

Hepatosellüler Karsinom Tedavisinde Ortotopik Karaciğer Nakli Öncesi Hepatik Arteriyel Kemoembolizasyon

TRANSCATHETER ARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA BEFORE ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION

Dr.Edip AKPINAR, Dr.Henri BISMUTH, Dr.René ADAM, Dr.Micheal REYNES,
Dr.Denis CASTAING

Hepato-Biliyer Cerrahi Merkezi,
Paul Brousse Hastanesi ve Güney Paris Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Villejuif-FRANSA

ÖZET

Hepatik arteriyel kemoembolizasyon (AKEM), hepatosellüler kanserin (HK) ister palyatif tedavisinde ana tedavi olarak, isterse cerrahi tedaviden önce adjuvan olarak kullanılmaktadır. Bu çalışma, kliniğimizde HK için önce AKEM sonra karaciğer nakli yapılan 65 sirozlu hastanın nüks faktörleri açısından analizini amaçlamaktadır. Ameliyat mortalitesi %1.5 idi. Nüks eden toplam hasta sayısı 21 (%33) idi. AKEM ile tam tümör nekrozu elde edilen 15 kişilik (%24) grupta ameliyat sonrası nüks oranı sıfır idi. Tümörün diffüz-infiltratif olması, kapsülünün tam olmayışı ile tümörün çevre dokulara sıçramış olması gibi üç özellik bu seri için nüks açısından en anlamlı prediktif risk faktörleri olarak bulundular. AKEM'le tam tümör nekrozu elde edilen hastalarda kısmi nekroz elde edilenlere göre karaciğer nakli sonrasında çok belirgin olarak daha iyi bir nüksüz yaşam süresi gözlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler karsinom, arteriel hepatik kemoembolizasyon, karaciğer nakli

SUMMARY

Transcatheter arterial hepatic chemoembolization (TAE) for hepatocellular carcinoma (HCC) have been described either as a palliative approach or as an adjunct approach before surgery. Besides the promising results which have been reported with this treatment with respect to survival and life quality, its benefit/risk ratio remained controversial. This study aims to analyse 65 cirrhotic patients with HCC who were transplanted orthotopically after TAE cures. Operative mortality was 1.5%. Twenty one patients (33%) were recurred in 24.4 months (2-116) of follow up period. In a group of 15 patients (24%) with complete tumoral necrosis after TAE, the recurrence rate was zero. Portal thrombosis, capsular invasion, satellites, venous extension, the absence of the capsule, multiple nodules and large diameters were found as risk factors for recurrence in univariate analysis. Whereas, in multivariate analysis, the diffuse-infiltrative tumors, the incompleteness of the capsule and the tumoral extension to adjacent tissues were found as the best predictive independent risk factors for recurrence. A complete tumoral necrosis was obtained by TAE correlates with a remarkably better disease free survival after hepatic transplantation than the group with incomplete necrosis.

Key Words: Hepatocellular carcinoma, transcatheter hepatic arterial chemoembolization, orthotopic liver transplantation.

Başlıca arteriyel kanla beslenen hepatosellüler kanser'in (HK) besleyici arterine kemoterapötik enjekte edilerek aynı arterin çeşitli maddelerle tıkanması işleminden oluşan arteriyel hepatik kemoembolizasyon (AKEM), ilk başlarda palyatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmış, sonraları, cerrahi tedavi öncesinde tümör damarlanmasını azaltmak ve tümör nekrozu elde etmek amacıyla bir adjuvan tedavi olarak da kullanılmıştır (1,2,3,4,5,6,7). Defalarca gösterilmiş alfa-fetoprotein (AFP) seviyesi düşürücü ve tümör çapı küçültücü etkilerine rağmen, AKEM hakkında birçok tartışmalar açılmış, özellikle sirozlu hastalarda sirozun ağırlığını arttırıcı bir etki göstererek erken ölüme yol açtığı, böylece kendi potansiyel tümör tedavi edici etkisini maskeleyiği ileri sürülmüştür (7). Diğer yandan, bir adjuvan yaklaşım olarak cerrahi tedaviden önce yapılan AKEM'in pedikül inflamasyonuna neden olup ameliyatta zorluklar çıkardığı ve böylece ameliyat sonrası morbidite-mortaliteyi arttırdığı, hatta ayrıca tümör saçılmasına yol açarak ameliyat sonrası kanser nüksünü arttırabildiği savlanarak ameliyat edilecek hastalarda bu tedavinin kullanılmaması önerilmiştir (8,9,10,11, 12,13,14). Bunun gibi karşıt görüşlü yayınların yanında bu tedavi ile çok iyi sonuçlar alındığını bildiren merkezler de vardır (15,16).

Bir karaciğer cerrahisi merkezi olarak ister nonsirotik isterse kompanse olmuş sirotik olsun, eğer bir kontrendikasyon yoksa, hemen tüm HK'li hastalarda rutin olarak hem palyatif amaçla hem de ameliyat öncesinde adjuvan olarak AKEM uyguluyoruz. Bu yazı, kliniğimizde HK için yapılan karaciğer nakli öncesinde AKEM yapılmış sirotik hastaların ameliyat sonrası nüks açısından analizini sunmayı amaçlamaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Paul Brousse Hastanesi Karaciğer Cerrahisi ve Nakli Merkezi'nde Mayıs 1984-Ocak 1996 arasında 735 HK'lı hasta AKEM ile tedavi edildi. Bu çalışma HK için karaciğer nakli öncesinde AKEM yapılan 65 sirotik hastanın analizinden oluşmaktadır.

HK tanısı, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), Lipiodol'lü BT, manyetik rezonans görüntüleme tekniği (MR), ve/veya yükselmiş serum AFP seviyeleri ile

konuldu. Bunlar yetmediğinde ince iğne biopsisi yapıldı.

AKEM, femoral arterden kateterle girilip T. çölyakus ile A. mezenterika superior anjigrafisiyle karaciğerin arteriyel anatomisi ortaya konduktan sonra, tümörü besleyen taraftaki hepatik artere selektif veya nonselektif olarak iyotlu yağ bileşiği (Lipiodol, Ultra Fluid, Guerbet Laboratuvarları, Aulnay Sous Bois, Fransa) ve Doxorubicin karışımı enjekte edilerek yapıldı. Ayrıca, bu enjeksiyondan sonra, ağır sirozu veya portal trombozu olmayan hastalarda arteriyel akım durana kadar spongel parçacıkları veya tozu enjekte edildi (3). Bu işlemde bir ay sonra yapılan kontrolde eğer tümör çapı ve AFP'de bir azalma varsa aynı tedaviye devam edildi, yanıt yoksa, hastaların durumuna göre başka tedavi yöntemlerine geçildi.

AKEM'e yanıt vermeyen ve tümör kitlesi kısmi rezeksiyonla çıkarılamayacak biçimde yerleşen hastalarla tümör yerleşimi kısmi rezeksiyona elverse de karaciğer rezervi bir rezeksiyonu kaldıramayacak kadar az olan hastalar karaciğer nakli için aday olarak kabul edildiler.

Siroz ağırlık derecesi, Child-Pugh skalasının Paul Brousse Hastanesi'nce modifiye edilmiş şekline göre hesaplanıp hastalar A, B, C olarak sınıflandı (17).

Karaciğer nakli ortotopik olarak yapıldı. AKEM sonrası arterit gelişen ve buna bağlı olarak hepatik arterlerinde stenoz veya akım problemi olan hastalarda eğer T. çöliakus proksimaline doğru anastomozu uygun arter segmenti yoksa verici iliyak arterleri arter rekonstrüksiyonu için kullanıldı. Bütün hastalara Cyclosporine, Azathioprine ve Prednisolone'dan oluşan kliniğimizin standart immünosupresyon protokolü uygulandı. Hepatit B olan hastalara rutin olarak postoperatif koruyucu poliklonal anti-Hepatit B serumu intravenöz perfüzyon ile verildi.

Çıkarılan karaciğerler formaldehit içinde tesbit edildiler. Tümör dokusu 5 mm kesitler halinde hazırlandı ve standart histopatolojik hazırlıktan sonra hematoksilen-eozin ile boyandı. Ayrıca özel olarak retiküler ağı boyamak için Gordon Sweet boyası kullanıldı. Bu boyama tekniği özellikle tam nekroz gelişmiş olan tümörlerin tanısı için gerekli idi. Tümör sınıflandırması Nakashima-Okuda sınıflandırmasına göre yapıldı (18).

Tedavisi bitip de klinikten gönderilen hastalar 3-6 ay aralıklarla BT, USG ve serum AFP düzeyleri ile takip edildiler. Radyolojik olarak ortaya konulan ilk objektif nüks belirtisinin çıktığı tarih nüks noktası olarak kaydedildi. Nüks yoksa son kontrol tarihi son gözlem noktası olarak kabul edildi. Çalışmanın amacı nüks için prediktif risk faktörlerini belirlemek olduğundan, nüks belirti olmadan öldüğü saptanan hastaların ölüm tarihi henüz gözlem noktası olarak belirlenmekle birlikte bu hastalar tamamlanmamış (censored) gözlem olarak kabul edildiler.

Veriler, medyan (minimum-maksimum) şeklinde sunuldu. Kümülatif yaşam süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı, gruplar arası yaşam oranı karşılaştırmaları logrank testi ile yapıldı.

Nüks için prediktif risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon (Cox Proportional Hazards) ile geriye dönük adım-lama (backward stepwise) tekniğine göre en iyi model araştırılarak ortaya kondu (19,20). Sonuçlar bir de ileri adım-lama (forward stepwise) tekniği kullanılarak gözden geçirildi. Bu analize katılan değişkenler şunlardır: AKEM küre sayısı, tümör nekrozu, bilobar tümör dağılımı, satellit varlığı, tümörün ekspansif veya diffüz büyüme özelliği, kapsülün tam veya kısmi oluşu veya hiç olmayışı, mikroskopik venöz yayılım varlığı, kapsül dışına invazyon oluşu, tümör çapı, tümör nodül sayısı, komşu dokulara yayılım durumu, sirozun Child A veya B, C oluşu, portal tromboz varlığı. İki olasılık olan durumlarda "0, 1" kodları, daha çok olasılık olan durumlarda "1, 2, 3" şeklinde kodlar kullanıldı. İstatistik analiz için Statistica Release 4.0 (Stat Soft inc. 1991-94) yazılımı kullanıldı.

SONUÇLAR

Hastaların ameliyat öncesi genel özellikleri ile siroz ve tümör özellikleri Tablo 1'de sunuldu.

Bu seçilmiş grupta ameliyat mortalitesi (ilk 60 gün) bir hastada kaydedildi (%1.5), bu hastanın otopsisinde nüks olmadığından, nüks faktörleri analizinde hesap dışı bırakıldı. Çalışmanın amacı kanser nüksü oranını saptamak ve nüks için prediktif risk faktörlerini belirlemek olduğundan morbidite sunulmamacak ve tartışılmayacaktır.

Ameliyat gününden itibaren hastaların takip süresi 24.4 (2-116) ay idi. Bu süre içinde toplam 21 (%33) hastada nüks ortaya çıktı. İlk saptanan nüks bölgeleri Tablo 2'de

gösterildi. Nüks zamanı 16 (1-71) ay idi. Kümülatif nüksüz yaşam oranları 1., 3. ve 5. yıllar için %85, %73 and %64 olarak bulundu (Şekil 1).

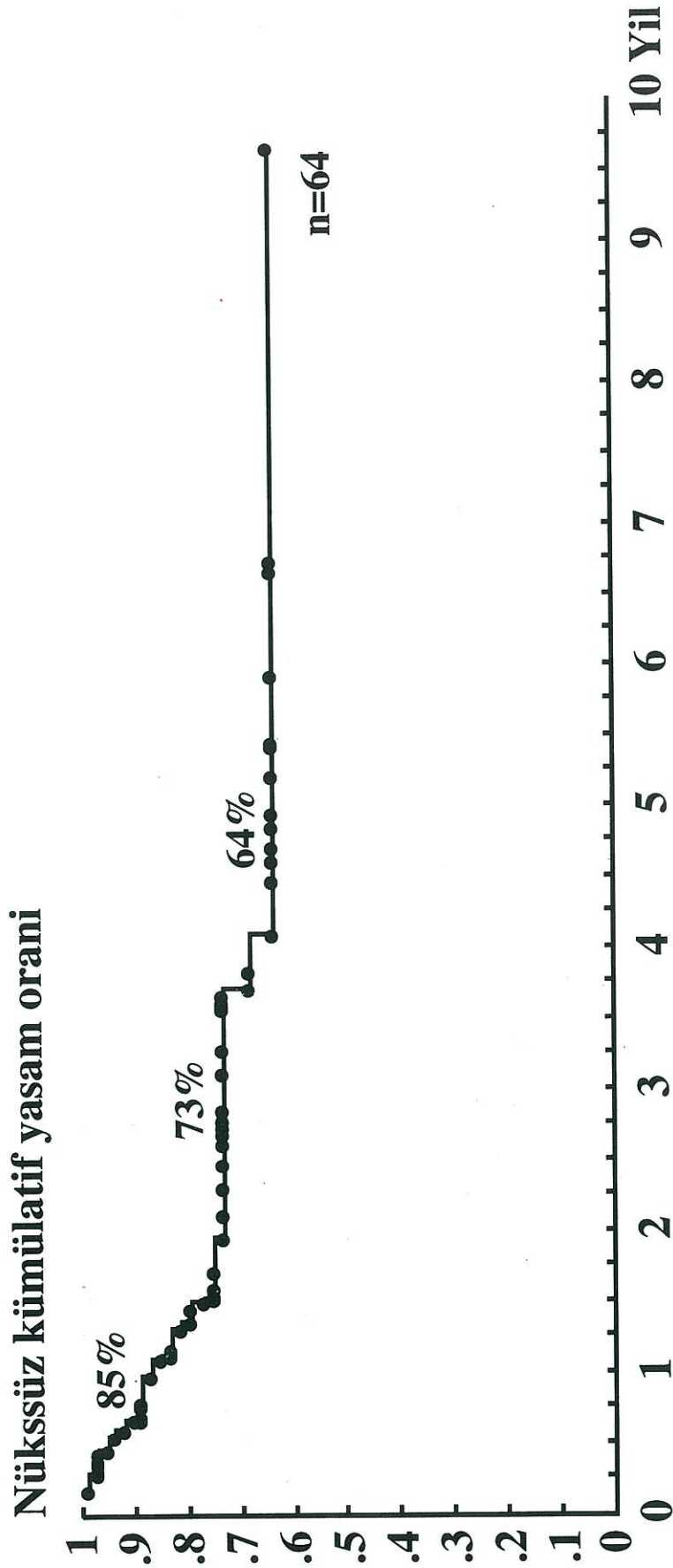
Tablo 1. HASTALARIN AMELİYAT ÖNCESİ ÖZELLİKLERİ

Hasta sayısı	65
Yaş	59 (36-72)
Cins (E/K)	59/5
Siroz:	
Posthepatitik	49 (%75)
Alkolik	12 (%19)
Diğer	4 (%6)
Child (Paul Brousse)	
A	43 (%66)
B	14 (%22)
C	8 (%12)
Tümör çapı (mm)	
≤ 30 mm	40 (%61)
30-50 mm	16 (%25)
> 50 mm	9 (%14)
Nodül sayısı	
1 nodül	25 (%39)
2 nodül	18 (%28)
3 nodül	8 (%12)
> 3 nodül	14 (%21)
AKEM sayısı	2 (1-9)
AKEM-Cerrahi süresi (ay)	7 (0.1-34)

Tablo 3'de çeşitli mikroskopik ve makroskopik tümör özelliklerine göre gruplandırılan hastaların 1, 2 ve 3 yıllık nüksüz yaşam oranları ve tek değişkenli analiz sonuçları sunulmuştur. Burada, doğrudan AKEM'in etkisi olan tam tümör nekrozunun nakil sonrası yaşam oranını çok belirgin olarak etkilediği dikkati çekmektedir. Bunun dışında, portal tromboz varlığı, satellit varlığı, kapsülün tam olmaması, mikroskopik venöz yayılım varlığı, tümörün komşu dokulara yayılmış olması, nodül sayısının çok oluşu, tümör çapının büyük oluşu, kapsülün tümör ile invazyonu, tümörün bilobar dağılımlı olması durumlarında da nüksüz yaşam oranlarının anlamlı olarak azaldığı görülmektedir.

Tablo 2. NÜKS YERLERİ DAĞILIMI (TOPLAM HASTA SAYISI:64, NÜKS EDEN HASTA SAYISI:21)

Takip (ay)	24.4 (2-116)
Cerrahi-Nüks Süresi(ay)	16 (1-71)
NÜKS:	
Hepatik	3 (%5)
Ekstrahepatik	10 (%16)
Hep. + Ekstrhep.	8 (%12)
TOPLAM	21(%33)



Şekil 1: Karaciğer nakli öncesi AKEM yapılan 64 sirotik olgunun nüksüz kümülatif yaşam eğrisi

Tablo 3. ÇEŞİTLİ ÖZELLİKLERİNE GÖRE GRUPLANAN HASTALARIN YAŞAM ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI (TOPLAM: 64 OLGU)

	Kod	n	1 yıl	3 yıl	5 yıl	P*
Tümör çapı						
≤ 30	1	39	%91	%76	%54	0.09
> 30, ≤50	2	16	%77	%77	%60	
> 50	3	9	%53	%40	%40	
Nodül sayısı						
≤ 3	1	43	%92	%79	%66	0.01
> 3, ≤5	2	9	%73	%37	%37	
> 5	3	12	%58	%49	%33	
Bilobar dağılım						
Hayır	0	46	%90	%78	%60	0.008
Evet	1	18	%64	%40	%40	
Çevreye yayılım						
Hayır	0	60	%85	%71	%60	0.0025
Evet	1	4	%50	%25	0	
Tümör tipi						
Ekspansif	0	57	%90	%76	%60	0.0002
Diffüz/infilt	1	7	%29	0	0	
Portal tromboz (makr)						
Yok	0	52	%89	%78	%64	0.0005
Var	1	12	%58	%33	%22	
Veröz yayılım (mikr)						
Yok	0	43	%90	%76	%60	0.0009
Var	1	21	%69	%51	%42	
Kapsül varlığı						
Tam	0	40	%97	%85	%70	0.00002
Kısmi, yok	1	24	%61	%42	%32	
Satellit						
Yok	0	31	%96	%82	%57	0.01
Var	1	33	%71	%55	%49	
Nekroz						
Tam	0	15	%100	%100	%100	<0.01
Kısmi, yok	1	49	% 80	% 64	% 49	

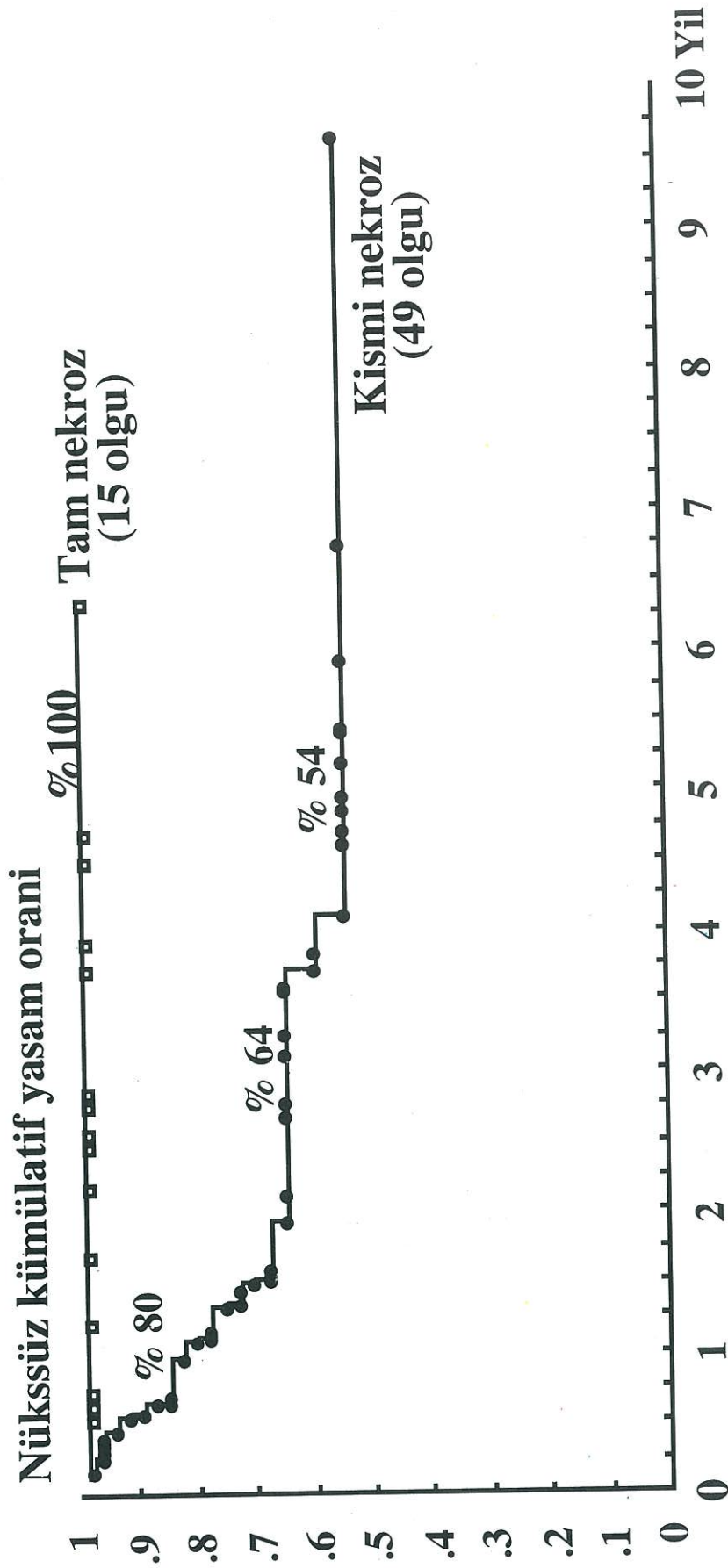
* Logrank

Şekil 2'de doğrudan AKEM'e bağlı olarak tam tümör nekrozu görülen grubun, kısmi nekroz görülen diğer olgularla karşılaştırmalı kümülatif nüksüz yaşam eğrisi sunulmuştur. Tam nekroz grubunda olup da ölen iki hastanın birisi ağır kronik rejeksiyon için retransplantasyon yapıldıktan sonra öldü (11. ay), diğeri ise özofagus kanserinden öldü (9. ay), her iki hastada da otopside HK nüksü belirtisi yoktu. Kısmi nekroz grubunda 9 hasta nüksüz olarak çeşitli tarihlerde başka nedenlerden öldüler. Bu yazının konusu sadece kanser nüksü değerlendirmesi olduğundan nüksüz ölen hastaların ölüm nedenleri tartışılmayacaktır. Tablo 3'deki tek değişkenli analiz ile nüksüz yaşam süresi açısından anlamlı oldukları saptanan tümör özelliklerinin birbirlerini etkileme olasılığı ve birbirlerine doğrudan veya dolaylı olarak bağlı olma olasılığı yüksek olduğundan, tüm bu değişkenle-

rin hepsi aynı anda olmak üzere çok değişkenli lojistik regresyon (Cox modeli) yöntemi ile beraberce değerlendirildiler (19,20). Sonuçlar Tablo 4'de sunulmuştur.

Tabloda görüldüğü gibi; kapsülün tam değil de kısmi oluşu veya olmayışı, tümörün ekspansif değil de diffüz veya infiltratif biçimde gelişmesi ve son olarak tümörün komşu dokulara sıçramış olması olmak üzere üç bağımsız faktörden oluşan model bu seri için en anlamlı nüks öngörüsü sağlayabilecek model olarak bulundu.

Bu sonuca göre, tümörün diffüz veya infiltratif oluşu nüks olasılığını ekspansif olan tümör tipine göre %725 kez, kapsülün kısmi oluşu nüks olasılığını kapsülün tam oluşuna göre %482 kez, tümörün komşu dokulara (omentum, vena kava duvarı, diafram) sıçramış olması nüks olasılığını sıçramamış olmasına göre %328 kat arttırmaktadır.



Şekil 2: AKEM sonrası tam tümör nekrozu olan ve kısmi tümör nekrozu olan grupların ameliyat

Tablo 4. ÇOK DEĞİŞKENLİ LOJİSTİK REGRESYON (COX PROPORTIONAL HAZARD) ANALİZİNE GÖRE NÜKS TAHMİNİ İÇİN EN ANLAMLILIK RİSK FAKTÖRLERİ MODELİ (BAĞIMLI DEĞİŞKEN: NÜKS ORTAYA ÇIKIŞ ZAMANI)

	Beta Katsayısı	Standart hata	Güven aralığı	t değeri	Eksp. beta
Diffüz-infiltr büyüme (Expansif:0, Diff-Infil:1)	1.98	.591	0.82-3.14	3.35	7.25
Kapsül varlığı (Var:0, Kısmi veya yok:1)	1.57	.538	0.52-2.62	2.92	4.82
Komşu dokulara yayılım (Yayılım yok:0, var:1)	1.19	.592	0.03-2.4	2.00	3.28

Ki kare:29.34, Serbestlik katsayısı:3, $p < 0.00001$ (model), Eksp.: Eksponansiyel

TARTIŞMA

Son on yıllarda HK'nin etyolojisi, gidişi, tanı yöntemleri ve tedavisi konusunda elde edilen önemli bilgi birikimi ve gelişmeler dolayısıyla bu hastalığın tedavisi gittikçe değişmekte ve böylece gidişinde yavaş da olsa belirgin düzelmeler olmaktadır (21).

HK için kür sağlama potansiyeli olan yöntemlerden biri olan rezeksiyon, ya tümörün kötü yerleşimi yüzünden veya siroz varlığı yüzünden her zaman uygulanma olanağı bulamamakta ayrıca uygulanabilse bile potansiyel olarak "tümör üretici" parankimi yerinde bırakmakla mükemmel bir tedavi olmaktan uzaklaşmaktadır (22,23,24,25,26).

Kür sağlama olasılığı olan diğer yöntem ise karaciğer naklidir. HK için karaciğer nakli sonuçları ilk başlarda yüksek ameliyat sonrası nüks nedeniyle yüz güldürücü değildi (27,28,29).

Ancak son yıllarda henüz tam standardize edilememiş ölçütlere göre seçilen erken evrelerdeki hastalarda karaciğer nakli ile iyi sonuçlar alındığı gösterilmiştir (27,28,29, 30,31,32,33).

Teknik açıdan ilk olarak Goldstein ve ark.'ları (34) tarafından tanımlanan tümör tedavisinde katetere arter embolizasyonu, bir HK tedavi olarak Uzak Doğu'da 1980'li yılların başından beri kemoterapötik enjeksiyonu ile beraber kullanılmaya başlanmıştır (1), daha sonra batılı ülkelere de yayılmıştır (2,3,4,7). Bir "öğrenme" periyodundan sonra, AKEM'in ileri sirozu olan veya portal trombozu olan hastalarda normal parankim nekrozuna yolaçabildiği ve buna bağlı olarak karaciğer rezervini azaltabileceği anlaşıldı, bu yüzden de bu tip hastalarda spongel kullanılmadan sadece kemoterapötik - lipodol karışımından oluşan AKEM uygulama-

masına geçilmesi önerildi (2,3). Çeşitli merkezlerden bildirilen çok değişik sonuçlar bu tedavi üzerinde birçok tartışmaya yol açmıştır (4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14). Son zamanlarda yapılan çok merkezli kontrollü-randomize bir çalışmada, AKEM yapılan hastalarda siroz ağırlaşması nedeniyle yaşam süresinin kontrol grubuna göre kıaldığının tespit edilmesi üzerine AKEM'in sirotik hastalarda tamamen terkedilmesi gerektiği ileri sürülmüştür (7). Bunun dışında, ameliyat öncesi AKEM serilerini yayınlayan bazı yazarlar, yan etkileri dolayısı ile AKEM'in rezeksiyon planlanan hastalarda yapılmamasını önermişlerdir (8,9,10,11,12,13,14). Tüm bu karşıt yayınlara karşın yine son zamanlarda, bazı yayınlarda AKEM'in cerrahi tedavi yapılamayan hastalarda en etkili yaşam uzatıcı tedavi olduğunu hatta bazı hastalarda rezeksiyon ve transplantasyonla bile karşılaştırılabilir sonuçlar verdiğini bildirmektedir (15,16). Genellikle ortak olan tartışma noktaları, sirozun evresi ve tümörün evresidir. Bize göre, sorun hasta seçimi ölçütlerinde ve AKEM'in uygulanış tekniğinin belki farklı oluşunda odaklanıyor gibi görünmektedir. Biz her evredeki siroza bu tedaviyi uyguluyoruz. Ama ileri sirozlarda ve portal tromboz varlığında spongel ile embolizasyon yapmıyoruz, ayrıca, tüm hepatik artere değil sadece tümör besleyici arter dalına enjeksiyon yaparak supraselektif embolizasyon yapmaya çalışıyoruz.

Nakil sırasında arter anastomozu problemi çıkaracağı düşüncesiyle, karaciğer nakli öncesi AKEM pek uygulanmamaktadır ve bilgilerimize göre literatürde henüz karaciğer naklinden önce AKEM yapılmış bir seri yayınlanmamıştır. Biz kliniğimizde HK'li hastalara multimodal tedavi yöntemleri uygulamaktayız ve AKEM bu multimodal teda-

vinin en önemli parçalarındandır. Tedavi stratejimizi hastaların değişen özelliklerine göre değiştirmekteyiz. Bu serimizde ameliyat sonrası arteryel problemlerin oranı AKEM'siz hastalara göre daha fazla değildi. AKEM'in metastaz çıkışını hızlandırdığı savına gelince, bunu yanıtlayabilmek için AKEM'siz karaciğer nakli serisi ile karşılaştırma yapmak gerekmektedir, bu çalışma halen kliniğimizde devam etmektedir.

Tam tümör nekrozu hemen hemen bütün AKEM serilerinde bildirilmiştir, hatta, tam nekroz elde edilen hastalarda rezeksiyondan sonra diğer hastalardan daha iyi bir yaşam oranı gözlemlendiği de bildirilmiştir (12). Ama, karaciğer nakli için aynı çalışma yapılmamıştır. Serimizde görüldüğü gibi, önemli bir grup hastada AKEM ile tam tümör nekrozu elde edilebilmektedir. Bizim verilerimiz "tam nekroze olabilir" tümörler için gerekli özellikleri öngörmeye yarayan ölçütleri belirlemeye henüz yeterli değildir, ama bazı özellikler, örneğin, tümörün ekspansif büyüme özelliği, tümör çapının 3 cm'den küçük olması, nodül sayısının en çok 1-2 olması ve kapsülün dışına invazyon olmaması gibi özellikler tam nekroz ile bir korelasyon göstermektedir. Hemen hemen aynı bulgular daha önce başka yazarlarca da bildirilmiştir (1,2,12). Bizim serimizde AKEM ile tam nekroz elde edilmiş hastaların en ilginç özelliği ise bu hastalarda ameliyat sonrası nüks oranının sıfır olması idi. Bu sonuç, tam nekroz görülen hastaların erken evre hastalar olduğunu ima edebilir, ama bu grupta iki hastada makroskopik tümöral portal tromboz olduğunu belirtmek gerekiyor. Bu bulgu, bizim karaciğer nakli deneyimimizden elde ettiğimiz "tümöral portal tromboz varlığı ve 30 mm den büyük nodüller karaciğer nakli için kontrendikasyondur" sonucu ile çelişmektedir (28). Bu bulgular, yani bazı vakalarda tümöral portal tromboz olmasına rağmen ve bir vakada 30, birinde 70 mm çapında nodül olmasına rağmen tam nekroz grubunda ameliyat sonrası nüksün sıfır oluşu bazı hastalarda tek başına AKEM ile HK kürü sağlanabileceğini gösteriyor olabilir. Eğer bu doğru ise, tam nekroz sağlanan hastalarda karaciğer naklinin gerekli olup olmadığı haklı olarak sorulabilir ve bu soru daha ileri çalışmalarla yanıtlanmalıdır. Fakat bizce şu an için tümörün tamamen nekroze olduğunu ortaya koyacak kesin radyolojik ve/veya biyokimyasal parametreler elde bulunmadıkça bu hastaların planlanmış cerrahi tedaviye alınmaması düşünülemez.

Bu serimizin analizi AKEM'in karaciğer nakli öncesinde sorunsuz kullanılabildiğini göstermektedir. Henüz kontrol grubu karşılaştırması yapılmadığından son sözü söylemek için erken ise de AKEM'in karaciğer nakli öncesinde kullanılmasının bir sakıncası olmadığı izlenimini taşıyoruz. Serimiz ayrıca, tam nekroz elde edilen grupta ameliyat sonrası nüksün sıfır olması gibi sonuçları dolayısıyla, seçici olmak ve selektif teknikler kullanarak sirozu ağırlaştırmaktan kaçınmak şartı ile palyatif amaçlı AKEM tedavisini de desteklemektedir. Bilindiği gibi, yayınlarda %80-90 arasında değişmek üzere HK'li hastaların büyük çoğunluğuna ne rezeksiyon ne de nakil uygulanabilmektedir (21). Bu nedenle AKEM gibi yeni geliştirilen tedavi yöntemlerinin etkilerinin dikkatlice araştırılıp uygulamaya konması, çok ağır prognoz ile ünlenmiş olan HK'de daha uzun ve daha kaliteli bir yaşam süresi elde edebilmek için gereklidir.

Altta yatan sirozu tartışma dışı tutarsak, tam nekrozu olan grupta aynı nüksüz yaşam oranlarının nakil yapılmadan sadece AKEM ile elde edilip edilemeyeceği konusunun ise ileri çalışmalarla aydınlatılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Okamura J, Horikawa S, Fujiyama T, Monden M, Kambayashi J, Sikujara O, Sakurai M, Kurada C, Nakamura H, Kosaki G: An appraisal of transcatheter arterial embolization combined with transcatheter arterial infusion of chemotherapeutic agent for hepatic malignancies. *World J Surg* 1982, 6:353-357.
2. Verter D, Wenger JJ, Bergier JM, Doffoel M, Bockel R: 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.
3. Bismuth H, Morino M, Sherlock D, Castaing D, Miglietta C, Cauquil P, Roche A: Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization. *Am J Surg* 1992, 163:387-394.
4. Mondazzi L, Bottelli R, Brambilla G, Rampoldi A, Rezakovic I, Zavaglia C, Alberti A, Ideo G: Transarterial oily chemo-embolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: A multivariate analysis of prognostic factors. *Hepatology* 1994, 19:1115-1123.
5. Shijo H, Okazaki M, Higashihara H, Koganemaru F, Okamura M: Hepatocellular carcinoma: A multivariate analysis of prognostic features in patients treated with hepatic arterial embolization. *Am J Gastroenterol* 1992, 87:1154-1159.

6. Hatanaka Y, Yamashita Y, Takahashi M, Koga Y, Saito R, Nakashima K, Urata J, Miyao M: Unresectable hepatocellular carcinoma: Analysis of prognostic factors in trans-catheter management. *Radiology* 1995, 195:747-752.
7. Groupe d'étude et de traitement du carcinome hépatocellulaire: A comparison of lipiodol chemoembolisation and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995, 332:1256-1261.
8. Nagasue N, Galizia G, Kohno H, Chang YC, Hayashi T, Yamanoi A, Nakamura T, Yukaya H: Adverse effects of preoperative hepatic artery chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma: A retrospective comparison of 138 liver resections. *Surgery* 1989, 106:81-86.
9. Hwang TL, Chen MF, Lee TY, Chen TJ, Lin DY, Liaw YF: Resection of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial embolization. *Arch Surg* 1987, 122:756-759.
10. Hashimoto T, Nakamura H, Hori S, Tomoda K, Nakanishi K, Murakami T, Kozuka T, Monden M, Gotoh M, Kuroda C, Wakasa K, Sakurai M: Hepatocellular carcinoma: Efficacy of transcatheter oily chemo-embolization in relation to macroscopic and microscopic patterns of tumor growth among 100 patients with partial hepatectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1995, 18:82-86.
11. Wu CC, Ho YZ, Lin HO W, Wu TC, Liu TJ, P'eng FK: Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: A reappraisal. *Br J Surg* 1995, 82:122-126.
12. Adachi E, Matsumata T, Nishizaki T, Hashimoto H, Tsuneyoshi M, Sugimachi K: Effects of preoperative transcatheter hepatic artery chemoembolization for hepatocellular carcinoma. The relationship between post-operative course and tumor necrosis. *Cancer* 1995, 72:3593-3598.
13. Takayasu K, Wakao F, Moriyama N, Muramatsu Y, Yamazaki S, Kosuge T, Takayama T, Okada S, Okazaka N, Makuuchi M: Postresection recurrence of hepatocellular carcinoma treated by arterial embolization: Analysis of prognostic factors. *Hepatology* 1992, 16:906-911.
14. Liou TC, Shih SC, Kao CR, Chou SY, Lin SC, Wang HY: Pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma associated with transcatheter chemoembolization. *J Hepatol* 1995, 23:563-568.
15. Bronowicki JP, Boudjema K, Chone L, Nisand G, Bazin C, Pflumio F, Uhl G, Wenger JJ, Jaeck D, Boissel P, Bigard MA, Gucher P, Vetter D, Doffoel M: Comparison of resection, liver transplantation, and transcatheter oily chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1996, 24: 293-300.
16. Yoshimi F, Nagao T, Inoue S, Kawano N, Moto T, Gunji T, Ohnishi S, Imawari M: Comparison of hepatectomy and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: Necessity for prospective randomized trial. *Hepatology* 1992, 16: 702-706.
17. Bismuth H, Adam R, Mathur S: Options for elective treatment for elective portal hypertension in cirrhotic patients in transplantation era. *Am J Surg* 1990, 160:105-110.
18. Nakashima T, Okuda K, Kojiro M, Jimi A, Yamaguchi R, Sakamoto K, Ikari T: Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan: 232 consecutive cases autopsied in ten years. *Cancer* 1983, 51:863-877.
19. Cox DR: Regression models and life tables. *J Statist Soc B* 1972, 34:187-220.
20. Christensen E: Multivariate survival analysis using Cox's regression model. *Hepatology* 1987, 7:1346-146.
21. Farmer DG, Rososve MH, Shaked A, Busuttill RW: Current treatment modalities of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1994, 219:236-347.
22. Bismuth H, Houssin D, Ornowski J, Meriggi F: Liver resections in cirrhotic patients: A western experience. *World J Surg* 1986, 10:311-317.
23. Yoshida Y, Kanematsu T, Matsumata T, Takenaka K, Sugimachi K: Surgical margin and recurrence after resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *An Surg* 1989, 209:297-301.
24. Balsells J, Charco R, Lazaro L, Murio E, Vargas V, Allende E, Margarit C: Resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 1996, 83:758-761.
25. Nagasue N, Uchida M, Makino Y, Takemoto Y, Yamanoi A, Hayashi T, Chang YC, Kohno H, Nakamura T, Yukaya H: Incidence and factors associated with intrahepatic recurrence following resection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1993, 105:488-494.
26. Wauthey JN, Klimstra D, Franceschi D, Tao Y, Fortnes J, Blumgart L, Brennan M: Factors affecting long term outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1995, 169:28-35.
27. Iwatsuki S, Gordon R, Shaw BW, Starzl TE: Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg* 1985, 202:401-407.
28. Bismuth H, Chiche L, Adama R, Castaing D: Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993, 218:245-251.
29. Calne R, Yamanoi A, Oura S, Kawamura M: Liver transplantation for hepatocarcinoma. *Surgery Today* 1993, 23:1-3.
30. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, MoMntalto F, Ammtuna M, Morabito A, Gennari L: Liver transplantation for the treatment of small

- hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996, 334:693-699.
31. Tan KC, Rela M, Ryder SD, Rizzi PM, Karani J, Portmann B, Heaton ND, Howard ER, Williams R: Experience of orthotopic liver transplantation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma of less than 8 cm in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 1995, 82:253-256.
 32. McPeake JR, O'Grady JG, Zaman S, Portmann B, Wight DGD, Tan KC, Calne RY, Williams R: Liver transplantation for primary hepatocellular carcinoma: Tumor size and number determine outcome. *J Hepatol* 1993, 18:226-234.
 33. Haug CE, Jenkins RL, Rohrer RJ, Auchincloss H, Delmonico FL, Freeman RB, Lewis WD, Cosimi AB: Liver transplantation for primary hepatic cancer. *Transplantation* 1992, 53:376-382.
 34. Goldstein HM, Wallace S, Abdersen SH, Bree RL, Giantarco C: Transarterial occlusion of abdominal tumors. *Radiology* 1976, 120: 539-546.

YAZIŞMA ADRESİ:
Dr.Edip AKPINAR
Hopital Paul Brousse
Centre Hepato Biliare
12, Av.P.V.Couturier
94804-Villejuif-Paris/FRANSA