36-44.
 22. Ohmoto K, Tsuduki M, Shibata M, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma located on the surface of the liver. *Am J Roentgenol* 1999;173:1231-3.
 23. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison radiofrequency ablation percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002;223:331-7.
 24. Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, et al: Interstitial Laser photocoagulation under ultrasound guidance of liver tumours: Results in 104 treated patients. *Eur J Ultrasound* 2000;11:181-8.
 25. Liovet JM, Bruix J. Systemic review of randomized controlled trials for unresectable hepatocellular carcinoma. Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003, in press.
 26. Castells A, Bruix J, Bru C, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo controlled trials in 120 patients. *Gastroenterology* 1995;109:917-22.
 27. Matsui O, Kadota M, Yoshikawa J, et al. Subsegmental transcatheter arterial embolization for small hepatocellular carcinomas: Local therapeutic effect and 5 year survival rate. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;33(suppl):84-8.
 28. Spreafico C, Marciano A, Regalia E, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma in patients who undergo liver transplantation. *Radiology* 1994;192:687-90.